



IGNORANTIA NOCET

Mibrex<sup>®</sup> (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennej

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

Warszawa, 19.03.2025 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

19 marca 2025 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.4.2025.2.PZ z dnia 28 lutego 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 listopada 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy</li> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola jakości</li> <li>• Kontrola merytoryczna</li> <li>• Problem zdrowotny</li> <li>• Wytyczne kliniczne</li> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej</li> <li>• Aktualna praktyka kliniczna w Polsce</li> <li>• Wybór komparatorów</li> <li>• Efekty zdrowotne</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych</li> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej</li> <li>• Opis interwencji</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej</li> <li>• Opis interwencji i komparatora</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych</li> <li>• Bibliografia</li> <li>• Streszczenie</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola merytoryczna</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>15</b>
3.1. Populacja docelowa .....	15
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	16
3.2.1. Choroba wieńcowa.....	16
3.2.2. Choroba tętnic obwodowych .....	19
3.3. Etiologia i patogenezę .....	23
3.3.1. Choroba wieńcowa.....	23
3.3.2. Choroba tętnic obwodowych .....	25
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby .....	26
3.4.1. Choroba wieńcowa.....	26
3.4.2. Choroba tętnic obwodowych .....	27
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	29
3.5.1. Choroba wieńcowa.....	29
3.5.2. Choroba tętnic obwodowych .....	30
3.6. Epidemiologia .....	33

---

---

3.6.1. Choroba wieńcowa.....	33
3.6.2. Choroba tętnic obwodowych .....	34
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	35
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	35
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i sposób finansowania zalecanych opcji terapeutycznych .....	49
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	54
3.8.1. Obciążenie chorobą .....	54
3.8.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	56
<b>4. Interwencja – rywaroksaban w dawce 2,5 mg .....</b>	<b>58</b>
4.1. Rekomendacje finansowe .....	62
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	62
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT .....	68
<b>5. Komparator .....</b>	<b>69</b>
5.1. Opis komparatora – kwas acetylosalicylowy.....	71
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>73</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>78</b>
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	79
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	82
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>83</b>
8.1. Wytyczne kliniczne – zalecane schematy postępowania .....	83

---

---

8.2. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów.....	91
<b>9. Spis tabel .....</b>	<b>94</b>
<b>10. Spis rysunków .....</b>	<b>95</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>96</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6-minute walking test</i> – test 6-minutowego marszu
ABCD2	ang. <i>age, blood pressure, clinical features, duration of TIA, and presence of diabetes</i> – wiek, ciśnienie tętnicze, objawy kliniczne, czas trwania objawów, cukrzyca
ABPI	ang. <i>ankle-brachial index</i> – wskaźnik kostka-ramię; stosunek skurczowego ciśnienia krwi w kostce do skurczowego ciśnienia krwi w ramieniu
ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
ACCP	ang. <i>American College of Clinical Pharmacy</i> – Amerykańskie Towarzystwo Farmacji Klinicznej
ACE	ang. <i>angiotensin-converting enzyme</i> – enzym konwertujący angiotensynę
ACR	ang. <i>American College of Radiology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne
ADP	ang. <i>adenosine diphosphate</i> – difosforan adenozyńny
AF	ang. <i>atrial fibrillation</i> – migotanie przedsionków
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APT	ang. <i>antiplatelet therapy</i> – terapia przeciwplateletowa
APTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> – blokery receptora angiotensyny
ASA	ang. <i>acetylsalicylic acid</i> – kwas acetylosalicylowy
ASCVD	ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> – choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą
ASPC	ang. <i>American Society for Preventive Cardiology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologii Prewencyjnej
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
bid	łac. <i>bis in die</i> – dwa razy dziennie
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BMS	ang. <i>bare metal stent</i> – stent konwencjonalny
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CABG	ang. <i>coronary artery bypass grafting</i> – pomostowanie tętnic wieńcowych
CAC	ang. <i>Coronary Artery Calcium</i> – pomiar wapnia w tętnicy wieńcowej
CAD	ang. <i>coronary artery disease</i> – choroba wieńcowa
CAD-RADS	ang. <i>Coronary Artery Disease Reporting and Data System</i> – system zgłaszania i danych dot. choroby wieńcowej
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCS	ang. <i>chronic coronary syndrome</i> – przewlekły zespół wieńcowy

Skrót	Rozwinięcie
CFA	ang. <i>common femoral artery</i> – tętnica udowa wspólna
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	ang. <i>Congestive heart failure/left ventricular dysfunction, Hypertension Age &gt;75, Diabetes, Stroke/transient ischemic attack/thromboembolism, Vascular disease, Age 65-74, Sex category</i> – zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 r.ż., cukrzyca, udar mózgu/zakrzepica/przemijający atak niedokrwieny, choroba naczyniowa, wiek 65-74 r.ż., kategoria płci (płeć żeńska)
CHADS <sub>2</sub>	ang. <i>Congestive heart failure, Hypertension, Age &gt;75, Diabetes, prior Stroke/transient ischemic attack</i> – zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 r.ż., cukrzyca, udar mózgu/ przemijający atak niedokrwieny
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIA	ang. <i>common iliac artery</i> – tętnica biodrowa wspólna
cTn	ang. <i>cardiac troponin</i> – troponina sercowa
DAPT	ang. <i>dual antiplatelet therapy</i> – podwójna terapia przeciwplateletowa
DCP	ang. <i>decentralized procedure</i> – procedura zdecentralizowana
DES	ang. <i>drug eluting stent</i> – stent uwalniający lek
DOAC	ang. <i>direct oral anticoagulant</i> – bezpośredni doustny lek przeciwzakrzepowy
DUS	ang. <i>duplex ultrasonography</i> – badanie ultrasonografii dupleksowej
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EIA	ang. <i>external iliac artery</i> – tętnica biodrowa zewnętrzna
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
EUS	ang. <i>endoscopic ultrasonography</i> – ultrasonografia endoskopowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HbA1c	hemoglobina glikowana
HBR	ang. <i>high bleeding risk</i> – wysokie ryzyko krwawienia
HDL-C	ang. <i>High-Density Lipoprotein Cholesterol</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości
HF	ang. <i>heart failure</i> – niewydolność serca
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>international normalised ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
KLO	klopidogrel
LDL-C	ang. <i>low density lipoproteins</i> – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe
MI	ang. <i>myocardial infarction</i> – zawał mięśnia sercowego

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NASCI	ang. <i>North American Society for Cardiovascular Imaging</i> – północnoamerykańskie towarzystwo obrazowania kardiologicznego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system ochrony zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NIHSS	ang. <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> – Skala Udarów Narodowego Instytutu Zdrowia
NLA	ang. <i>National Lipid Association</i> – Krajowe Stowarzyszenie Lipidowe
NOAC	ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i> – doustny antykoagulant niebędący antagonistą witaminy K
OAC	ang. <i>oral anticoagulants</i> – doustne leki przeciwzakrzepowe
PAD	ang. <i>peripheral artery disease</i> – choroba tętnic obwodowych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCI	ang. <i>percutaneous coronary intervention</i> – przezskórna interwencja wieńcowa
PCNA	ang. <i>Preventive Cardiovascular Nurses Association</i> – stowarzyszenie pielęgniarek profilaktyki kardiologicznej
PCSK9	ang. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin 9</i> – proproteinowa konwertaza subtylizyny/keksyny 9
P-gp	glikoproteiny
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPCI	ang. <i>primary percutaneous coronary intervention</i> – pierwotna przezskórna interwencja wieńcowa
PT	czas protrombinowy
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PY	pacjento-lata
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RYW	rywaroksaban
SAPT	ang. <i>single antiplatelet therapy</i> – pojedyncza terapia przeciwplateletowa
SCCT	ang. <i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i> – towarzystwo tomografii komputerowej sercowo-naczyniowej
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Sieć Wytycznych Międzyuczelnianych
SIHD	ang. <i>stable ischemic heart disease</i> – stabilna choroba niedokrwienna serca
SIS	ang. <i>Segment Involment Score</i> – wskaźnik zajęcia segmentu
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkockie konsorcjum ds. leków
STEMI	ang. <i>ST-elevation myocardial infarction</i> - zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST
TASC	ang. <i>Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document</i> – transatlantycki konsensus międzyspółeczny



Skrót	Rozwinięcie
TIA	ang. <i>transient ischemic attack</i> – przemijający atak niedokrwiniowy
TK	tomografia komputerowa
UA	ang. <i>unstable angina</i> – niestabilna dławica piersiowa
UFH	ang. <i>unfractionated heparin</i> – heparyna niefrakcjonowana
USG	ultrasonografia
VKA	ang. <i>vitamin K antagonists</i> – antagoniści witaminy K

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, opis interwencji oraz technologii opcjonalnych.

### POPULACJA

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban) w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę, podawanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Rozpatrywane wskazanie jest zgodne z treścią *ChPL Mibrex®* dla dawki 2,5 mg.

Lek Mibrex® ma być finansowany w Polsce jako lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniach określonych stanem klinicznym.

Choroba wieńcowa (CAD) powstaje wskutek niefizjologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach. Blaszkę miażdżycową zlokalizowaną w tętnicach potencjalnie mogą prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia co utrudnia przepływ krwi. W efekcie dochodzi do zaburzenia podaży tlenu przez mięsień sercowy i wystąpienia objawów CAD (tj. dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucia ciężkości i ucisku, które może promieniować do szczęki, barku, pleców czy ramienia). Czynniki ryzyka predysponującymi do wystąpienia CAD są palenie, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, otyłość czy siedzący tryb życia.

Z biegiem czasu CAD może prowadzić do wystąpienia niewydolności serca. Pięcioletni odsetek zgonów wśród chorych z niewydolnością serca może sięgać nawet 75%. Ponadto, wskutek pozbawienia serca tlenu, komórki mięśniowe serca mogą ulec uszkodzeniu, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków (AF) lub częstoskurczu komorowego. Zaburzenia rytmu serca mogą prowadzić do zmniejszenia siły wyrzutu krwi z serca, powodując niewydolność lub pogorszenie wydolności serca. Niektóre rodzaje zaburzenia rytmu serca (np. AF) mogą prowadzić do tworzenia skrzepów krwi, które mogą zablokować naczynia krwionośne w całym organizmie, prowadząc nawet do udaru mózgu, który może skutkować zgonem nawet u 20% chorych.

Choroba tętnic obwodowych (PAD) to zaburzenie naczyniowe, charakteryzujące się ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia dostarczające krew do obszarów ciała innych niż serce i mózg. Najczęściej jest powodowana pojawieniem się okluzji miażdżycowo-zakrzepowych bądź zwężeniem tętnic, ale może wystąpić także wskutek zapalenia naczyń. Chorzy na PAD najczęściej zgłaszają się z niespecyficznym dyskomfortem zlokalizowanym w okolicy pleców, pośladków lub nóg. Tylko u 5-10% chorych na PAD występują klasyczne objawy chromania przestankowego.

Rokowanie w PAD jest na ogół niekorzystne. U większości chorych współistnieje choroba naczyniowo-mózgowa lub choroba wieńcowa, co zwiększa prawdopodobieństwo zgonu. Obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn i układu sercowo-naczyniowego, a zdarzenia niepożądane dot. kończyn występują jeszcze częściej wśród chorych, u których przeprowadzono rewaskularyzację kończyny dolnej. Co istotne, przebieg choroby u kobiet jest zazwyczaj gorszy niż u mężczyzn, ze względu na mniejszą średnicę tętnic oraz wysokie ryzyko powikłań i zdarzeń zatorowych. Ostre niedokrwienie kończyn jest szczególnie poważnym powikłaniem i wiąże się z długimi hospitalizacjami oraz wysoką częstością utraty kończyn (amputacją), niepełnosprawności i zgonów.

## NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Brak odpowiedniej profilaktyki w przebiegu chorób miażdżycowych może prowadzić do wystąpienia groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i dużego obciążenia ekonomicznego chorych i ich rodzin. Głównym celem terapeutycznym u chorych w rozpatrywanej populacji docelowej jest zatem prewencja lub ograniczenie liczby powikłań zakrzepowych.

Aktualnie dostępne leczenie obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych tylko częściowo, np. kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko takich zdarzeń o 20%, ale może powodować objawy ze strony przewodu pokarmowego i zwiększone ryzyko krwawienia. Chorzy z przewlekłą chorobą wieńcową pomimo stosowania obecnie dostępnych opcji leczenia nadal mają więc wysokie ryzyko wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych. Strategie ukierunkowane na więcej niż jedną ze ścieżek działania układu homeostazy mogą zapewnić szerokie korzyści poprzez bardziej wszechstronne zmniejszenie ryzyka zdarzeń zakrzepowych w całym spektrum obszarów naczyniowych w miażdżycy.

Istnieje obecnie niezaspokojona potrzeba odnośnie dostępu chorych do aktualnie zalecanych przez wytyczne terapii profilaktycznych, skutecznie redukujących ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym w populacji chorych na CAD lub PAD. Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę może stanowić produkt leczniczy Mibrex®, zawierający rywaroksaban, w dawce 2,5 mg. Jest on doustnym, wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochođną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu.

Połączenie hamowania płytek krwi i czynnika Xa w podejściu „podwójnej ścieżki” może być obiecującą strategią terapeutyczną w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Eksperti sugerują, że rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację chorych w omawianym wskazaniu obejmują m.in. refundację rywaroksabanu. Stosowanie RYW w niskiej dawce ma szansę znacząco zmienić dotychczasowy schemat leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic obwodowych.

## INTERWENCJA

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Mibrex® w dawce 2,5 mg.

Dawkowanie u chorych z CAD lub PAD:

RYW w dawce 2,5 mg, stosowany dwa razy na dobę. Chorzy przyjmujący rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.

## KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, jako komparator dla RYW w dawce 2,5 mg stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych wskazano ASA w monoterapii.

## PUNKTY KOŃCOWE

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban) stosowanego w dawce 2,5 mg w rozpatrywanym wskazaniu raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- punkty końcowe związane ze zgonem (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe);

- pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwienego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja;
- złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar);
- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem);
- ocena korzyści klinicznej netto i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Według *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Mibrex® (rywaroksaban) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. Analiza dotyczy rywaroksabanu stosowanego w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.

---

---

## 2. Metodyka

*W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:*

- opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - proponowana interwencja (I);
  - proponowane komparatory (C);
  - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - rodzaj włączanych badań (S).
-

---

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Mibrex®*, rywaroksaban (RYW) w dawce 2,5 mg jest wskazany:

- w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidoгреlem lub tyklopidyną, do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi;
- w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych [ChPL Mibrex®].

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban) w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w ramach 1 z zarejestrowanych wskazań tzn. w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, w ramach profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.

Lek Mibrex® ma być finansowany w Polsce jako lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniach określonych stanem klinicznym.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywane jednostki chorobowe.

---



## 3.2. Definicja i klasyfikacja

### 3.2.1. Choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa (CAD, kod ICD-10: I20-I25)<sup>1</sup> powstaje wskutek niefizjologicznego, patologicznego procesu polegającego na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych. Blaszkami miażdżycowymi zlokalizowanymi w tętnicach potencjalnie mogą prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia [ESC 2019].

Charakter CAD wiąże się z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, które można podzielić na ostre zespoły wieńcowe (OZW) oraz przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS) [ESC 2019].

Na podstawie konsensusu ekspertów Towarzystwa Tomografii Komputerowej Sercowo-Naczyniowej (SCCT), Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC), Amerykańskiego Towarzystwa Radiologicznego (ACR) oraz Północnoamerykańskiego Towarzystwa Obrazowania Kardiologicznego (NASCI), CAD może być także klasyfikowana, na podstawie systemu zgłaszania i danych dot. choroby wieńcowej (CAD-RADS), ze względu na stopień zwężenia naczyń oraz obciążenie naczyń krwionośnych przez obecne w nich blaszki [Cury 2022].

Klasyfikacja stopnia obciążenia naczyń wieńcowych oraz szczegółowy opis elementów składających się na jego ocenę są przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja całkowitego poziomu blaszek w naczyniach wieńcowych\***

Klasyfikacja	Całkowity poziom blaszek w naczyniach wieńcowych	Pomiar wapnia w tętnicy wieńcowej (CAC)	Wskaźnik zajęcia segmentu (SIS)**	Ocena wizualna
P0	Brak blaszek i zwężeń naczyń			
P1	Łagodny	1-100	≤2	1-2 naczyń z łagodnym poziomem blaszek w naczyniach

<sup>1</sup>



Klasyfikacja	Całkowity poziom blaszek w naczyniach wieńcowych	Pomiar wapnia w tętnicy wieńcowej (CAC)	Wskaźnik zajęcia segmentu (SIS)**	Ocena wizualna
P2	Umiarkowany	101-300	3-4	1-2 naczyń z umiarkowanym poziomem blaszek w naczyniach; 3 naczynia z łagodnym poziomem blaszek
P3	Ciężki	301-999	5-7	3 naczynia z umiarkowanym poziomem blaszek; 1 naczynie z ciężkim poziomem blaszek
P4	Rozległy	>1 000	≥8	2-3 naczynia z ciężkim poziomem blaszek

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Cury 2022*

\*w związku z brakiem jednej metody, którą należy zastosować do identyfikacji ogólnego poziomu blaszek w naczyniach wieńcowych, zaleca się aby indywidualnie dobierać najbardziej odpowiednią technikę oceny

\*\*SIS ocenia się poprzez przypisanie 1 punktu każdemu z 16 segmentów wieńcowych z dowolną wykrywalną blaszką (najwyższy możliwy wynik = 16). Badania wskazują, że wyższy SIS wiąże się z większą częstością zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych

Dodatkowo, w dokumencie podsumowującym omawiany konsensus opisano klasyfikację CAD w zależności od stopnia maksymalnego zwężenia naczyń, stosowaną w ocenie chorych ze stabilnym bólem klatki piersiowej [Cury 2022].

Szczegółowa charakterystyka klasyfikacji znajduje się w tabeli poniżej.

**Tabela 2.**

**Klasyfikacja CAD w oparciu o stopień zwężenia naczyń stosowana u chorych ze stabilnym bólem klatki piersiowej**

Klasyfikacja	Stopień całkowitego zwężenia naczyń wieńcowych	Interpretacja
CAD-RADS 0	0% (brak blaszek i zwężenia)	Brak CAD
CAD-RADS 1*	1-24% (minimalne zwężenie lub blaszki bez zwężenia)	Minimalna nieobturacyjna CAD
CAD-RADS 2	25-49% (łagodne zwężenie)	Łagodna nieobturacyjna CAD
CAD-RADS 3	50-69% (umiarkowane zwężenie)	Umiarkowane zwężenie
CAD-RADS 4	(1) zwężenie na poziomie 70-99% lub (2) choroba obturacyjna lewej głównej tętnicy wieńcowej (≥50%) bądź 3-naczyniowa (≥70%)	Poważne zwężenie
CAD-RADS 5	100% (całkowita okluzja)	Całkowita okluzja naczyń wieńcowych
CAD-RADS N	Badanie inne niż diagnostyczne	Nie można wykluczyć CAD

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Cury 2022*

\*kategoria CAD-RADS 1 powinna obejmować także obecność blaszek, które ulegają przebudowie oraz przypadki z brakiem dowodów na zwężenie naczyń

Klasyfikację choroby wieńcowej ze względu na jej przewlekły lub ostry charakter przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 1.**  
**Klasyfikacja choroby wieńcowej**



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji ESC 2019, Singh 2023

Stabilna choroba wieńcowa (ICD-10 I25) obejmuje np. dławicę piersiową stabilną, dławicę mikronaczyniową, dławicę związaną z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi i dławicę naczynioskurczową. Jest spowodowana przez dostarczanie niewystarczającej ilości tlenu i substancji odżywczych do mięśnia sercowego. Objawia się występowaniem bólu, ucisku, pieczenia lub dławienia w klatce piersiowej, wywołanych wysiłkiem fizycznym lub stresem bądź ból występuje samoistnie. Ból ten jest zwykle umiejscowiony zamostkowo i ustępuje w spoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny. Około 50-80% epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego ma jednak charakter bezobjawowy (tzw. nieme niedokrwienie). Ból dławicowy jest spowodowany przez samoistny skurcz tętnicy wieńcowej a epizody dławicy ustępują samoistnie i nie prowadzą do zawału serca [Szczeklik 2020].

### 3.2.2. Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic obwodowych (PAD, ICD-10 I70.2, I70.9, I73.9, I74.3, I74.4.)<sup>2</sup> to zaburzenie naczyniowe, charakteryzujące się ograniczeniem przepływu krwi przez naczynia dostarczające krew do obszarów ciała innych niż serce i mózg. Najczęściej jest powodowana pojawieniem się okluzji miażdżycowo-zakrzepowych bądź zwężeniem tętnic, ale może wystąpić także wskutek zapalenia naczyń [Nordanstig 2023].

Jednym z systemów klasyfikacji PAD jest klasyfikacja Rutherforda, odnosząca się do PAD kończyn dolnych [Rutherford 1997]. Klasyfikacja ta rozróżnia 7 stadiów PAD, które są określane na podstawie objawów klinicznych oraz kryteriów obiektywnych, przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**  
**Klasyfikacja Rutherford dla przewlekłej PAD kończyn dolnych**

Stadium	Opis kliniczny	Kryteria obiektywne
0	Bezobjawowy (brak hemodynamicznie istotnej choroby okluzyjnej)	Test na bieżni lub test reaktywnej hiperemii w normie
1	Łagodne chromanie przestankowe	Ukończenie testu na bieżni*; ciśnienie kostkowe po wysiłku >50 mm Hg (co najmniej 20 mm Hg niższe niż wartość spoczynkowa)
2	Umiarkowane chromanie przestankowe	Między stadium 1. i 3.
3	Ciężkie chromanie przestankowe	Niezdolność do ukończenia testu na bieżni*, ciśnienie kostkowe po wysiłku <50 mm Hg.
4	Ból spoczynkowy niedokrwieny	W spoczynku ciśnienie kostkowe <40 mm Hg, płaski lub ledwo pulsujący zapis objętości tętna kostki lub śródstopia; ciśnienie palcowe <30 mm Hg.
5	Niewielka utrata tkanki – niegojący się wrzód, ogniskowa zgorzel z rozproszonym niedokrwieniem stopy	W spoczynku ciśnienie kostkowe <60 mm Hg, płaski lub ledwo pulsujący zapis objętości tętna kostki lub śródstopia; ciśnienie palcowe <40 mm Hg
6	Znaczna utrata tkanki, rozciągająca się powyżej poziomu przodostopia, funkcjonalna stopa, której nie da się uratować	Takie same jak w stadium 5.

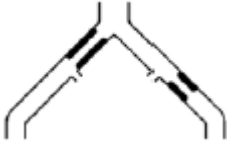
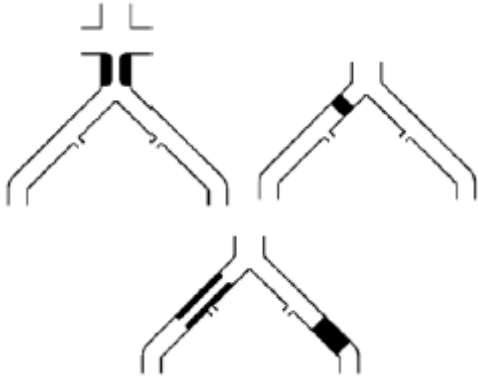
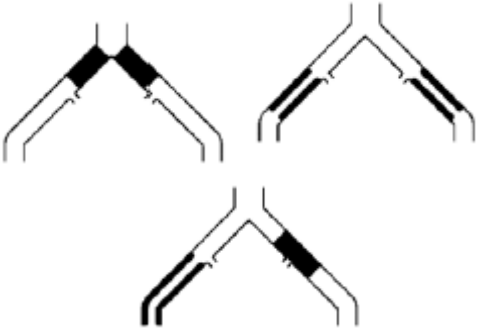
Opracowanie własne na podstawie publikacji Rutherford 1997







\*5 minut z prędkością 2 mil na godzinę przy wzniesieniu o nachyleniu 12%

Dodatkowo można zastosować klasyfikację transatlantyckiego konsensusu międzyspolecznego (TASC), która umożliwia ocenę zaawansowania zmian występujących w PAD (na odcinku aortalno-biodrowym oraz udowo-podkolanowym). Zgodnie z tą klasyfikacją, zmiany można podzielić na 4 typy – A, B, C oraz D, gdzie A oznacza najmniej złożone zmiany, a D – najbardziej zaawansowane [Jaff 2015].

Szczegółowy opis zmian opracowany w ramach klasyfikacji TASC oraz został opisany w tabeli poniżej.

**Tabela 4.**  
**Klasyfikacja zmian aortalno-biodrowych w przebiegu PAD zgodnie z TASC**

Klasyfikacja zgodnie z TASC II	Charakterystyka	
Zmiany TASC A	Zwężenie jednostronne lub dwustronne tętnicy biodrowej wspólnej (CIA)	
	Pojedyncze krótkie (≤3 cm) zwężenie jednostronne lub dwustronne tętnicy biodrowej zewnętrznej (EIA)	
Zmiany TASC B	Krótkie (≤3 cm) zwężenie aorty podnerkowej	
	Jednostronna okluzja CIA	
	Pojedyncze lub wielokrotne zwężenie tętnicy biodrowej zewnętrznej całkowitej długości 3-10 cm, nie zajmujące EIA	
	Jednostronna okluzja EIA, nie obejmująca odgałęzień tętnicy biodrowej wewnętrznej ani tętnicy udowej wspólnej (CFA)	
Zmiany TASC C	Dwustronna okluzja CIA	
	Dwustronne zwężenie 3-10 cm EIA, nie zajmujące CFA	
	Pojedyncze zwężenie EIA zajmujące CFA	
	Jednostronna okluzja EIA obejmująca początki tętnicy biodrowej wewnętrznej i/lub CFA	
	Mocno skalcyfikowana jednostronna okluzja EIA obejmująca lub nieobejmująca początki tętnicy biodrowej wewnętrznej i/lub CFA	

Klasyfikacja zgodnie z TASC II	Charakterystyka	
Zmiany TASC D	Okluzja podnerkowej aorty biodrowej	
	Choroba rozproszona, obejmująca aortę oraz obie tętnice biodrowe	
	Rozproszone wielokrotne zwężenia obejmujące jednostronnie CIA, EIA i CFA	
	Jednostronna okluzja CIA i EIA	
	Dwustronna okluzja EIA	
	Zwężenia tętnic biodrowych u chorych z tętniakiem aorty brzusznej, bez możliwości przeprowadzenia endoprzeszczepienia	

Zródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Jaff 2015

Stopień zaawansowania PAD można ocenić również na podstawie klasyfikacji Fontaine, która opisuje 4 stadia PAD, w oparciu wyłącznie o objawy kliniczne. Zawiera ona następujące stadia:

- I – brak objawów i niecałkowita niedrożność naczyń krwionośnych;
- II – chromanie oraz związany z nim ból;
- III – ból spoczynkowy, zlokalizowany głównie w stopie;
- IV – martwica i/lub gangrena kończyny [Hardman 2014].

**Wnioskowane wskazanie dla RYW w dawce 2,5 mg obejmuje chorych obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych.** W związku z identyfikacją licznych cech klinicznych, które mogą predysponować do wystąpienia tych zdarzeń, tworzone są skale umożliwiające ocenę ryzyka charakteryzującego chorych. Przykładowo, skale CHADS<sub>2</sub> oraz CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zostały zwalidowane do przewidywania ryzyka wystąpienia udaru wśród chorych z migotaniem przedsionków (AF) [Gage 2001, Lip 2010, ESC 2019]. Czynniki ryzyka, które zostały zawarte w skalach, zostały zidentyfikowane na podstawie badań klinicznych przeprowadzonych wśród chorych na AF, jednak w związku z podobnym potencjałem predykcyjnym w obu populacjach mogą być one zastosowane także do klasyfikacji chorych na CAD [Sen 2021].

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5**  
**Skala CHADS<sub>2</sub> oraz CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc\***

Skala CHADS <sub>2</sub> <sup>^</sup>		Skala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc <sup>^^</sup>	
Czynnik ryzyka	Punktacja	Czynnik ryzyka	Punktacja
Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1	Zastoinowa niewydolność serca/dysfunkcja lewej komory	1
Nadciśnienie tętnicze	1	Nadciśnienie tętnicze	1
Wiek >75 r.ż.	1	Wiek >75 r.ż.	2
Cukrzyca	1	Cukrzyca	1
Udar mózgu/ przemijający atak niedokrwienny	2	Udar mózgu/ zakrzepica/ przemijający atak niedokrwienny	2
		Choroba naczyniowa**	1
		Wiek 65-74 r.ż.	1
		Kategoria płci (płeć żeńska)	1

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Lip 2010, Gage 2001*

\*wystąpienie danego czynnika ryzyka skutkuje przydzieleniem odpowiadającej mu liczby punktów, a wyniki uzyskane w ocenie sumuje się

\*\*przebyty zawał mięśnia sercowego, choroba tętnic obwodowych lub blaszka miażdżycowa aorty

<sup>^</sup>w skali CHADS<sub>2</sub> zgodnie z klasycznym podejściem wynik 0. punktów odpowiada niskiemu ryzyku, wynik 1. do 2. punktów – umiarkowanemu ryzyku, a >2. punktów – wysokiemu ryzyku. Zgodnie ze zmodyfikowanym podejściem wysokie ryzyko występuje, jeśli wynik wynosi ≥2 punkty w skali CHADS<sub>2</sub>

<sup>^^</sup>w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc wynik 0. punktów oznacza niskie ryzyko, natomiast wynik ≥2. punktów oznacza wysokie ryzyko



[REDACTED]

### 3.3. Etiologia i patogeneza

#### 3.3.1. Choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa jest chorobą sercowo-naczyniową wynikającą z miażdżycy bądź miażdżycowej niedrożności tętnic wieńcowych. W przebiegu tej choroby zaburzenie funkcji śródbłonna ściany tętnicy prowadzi do gromadzenia kropli lipoprotein w błonie wewnętrznej naczyń wieńcowych, co skutkuje rozwojem miażdżycy. Krążące w krwiobiegu, nierozpuszczalne w wodzie tłuszcze, przyłączają się do rozpuszczalnych w wodzie lipoprotein [Malakar 2019].

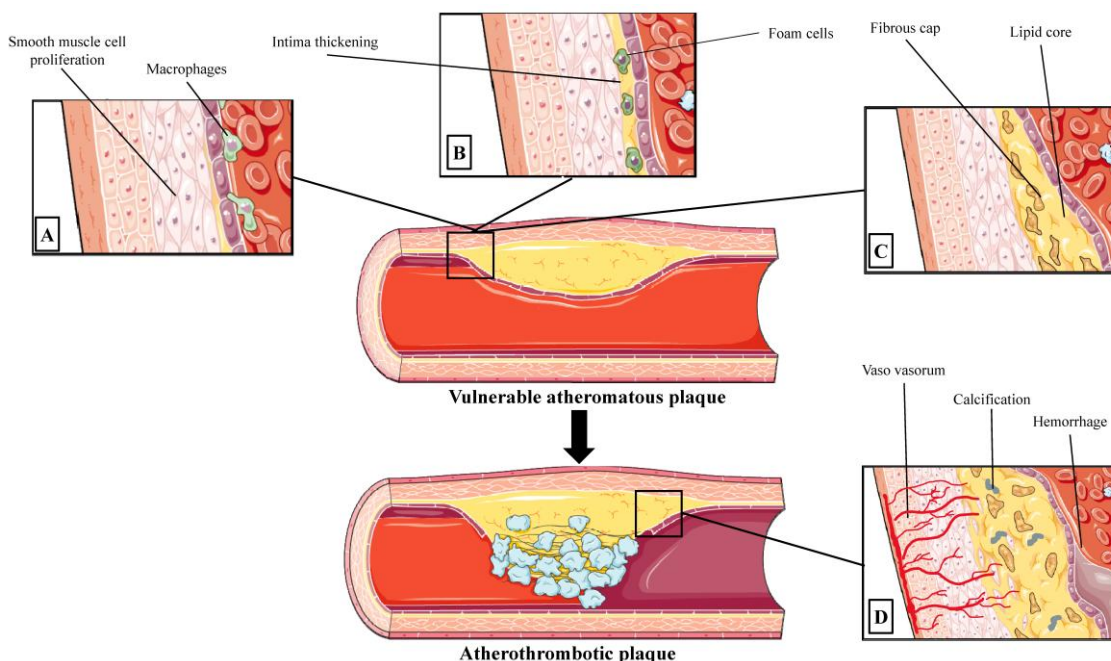
Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) w wysokim stężeniu mają zdolność do przenikania przez uszkodzony nabłonek i ulegają utlenianiu. Makrofagi wchłaniają utlenione LDL i przekształcają się w komórki piankowate, co sprzyja dalszej proliferacji mięśni gładkich [Malakar 2019, Oikonomou 2022, Theofilis 2023]. Wskutek tych procesów powstaje blaszka miażdżycowa, która akumuluje duże objętości macierzy zewnątrzkomórkowej. Blaszką następnie wnika w światło naczynia wieńcowego i tworzą się małe naczynia krwionośne. Blaszką może ulegać także procesom zwapnienia. Ostateczna zmiana, która powstaje w tym procesie zawiera materiał martwicy o potencjalnie silnym działaniu zakrzepowym. W okolicy zmian miażdżycowych często dochodzi także do wystąpienia odpowiedzi zapalnej, śmierci komórek lub apoptozy [Malakar 2019, Oikonomou 2022].



Uformowana w tętnicy wieńcowej blaszka miażdżycowa utrudnia przepływu krwi, co prowadzi do zaburzenia podaży tlenu przez mięsień sercowy i wystąpienia objawów CAD (tj. dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucia ciężkości i ucisku, które może promieniować do szczęki, barku, pleców czy ramienia) [Malakar 2019]. Co więcej, zwapnienie oraz krwotoki mogące pojawić się wewnątrz blaszki prowadzą do destabilizacji zmian i wystąpienia powikłań zakrzepowych w tętnicach wieńcowych [Oikonomou 2022].

Charakterystyka blaszki miażdżycowej oraz procesów prowadzących do CAD została przedstawiona na rysunku poniżej.

## Rysunek 2. Charakterystyka blaszki miażdżycowej i blaszki miażdżycowo-zakrzepowej



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Oikonomou 2022*

Do powstawania CAD przyczyniają się czynniki genetyczne i środowiskowe. Ważnym czynnikiem ryzyka predysponującym do rozwoju choroby jest jej obecność w wywiadzie rodzinnym. Ryzyko zachorowania na CAD rośnie wraz z liczbą krewnych dotkniętych tym schorzeniem, co udowodniono w badaniach rodzinnych. Potencjalny wpływ na patogenezę CAD ma aż 45 genów, w tym m.in. *SORT1*, *CDKN2A*, *CDKAN2B*, *ANRIL*, *LDLR* czy *CXCL12* [Malakar 2019].



---

Czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia CAD są:

- palenie;
- cukrzyca typu 2;
- hiperlipidemia;
- otyłość;
- siedzący tryb życia;
- nadciśnienie [Malakar 2019].

Dodatkowo, istotny wpływ na pojawienie się CAD ma otyłość, hiperurykemia (występowanie nadmiernego stężenia moczanów w surowicy), stres (w tym związany z obciążeniem pracą) i homocystynuria (choroba dziedziczona recesywnie, upośledzająca metabolizm homocysteiny – składnika białkowego, który uczestniczy w procesie budowy i utrzymania tkanki) [Malakar 2019]. Warto wspomnieć, że w jednym z badań prowadzonych w Hiszpanii wykazano, że czynniki ryzyka takie jak palenie tytoniu, cukrzyca, ale też przebyta choroba niedokrwienna serca, przebyty udar, choroba tętnic obwodowych i zaburzenia czynności nerek stanowiły czynniki predykcyjne wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 1 roku od pierwotnego zdarzenia (tj. zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) [Abu-Assi 2016].

### **3.3.2. Choroba tętnic obwodowych**

Częstość występowania choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych wzrasta w kontekście starzejącej się populacji i czynników ryzyka, takich jak otyłość i cukrzyca. Badania populacyjne szacują, że jest trzy razy więcej bezobjawowych chorych z PAD kończyn dolnych niż chorych objawowych. Choroba tętnic obwodowych charakteryzuje się wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn, w tym ostrego niedokrwienia kończyn i poważnej amputacji, a także poważnych zdarzeń niepożądanych sercowo-naczyniowych [Bonaca 2020, Krantz 2021, Berkowitz 2022].

Choroba tętnic obwodowych jest zwykle spowodowana miażdżycową niedrożnością lub zwężeniem tętnic kończyn dolnych, w tym aorty brzusznej, tętnic biodrowych i udowych [Nordanstig 2023, Zemaitis 2024]. Rzadko przyczynami mogą być zapalenie naczyń, zespół usidlenia tętnicy podkolanowej czy zwłóknienie tętnic. W przebiegu PAD obserwuje się gromadzenie blaszek miażdżycowych w tętnicach [Zemaitis 2024].

---

W odpowiedzi na niedokrwienie nóg aktywuje się szereg kompensacyjnych procesów fizjologicznych. Tętnice poboczne przebudowują się, aby zapewnić zwiększony dopływ krwi do nóg (arteriogeneza), mogą również tworzyć się nowe, małe połączenia tętnicze (angiogeneza). Reakcje kompensacyjne na niedokrwienie są często niewystarczające, aby sprostać wymaganiom mięśni kończyn dolnych, co powoduje wystąpienie szeregu zmian patologicznych, w tym atrofii, zwłóknienia i dysfunkcji mitochondriów, prowadząc do pogorszenia czynnościowego, zwykle obserwowanego u większości chorych na PAD [Nordanstig 2023].

Ustalone czynniki ryzyka PAD obejmują:

- palenie tytoniu;
- cukrzycę;
- wiek  $\geq 50$  r.ż.;
- dyslipidemię;
- nadciśnienie;
- otyłość;
- obecność PAD oraz chorób serca oraz udaru w wywiadzie rodzinnym;
- wysokie stężenie homocysteiny [Zemaitis 2024].

## **3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby**

### **3.4.1. Choroba wieńcowa**

Wstępne rozpoznanie przewlekłej choroby wieńcowej obejmuje ocenę objawów przedmiotowych oraz podmiotowych. Badanie podmiotowe obejmuje zebranie informacji dot. objawów chorób sercowych oraz naczyniowych i czynników ryzyka (m.in.: chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie rodzinnym, dyslipidemii, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, palenia tytoniu, a także innych czynników związanych ze stylem życia) [ESC 2019].

Podstawą do rozpoznania stabilnej choroby wieńcowej jest zebrany od chorego wywiad lekarski. Badania laboratoryjne oraz specjalistyczne inwazyjne i nieinwazyjne badania kardiologiczne umożliwiają potwierdzenie rozpoznania, wykluczenie rozpoznań alternatywnych i ocenę stopnia zaawansowania choroby [Szczeklik 2020]. Rozpoznanie różnicowe przewlekłej choroby wieńcowej obejmuje wykluczenie ostrego zespołu

wieńcowego, choroby mikronaczyniowej oraz naczynioskurczowej. Często konieczne jest wykonanie badań czynnościowych w celu oceny niedokrwienia bądź obrazowania tętnic wieńcowych w celu wykluczenia CAD z istotnym zwężeniem naczyń wieńcowych [ESC 2019].

Zalecane jest także obliczenie wskaźnika masy ciała (BMI) oraz analiza objawów po kątem choroby naczyń pozawieńcowych. Następnie należy wykonać podstawowe badania dodatkowe (tj. badania biochemiczne) [ESC 2019].

W celu zidentyfikowania potencjalnych powodów niedokrwienia powinno się wykonać:

- ocenę stężenia hemoglobiny we krwi (w celu oceny morfologii krwi obwodowej);
- testy dot. hormonów tarczycy (w celu wykluczenia podejrzenia choroby tarczycy i oceny możliwych przyczyn niedokrwienia);
- glikemię na czczo i stężenie hemoglobiny glikowanej (w tym doustny test obciążenia glukozą);
- profil lipidowy na czczo (w tym stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości [HDL-C] i małej gęstości [LDL-C], trójglicerydów);
- stężenie kwasu moczowego (opcjonalnie; hiperurykemia jest często występującą chorobą współistniejącą, która może wpływać na czynność nerek);
- stężenia kreatyniny w surowicy, oszacowanej wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR);
- oznaczenie markerów uszkodzenia mięśnia sercowego, np. troponiny T lub troponiny I (przy podejrzeniu niestabilnej CAD) [ESC 2019, Szczeklik 2020].

Można wykonać także EKG spoczynkowe i całodobowe monitorowanie EKG, które mogą być kluczowym elementem rozpoznania niedokrwienia mięśnia sercowego, echokardiografię, obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego w spoczynku oraz radiogram klatki piersiowej [ESC 2019].

### **3.4.2. Choroba tętnic obwodowych**

Rozpoznanie choroby tętnic obwodowych zwykle jest przeprowadzane na podstawie danych klinicznych, w tym oceny klinicznej stanu naczyń krwionośnych oraz obszernego wywiadu chorobowego, obejmującego ocenę objawów związanych z kończynami dolnymi chorego oraz jego zdolności chodzenia. W wywiadzie należy uwzględnić wpływ objawów na aktywność oraz

---

jakość życia związaną ze stanem zdrowia, ale także czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Do ustalenia rozpoznania nie są wymagane obiektywne testy chodzenia ani badania obrazowe, jednak mogą one dodatkowo wesprzeć proces rozpoznania różnicowego [Nordanstig 2023].

Spośród przydatnych w rozpoznaniu PAD testów należy wyróżnić kliniczne badanie naczyń. Należy zbadać także stan skóry w celu wykrycia przebarwień, atrofii skóry, owrzodzenia/zgorzeli i objawów zakażenia stopy, towarzyszących przewlekłemu PAD. Dodatkowo można wykonać pomiar wskaźnika ciśnienia kostka-ramię (ABPI). Pomocne w postawieniu rozpoznania przy niejednoznacznych wynikach pozostałych testów mogą być też pomiary całkowitego wskaźnika ciśnienia palca i ramienia [Nordanstig 2023].

Test na bieżni jest użyteczną metodą rozpoznania, która umożliwia obiektywne określenie nasilenia chromania przestankowego i wykrycie zwężających lub okluzyjnych zmian w tętnicach, które pozostają niewykrywalne w spoczynku. Test 6-minutowego marszu (6MWT) umożliwia ocenę dystansu przebytego przez chorego w czasie 6 minut oraz towarzyszącego aktywności bólu [Nordanstig 2023].

Dodatkowo, można wykonać badanie ultrasonografii dupleksowej (DUS), angiografię z użyciem tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego, a także inwazyjną cyfrową angiografię subtrakcyjną (na potrzeby planowania zabiegu rewaskularyzacji) [Nordanstig 2023].

Niedoszacowanie rozpoznania PAD w praktyce klinicznej i obecność ukrytego PAD u chorych z CAD mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń PAD w przyszłości [Fox 2022]. Wcześniejsze stadia PAD mogą być maskowane przez wiele czynników opóźniających czy zakłócających rozpoznanie, w tym współistniejącą neuropatię lub choroby współistniejące wpływające na poziom aktywności fizycznej [Nordanstig 2023].

Istnieją ważne różnice patobiologiczne u chorych z PAD kończyn dolnych w porównaniu z chorobą tętnic wieńcowych (CAD). Zakrzepica światła naczyń prowadzi do objawów zarówno w CAD, jak i PAD, ale w przeciwieństwie do ostrego zespołu wieńcowego, gdzie podstawową patologią jest ostre tworzenie się skrzepu po pęknięciu blaszki miażdżycowej, przyczyny ostrego niedokrwienia kończyn (ALI) u chorych z PAD kończyn dolnych obejmują zakrzepicę *in situ*, zator naczyń proksymalnych oraz niedrożność. Badania w PAD wykazują zwężenie światła tętnic dystalnych częściej z powodu niedrożności zakrzepowej, przy braku znaczącej

---

---

miażdżycy, podczas gdy w tętnicach proksymalnych zwężenie jest przeważnie wtórne do blaszek miażdżycowych [Berkowitz 2022].

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Choroba wieńcowa**

Choroba wieńcowa charakteryzuje się występowaniem ucisku, ściskania lub ciężaru, czasem duszenia, zaciskania lub pieczenia, zlokalizowanych w klatce piersiowej, a nawet w całym obszarze od nadbrzusza do żuchwy, przestrzeni między łopatkami oraz obu kończyn górnych [ESC 2019].

Objawy te mogą powstawać wskutek dostarczenia niewystarczającej ilości tlenu i substancji odżywczych do mięśnia sercowego. Poczucie dyskomfortu może współistnieć z innymi niespecyficznymi dla CAD dolegliwościami, w tym męczliwością, skłonnością do omdleń czy nudnościami i niepokojem. Objawy trwają najczęściej kilka minut, a jeśli czas trwania bólu w klatce piersiowej ogranicza się do kilku sekund, najprawdopodobniej nie wynika on z CAD. Objawy występują, bądź zaostrzają się, kiedy zwiększa się obciążenie organizmu, np. podczas wchodzenia pod górę, a ustępują po kilku minutach od przerwania aktywności. Wielu chorych na CAD okresowo doświadcza niestabilnej dławicy [ESC 2019].

Chorzy na przewlekły zespół wieńcowy wymagają dożywotniego leczenia oraz obserwacji. Choroba może mieć łagodny przebieg, jednak u chorych mogą pojawić się także powikłania sercowo-naczyniowe. Ponieważ powikłania mogą wystąpić nawet bez obecności objawów, należy analizować ryzyko dla wszystkich chorych, niezależnie od obecności bądź braku objawów. Zdarzenia sercowo-naczyniowe mogą być bezpośrednio związane z CAD lub wpływać na leczenie/rokowanie w przebiegu CAD [ESC 2019].

Z biegiem czasu CAD może prowadzić do wystąpienia niewydolności serca. Niewydolność prawej strony serca objawia się gromadzeniem krwi w żyłach, obrzękami nóg, brzucha i wątroby, natomiast niewydolność lewej strony serca – dusznością, zwłaszcza podczas intensywnej aktywności fizycznej. Niewydolności serca towarzyszą zmęczenie, ból w klatce piersiowej czy kołatanie serca [IQWiG 2023]. Pięcioletni odsetek zgonów wśród chorych z niewydolnością serca może sięgać nawet 75% [Shahim 2023].

---

---

Ponadto, wskutek pozbawienia serca tlenu, komórki mięśniowe serca mogą ulec uszkodzeniu, co może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, w tym migotania przedsionków (AF) lub częstoskurczu komorowego. Zaburzenia rytmu serca mogą prowadzić do zmniejszenia siły wyrzutu krwi z serca, powodując niewydolność lub pogorszenie wydolności serca. Niektóre rodzaje zaburzenia rytmu serca (np. AF) mogą prowadzić do tworzenia skrzepów krwi, które mogą zablokować naczynia krwionośne w całym organizmie, prowadząc nawet do udaru mózgu [IQWiG 2023], który może skutkować zgonem nawet u 20% chorych [Moraes 2023].

Dodatkowo, nawet bezobjawowa CAD zwiększa ryzyko zawału serca, tj. całkowitego lub częściowego zablokowania tętnicy wieńcowej, uniemożliwiającego zaopatrzenie mięśnia sercowego w wystarczającą ilość tlenu przez dłuższy czas. Zbyt długie pozbawienie tlenu komórek mięśnia sercowego prowadzi do ich obumierania. Skutkami zawału serca może być bliznowacenie serca, które prowadzi do zaburzeń rytmu. Pojawienie się blizny na sercu może powodować nagły zgon z przyczyn sercowych (po miesiącach a nawet latach od przebycia zawału serca) [IQWiG 2023].

## Rokowanie

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi w stabilnej chorobie wieńcowej są: wiek, stopień nasilenia dławicy piersiowej (w skali CCS), płeć chorego, zaburzenia czynności lewej komory, wyniki badań obciążeniowych, stopień zaawansowania zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, nieprawidłowości w EKG spoczynkowym, cukrzyca, upośledzenie czynności nerek, przerost lewej komory, spoczynkowa częstotliwość rytmu serca > 70/min [Szczeklik 2020].

Ryzyko zgonu u chorych obciążonych dużym ryzykiem zgonu wynosi >3%, a małym <1%, natomiast ryzyko zgonu w grupie pośredniego ryzyka wynosi 1-3% [Szczeklik 2020].

### 3.5.2. Choroba tętnic obwodowych

Chorzy na PAD najczęściej zgłaszają się z niespecyficznym dyskomfortem zlokalizowanym w okolicy pleców, pośladków lub nóg. Tylko u 5-10% chorych na PAD występują klasyczne objawy chromania przestankowego tzn:

- ból mięśni (często opisywany jako skurczowy), zwykle łydek lub grupy mięśni dystalnej od zwężenia lub niedrożności tętnicy;
-

- 
- ból, który pojawia się tylko podczas wysiłku mięśniowego;
  - ból, który ustępuje zwykle w czasie 10 minut od zaprzestania ćwiczeń lub po odpoczynku [CCS 2022].

Może pojawić się także przewlekłe niedokrwienie zagrażające kończynom, objawiające się obecnością niedokrwiennego bólu spoczynkowego, zgorzeli lub owrzodzenia kończyny dolnej [CCS 2022]. Dodatkowo, badanie fizykalne może ujawnić utratę tętna, ból w czasie dotyku, bladość, zanik mięśni, wypadanie włosów, chłodną i siną skórę oraz szmery [Zemaitis 2024].

Powikłania w przebiegu PAD obejmują niedokrwienie, zakażenia, owrzodzenia, zawał serca, udar, powstawanie zakrzepów oraz zaburzenia erekcji. Objawowa PAD jest związana ze zmniejszeniem wydolności wysiłkowej i jakości życia chorego oraz ryzykiem utraty tkanki, co często leczy się rewaskularyzacją kończyn dolnych (LER) w celu złagodzenia objawów i zapobiegania utracie kończyny u dużej części populacji [Hiatt 2020].

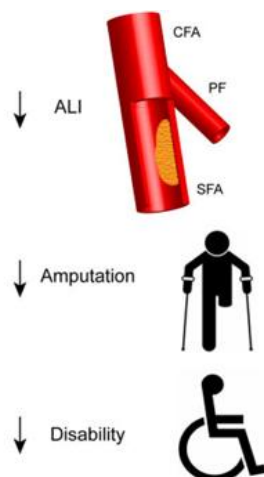
Chorzy, którzy przechodzą rewaskularyzację obwodową, są narażeni na wysokie ryzyko późniejszych powikłań naczyniowych, a szczególnie na ostre niedokrwienie kończyn, przy czym ryzyko to jest około 4 razy wyższe niż u osób, które nigdy nie przeszły rewaskularyzacji. Ostre niedokrwienie kończyn jest szczególnie poważnym powikłaniem i wiąże się z długimi hospitalizacjami oraz wysoką częstością utraty kończyn (amputacją), niepełnosprawności i zgonów [Bonaca 2020].

Unikanie rozwoju zakrzepicy żył głębokich jest istotne w tej populacji, ponieważ rozwój znacznej niedrożności odpływu żylnego po zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych u chorego z PAD może prowadzić do pogorszenia objawów chromania przestankowego z powodu utraty powrotu żylnego (określanego jako chromanie „żylnie”) [Berkowitz 2022].

---



### Rysunek 3. Powikłania w przebiegu PAD i ich konsekwencje



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Krantz 2021*

Pomimo podwyższonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony kończyn (MALE) i poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego (MACE), chorzy z PAD rzadziej są leczeni terapią przeciwzakrzepową w porównaniu z osobami z chorobą tętnic wieńcowych (CAD). Jednym z potencjalnych powodów niedostatecznego leczenia, pomimo wytycznych dotyczących wtórnej profilaktyki PAD, jest obawa o większe ryzyko krwawienia u starszych chorych [Krantz 2021].



---

## Rokowanie

Rokowanie w PAD jest na ogół niekorzystne. U większości chorych współistnieje choroba naczyniowo-mózgowa lub choroba wieńcowa, co zwiększa prawdopodobieństwo zgonu [Zemaitis 2024]. U chorych na PAD obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących kończyn i układu sercowo-naczyniowego, a zdarzenia niepożądane dot. kończyn występują jeszcze częściej wśród chorych, u których przeprowadzono rewaskularyzację kończyny dolnej [Bauersachs 2021]. Co istotne, przebieg choroby u kobiet jest zazwyczaj gorszy niż u mężczyzn, ze względu na mniejszą średnicę tętnic oraz wysokie ryzyko powikłań i zdarzeń zatorowych [Zemaitis 2024].

## 3.6. Epidemiologia

### 3.6.1. Choroba wieńcowa

Choroba niedokrwienna serca jest jedną z najczęściej rozpoznawanych chorób serca na świecie – szacuje się, że w 2019 roku chorowało na nią na świecie około 110 milionów mężczyzn i 80 milionów kobiet [British Heart Foundation 2024].

Chorobowość związana z CAD na świecie wyniosła w 2022 r. 3 605 na 100 tys. osób. Największa chorobowość odnotowana w tym roku dotyczyła środkowej i wschodniej Europy oraz środkowej Azji (8 019 na 100 tys.), z kolei najmniejsza – południowej Azji (2 393 na 100 tys.) [Stark 2024].

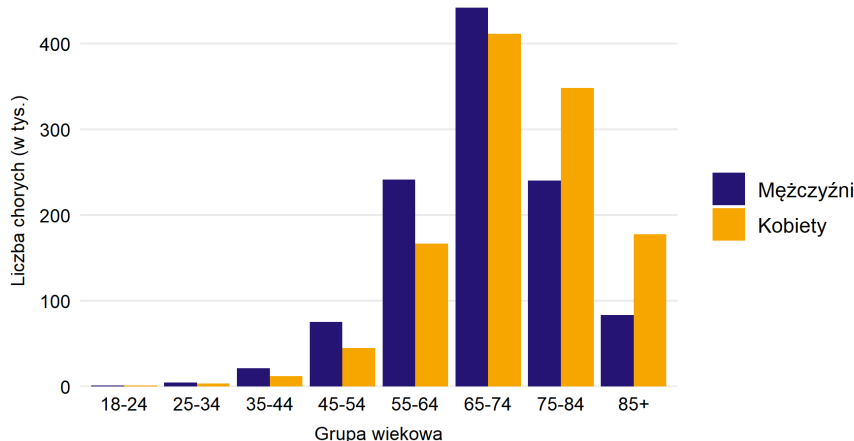
Choroba niedokrwienna serca prowadzi do zgonu około 9 milionów chorych każdego roku, a w 2019 r. była najważniejszą przyczyną zgonów na świecie [British Heart Foundation 2024].

W 2021 r. w Polsce zarejestrowano 2 274 tys. chorych na przewlekłe zespoły wieńcowe (kod ICD-10: I25), w tym 1 165 tys. kobiet i 1 108 tys. mężczyzn. Te wartości odpowiadają 7,3% populacji dorosłych. Współczynnik chorobowości ogółem wyniósł 72,8 na 1 000 osób dorosłych, jednak był on wyższy wśród mężczyzn w porównaniu do kobiet – dla tych grup chorych wyniósł odpowiednio 74,5 oraz 71,3 na 1 000 osób dorosłych [NFZ 2022]. Chorobowość związana z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca jest wyższa u osób starszych, a najwięcej chorych znajduje się w grupie wiekowej od 65. do 74. r.ż. (>850 tys. chorych) [NFZ 2022].

---

Na poniższym wykresie przedstawiono chorobowość związaną z przewlekłą chorobą niedokrwienną serca w Polsce.

**Rysunek 4.**  
**Chorobowość rejestrowana przewlekłej choroby niedokrwiennej serca (w tys.) wg płci i grup wiekowych na rok 2021**



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji NFZ 2022

Zachorowalność związana z przewlekłą chorobą wieńcową wśród dorosłych w Polsce w 2021 roku wyniosła 315 tys. osób ogółem. Wśród kobiet oraz mężczyzn zachorowalność wyniosła odpowiednio 165 tys. i 150 tys. Z kolei współczynnik zapadalności dla populacji dorosłych w Polsce w 2021 roku był na poziomie 10,1 na 1 000 osób. Współczynnik zapadalności w Polsce rośnie wraz z wiekiem – w 2021 r. w grupie wiekowej od 18. do 44. r.ż. zawierał się między 0,15 a 1,31 na 1 000 dorosłych osób. Dla chorych w wieku 45.-54. r.ż. wyniósł 5,14 na 1 000 osób, natomiast dla chorych  $\geq 55$ . r.ż. współczynnik zapadalności przewlekłej choroby niedokrwiennej serca zawarł się między 13,93 a 35,40 na 1 000 osób dorosłych [NFZ 2022].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Mibrex®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

### 3.6.2. Choroba tętnic obwodowych

Szacowana częstość występowania PAD wydaje się wzrastać, przy czym na świecie żyje >200 milionów ludzi z PAD, w tym >40 milionów w Europie i >14 milionów w Ameryce Północnej i Południowej. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że >8,5 miliona osób w wieku 40 lat i starszych jest dotkniętych PAD [Yuan 2024].

---

Globalna chorobowość związana z chorobą tętnic obwodowych (PAD) na rok 2019 wyniosła 1,52 i była większa u osób starszych (14,91% dla osób w wieku 80–84 r.ż.) oraz różniła się w zależności od płci (18,03% dla kobiet i 10,56% dla mężczyzn). Na całym świecie całkowita liczba chorych z chorobą tętnic obwodowych niemal się podwoiła z 65,8 mln w 1990 r. do 113 milionów w 2019 r. Jednakże globalne, standaryzowane względem wieku wskaźniki chorobowości spadły z 1 790 na 100 tys. osób w 1990 r. do 1 402 na 100 tys. osób w 2019 r., co stanowi spadek o 21,7% [Kim 2023].

Standaryzowany względem wieku globalny wskaźnik zachorowalności związany z PAD w roku 2019 wyniósł 127,1 na 100 tys. osób. Wskaźniki zachorowalności były wyższe w krajach o wysokim dochodzie w porównaniu do krajów o dochodzie niskim do średniego (zakresy wskaźników standaryzowanych względem wieku wyniosły odpowiednio 133,6-157,7 oraz 94,1-114,7 na 100 tys. osób). Dodatkowo obserwowano wyższe wskaźniki zachorowalności wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych [Lin 2022].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Mibrex®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

## **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

### **3.7.1. Wytyczne kliniczne**

**W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia stosowanego u chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) ze szczególnym uwzględnieniem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych.**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje.

---

## Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>3</sup>	Rok wydania	Cel
ESC	2024 [ESC 2024]	Leczenie przewlekłych zespołów wieńcowych
AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA	2023 [AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023]	Postępowanie w przewlekłej CAD
ESVS	2023 [ESVS 2023]	Leczenie przeciwzakrzepowe w chorobach naczyniowych
CCS	2022 [CCS 2022]	Postępowanie w PAD
ESC	2021 [ESC 2021]	Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej
AFP	2018 [AFP 2018]	Postępowanie u chorych ze stabilną chorobą wieńcową
SIGN	2018 [SIGN 2018]	Postępowanie u chorych ze stabilną chorobą wieńcową

Chorzy z rozpatrywanej populacji docelowej tj. z chorobą tętnic wieńcowych (CAD) i/lub chorobą tętnic obwodowych (PAD) są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń miażdżycowych. Głównym celem leczenia chorych stanowiących populację docelową jest zatem redukcja ryzyka niedrożności tętnicy wieńcowej oraz zmniejszenie objawów choroby i zapobieganie niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, takim jak np. zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia niedokrwienne kończyn, **co realizowane jest w ramach wtórnej, długotrwałej profilaktyki przeciwzakrzepowej** [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023].

Zgodnie z zaleceniami należy wdrożyć systemowe działania obejmujące nie tylko farmakoterapię, ale również edukowanie chorego w zakresie zachowań prozdrowotnych, wprowadzenie zmian w stylu życia (regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu), kontrolę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (m.in. otyłości, nadciśnienia, zaburzeń lipidowych) [ESC 2021, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023].

<sup>3</sup> ACC – amerykańska wyższa szkoła kardiologii; ACCP – amerykańska wyższa szkoła farmacji klinicznej; AHA – Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne; ASPC – amerykańskie towarzystwo kardiologii prewencyjnej; CCS – Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne; EHRA – Europejskie Stowarzyszenie Zaburzeń Rytmu Serca; ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; NLA – krajowe stowarzyszenie lipidowe; PCNA – stowarzyszenie pielęgniarek profilaktyki kardiologicznej; AFP – amerykańskie kolegium lekarskie

---

Terapie stosowane w ramach profilaktyki wtórnej obejmują: **leki przeciwzakrzepowe, obniżające poziom lipidów, leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia krwi, np. działające na układ renina–angiotensyna–aldosteron, leki przeciwzapalne i działające na przemiany metaboliczne** (m. in. stosowanie statyn, ezetymibu czy inhibitorów PCSK-9) [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, CCS 2022]. **Leczenie przeciwzakrzepowe** prowadzi się z wykorzystaniem leków przeciwplatek i przeciwkrzepliwych [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, ESVS 2023, CCS 2022].

Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych u **chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (stabilna CAD)** zaleca się:

- dożywnie przyjmowanie **ASA** w dawce 75–100 mg na dobę w celu redukcji ryzyka zdarzeń miażdżycowych;
- stosowanie **klopidogrelu** w dawce 75 mg na dobę jako bezpiecznej i skutecznej alternatywy dla monoterapii ASA;
- u **chorych ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych** (dotyczy chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych oraz niskim/umiarkowanym ryzykiem wystąpienia krwawienia) należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w celu przedłużonej, długoterminowej profilaktyki wtórnej. Zalecane opcje obejmują **rywaroksaban w dawce 2,5 mg bid + ASA 100 mg** lub inne leki (**klopidogrel 75 mg/dobę, prasugrel 10 mg/dobę** bądź **tikagrelor 60/90 mg b.i.d**) stosowane **w skojarzeniu z ASA** w dawce 75-162 mg [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023].

W przypadku **chorych z PAD**, wytyczne zalecają pojedynczą terapię przeciwplatekową w ramach wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych u chorych z PAD, podwójną terapię przeciwplatekową u chorych z PAD po rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej oraz długoterminową pojedynczą terapię przeciwplatekową u wszystkich chorych z PAD.

W przebiegu **PAD kończyn dolnych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych** zaleca się zastosowanie **RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w dawce 80-100 mg/dobę**. Jeśli występuje wysokie ryzyko krwawienia, zaleca się terapię ASA lub klopidogrelem. Sugeruje się także stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA+KLO

---

---

lub ASA+tikagrelor) u chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń naczyniowych, niskim ryzykiem krwawienia i przeciwwskazaniami do stosowania RYW [CCS 2022].

Jak wskazano w odnalezionych wytycznych w przypadku wdrażania terapii RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z innymi terapiami w przebiegu CAD/PAD, z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia krwawień, zawsze należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka stosowania tej interwencji. Decyzje o leczeniu należy podejmować indywidualnie, na podstawie cech klinicznych chorego i z uwzględnieniem oceny ryzyka [AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, CCS 2022].

Leczenie systemowe obejmuje również zabiegi rewaskularyzacyjne przeprowadzane w uzasadnionych przypadkach (np. w przypadku wystąpienia chromania przestankowego w PAD czy w wielonaczyniowej CAD [AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, CCS 2022]. Zgodnie z wytycznymi CCS oraz ESVS zalecane jest stosowanie **rywaroksabanu (RYW) w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 75-100 mg dziennie** po zabiegu rewaskularyzacji [ESVS 2023, CCS 2022].

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w wytycznych klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Schematy graficzne dla algorytmów postępowania zalecanych w odnalezionych wytycznych klinicznych przedstawiono szczegółowo w Załączniku 8.1 a siły rekomendacji oraz poziom dowodów na podstawie zidentyfikowanych wytycznych przedstawiono w załączniku 8.2.

---

Tabela 6.

**Opis wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u chorych dorosłych z CAD lub PAD**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
<b>Zalecenia ogólne</b>	
<p>AHA/ACC/ACCP/ ASPC/NLA/PCNA 2023</p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych na przewlekłą chorobę wieńcową zaleca się multidyscyplinarne podejście, mające na celu poprawę stanu zdrowia, a także umożliwienie modyfikacji czynników ryzyka [1, A]. Chorzy powinni być edukowani na temat leczenia objawów, zmian stylu życia, czynników ryzyka oraz przestrzegania zaleceń lekarskich [1, C-LD];</li> <li>• dodatkowo, wśród chorych na przewlekłą chorobę wieńcową zaleca się rutynową ocenę przeprowadzaną przez klinicystów i zespół opiekuńczy, aby decyzje dot. leczenia oraz zmiany stylu życia opierały się na stanie chorego [1, B-R];</li> <li>• zaleca się stosowanie diety opartej na warzywach, owocach, roślinach strączkowych, orzechach, produktach pełnoziarnistych i chudym białku [1, B-R], redukcję odsetka kalorii przyjmowanych z tłuszczu nasyconych i zastąpienie ich jedno- i wielonienasyconymi tłuszczami, węglowodanami złożonymi i błonnikiem pokarmowym [2a, B-NR], zmniejszenie spożycia sodu i przetworzonych produktów mięsnych [2a, B-NR], zmniejszenie spożycia rafinowanych węglowodanów i napojów słodzonych cukrem [2a, B-NR] oraz unikanie spożycia tłuszczu trans [3: szkoda, B-NR]. Stosowanie suplementów diety, w tym kwasów tłuszczowych omega-3, witamin (C, B i E), beta-karotenu czy wapnia nie redukuje ryzyka wystąpienia ostrych zdarzeń sercowo-naczyniowych [3: brak korzyści, B-NR];</li> <li>• wśród chorych na przewlekłą chorobę wieńcową zaleca się badania przesiewowe pod kątem zdrowia psychicznego chorych, a leczenie schorzeń psychicznych za pomocą terapii farmakologicznych, nefarmakologicznych lub obu tych metod jest uzasadnione w celu poprawy wyników sercowo-naczyniowych [2a, B-R];</li> <li>• na każdej wizycie należy oceniać użycie tytoniu, w celu identyfikacji chorych, którzy mogą zyskać korzyść z interwencji behawioralnych lub farmakologicznych. Chorzy, którzy palą tytoń regularnie powinni być zachęceni do zaprzestania palenia podczas każdej wizyty. Wśród chorych na przewlekłą chorobę wieńcową zaleca się stosowanie interwencji behawioralnych oraz farmakoterapii w celu zmaksymalizowania wskaźników przerwania palenia [1, A]. Chorzy powinni unikać narażenia na bierne palenie [3: szkoda, B-NR];</li> <li>• chorzy na przewlekłą chorobę wieńcową powinni być rutynowo pytani o użycie substancji i powinni otrzymywać instrukcje w zakresie ograniczania użycia substancji [1, C-LD]. Wśród chorych, którzy spożywają alkohol, jego spożycie powinno być ograniczone [2a, B-NR]. Chorzy na przewlekłą chorobę wieńcową nie powinni spożywać alkoholu w celu ochrony sercowo-naczyniowej [3: brak korzyści, B-NR];</li> <li>• należy ograniczyć narażenie na zanieczyszczenie powietrza [2a, B-NR] oraz związane z klimatem (np. ekstremalne temperatury) [2b, B-NR];</li> <li>• zaleca się coroczne szczepienie przeciwko grypie [1, A], szczepienie przeciwko chorobie koronawirusowej (COVID-19) zgodnie z wytycznymi [1, C-EO] oraz szczepienie przeciwko pneumokokom [2a, B-NR];</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych na przewlekłą chorobę wieńcową zasadna jest indywidualizacja wznowienia aktywności seksualnej w zależności od rodzaju aktywności seksualnej, wydolności wysiłkowej i gojenia po zabiegu, a rehabilitacja kardiologiczna i regularne ćwiczenia mogą zredukować ryzyko komplikacji sercowo-naczyniowych związanych z aktywnością seksualną [2a, B-NR].</li> </ul> <p><u>Regulacja ciśnienia krwi</u></p> <p>W regulacji ciśnienia krwi wśród chorych z podwyższonym ciśnieniem krwi (120-129/&lt;80 mm Hg) w pierwszej kolejności zalecane są strategie nefarmakologiczne, w tym utrata wagi, zdrowa dieta, zmniejszenie spożycia sodu, zwiększenie spożycia potasu, aktywność fizyczna czy ograniczenie spożycia alkoholu [1, A]. Wśród chorych z nadciśnieniem, zalecane jest osiągnięcie ciśnienia krwi &lt;130/80 mm Hg [1, B-R]. U dorosłych chorych na przewlekłą chorobę wieńcową z nadciśnieniem (ciśnienie skurczowe <math>\geq 130</math> i/lub ciśnienie rozkurczowe <math>\geq 80</math> mm Hg), oprócz strategii nefarmakologicznych, jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku istotnych wskazań (np. niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego lub dławica piersiowa), stosuje się inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), blokery receptora angiotensyny (ARB) lub beta-blokery w skojarzeniu z dodatkowymi lekami przeciwnadciśnieniowymi w razie potrzeby optymalizacji kontrolę ciśnienia krwi [1, B-R].</p> <p><u>Rehabilitacja i aktywność fizyczna</u></p> <p>Rehabilitacja kardiologiczna powinna być stosowana chorych na CAD oraz z odpowiednimi wskazaniami, tj. po niedawnym zawale serca, przeszłornej interwencji wieńcowej (PCI) czy pomostowaniu tętnic wieńcowych (CABG) [1, A], u chorych ze stabilną dławicą piersiową [1, B-R] oraz po przeszczepieniu serca [1, C-LD].</p> <p>Dla chorych na CAD bez przeciwwskazań rekomendowana jest aktywność fizyczna, w tym aktywność aerobowa o umiarkowanej intensywności (<math>\geq 150</math> min/tydzień), aktywność aerobowa o większej intensywności (<math>\geq 75</math> min/tydzień) [1, A], a także ćwiczenia siłowe (wykonywane w <math>\geq 2</math> dni/tyg.) [1, B-R]. Dodatkowo, korzystne jest wprowadzenie aktywności fizycznej o mniejszej intensywności by ograniczyć siedzący tryb życia [2a, B-NR].</p>
<p>ESVS 2023</p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <p>Zaleca się, aby u chorych, którym przepisano leczenie przeciwzakrzepowe, przeprowadzono ocenę ryzyka krwawienia, aby ułatwić wspólne podejmowanie decyzji [I, C, konsensus].</p> <p>Chorym z modyfikowalnym ryzykiem krwawienia, którym przepisuje się leczenie przeciwzakrzepowe, zaleca się odpowiednie leczenie w celu ograniczenia ryzyka krwawienia [I, C, konsensus].</p> <p>U chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, u których w przeszłości występowały zmiany w górnym odcinku przewodu pokarmowego lub u których występuje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, należy rozważyć leczenie inhibitorami pompy protonowej w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego [IIa, C, konsensus].</p>
<p>ESC 2021</p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaleca się, by osoby dorosłe niezależnie od wieku dążyły do co najmniej 150–300 minut tygodniowo aerobowej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności lub 75–150 minut tygodniowo aerobowej aktywności fizycznej o dużej intensywności lub ich równoważnej kombinacji [I, A]; zaleca się redukcję czasu spędzanego w pozycji siedzącej i podjęcie co najmniej lekkiej aktywności w ciągu dnia [I, B]; zaleca się, by poza aktywnością aerobową podejmować ćwiczenia oporowe co najmniej 2 dni w tygodniu [I, B];</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u pozornie zdrowych osób z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, jak również u chorych z rozpoznaną sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą (ASCVD) i/lub cukrzycą zaleca się podejście oparte na krokowej intensyfikacji z uwzględnieniem ryzyka CVD, korzyści z leczenia, czynników modyfikujących ryzyko, chorób towarzyszących oraz preferencji [I, C];</li> <li>• zdrowa dieta jest zalecana jako podstawa prewencji CVD u wszystkich osób (wybór stylu odżywiania opartego na roślinach, bogatego w błonnik, ryby oraz ograniczenie spożycia cukrów wolnych) [I, A]; zalecana jest dieta śródziemnomorska [I, A]; zaleca się zastąpienie tłuszczu nasyconych tłuszczami nienasyconymi [I, A]; zaleca się ograniczenia spożycia soli [I, A];</li> <li>• zaleca się, by osoby otyłe i z nadwagą dążyły do redukcji masy ciała [I, A]; należy rozważyć zabieg bariatryczny u otyłych chorych wysokiego ryzyka, gdy zmiany stylu życia nie skutkują redukcją masy ciała [IIa, B];</li> <li>• należy zaprzestać palenia tytoniu [I, A];</li> <li>• zaleca się ograniczenie spożycia alkoholu do maksimum 100 g/tydzień [I, A].</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. chorych na chorobę niedokrwienną serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ASA 75-100 mg</b> dziennie jest zalecany u chorych z wywiadem zawału serca lub rewaskularyzacji [I, A];</li> <li>• <b>ASA 75-100 mg</b> dziennie można rozważyć u chorych bez wywiadu zawału serca lub rewaskularyzacji, ale z jednoznacznymi danymi wskazującymi na CAD w badaniach obrazowych [IIb, C];</li> <li>• u chorych na przewlekły zespół wieńcowy zaleca się <b>klopidogrel w dawce 75 mg dziennie</b> jako dodatek do ASA przez 6 miesięcy po stentowaniu naczyń wieńcowych niezależnie od typu stentu, chyba że wskazane jest krótsze trwanie terapii (1–3 miesięcy) z powodu ryzyka wystąpienia krwawienia zagrażającego życiu [I, A];</li> <li>• <b>należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego (inhibitora P2Y<sub>12</sub> lub RYW w niskiej dawce) do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej u chorych z wysokim ryzykiem niedokrwiennym i bez wysokiego ryzyka krwawienia [IIa, A];</b></li> <li>• dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w ramach długoterminowej prewencji wtórnej można rozważyć u chorych z umiarkowanym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych i bez wysokiego ryzyka krwawienia [IIb, A];</li> <li>• <b>inhibitory ACE (lub ARB)</b> są zalecane przy współistnieniu innych schorzeń (np. HF, nadciśnienie tętnicze lub cukrzyca) [I, A];</li> <li>• <b>beta-adrenolityki</b> są wskazane u chorych z dysfunkcją lewej komory lub skurczową HF [I, A];</li> <li>• u chorych z rozpoznaniem ASCVD, zaleca się <b>doustne leczenie hipolipemizujące</b> z docelową wartością LDL-C &lt;1,4 mmol/l (55 mg/dl) oraz &gt;50% redukcja stężenia LDL-C w porównaniu z wartością wyjściową [I, A].</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ASA w dawce 75-100 mg dziennie</b> jest zalecany w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych [I, A];</li> <li>• <b>klopidogrel w dawce 75 mg dziennie</b> jest zalecany jako leczenie alternatywne do ASA w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, jeśli występuje nietolerancja ASA [I, B];</li> <li>• u chorych z rozpoznaniem ASCVD <b>klopidogrel (75 mg)</b> jest preferowany w stosunku do ASA [IIb, A];</li> <li>• u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego, przyjmujących lek przeciwplatek zalecane jest jednoczesne stosowanie <b>inhibitora pompy protonowej</b>;</li> <li>• ASA w małej dawce może być rozważone w ramach prewencji pierwotnej dla chorych cukrzycą lub bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w przypadku braku przeciwwskazań;</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>u osób z niskim/umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym leczenie przeciwplatek nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnego krwawienia.</li> </ul> <p>Rehabilitacja kardiologiczna: zalecany jest udział w nadzorowanej medycznie, ustrukturyzowanej, kompleksowej, multidyscyplinarnej ECBR i programach prewencyjnych u chorych po epizodzie ASCVD i/lub rewaskularyzacji oraz u chorych z HF (głównie HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową) w celu poprawy wyników leczenia [I, A].</p>
<b>CAD</b>	
ESC 2024	<p>U chorych z <b>przewlekłą chorobą wieńcową o wysokim ryzyku niedokrwienia</b> należy rozważyć stosowanie <b>ASA i tikagreloru</b> w dawce 60 mg dwa razy na dobę lub <b>ASA i rywaroksabanu</b> w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę, w zależności od charakterystyki chorego. Alternatywą może być również przedłużenie DAPT za pomocą <b>kłopidogrelu lub prasugrelu</b>, chociaż dowody na poparcie tego wyboru są <u>ograniczone</u>.</p> <p><u>Długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i bez wyraźnych wskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych z CCS po przebytych MI lub zdalnej PCI zaleca się dożywotnie przyjmowanie <b>ASA w dawce 75–100 mg</b> na dobę po początkowym okresie DAPT [I, A];</li> <li>u chorych z CCS po przebytych MI lub zdalnej PCI zaleca się <b>kłopidogrel w dawce 75 mg na dobę</b> jako bezpieczną i skuteczną alternatywę dla monoterapii ASA [I, A];</li> <li>po CABG zaleca się dożywotnie przyjmowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę [I, B];</li> <li>u chorych bez wcześniejszego MI lub rewaskularyzacji, ale z dowodami na znaczną obturacyjną CAD, zaleca się dożywotnie przyjmowanie ASA w dawce 75–100 mg na dobę [I, B];</li> <li><b>u chorych ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w celu przedłużonej, długoterminowej profilaktyki wtórnej. Zalecane opcje obejmują RYW w dawce 2,5 mg bid + ASA 100 mg lub inne leki (kłopidogrel 75 mg/dobę, prasugrel 10 mg/dobę bądź tikagrelor 60/90 mg b.i.d) stosowane w skojarzeniu z ASA w dawce 75-162 mg [IIa, A];</b></li> <li>u chorych z CCS lub ustabilizowanych chorych po ostrym zespole wieńcowym, którzy przeszli PCI i byli początkowo leczeni DAPT na bazie tikagreloru, którzy pozostają w grupie wysokiego ryzyka niedokrwienia i nie są narażeni na wysokie ryzyko krwawienia, monoterapia tikagrelorem w dawce 90 mg dwa razy na dobę może być rozważana jako alternatywa dla podwójnej lub pojedynczej terapii przeciwplatekowej [IIb, C].</li> </ul> <p><u>Terapia przeciwzakrzepowa po przeszłoręziej interwencji wieńcowej u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i bez wskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u chorych z CCS bez wskazań do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego zaleca się <b>DAPT, w skład którego wchodzi ASA 75–100 mg i kłopidogrel 75 mg</b> dziennie przez okres do 6 miesięcy, jako domyślną strategię przeciwzakrzepową po wszczęciu stentu PCI [I, A];</li> <li>u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia, ale nie z wysokim ryzykiem niedokrwienia, zaleca się przerwanie DAPT 1–3 miesiące po PCI i kontynuowanie pojedynczej terapii przeciwplatekowej [I, A];</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaprzestanie DAPT po 1–3 miesiącach od wszczęcia stentu PCI można rozważyć u chorych, u których nie występuje wysokie ryzyko krwawienia ani wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych [IIb, B];</li> <li>• u chorych z CCS poddawanych stentowaniu o wysokim ryzyku zakrzepowym (np. złożony lewy główny pień, rozwidlenie dwóch stentów, suboptymalny wynik stentowania, wcześniejsza zakrzepica stentu, wcześniej znane polimorfizmy CYP2C19 *2/*3) można rozważyć <b>prasugrel lub tikagrelor</b> (oprócz ASA) zamiast klopidogrelu przez pierwszy miesiąc oraz do 3–6 miesięcy [IIb, C].</li> </ul> <p><u>Długotrwała terapia przeciwzakrzepowa u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym i wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z CCS z długoterminowym wskazaniem do OAC zaleca się dożywotnią <b>dawkę terapeutyczną VKA w monoterapii</b> lub, najlepiej, DOAC w monoterapii (chyba że jest przeciwwskazane) [I, B].</li> </ul> <p><u>Terapia przeciwzakrzepowa po przeszłój interwencji wieńcowej u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym ze wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych ze wskazaniem do OAC, którzy przechodzą PCI, zaleca się początkowo <b>niską dawkę ASA raz dziennie</b> (dawka nasycająca, gdy nie stosuje się dawki podtrzymującej) oprócz OAC i klopidogrelu [I, C];</li> <li>• u chorych kwalifikujących się do OAC zaleca się <b>DOAC (chyba że są przeciwwskazane) zamiast VKA</b> [I, A];</li> <li>• po niepowikłanej PCI u chorych z CCS ze wskazaniem do OAC zalecane jest             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wczesne przerwanie stosowania ASA (<math>\leq 1</math> tydzień);</li> <li>○ a następnie kontynuacja przyjmowania OAC i klopidogrelu:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- do 6 miesięcy u chorych bez wysokiego ryzyka niedokrwienia;</li> <li>- do 12 miesięcy u chorych z wysokim ryzykiem niedokrwienia;</li> </ul> </li> <li>○ a następnie wyłącznie OAC [I, A];</li> </ul> </li> <li>• kontynuowanie stosowania ASA do 1 miesiąca po PCI, oprócz OAC i klopidogrelu, należy rozważyć u chorych z wysokim ryzykiem niedokrwienia lub z cechami anatomicznymi/proceduralnymi uznanymi za przeważające nad ryzykiem krwawienia [IIa, B].</li> <li>• gdy obawy dotyczące wysokiego ryzyka krwawienia przeważają nad obawami dotyczącymi zakrzepicy stentu lub udaru niedokrwiennego:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>rywaroksaban 15 mg dziennie należy rozważyć zamiast rywaroksabanu 20 mg dziennie przez czas trwania jednoczesnej terapii przeciwplatekcyjnej;</b></li> <li>○ <b>dabigatran 110 mg dwa razy dziennie należy rozważyć zamiast dabigatranu 150 mg dwa razy dziennie przez czas trwania jednoczesnej terapii przeciwplatekcyjnej</b> [IIa, B].</li> </ul> </li> <li>• u chorych ze wskazaniem do VKA w skojarzeniu z pojedynczą lub podwójną terapią przeciwplatekową należy rozważyć ukierunkowanie intensywności VKA na INR w dolnej części zalecanego zakresu i do czasu w zakresie terapeutycznym <math>&gt;70\%</math> [IIa, B].</li> <li>• stosowanie tikagreloru lub prasugrelu nie jest generalnie zalecane w ramach potrójnej terapii przeciwzakrzepowej z ASA i OAC [III, C].</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
<p>AHA/ACC/ACCP/ ASPC/NLA/PCNA 2023</p>	<p><u>Rewaskularyzacja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych na przewlekłą chorobę wieńcową i dławicę wpływającą negatywnie na styl życia pomimo stosowania leków zgodnie z wytycznymi oraz ze znacznymi zwężeniami tętnic wieńcowych podatnymi na rewaskularyzację, zaleca się <b>rewaskularyzację</b> w celu złagodzenia objawów [1, A];</li> <li>• u chorych na przewlekłą chorobę wieńcową, u których występuje istotna choroba lewej tętnicy głównej lub choroba wielonaczyniowa z ciężką dysfunkcją LV (LVEF <math>\leq</math>35%), zaleca się CABG jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego zamiast samej terapii zachowawczej [1, B-R];</li> <li>• u chorych na przewlekłą chorobę wieńcową i wielonaczyniową CAD, kwalifikujących się do CABG lub PCI, rewaskularyzacja jako dodatek do leczenia zgodnego z wytycznymi jest uzasadniona, aby zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak spontaniczny zawał serca, nieplanowane pilne rewaskularyzacje lub zgon z przyczyn sercowych [2a, B-NR].</li> </ul> <p><u>Pozostałe zalecenia</u></p> <p>U chorych na przewlekłą chorobę wieńcową nie powinno się stosować równocześnie <b>inhibitorów fosfodiesterazy typu 5</b> i azotanów ze względu na ryzyko wystąpienia nadciśnienia o ciężkim stopniu nasilenia [3: szkoda, B-NR].</p> <p>U chorych na przewlekłą chorobę wieńcową można rozważyć dodanie <b>kolchicyny</b> w ramach profilaktyki wtórnej w celu ograniczenia nawrotów miażdżycowej choroby układu krążenia [2b, B-R].</p> <p>U młodych dorosłych chorych na przewlekłą chorobę wieńcową, po optymalizacji tradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, kompleksowa ocena i leczenie nietradycyjnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego może być korzystne w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [2a, C-LD].</p>
<p>AFP 2018</p>	<p><u>Stabilna CAD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensywne leczenie <b>statynami</b> jest zalecane u wszystkich chorych poniżej 75. roku życia ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, o ile nie ma przeciwwskazań [A];</li> <li>• zaleca się codzienne przyjmowanie <b>małej dawki ASA</b> wszystkim chorym ze stabilną CAD, chyba że jest to przeciwwskazane [A];</li> <li>• u chorych z nieprawidłową czynnością lewej komory leczenie <b>beta-blokerami</b> należy kontynuować do trzech lat po zawale mięśnia sercowego [B];</li> <li>• u niektórych chorych, u których pomimo optymalnego leczenia nie udaje się kontrolować objawów stabilnej choroby wieńcowej, może być korzystne przeprowadzenie <b>rewaskularyzacji</b> wieńcowej za pomocą przeszkołnej interwencji wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego [B].</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii statynami u chorych z chorobą tętnic wieńcowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>atorwastatyna</b> o wysokiej intensywności (40 do 80 mg na dobę) lub <b>rozuwastatyna</b> (20 do 40 mg na dobę) – chorzy &lt;75 r.ż.;</li> <li>• umiarkowana intensywność atorwastatyny (10 do 20 mg na dobę), rozuwastatyny (5 do 10 mg na dobę), simwastatyny (20 do 40 mg na dobę), prawastatyny (40 do 80 mg na dobę) lub lowastatyny (40 mg na dobę) – chorzy w wieku 75 r.ż. i starsi lub u których nie toleruje się statyn o wysokiej intensywności.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii przeciwdławicowej i przeciwnadciśnieniowej u chorych z chorobą tętnic wieńcowych:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>inhibitory ACE:</b> chorzy z nadciśnieniem, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, nieprawidłową czynnością lewej komory, skurczową niewydolnością serca lub niedawnym zawałem serca (zmniejszenie śmiertelności, zachować należy ostrożność u kobiet w ciąży i u chorych z obrzękiem naczynioruchowym, chorobą naczyń nerkowych lub hiperkaliemią);</li> <li>• <b>blokery receptora angiotensyny:</b> chorzy, u których inhibitory ACE nie są tolerowane (brak dodatkowych korzyści w porównaniu z inhibitorami ACE, należy zachować ostrożność u kobiet w ciąży oraz u chorych z obrzękiem naczynioruchowym, chorobą naczyń nerkowych lub hiperkaliemią);</li> <li>• <b>beta-blokery:</b> terapia pierwszego rzutu u chorych z zawałem serca w wywiadzie, ostrym zespołem wieńcowym, skurczową niewydolnością serca, dusznicą bolesną, migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków (rozważyć u chorych z drżeniem samoistnym, nadczynnością tarczycy lub migreną, zmniejsza śmiertelność, należy zachować ostrożność u chorych w podeszłym wieku (może zwiększyć ryzyko udaru) oraz u osób z chorobą oskrzelowo-skurczową, blokiem serca drugiego lub trzeciego stopnia, objawową bradykardią lub depresją);</li> <li>• <b>blokery kanału wapniowego:</b> należy rozważyć u chorych, których objawy nie są kontrolowane za pomocą beta-blokerów lub którzy nie tolerują beta-blokerów, a także u chorych z chorobą Raynauda (można stosować u chorych z dusznicą bolesną, migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków, należy stosować długo działające niedihydropirydyny; należy unikać krótko działającej nifedypiny, należy zachować ostrożność u chorych z blokiem serca drugiego lub trzeciego stopnia);</li> <li>• <b>azotany:</b> chorzy z dławicą piersiową, której objawy nie są kontrolowane za pomocą beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego, mogą stosować azotany o przedłużonym działaniu; azotany o krótkim działaniu można stosować w celu szybkiej ulgi w objawach (brak dowodów na korzyści w zakresie śmiertelności, należy zachować ostrożność u chorych z niedociśnieniem);</li> <li>• <b>ranolazyna:</b> chorzy ze świeżym zawałem serca lub stabilną chorobą tętnic wieńcowych (terapia wspomagająca u chorych, których objawy nie są kontrolowane za pomocą beta-blokerów lub blokerów kanału wapniowego, lub u których beta-blokery nie są tolerowane, nie obniża ciśnienia krwi, należy zachować ostrożność u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i u osób przyjmujących leki wydłużające odstępowanie QT)</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące terapii przeciwplatekcyjnej u chorych z chorobą tętnic wieńcowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ASA (od 75 do 162 mg na dobę):</b> wszyscy chorzy bez przeciwwskazań (zmniejsza częstość występowania zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, należy zachować ostrożność u chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego);</li> <li>• <b>antagonista receptora P2Y<sub>12</sub> (np. kłopidogrel, tikagrelor, prasugrel):</b> chorzy, u których ASA jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana (stosowanie w skojarzeniu z ASA po wszczęciu stentu wieńcowego, zatwierdzone do stosowania u chorych z ostrym zespołem wieńcowym, niedawnym zawałem serca, udarem, chorobą tętnic obwodowych lub wszczęciem stentu wieńcowego, należy zachować ostrożność u chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego);</li> <li>• <b>bloker receptora aktywowanego proteazą-1 (np. worapaksar):</b> tylko chorzy z ostrym zespołem wieńcowym (zmniejsza częstość zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca i udarów po zawale serca, zwiększa ryzyko krwotoku wewnątrzczaszkowego).</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące interwencji rewaskularyzacyjnych u chorych z chorobą tętnic wieńcowych:</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CABG: chorzy z objawami opornymi i zwężeniem lewej tętnicy wieńcowej (<math>\geq 50\%</math>), chorobą trzech naczyń z chorobą tętnicy LAD lub bez niej lub nieprawidłową funkcją lewej komory (frakcja wyrzutowa <math>&lt; 35\%</math> do <math>50\%</math>);</li> <li>• <u>przezskórna interwencja wieńcowa</u>: rozważyć u chorych z oporną dławicą piersiową pomimo optymalnej terapii medycznej, alternatywą dla CABG u chorych z niskim ryzykiem powikłań i wysokim prawdopodobieństwem powodzenia.</li> </ul>
SIGN 2018	<p>Wszyscy chorzy ze stabilną dusznicą bolesną spowodowaną chorobą miażdżycową powinni otrzymywać długotrwałą standardową terapię <b>ASA i statynami</b>. Chorzy ze stabilną chorobą wieńcową powinni stale przyjmować ASA w dawce 75-300 mg dziennie. W przypadku nietolerancji ASA zaleca się przyjmowanie <b>klopidogrelu</b> (75 mg dziennie). Zaleca się rozważenie leczenia <b>inhibitorami konwertazy angiotensyny</b> [1++].</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><math>\beta</math>-blokery</b> są zalecane jako leczenie pierwszej linii w długoterminowym zapobieganiu bólu w klatce piersiowej, wynikającego z dławicy piersiowej [1++];</li> <li>• w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie <math>\beta</math>-blokerami, zaleca się terapię skojarzoną z blokerami kanałów wapniowych [1++];</li> <li>• w przypadku nietolerancji <math>\beta</math>-blokerów zalecane jest stosowanie antagonistów kanałów wapniowych [1++];</li> <li>• <b>azotany (trinitrogliceryna)</b> są zalecane w przypadku nagłego napadu ostrej dławicy piersiowej w celu łagodzenia jej objawów [1++].</li> </ul>
<b>PAD</b>	
CCS 2022	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się zaprzestać palenia w celu zapobiegania PAD oraz w przebiegu PAD [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</li> <li>• zaleca się, aby chorych na PAD kwalifikować do stosowania <b>statyn oraz terapii modyfikującej stężenie lipidów</b> (stosuje się najwyższą tolerowaną dawkę statyn; jeśli poziom cholesterolu LDL wynosi <math>\geq 1,8</math> mmol/l, poziom cholesterolu nie-LDL <math>\geq 2,4</math> mmol/l lub apolipoproteiny B<sub>100</sub> <math>\geq 0,7</math> mg/dl należy zastosować dodatkowo terapie uzupełniające, tj. ezetimib i/lub inhibitory PCSK-9 [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]. Jeśli pomimo zastosowania statyn w najwyższej tolerowanej dawce, stężenie trójglicerydów wyniesie 1,5-5,6 mmol/l, należy rozważyć użycie <b>ikozapentu etylowego</b> [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</li> <li>• chorzy na PAD z nadciśnieniem powinni być leczeni inhibitorami ACE lub ARB w przypadku braku przeciwwskazań [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości]. Dodatkowo, można wprowadzić inne, nefarmakologiczne interwencje (tj. modyfikacje diety, ograniczenie spożycia soli, ćwiczenia, kontrolę wagi, ograniczenie alkoholu czy ograniczenie stresu);</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. leczenia przeciwzakrzepowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia przeciwzakrzepowego (przeciwpłytkowego lub antykoagulacyjnego) u chorych na izolowaną bezobjawową PAD [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości];</li> <li>• zaleca się leczenie <b>RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA 80-100 mg/dobę</b> w leczeniu chorych z <b>objawową PAD kończyny dolnych, u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych</b> (choroby współistniejące wysokiego ryzyka, takie jak choroba wielonaczyniowa, cukrzyca, choroba wieńcowa w wywiadzie) niewydolności serca lub nerek) i/lub stan kończyny wysokiego</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<p><u>ryzyka po rewaskularyzacji obwodowej, amputacji kończyny, bólu spoczynkowym, owrzodzeniach niedokrwiennych i przy niskim ryzyku krwawienia [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się leczenie <b>RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA lub pojedynczą terapią przeciwplatekową u chorych z objawową PAD kończyn dolnych i niskim ryzykiem krwawienia</b>, przy braku chorób kończyn wysokiego ryzyka lub chorób współistniejących wysokiego ryzyka [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości];</li> <li>• zaleca się rozważenie pojedynczej terapii przeciwplatekowej <b>ASA (75–325 mg) lub kłopidogrelem (75 mg)</b> u chorych z objawową PAD kończyn dolnych <u>o wysokim ryzyku krwawienia</u>, którzy kwalifikują się do leczenia przeciwzakrzepowego [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości];</li> <li>• jeśli pojedyncza terapia przeciwplatekowa zostanie uznana za optymalny wybór leczenia przeciwzakrzepowego, preferowanym lekiem powinien być kłopidogrel (75 mg QD) [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</li> <li>• sugeruje się <b>stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA+KLO lub ASA+ tikagrelor) u chorych na objawową PAD dolnych kończyn z wysokim ryzykiem zdarzeń naczyniowych, niskim ryzykiem krwawienia i z przeciwwskazaniami do stosowania RYW</b> [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</li> <li>• nie zaleca się dodatkowego stosowania pełnej dawki leczenia przeciwzakrzepowego wraz z terapią przeciwplatekową w celu zmniejszenia częstości występowania MACE i MALE u chorych na stabilną PAD kończyny dolnej [silne zalecenie; dowody wysokiej jakości].</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. leczenia około-zabiegowego przy rewaskularyzacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się stosowanie <b>RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA (80-100 mg dziennie)</b>, z krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu lub bez niego, u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej [silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</li> <li>• zaleca się stosowanie <b>RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA (80-100 mg dziennie)</b> u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej otwartej rewaskularyzacji [silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości];</li> <li>• sugeruje się stosowanie <b>DAPT z ASA (75-325 mg) i kłopidogrelem (75 mg)</b> przez co najmniej 1 miesiąc u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej rewaskularyzacji wewnątrznaczyniowej, którzy nie mogą otrzymywać RYW w małych dawkach [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości];</li> <li>• sugeruje się stosowanie <b>VKA lub pojedynczej terapii przeciwplatekowej</b> u chorych na PAD kończyn dolnych po planowej otwartej rewaskularyzacji, którzy nie mogą otrzymywać małych dawek RYW [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości];</li> <li>• u chorych na PAD kończyn dolnych po pilnej lub nagłej rewaskularyzacji sugeruje się stosowanie: pełnej dawki leku przeciwzakrzepowego w połączeniu z pojedynczą terapią przeciwplatekową lub <b>RYW 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA</b>, z krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu lub bez niego, lub DAPT [słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości];</li> </ul> <p><u>Zalecenia dot. zabiegu rewaskularyzacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sugeruje się, że rewaskularyzacja może być rozważona u chorych z chromaniem przestankowym, które wpływa na aktywność zawodową, rekreacyjną lub codzienną, u których profil ryzyka jest akceptowalny, występują uzasadnione oczekiwania do co sprawności i oczekiwanej długości życia, oraz u których próba leczenia nieoperacyjnego nie powiodła się [słaba rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości];</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła zalecenia, poziom dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się, aby procedury rewaskularyzacji był indywidualny, przy założeniu niskiej chorobliwości w okresie okołoperacyjnym i prawdopodobieństwie wystąpienia trwałych korzyści z zabiegu [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości];</li> <li>• zaleca się, aby wszystkich chorych z przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynom kierować do specjalistów w celu rozważenia rewaskularyzacji [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości];</li> <li>• nie rekomenduje się proponowania zabiegu rewaskularyzacji chorym na bezobjawową PAD [silna rekomendacja, dowody niskiej jakości].</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce i sposób finansowania zalecanych opcji terapeutycznych

Analiza odnalezionych wytycznych klinicznych wskazuje że w ramach wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych u chorych z CAD lub PAD zalecane opcje terapeutyczne obejmują m.in.:

- dożywotnie przyjmowanie **ASA** w dawce 75–100 mg na dobę w celu redukcji ryzyka zdarzeń miażdżycowych;
- stosowanie **klopidogrelu** w dawce 75 mg na dobę jako bezpiecznej i skutecznej alternatywy dla monoterapii ASA;
- w przypadku przewlekłej choroby wieńcowej u **chorych ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych** (dotyczy chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwiennych oraz niskim/umiarkowanym ryzykiem wystąpienia krwawienia) należy rozważyć dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w celu przedłużonej, długoterminowej profilaktyki wtórnej. Zalecane opcje obejmują **rywaroksaban w dawce 2,5 mg bid + ASA 100 mg** lub inne leki (**klopidogrel 75 mg/dobę, prasugrel 10 mg/dobę** bądź **tikagrelor 60/90 mg b.i.d**) stosowane **w skojarzeniu z ASA** w dawce 75-162 mg [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023];
- w przebiegu **PAD kończyn dolnych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych** zaleca się zastosowanie **RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w dawce 80-100 mg/dobę**. Jeśli występuje wysokie ryzyko krwawienia, zaleca się terapię ASA lub klopidogrelem. Sugeruje się także stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej (ASA+KLO lub ASA+tikagrelor) u chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń naczyniowych, niskim ryzykiem krwawienia i przeciwwskazaniami do stosowania RYW [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023, CCS 2022].



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce spośród leków przeciwplatek z grupy antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub> objęte refundacją są kłopidogrel (m.in. po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST maksymalnie przez 12 miesięcy) oraz tyklopidyna<sup>5</sup> (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji) [Obwieszczenie MZ]. Tikagrelor nie jest objęty w Polsce finansowaniem ze środków publicznych [Obwieszczenie MZ]. Prasugrel również nie jest objęty w Polsce finansowaniem ze środków publicznych [Obwieszczenie MZ], pomimo, że znalazł się na wykazie TLI opublikowanym w sierpniu 2021 roku w dwóch wskazaniach:

- „Profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym” oraz
- „Profilaktyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym” [AOTMiT 2021].

Kwas acetylosalicylowy także nie jest refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, ale jest on lekiem szeroko dostępnym, a koszt jego stosowania (pomimo braku refundacji) jest bardzo niski. Len stanowi aktualnie terapię najczęściej stosowaną w praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu.

Rywaroksaban w dawce 2,5 mg nie jest aktualnie objęty finansowaniem ze środków publicznych. **Na wykazie leków refundowanych w Polsce obecnie rywaroksaban znajduje się wyłącznie w dawkach 10, 15 i 20 mg (w tym produkt leczniczy Mibrex® dla dawki 15**

4 [REDACTED]

<sup>5</sup> wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają możliwości stosowania tego leku w ocenianym wskazaniu

---

**i 20 mg).** Wskazania objęte refundacją są odmienne od wnioskowanego obecnie dla RYW w dawce 2,5 mg [Obwieszczenie MZ].

Na stronie internetowej AOTMiT zidentyfikowano informację o procedowaniu w 2019 roku analiz stanowiących *Załącznik do wniosku o refundację RYW (Xarelto®) w dawce 2,5 mg*. Wniosek dotyczył leczenia dorosłych chorych z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi  $\geq 12$  mies. [AOTMiT 2019]. Proces zakończył się pozytywną rekomendacją, pod warunkiem zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży [AOTMiT 2019]. **Do tej pory rywaroksaban w dawce 2,5 mg nie został jednak objęty finansowaniem ze środków publicznych w Polsce** [Obwieszczenie MZ]. Lek ten znalazł się na opublikowanym w czerwcu 2024 r. *Wykazie dotyczącym leków we wskazaniach kardiologicznych, wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w stosunku do których wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w danych wskazaniach oraz upłynęła wyłączność rynkowa [Wykaz MZ]<sup>6</sup>.*

W tabeli poniżej przedstawiono sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu.

---

<sup>6</sup> Dotyczy wskazania profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych chorych z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

---

**Tabela 7.**  
**Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu**

Terapia	Finansowanie <sup>7</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
Kwas acetylosalicylowy (np. Acard®)	Brak finansowania w Polsce.	<p>Choroba niedokrwienna serca oraz wszelkie sytuacje kliniczne, w których celowe jest hamowanie agregacji płytek krwi, m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobieganie zawałowi serca u osób dużego ryzyka;</li> <li>• prewencja wtórna u osób po przebytych zawałach serca;</li> <li>• stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej;</li> <li>• u osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych;</li> <li>• zapobieganie zakrzepicy naczyń wieńcowych u chorych z mnogimi czynnikami ryzyka</li> </ul>
Rywaroksaban w dawce 2,5 mg (np. Mibrex®)	Brak finansowania w Polsce. <sup>8</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi; podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną;</li> <li>• profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych; podawany w skojarzeniu z ASA</li> </ul>

<sup>7</sup> Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących analizowane wskazanie.

<sup>8</sup> Obecnie w Polsce RYW jest finansowany w Polsce w dawce 15 mg i 20 mg we wskazaniu *Leczenie zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Profilaktyka nawrotów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej – po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia; Leczenie zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych oraz w dawce 10 mg we wskazaniu Żylne powikłania zakrzepowo- zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) – prewencja pierwotna* [Obwieszczenie MZ]

Terapia	Finansowanie <sup>7</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
<p>Klopidogrel (np. Agregex®, Clopidix®)</p>	<p><b>W ramach wykazu leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazania: miażdżyca objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6. tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12. miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom, Stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania, Stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania;</li> <li>poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych &gt;65 r.ż.</li> </ul> <p><b>W ramach wykazu leków refundowanych D.</b></p>	<p>m.in. profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych miażdżycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u dorosłych chorych z zawałem mięśnia sercowego (od kilku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych;</li> <li>u dorosłych chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST lub z uniesieniem odcinka S.</li> </ul>
<p>Tikagrelor (np. Atirabo®)</p>	<p><b>Brak finansowania w Polsce.</b></p>	<p>m.in. w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub</li> <li>z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych</li> </ul>
<p>Prasugrel (np. Efiენტ®)</p>	<p><b>Brak finansowania w Polsce.</b></p>	<p>zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST lub zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI); podawany w skojarzeniu z ASA</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz ChPL odpowiednich produktów leczniczych

---

## 3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne

### 3.8.1. Obciążenie chorobą

#### 3.8.1.1. Choroba wieńcowa

Potencjalne skutki rozwoju CAD obejmują zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar, niewydolność serca, hospitalizację, niepełnosprawność i ograniczenie codziennych czynności. Dodatkowo, bez odpowiedniego leczenia i profilaktyki, cichy i postępujący charakter miażdżycy ostatecznie prowadzi do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a ryzyko poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) jest zwiększone [Bauersachs 2019]. CAD odpowiada za 1/3 zgonów wśród chorych >35 r.ż. [Ralapanawa 2021].

W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że chorzy na CAD zgłaszali obniżoną jakość życia i więcej objawów depresyjnych niż uczestnicy zdrowej grupy kontrolnej. Zaobserwowane zmiany były zależne od płci. Kobiety zgłaszały wyższą jakość życia niż mężczyźni w czasie 2. i 4. lat po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. U chorych na depresję ryzyko zgonu i przyjęcia do szpitala z powodu zawału serca jest wyższe w porównaniu z chorymi na CAD bez depresji [Bauersachs 2019].

Postępujący charakter choroby prowadzić może także do hospitalizacji i konieczności wykonywania procedur chirurgicznych, co stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne (koszty hospitalizacji i leków oraz utrata produktywności) [Bauersachs 2019]. Zawał mięśnia sercowego lub udar mogą wymagać długiego pobytu w szpitalu. Bezpośrednie koszty leczenia związane z hospitalizacją z powodu CAD wskazane w rejestrach REACH we Francji, Niemczech i Kanadzie jest związane z leczeniem chirurgicznym [Bauersachs 2019].

#### 3.8.1.2. Choroba tętnic obwodowych

Objawy kończynowe często rozwijające się u chorych z chorobą tętnic obwodowych obejmują zaburzenia od ciężkiego chromania przestankowego, które ogranicza funkcje, do krytycznego niedokrwienia zagrażającego kończynom, które leczy się rewaskularyzacją w celu zapobiegania lub ograniczania utraty tkanek [Bauersachs 2021].

---



U około 1 na 4 chorych z chromaniem przestankowym wystąpi pogorszenie objawów lub rozwój krytycznego lub ostrego niedokrwienia kończyn. Schorzenia te charakteryzują się postępującym (krytyczne niedokrwienie kończyn) lub nagłym (ostre niedokrwienie kończyn) pojawieniem się bólu w spoczynku lub niegojących się ran niedokrwiennych bądź zgorzeli. Krytyczne i ostre niedokrwienie kończyn mogą ostatecznie prowadzić do utraty (amputacji) kończyn [Bauersachs 2019]. Z retrospektywnej analizy baz danych amerykańskich ubezpieczycieli zdrowotnych wynika, że występowanie krytycznego niedokrwienia kończyn dotyczy 11,08% chorych z PAD [Bauersachs 2019].

PAD wiąże się z obniżoną jakością życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL), głównie z powodu ograniczeń funkcjonalnych spowodowanych objawami i konsekwencjami PAD (np. bólem, utratą funkcji kończyn i kończyn). Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują, że towarzyszący PAD przewlekły, rozsiany ból jest silnie związany z obniżoną HRQoL [Bauersachs 2019], a znaczna część chorych z chromaniem ma trudności w chodzeniu, co również wpływa negatywnie na HRQoL [Kim 2021].

Okolo 50% chorych na objawową PAD wymaga w czasie swojego życia rewaskularyzacji kończyn dolnych (np. operacji pomostowania, angioplastyki z wszczepieniem stentu, aterektomii lub trombektomii) w celu leczenia objawów ciężkiego chromania przestankowego, albo w celu ratowania kończyn chorych z chromaniem przestankowym, ostrym niedokrwieniem kończyn lub przewlekłym niedokrwieniem zagrażającym kończynom. Wszystkie inwazyjne metody leczenia nie powodują wyleczenia, a jedynie mają na celu ograniczenie kluczowych zdarzeń zagrażających kończynom i zapobieganie nowym lub tymczasowym objawom, a ryzyko powtórnych interwencji jest wysokie [Jansen 2023].

PAD wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem MACE. Warto podkreślić, że ryzyko wystąpienia MACE lub poważnych niepożądanych zdarzeń związanych z kończynami jest jeszcze większe u chorych z objawową PAD, którzy przeszli rewaskularyzację kończyn dolnych. Ryzyko to jest około 4 razy wyższe niż u osób, które nigdy nie przeszły rewaskularyzacji [Jansen 2023, Berkowitz 2022].

Bezpośrednie koszty związane z PAD są wyższe niż koszty CAD ze względu na większą częstość występowania choroby wielonaczyniowej oraz dużą liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych i wskaźników hospitalizacji. Według danych zgromadzonych w rejestrze REACH średnie skumulowane roczne i 2-letnie koszty związane z hospitalizacją

z przyczyn naczyniowych we Francji wyniosły odpowiednio 1 994 i 3 182 euro na chorego z PAD. Rewaskularyzacje naczyń obwodowych odpowiadały za około połowę tych kosztów. Z kolei w USA całkowity roczny koszt opieki zdrowotnej związany z PAD w populacji chorych na objawową PAD wyniósł 4 006 dolarów na chorego [Bauersachs 2019].

### 3.8.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Brak odpowiedniej profilaktyki w przebiegu chorób miażdżycowych może prowadzić do wystąpienia u chorych groźnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i dużego obciążenia ekonomicznego chorych i ich rodzin [Bauersachs 2019]. Głównym celem terapeutycznym u chorych rozpatrywanej populacji docelowej jest więc prewencja lub ograniczenie liczby powikłań zakrzepowych [CCS 2022].

Układ hemostatyczny, składający się z kilku zintegrowanych komponentów, wywiera szereg działań na układ naczyniowy. Strategie ukierunkowane na więcej niż jedną z tych ścieżek mogą zapewnić szerokie korzyści poprzez bardziej wszechstronne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych w całym spektrum obszarów naczyniowych w miażdżycy [Berkowitz 2022]. Aktualnie dostępne leczenie obniża ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych tylko częściowo.

Względny niedobór skutecznych (opartych na dowodach) terapii medycznych istnieje zwłaszcza u chorych z PAD [Fox 2022 , Anand 2024]. Kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych o 20%, ale może powodować objawy ze strony przewodu pokarmowego i zwiększone ryzyko krwawienia. Kłopidogrel może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepowej plamicy małopłytkowej. Długotrwałe stosowanie antagonistów witaminy K samodzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwplatekcyjnymi jest skuteczniejsze od samej ASA we wtórnej prewencji incydentów naczyniowych, ale wiąże się z istotnym wzrostem krwawień w tym krwawień śródczaszkowych, szczególnie u osób starszych [AOTMiT 2019, Krantz 2021].

W rozpatrywanej populacji docelowej **istnieje zatem niezaspokojona potrzeba** odnośnie dostępu chorych do aktualnie zalecanych przez wytyczne terapii profilaktycznych, skutecznie redukujących ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym.

**Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę może stanowić produkt leczniczy Mibrex®, zawierający rywaroksaban w dawce 2,5 mg.** Jest on doustnym, wysoce wybiórczym,

---

bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu [ChPL Mibrex®].

Połączenie hamowania płytek krwi i czynnika Xa w podejściu „podwójnej ścieżki” może być obiecującą strategią terapeutyczną w profilaktyce wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Polscy eksperci sugerują, że stosowanie RYW w niskiej dawce ma szansę znacząco zmienić dotychczasowy schemat leczenia przeciwzakrzepowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową lub miażdżycą tętnic obwodowych [Barylski 2019].

Należy także podkreślić iż eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w ramach procedowania Analiz stanowiących *Załącznik do wniosku o refundację RYW (Xarelto®) w dawce 2,5 mg w leczeniu dorosłych chorych z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi  $\geq 12$  mies., wskazali że „problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia obejmują m.in. brak refundacji rywaroksabanu. Przy zastosowaniu podwójnej terapii przeciwplatekowej pozostaje rezydualne ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon, zawał serca, udar niedokrwienny). Chorzy z przewlekłą chorobą wieńcową pomimo stosowania obecnie dostępnych opcji leczenia (ASA, statyny, ACEI,  $\beta$ -blokery i inne) nadal mają ryzyko zdarzeń niedokrwiennych (udar, zawał, zgon sercowo-naczyniowy). Wnioskowana technologia (RYW) redukuje to ryzyko po dodaniu jej do standardowej terapii. Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację chorych w omawianym wskazaniu obejmują m.in. refundację rywaroksabanu” [AOTMiT 2019].*

---

## 4. Interwencja – rywaroksaban w dawce 2,5 mg

Przedmiotem niniejszej analizy jest produkt leczniczy Mibrex® w dawce 2,5 mg, stosowany dwa razy na dobę.

Lek Mibrex® został dopuszczony do obrotu w procedurze zdecentralizowanej (DCP)<sup>9</sup> 12 listopada 2020 roku. W związku z tym, że proces dopuszczenia do obrotu produktu Mibrex® został przeprowadzony zgodnie z DCP, na stronie EMA nie zidentyfikowano ChPL dla tego produktu leczniczego. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* została zidentyfikowana po przeszukaniu *Rejestru produktów leczniczych e-Zdrowie* [Rejestr e-Zdrowia].

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Produkt leczniczy Mibrex® w dawce 2,5 mg jest dostępny w postaci jasnożółtych, okrągłych obustronnie wypukłych tabletek powlekanych (średnica 8,1±0,2mm), z wytłoczoną liczbą „2,5” z jednej strony. Każda tabletkę powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu oraz 73,9 mg laktozy jednowodnej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Mibrex® w dawce 2,5 mg**

<b>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC<sup>10</sup></b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa, kod ATC: B01AF01
<b>Działanie leku</b>	<p>Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.</p> <p>U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów.</p>

<sup>9</sup> stosowana jest, gdy wnioskowany produkt leczniczy nie został jeszcze dopuszczony w żadnym z państw członkowskich Unii Europejskiej [URPL 2016]

<sup>10</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p><b>Zarejestrowane wskazanie</b></p>	<p>Produkt leczniczy Mibrex® w dawce 2,5 mg jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, podawany w skojarzeniu z ASA.</u></li> <li>• po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi, podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną.</li> </ul>
<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p><u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka to 2,5 mg dwa razy na dobę. <u>CAD/PAD:</u> chorzy przyjmujący rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA. U chorych z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, należy przeanalizować, czy stosowanie rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego. <u>Sposób podania:</u> Podanie doustne. Produkt leczniczy Mibrex® można przyjmować razem z jedzeniem lub bez jedzenia. <u>Pozostałe informacje:</u> Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego chorego w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia. W przypadku pominięcia dawki chory powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniem w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. U chorych z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych w podeszłym wieku, w zależności od masy ciała i płci. Produkt leczniczy Mibrex® nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku &lt;18 r.ż.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Nie dotyczy.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>U chorych po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub śródnaczyniowym, w tym zabiegi hybrydowe) z powodu objawowej PAD nie należy rozpoczynać leczenia do momentu osiągnięcia hemostazy. W przypadku przejścia chorych z antagonistów witaminy K (VKA) na produkt leczniczy Mibrex®, wartości INR mogą być nieprawdziwie podwyższone po przyjęciu produktu leczniczego Mibrex®. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu leczniczego Mibrex® i z tego powodu nie należy go stosować. Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem leczniczym Mibrex® na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt leczniczy Mibrex® może się przyczynić do podwyższonego INR.</p>

Chorym zmieniającym leczenie produktem leczniczym Mibrex® na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR osiągnie  $\geq 2,0$ . Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR.

Jeśli chorzy są leczeni zarówno produktem leczniczym Mibrex®, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Mibrex. Po przerwaniu stosowania produktu Mibrex® wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce.

Przy zmianie leczenia z produktu leczniczego Mibrex® pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka produktu leczniczego Mibrex®.

U chorych obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu 2,5 mg dwa razy na dobę badano wyłącznie w skojarzeniu z ASA.

U chorych po niedawno przeżytym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej PAD skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu dwa razy na dobę badano w skojarzeniu z samą substancją przeciwplatekową ASA lub z ASA plus krótkotrwałym stosowaniem kłopidogrelu. Jeśli konieczne jest stosowanie podwójnej terapii przeciwplatekowej z kłopidogrelem, powinno być ono krótkotrwałe; należy unikać stosowania długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwplatekowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Mibrex® u chorych, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir).

Należy zachować ostrożność u chorych stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze, ASA i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. W przypadku chorych zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego

Chorzy leczeni produktem leczniczym Mibrex® i substancjami przeciwplatekowymi powinni otrzymywać jednocześnie leczenie niesteroidowymi przeciwzapalnymi produktami leczniczymi tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia.

Podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe, rywaroksaban nie jest zalecany u chorych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z: wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi, innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku), retinopatią naczyniową, rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza, przerwać stosowanie produktu leczniczego Mibrex® 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli chory ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwplatekowy nie jest pożądanym, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o produkcie podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu leczniczego Mibrex® należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod



	warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza.
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p><u>W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.</u></p> <p>Leczenie należy regularnie kontrolować, indywidualnie dla chorego, pod kątem ryzyka zdarzeń niedokrwienych w stosunku do ryzyka krwawień. Wydłużenie leczenia wykraczające poza 12 miesięcy powinno zostać wprowadzone na podstawie indywidualnej oceny chorego, ponieważ doświadczenie w stosowaniu do 24 miesięcy jest ograniczone.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, chorzy otrzymujący produkt leczniczy Mibrex® powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Mibrex®, jeśli wystąpi poważny krwotok.</p> <p>Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u chorych otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednocześnie stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Chorzy muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczne jest wykonanie rozpoznania i wprowadzenie leczenia.</p> <p><u>Do głównych działań niepożądanych leku należą:</u> niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego) (D64)*, zawroty głowy (R42)*, ból głowy (R51)*, krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy) (H05.2)*, niedociśnienie tętnicze (I95)*, krwawienie z nosa (R04)*, krwioplucie (R04.2)*, krwawienie z dziąseł (K06)*, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy) (K92.2, K62.5)*, ból brzucha (R10)*, niestrawność (K30)*, świąd (L29)*.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Obecnie brak finansowania w Polsce RYW w dawce 2,5 mg<sup>11</sup>.</p>

\* kod ICD-10; wymieniono przykładowe zdarzenia określone jako występujące często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Mibrex®*, *Obwieszczenie MZ* oraz *Klasyfikacji ICD-10*

<sup>11</sup> zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia* refundowane są inne dawki RYW (10 mg, 15 mg, 20 mg)



---

## 4.1. Rekomendacje finansowe

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa lub objawowa choroba tętnic obwodowych, obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG/ATTWC (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

W wyniku przeszukania wymienionych powyżej stron internetowych nie zidentyfikowano rekomendacji dot. produktu leczniczego Mibrex® w dawce 2,5 mg, jednak znaleziono 4 dokumenty dotyczące produktu leczniczego Xarelto®, zawierającego tą samą substancję czynną w tej samej dawce (rywaroksaban 2,5 mg) dla wskazania dotyczącego chorych z CAD lub PAD.

W 2019 r. NICE wydał pozytywną rekomendację dla RYW w dawce 2,5 mg stosowanego w skojarzeniu z ASA u dorosłych chorych na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, w celu zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym. Decyzję uzasadniono udowodnioną w badaniu klinicznym skutecznością ww. interwencji: stosowanie RYW+ASA zmniejszało ryzyko udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z powodu chorób układu krążenia. Ze względu na możliwość

---

zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia, zwrócono jednak uwagę na konieczność rozważenia stosunku korzyści do ryzyka dla konkretnego chorego<sup>12</sup>. Komitet NICE ocenił stosowanie RYW jako opłacalne w kontekście wykorzystania zasobów NHS [NICE 2019]. W związku z opinią wydaną przez NICE, AWMSG odstąpiło od wykonania oceny stosowania RYW w zapobieganiu zdarzeniom zakrzepowym u dorosłych chorych z CAD lub objawową PAD o wysokim ryzyku zdarzeń niedokrwiennych [AWMSG 2018].

W 2019 r. SMC dopuściła do stosowania w ramach funduszy NHS Scotland RYW w dawce 2,5 mg pod warunkiem stosowania go tylko u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, którzy nie wymagają podwójnej terapii przeciwplatekowej. Decyzje uzasadniono korzystnymi wynikami analizy skuteczności klinicznej RYW w dawce 2,5 mg, tj. skutecznym zmniejszeniem częstości występowania złożonego punktu końcowego obejmującego udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał mięśnia sercowego [SMC 2019].

Dodatkowo, w 2018 r. CADTH zalecił refundację RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA, z zastrzeżeniem, że interwencja powinna być refundowana wyłącznie dla chorych z współistniejącym CAD oraz PAD. Decyzja została wydana w oparciu o przedłożoną przez wnioskodawcę analizę opłacalności, w której interwencja została oceniona jako opłacalna wyłącznie w populacji chorych ze współistniejącym CAD i PAD [CADTH 2018].

Rekomendacja wydana przez HAS w 2019 roku była negatywna. Uznano iż korzyść płynąca ze stosowania RYW w dawce 2,5 mg w skojarzeniu z ASA została oceniona jako niewystarczająca, by koszty interwencji mogły zostać pokryte ze środków narodowych. Komisja uzasadniła decyzję zbyt małą korzyścią w ograniczeniu liczby zdarzeń niedokrwiennych w badaniu COMPASS, by całkowicie zrównoważyć ryzyko zdarzeń krwotocznych o podobnej ciężkości. Zwrócono także uwagę na fakt, że badanie COMPASS zostało przedwcześnie przerwane<sup>13</sup> [HAS 2019].

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

---

<sup>12</sup> W *Analizie Klinicznej* przedstawiono dla RYW w dawce 2,5 mg wyniki z włączonych badań klinicznych dotyczące pkt końcowego „korzyść kliniczna netto” w ramach którego analizowano stosunek korzyści klinicznych z terapii RYW względem zwiększonego ryzyka zdarzeń krwotocznych

<sup>13</sup> W *Analizie Klinicznej* przedstawiono dla RYW dane długookresowe z badania COMPASS LTOLE (faza przedłużona badania COMPASS)

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
<b>CHOROBA WIEŃCOWA (CAD) / OBJAWOWA CHOROBA TĘTNIC OBWODOWYCH (PAD)</b>				
Rywaroksaban	NICE 2019	Pozytywna	Dorośli chorzy na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych <sup>14</sup>	<p><b>Rekomendacja:</b> NICE rekomenduje stosowanie RYW w skojarzeniu z ASA, we wskazaniu zgodnym z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcję zapobiegania zdarzeniom zakrzepowym o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych na CAD lub objawową PAD, u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych.</p> <p>Przed rozważeniem zastosowania RYW należy ocenić ryzyko krwawienia u danej osoby. Leczenie należy rozpocząć dopiero świadomej po rozmowie z chorym na temat zagrożeń i korzyści związanych ze stosowaniem RYW, po rozważeniu ryzyka zdarzeń zakrzepowo-miażdżycowych w stosunku do ryzyka krwawienia. Należy regularnie oceniać ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia RYW.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> u chorych na przewlekłą CAD lub objawową PAD mogą wystąpić zdarzenia zakrzepowe o podłożu miażdżycowym, takie jak zawał mięśnia sercowego i udar. <u>Badanie kliniczne przeprowadzone na osobach z grupy wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych wykazało, że w porównaniu z samą ASA, RYW w skojarzeniu z ASA zmniejsza ryzyko udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego lub zgonu z powodu chorób układu krążenia.</u> Zwiększa jednak ryzyko wystąpienia krwawienia.</p> <p>Opłacalność RYW mieści się w zakresie uznawanym za akceptowalny poziom wykorzystania zasobów NHS. Dlatego też ASA w skojarzeniu z RYW jest zalecana jako opcja terapeutyczna u osób z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-miażdżycowych, u których nie stwierdzono zwiększonego ryzyka krwawienia.</p>

<sup>14</sup> Wśród chorych na CAD wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych definiowane jako wiek  $\geq 65$  r.ż. lub miażdżycy zlokalizowana w  $\geq 2$  obszarach naczyniowych (tj. tętnice wieńcowe, mózgowo-naczyniowe lub obwodowe) lub wystąpienie  $\geq 2$  spośród następujących czynników ryzyka: palenie, cukrzyca, zaburzenia czynności nerek z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) mniejszym niż 60 ml/min, niewydolność serca i przebyty udar niedokrwienny inny niż lakularny

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2019	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy na CAD lub objawową PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych	<p><b>Rekomendacja:</b> SMC dopuszcza RYW do stosowania w ramach funduszy <i>NHS Scotland</i>, pod warunkiem stosowania tylko u chorych ze stabilną chorobą wieńcową, którzy nie wymagają podwójnej terapii przeciwplatekowej (ang. <i>dual antiplatelet therapy</i>).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> <u>zastosowanie RYW w skojarzeniu z małymi dawkami ASA (kwasu acetylosalicylowego, ASA) zmniejszyło częstość występowania złożonego punktu końcowego obejmującego udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawał mięśnia sercowego</u>, głównie ze względu na zmniejszenie częstości występowania udarów i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stosowanie RYW zwiększyło jednak częstość występowania poważnych krwawień.</p>
	HAS 2019	Negatywna	Dorośli chorzy na objawową CAD lub PAD z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych	<p><b>Rekomendacja:</b> korzyść ze stosowania RYW jest niewystarczająca, aby uzasadnić pokrycie kosztów ze środków narodowych. Komisja uważa, że RYW w dawce 2,5 mg nie ma miejsca w strategii terapeutycznej wtórnej profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na tle miażdżycowym u chorych na CAD i/lub PAD o wysokim ryzyku zdarzeń niedokrwiennych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> jest mało prawdopodobne, aby RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z badaniem <i>COMPASS</i> związane są niepewności, które nie pozwalają wykluczyć faktu, że niewielkie korzyści w ograniczeniu zdarzeń niedokrwiennych zapewniane przez RYW (bezwzględna różnica między grupami w pierwszorzędownym punkcie końcowym wyniosła 1,3%) może być całkowicie zrównoważona przez zwiększone ryzyko zdarzeń krwotocznych o podobnej ciężkości;</li> <li>badanie <i>COMPASS</i> zostało przedwcześnie przerwane.</li> </ul>
	CADTH 2018	Pozytywna warunkowa	Chorzy na CAD z lub bez PAD	<p><b>Rekomendacja:</b> CADTH zaleca, aby RYW był refundowany w skojarzeniu z ASA (w dawce 75 mg do 100 mg) w zapobieganiu udarowi, zawałowi mięśnia sercowego i zgonom z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w zapobieganiu ostremu niedokrwieniu kończyn i zgonom u chorych z współistniejącą CAD* i PAD**.</p> <p>RYW nie powinien być refundowany u chorych, u których występuje wyłącznie CAD lub PAD, ani u chorych z którąkolwiek z poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z wysokim ryzykiem krwawienia;</li> <li>udar mózgu przebyty w czasie miesiąca od rozpoczęcia leczenia lub jakiegokolwiek udar krwotoczny/lakunarny w wywiadzie;</li> </ul>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową &lt;30% lub objawami klasy III lub IV zgodnie z kryteriami Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA);</li> <li>eGFR &lt;15 ml/min;</li> <li>konieczność stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, terapii przeciwplatekowej innej niż ASA lub doustnej terapii przeciwzakrzepowej.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu COMPASS z udziałem chorych ze stabilną CAD i/lub PAD (N = 27 395) wykazano, że <u>połączenie RYW w dawce 2,5 mg bid i ASA w dawce 100 mg raz na dobę (RYW+ASA) statystycznie istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego składającego się z udaru, zawału mięśnia sercowego i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z samym ASA (p &lt;0,001) w czasie 23 miesięcy. Co więcej, analiza podgrup chorych ze współistniejącą CAD i PAD wykazała, że stosowanie RYW+ASA przyniosło liczbowo większą korzyść w porównaniu z samym ASA w analizie tego samego złożonego punktu końcowego.</u></p> <p>Z przedłożonej analizy opłacalności wynika, że RYW+ASA w porównaniu z ASA jest najbardziej opłacalne u chorych ze współistniejącą CAD i PAD. Nie przedstawiono analizy opłacalności dla chorych z samą CAD; dlatego nie wiadomo, czy RYW w skojarzeniu z ASA można uznać za opłacalny dla chorych na CAD bez współistniejącej PAD.</p> <p>Szacuje się, że znaczna liczba Kanadyjczyków (ok. 295 000) cierpi na współistniejącą CAD i PAD. Dlatego też, mimo że rywaroksaban jest opłacalny u chorych ze współistniejącą CAD i PAD przy podanej cenie, wpływ na budżet dla planów leczenia objętych programem CADTH będzie prawdopodobnie znaczny. W rezultacie niższa cena zwiększyłaby opłacalność rywaroksabanu u chorych ze współistniejącą CAD i PAD oraz zwiększyłaby przystępność tego leczenia.</p>

Źródło: opracowanie własne

\*chorzy na CAD definiowani są wystąpieniem: zawału mięśnia sercowego w czasie ostatnich 20 lat, wielonaczyniowej choroby wieńcowej, wielonaczyniowej PCI, wielonaczyniowej CABG oraz powinni być w wieku ≥65 r.ż. bądź mieć udokumentowaną miażdżycę lub rewaskularyzację obejmującą co najmniej dwie lokalizacje naczyniowe (ang. *vascular beds*; wieńcowa i inne) lub co najmniej dwa dodatkowe czynniki ryzyka (palenie papierosów, cukrzyca, eGFR < 60 ml/min, niewydolność serca, udar niedokrwienny lakunarny ≥1 miesiąc wcześniej)

\*\*chorych na PAD definiuje się jako mających jeden lub więcej z następujących czynników: przebyta operacja pomostowania aortalno-udowego, operacja pomostowania kończyny lub przezskórna angioplastyka przezskórna, rewaskularyzacja tętnic biodrowych lub podpachwinowych; przebyta amputacja kończyny lub stopy z powodu choroby naczyń tętniczych; chromanie przestankowe w wywiadzie i co najmniej jedno z następujących: wskaźnik kostka-ramię mniejszy niż

---

0,90, lub istotne zwężenie tętnic obwodowych ( $\geq 50\%$ ) udokumentowane angiografią lub badaniem USG typu *duplex*; wcześniejsza rewaskularyzacja tętnicy szyjnej lub bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej większe lub równe 50%, rozpoznane w badaniu USG typu *duplex* lub angiografii

---

---

#### 4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Mibrex® (rywaroksaban) w dawce 2,5 mg, stosowanego w analizowanym wskazaniu. W wyniku przeszukania nie zidentyfikowano rekomendacji dot. produktu leczniczego Mibrex® w dawce 2,5 mg, jednak odnaleziono rekomendację dot. produktu leczniczego Xarelto®, zawierającego tą samą substancję czynną w tej samej dawce (rywaroksaban 2,5 mg) we wskazaniu, które częściowo jest spójne z aktualnie wnioskowanym [AOTMiT 2019].

Prezes AOTMiT wydał w 2019 r. pozytywną warunkową rekomendację dot. produktu leczniczego Xarelto® we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych z chorobą wieńcową (CAD) z współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas wystąpienia od zawału wynosi  $\geq 12$  mies. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Xarelto® w dawce 2,5 mg, pod warunkiem zaproponowania dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) opartego o wolumen sprzedaży [AOTMiT 2019].

Decyzja została uzasadniona skutecznością oraz bezpieczeństwem RYW udowodnionymi w jednym, wysokiej jakości, randomizowanym badaniu klinicznym COMPASS, porównującym RYW w skojarzeniu z ASA do ASA w monoterapii. Populacja w opisanym badaniu nie była zgodna z populacją wówczas wnioskowaną pod względem zawału serca w wywiadzie oraz niewydolności nerek, jednak jest ona spójna z populacją chorych na CAD/PAD, wnioskowaną w ramach bieżącej Analizy [AOTMiT 2019]. W Rekomendacji AOTMiT podkreślono także, że wskazanie rejestracyjne RYW dla dawki 2,5 mg jest znacznie szersze od wnioskowanego w 2019 roku [AOTMiT 2019].

Ówczesne oszacowania Wnioskodawcy zakładały, że produkt leczniczy Xarelto® 2,5 mg będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, chociaż rywaroksaban był już refundowany w istniejącej grupie limitowej 22.0. W ocenie Agencji propozycja ta nie znajdowała uzasadnienia, zasugerowano więc rozważenie włączenia go do istniejącej grupy limitowej [AOTMiT 2019]. Obecny wniosek dotyczy finansowania RYW w dawce 2,5 mg w ramach już istniejącej grupy limitowej.

---



## 5. Komparator

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

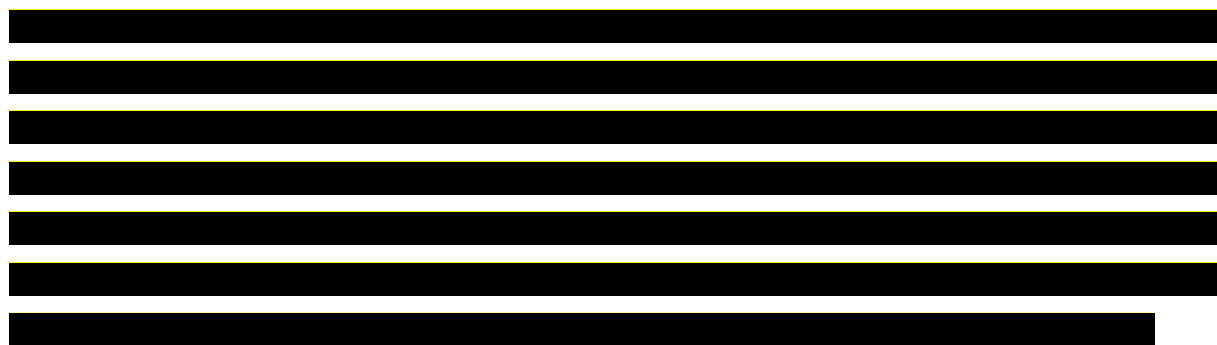
Zgodnie z treścią odnalezionych wytycznych klinicznych w przypadku przewlekłej choroby wieńcowej u chorych ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (dotyczy chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń niedokrwienych oraz niskim/umiarkowanym ryzykiem wystąpienia krwawienia) należy rozważyć  dodanie drugiego leku przeciwzakrzepowego do ASA w celu przedłużonej, długoterminowej profilaktyki wtórnej. Zalecane opcje obejmują **rywaroksaban w dawce 2,5 mg bid + ASA 100 mg** lub **inne leki (klopidogrel 75 mg/dobę, prasugrel 10 mg/dobę bądź tikagrelor 60/90 mg b.i.d) stosowane w skojarzeniu z ASA w dawce 75-162 mg** [ESC 2024, AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023].

W przebiegu PAD kończyn dolnych z wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych wytyczne zalecają zastosowanie **RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z ASA w dawce 80-100 mg/dobę**. Jeśli występuje wysokie ryzyko krwawienia, zaleca się terapię ASA lub klopidogrelem. Sugeruje się także stosowanie **podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej (ASA+KLO lub ASA+tikagrelor)** u chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń naczyniowych, niskim ryzykiem krwawienia i przeciwwskazaniami do stosowania RYW [CCS 2022]

Aktualnie w Polsce spośród wskazanych w wytycznych leków przeciwplatekcyjnych z grupy antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub> objęty refundacją jest tylko klopidogrel, przy czym we

wskazaniu odmiennym od rozpatrywanego w niniejszym wniosku (m.in. stan po zawale bez uniesienia odcinka ST maksymalnie do 12 miesięcy stosowania) [Obwieszczenie MZ]. Pozostałe wymienione w wytycznych opcje terapeutyczne tj. tikagrelor i prasugrel nie są objęte w Polsce finansowaniem ze środków publicznych [Obwieszczenie MZ].

Kwas acetylosalicylowy również nie jest refundowany w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu, **ale jest on lekiem szeroko stosowanym w praktyce klinicznej, a koszt jego stosowania (pomimo braku refundacji) jest bardzo niski. Lek ten stanowi aktualnie terapię najczęściej stosowaną w praktyce klinicznej.**



Należy zauważyć iż we wniosku o refundację RYW (lek Xarelto®) w dawce 2,5 mg z 2019 roku dotyczącym leczenia dorosłych chorych z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi  $\geq 12$  mies., Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął kwas acetylosalicylowy [AOTMiT 2019].

Wybór komparatora we wskazanym powyżej Wniosku uznano za zasadny (mimo braku finansowania w Polsce) ze względu na fakt, iż ASA jest lekiem szeroko dostępnym i stosowanym w Polsce oraz rekomendowanym w tym wskazaniu. Wnioskodawca argumentując brak przyjęcia kłopidogrelu jako komparatora wskazał, iż jest on stosowany w przypadku przeciwwskazań do ASA oraz że nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii cytowanego przez Analityków AOTMiT eksperta klinicznego, lek ten jest stosowany u 5% chorych ze stabilną chorobą wieńcową, zatem nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej. Dlatego też uznano, że kłopidogrel nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej terapii w przypadku chorych z CAD. Ponadto prasugrel oraz tikagrelor, które wymieniane są w wytycznych klinicznych nie są objęte refundacją w Polsce w żadnym wskazaniu. Natomiast w przypadku tyklopidyny, która jest refundowana w Polsce m.in.

---

w leczeniu schorzeń naczyniowych i zapobieganiu ich powikłaniom, wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają możliwości jej stosowania w ocenianym wskazaniu. Argumentację Wnioskodawcy uznano za wystarczającą [AOTMiT 2019].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje oraz uwzględniając przebieg procesu refundacyjnego dla leku Xarelto® w 2019 roku, **jako komparator dla RYW** stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych, uznano **kwas acetylosalicylowy stosowany w monoterapii.**

## 5.1. Opis komparatora – kwas acetylosalicylowy

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis przykładowego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną wskazaną jako komparator dla RYW w rozpatrywanym wskazaniu tj. ASA w monoterapii.

Produkt leczniczy Polocard® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 4 września 1997 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Zentiva, k.s. Produkt leczniczy Polocard® dostępny jest w postaci powlekanej tabletki (75 mg lub 150 mg).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę kwasu acetylosalicylowego.

---

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka komparatora – kwas acetylosalicylowy**

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Kwas acetylosalicylowy (Polocard®), Inhibitory agregacji płytek krwi kod ATC: B01AC06.	Data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 września 1997 r. Podmiot odpowiedzialny: Zentiva, k.s.	Kwas acetylosalicylowy należy do grupy kwasowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych i antyagregacyjnych. Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez blokowanie syntezy tromboksanu A <sub>2</sub> w płytkach. Ten mechanizm jest wynikiem nieodwracalnego hamowania enzymu - cyklooksygenazy, a co za tym idzie – syntezy prostanoidów oraz tromboksanu A <sub>2</sub> . Działanie to utrzymuje się do czasu pojawienia się nowej generacji płytkowej, ponieważ płytki krwi nie są w stanie zresyntezować tego enzymu. Przypuszcza się, że kwas acetylosalicylowy wywiera także inne działania hamujące na płytki krwi.	Hamowanie agregacji płytek: <ul style="list-style-type: none"> <li>o w profilaktyce chorób układu krążenia, które grożą powstaniem zakrzepów i zatorów w naczyniach krwionośnych: zawał serca / niestabilna i stabilna choroba niedokrwienna serca;</li> <li>• w profilaktyce innych chorób przebiegających z zakrzepami w naczyniach.</li> </ul>	<p><u>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</u></p> <p>Najczęściej stosuje się 1-2 tabletki 75 mg lub 1 tabletkę 150 mg na dobę w czasie lub po posiłku. Tabletki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody.</p> <p>W świeżym zawał serca lub u chorych z podejrzeniem świeżego zawału serca: początkowa dawka nasycająca 225-300 mg kwasu acetylosalicylowego raz na dobę w celu uzyskania szybkiego zahamowania agregacji płytek. Tabletki należy rozgryźć, aby uzyskać szybkie wchłanianie.</p>	Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz *ChPL Polocard®*

---

## 6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Jednym z punktów końcowych istotnych w kontekście badań klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych jest zgon. Może być on analizowany jako punkt końcowy w ramach oceny skuteczności lub bezpieczeństwa. Chociaż zgon z dowolnej przyczyny można ustalić bez orzekania, ustalenie przyczyny zgonu często ma znaczenie kliniczne i regulacyjne, zarówno w badaniach związanych ze wskazaniem sercowo-naczyniowymi, jak i innych. Jeżeli istotna jest konkretna przyczyna zgonu, zaleca się orzekanie na podstawie standardowych definicji, a w badaniach klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych zgony kategoryzowane są najczęściej jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe i zgon z nieokreślonej przyczyny. Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych obejmują głównie zgony w następstwie: zawału mięśnia sercowego, nagłego zgonu sercowego, niewydolności serca (HF), udaru, zabiegów sercowo-naczyniowych, krwotoku sercowo-naczyniowego i innych przyczyn sercowo-naczyniowych [Hicks 2018].

---

---

W badaniach klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych istotnym punktem końcowym jest także zawał mięśnia sercowego (MI). Rozpoznanie MI wymaga wzrostu/ spadku wskaźników biochemicznych martwicy mięśnia sercowego (preferowana jest troponina sercowa) i co najmniej jednego z następujących kryteriów:

- objawy niedokrwienia;
- obrazowe lub elektrokardiograficzne (EKG) dowody niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym patologiczne załamki Q;
- obecność zmian patologicznych charakterystycznych dla zawału mięśnia sercowego;
- zabieg rewaskularyzacji ze wzrostem biomarkerów sercowych w wywiadzie [Hicks 2018].

W badaniach klinicznych u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi często obserwuje się także ocenę częstości hospitalizacji, np. z powodu niestabilnej dławicy piersiowej czy niewydolności serca [Hicks 2018]. W badaniach dot. stabilnej choroby sercowo-naczyniowej oceniana może być hospitalizacja bądź przyjęcie na oddział doraźnej opieki zdrowotnej z jakiegokolwiek przyczyny, z przyczyn sercowo-naczyniowych lub z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe [Eikelboom 2017]. Często analizuje się także punkty końcowe związane z udarem i przejściowym atakiem niedokrwiennym. Definicje związane z tymi punktami końcowymi różnią się między badaniami klinicznymi [Hicks 2018].

W badaniach klinicznych dot. wskazania rozpatrywanego w ramach niniejszej analizy istotną rolę pełnią punkty końcowe złożone. Najczęściej obejmują one jednocześnie terminalne punkty końcowe, tj. zgon z jakiegokolwiek przyczyny czy zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nieterminalne punkty końcowe, tj. wystąpienie zawału mięśnia sercowego, udaru czy hospitalizacji. Złożone punkty końcowe mają na celu zwiększenie możliwości wykrycia znaczących korzyści ze stosowania nowego leczenia. Przykładowym złożonym punktem końcowym stosowanym w badaniach klinicznych dot. chorób sercowo-naczyniowych jest poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE), a jedną z możliwych jego definicji jest czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponownego zawału, lub rewaskularyzacji naczynia docelowego z powodu niedokrwienia bądź udaru, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (możliwe są jednak inne definicje MACE) [Gomez 2014].

---

---

Biorąc pod uwagę treść odnalezionych wytycznych klinicznych (rozdział 3.7.1), w przypadku wdrażania terapii RYW w dawce 2,5 mg bid w skojarzeniu z innymi terapiami, z uwagi na podwyższone ryzyko wystąpienia krwawień, zawsze należy wziąć pod uwagę stosunek korzyści do ryzyka stosowania tej interwencji. Również w odnalezionych rekomendacjach finansowych dla RYW w dawce 2,5 mg (np. *NICE 2019*), ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia krwawienia przy stosowaniu terapii RYW, zwrócono uwagę na konieczność rozważenia stosunku korzyści do ryzyka dla tej terapii. W związku z powyższym uznano iż zasadnym jest uwzględnienie w ramach *Analizy klinicznej* danych dotyczących oceny korzyści klinicznej netto i/lub oceny stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji.

Najnowsze dane literaturowe wskazują że analizy ryzyka i korzyści sercowo-naczyniowych powinny koncentrować się na zdarzeniach, które są klinicznie istotne i mają podobne znaczenie kliniczne, takich jak zdarzenia śmiertelne lub nieodwracalne [Gibson 2018]. Obecnie istnieje ograniczona liczba wytycznych regulacyjnych dotyczących właściwej ilościowej metody oceny ryzyka i korzyści lub pomiarów wyniku klinicznego netto. Chociaż oceny stosunku ryzyka i korzyści są ważne dla porównania kompromisu między skutecznością a środkami bezpieczeństwa, takie porównania nie zawsze są proste, ponieważ punkty końcowe często różnią się pod względem znaczenia klinicznego z perspektywy chorych i lekarzy [Gibson 2018].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż w ramach *Analizy klinicznej* dla rywaroksabanu w dawce 2,5 mg stosowanego w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- punkty końcowe związane ze zgonem (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe);
  - pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub
-



---

innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja;

- złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar);
- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem);
- ocena korzyści klinicznej netto i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia chorych przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych*

---

---

AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione jednak w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też dostępne dane oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

---

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016] i *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

## 7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Mibrex® (rywaroksaban) dla dawki 2,5 mg, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 11.**  
**Schemat PICOS**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych.</p> <p>Populacja docelowa jest zgodna z zapisami <i>ChPL Mibrex®</i> dla RYW stosowanego w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę.</p> <p><b>Komentarz (1):</b> Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa obejmuje szczególną grupę chorych, w przypadku nieodnalezienia badań dla populacji ściśle odpowiadającej populacji docelowej zdecydowano o możliwości włączenia także badań z udziałem szerszej populacji, o ile przedstawiono dane dla podgrupy chorych obejmującej wnioskowaną populację docelową.</p> <p><b>Komentarz (2):</b> W przypadku odnalezienia licznych dodatkowych publikacji do badań włączonych, uwzględniane będą dodatkowe analizy tylko dla podgrup kluczowych w ocenie dla wnioskowanej populacji docelowej.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. populacja pediatryczna, młodzież, ostry zespół wieńcowy, chorzy z CAD/PAD analizowani w ramach szerszej populacji (np. chorych z AF) bez wyodrębnienia danych dla podgrupy chorych obejmującej wnioskowaną populację docelową</p>
<b>Interwencja</b>	<p><u>Dawkowanie:</u> rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę stosowany zgodnie z <i>ChPL Mibrex®</i> dla wskazania obejmującego chorych z CAD lub PAD.</p> <p>Chorzy przyjmujący rywaroksaban 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75 - 100 mg ASA.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> podanie doustne.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
<b>Komparatory</b>	<p><u>ASA stosowany w monoterapii.</u></p> <p>Szczegółowy opis komparatora przedstawiono w rozdziale 5.1.</p>	<p>Niezgodne z założonymi.</p>
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych.</p>	<p>n/d</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>punkty końcowe związane ze zgonem</u> (np. zgony z dowolnej przyczyny i zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe);</li> <li>• <u>pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością leczenia</u> (w tym pojedyncze komponenty punktów</li> </ul>	<p>Niezgodne z założonymi, w tym punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>złożonych), np. rozpoznanie dodatkowych schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (w tym m.in. niewydolności serca, żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, zawału mięśnia sercowego, migotania przedsionków, udaru mózgu, udaru niedokrwiennego, udaru krwotocznego), hospitalizacja/ ponowna hospitalizacja (np. niezależnie od przyczyny lub z przyczyn sercowo-naczyniowych lub innych), punkty końcowe związane z kończynami, w tym: np. ostre niedokrwienie kończyn, poważna amputacja;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>złożone punkty końcowe zawierające ww. pojedyncze punkty końcowe</u> (np. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar);</li> <li>• <u>jakość życia związana ze stanem zdrowia</u> (np. czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);</li> <li>• <u>profil bezpieczeństwa</u> (np. zgony z powodu działań niepożądanych, ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z krwawieniem);</li> <li>• <u>ocena korzyści klinicznej netto</u> i/lub ocena stosunku korzyści do zagrożeń.</li> </ul>	
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</li> <li>• Badania jednoramienne.</li> </ul>	<p>Niezgodne z założonymi, w tym opracowania poglądowe, opisy przypadków, analizy łączne z kilku badań typu <i>pooled</i>, badania, w których uczestniczyło poniżej 250 chorych w grupie (spełniających kryteria włączenia do analizy)</p>
	<p>Badania z dużą grupą chorych tj. przeprowadzone z udziałem co najmniej 250 chorych (spełniających kryteria włączenia do analizy) w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).</p>	
	<p>Przeglądy systematyczne.</p> <p><b>Komentarz (1):</b> w przypadku przeglądów systematycznych włączane będą jedynie publikacje w których wskazane będą wnioski dla badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej.</p> <p><b>Komentarz (2):</b> W przypadku odleżenia dużej liczby przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do analizy, przedstawione zostaną jedynie publikacje <u>których celem była ocena badanej interwencji (RYW w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę) w rozpatrywanej populacji docelowej i/lub najnowsze przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy.</u></p>	<p>Niezgodne z założonymi. Przeglądy niesystematyczne.</p>
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski i angielski.</p>
	<p>Publikacje pełnotekstowe</p>	<p>Niezgodny z założonymi.</p>
<b>Podetap II – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. <b>Komentarz:</b> uwzględnione będą jedynie dodatkowe dane do badań włączonych do analizy dla istotnych klinicznie punktów końcowych lub dane dla dłuższego okresu obserwacji niż w publikacji pełnotekstowej.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap III – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa ocenianej interwencji)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych. <b>Komentarz:</b> w przypadku braku odnalezienia danych dla wnioskowanego produktu leczniczego (lek Mibrex®) włączane będą dokumenty wydane dla leku oryginalnego, tj. Xarelto®, dotyczące wnioskowanej dawki RYW w rozpatrywanej populacji docelowej.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

## 7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 12.**

**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5.

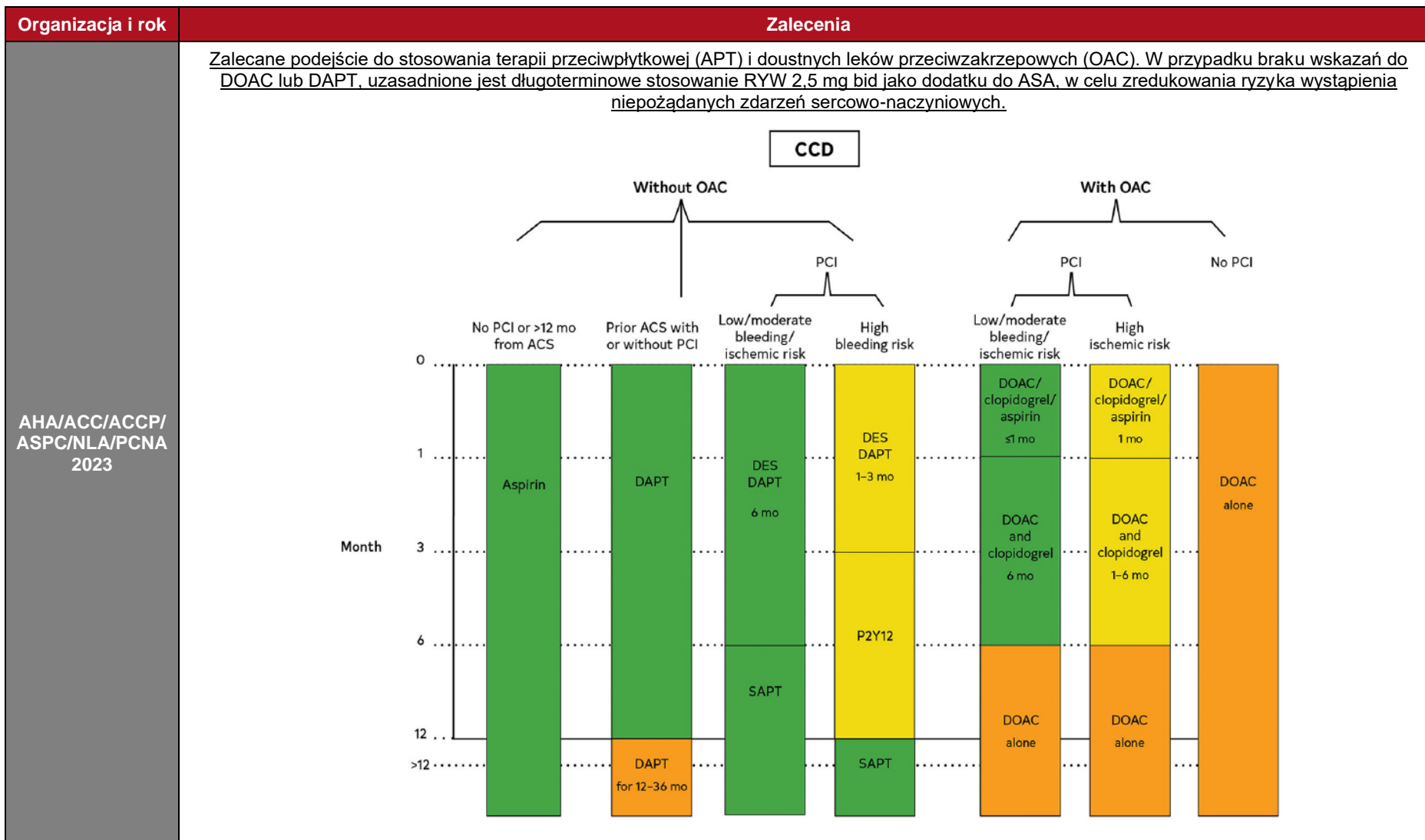


## 8. Załączniki

### 8.1. Wytyczne kliniczne – zalecane schematy postępowania

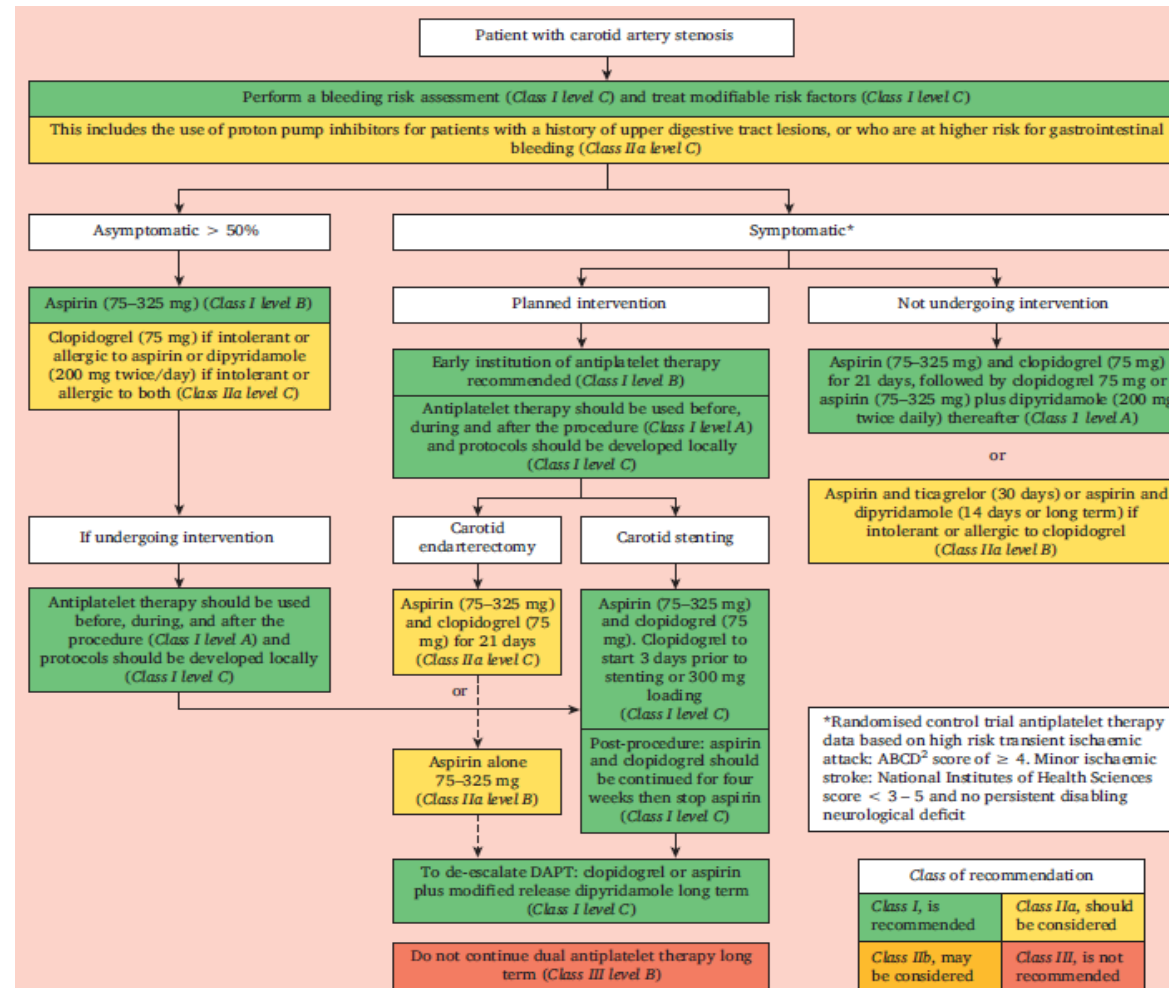
Tabela 13.  
Zalecane schematy postępowania w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych

Organizacja i rok	Zalecenia
ESC 2024	<p>Leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym poddawanych przeszłornej interwencji wieńcowej:</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A: Aspirin 100 mg o.d.</li> <li>C: Clopidogrel 75 mg o.d.</li> <li>P: Prasugrel 10 mg o.d.<sup>b</sup></li> <li>R: Rivaroxaban 2.5 mg b.i.d.</li> <li>T: Ticagrelor 60 mg b.i.d.</li> <li>T: Ticagrelor 90 mg b.i.d.</li> </ul>

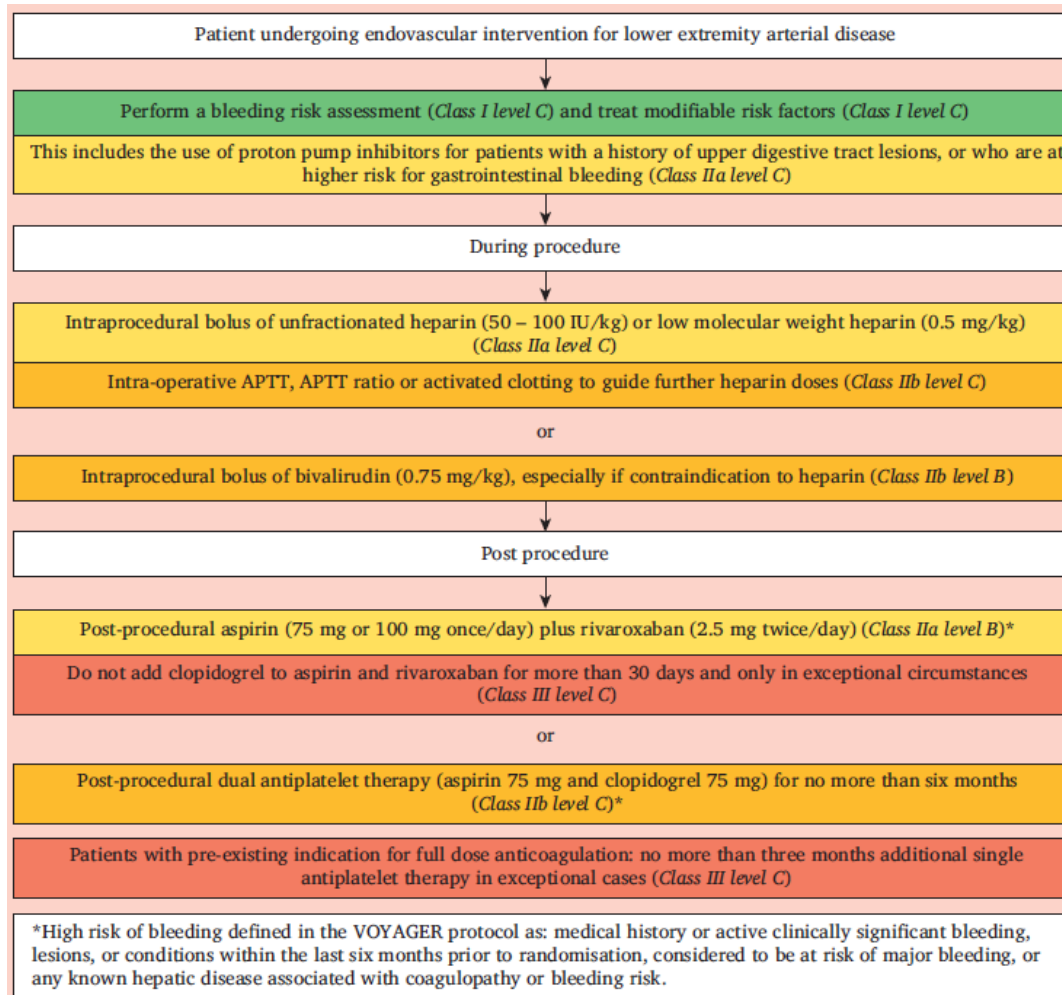


Organizacja i rok	Zalecenia
ESVS 2023	<p style="text-align: center;"><u>Zalecane podejście do leczenia objawowych chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych:</u></p> <div style="text-align: center;"> <p>Patient with symptomatic lower extremity arterial disease</p> <p>↓</p> <p>Perform a bleeding risk assessment (<i>Class I level C</i>) and treat modifiable risk factors (<i>Class I level C</i>)</p> <p>This includes the use of proton pump inhibitors for patients with a history of upper digestive tract lesions, or who are at higher risk of gastrointestinal bleeding (<i>Class IIa level C</i>)</p> <p>↓</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Single antiplatelet therapy (<i>Class I level A</i>)</p> <p>Clopidogrel 75 mg as first choice (<i>Class IIa level B</i>)</p> </div> <p>or</p> <div style="text-align: center;"> <p>Aspirin 75 mg to 100 mg once/day and rivaroxaban 2.5 mg twice/day* (<i>Class IIa level B</i>)</p> </div> </div> <p>Aspirin and rivaroxaban should only be used for patients not at high risk of bleeding and considered preferentially for higher ischaemic risk patients†</p> <p>Dual antiplatelet therapy (<i>Class III level A</i>) or full dose anticoagulation (<i>Class III level A</i>) are not recommended for secondary cardiovascular protection</p> <p>*High risk of bleeding defined as: the clinician feels there is a high bleeding risk, stroke within one month, history of haemorrhagic or lacunar stroke, hepatic disease associated with coagulopathy.</p> <p>†High ischaemic risk defined as the presence of one or more of: symptomatic artery disease in more than one territory, chronic kidney disease (excluding eGFR &lt; 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), diabetes, heart failure, chronic limb threatening ischaemia, acute presentation of chronic lower extremity arterial disease, previous amputation, previous lower limb revascularisation</p> </div>

Zalecane podejście do leczenia chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej:



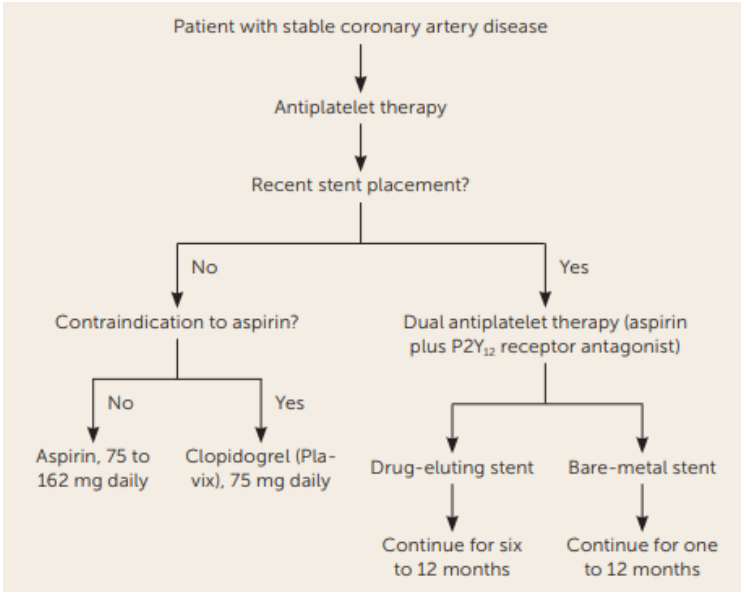
Zalecane podejście do leczenia chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych, poddawanych interwencji wewnątrznacyniowej:



Organizacja i rok	Zalecenia
	<p><u>Zalecane podejście do leczenia chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych, poddawanych operacji wszczępienia pomostów naczyniowych:</u></p> <pre> graph TD     A[Patient undergoing lower limb bypass surgery for lower extremity arterial disease] --&gt; B[Perform a bleeding risk assessment (Class I level C) and treat modifiable risk factors (Class I level C) This includes the use of proton pump inhibitors for patients with a history of upper digestive tract lesions, or who are at higher risk for gastrointestinal bleeding, (Class IIa level C)]     B --&gt; C[During procedure]     C --&gt; D[Intraprocedural bolus of unfractionated heparin (50 – 100 IU/kg) (Class IIa level C) Intra-operative APTT, APTT ratio, or activated clotting to guide further heparin doses (Class IIb level C)]     D --&gt; E[Post-procedure]     E --&gt; F[Low risk of bleeding]     E --&gt; G[High risk of bleeding*]     F --&gt; H[Autologous vein]     F --&gt; I[Prosthetic conduit]     G --&gt; J[Single antiplatelet therapy (Class IIb level C)]     H --&gt; K[Aspirin (75 – 100 mg once/day) plus rivaroxaban (2.5 mg twice/day) (Class IIa level B)]     I --&gt; K     K --&gt; L[or (vein)]     K --&gt; M[or (prosthetic)]     L --&gt; N[Vitamin K antagonist with an INR range 2.0 – 3.0 (Class IIb level A)]     M --&gt; O[Single antiplatelet therapy (Class IIb level B)]     P[Do not add clopidogrel to aspirin and rivaroxaban for more than 30 days and only in exceptional circumstances (Class III level C)]     Q[Patients with a pre-existing indication for full dose anticoagulation: no more than three months additional single antiplatelet therapy in exceptional cases (Class III level C)]     R[*High risk of bleeding defined in the VOYAGER protocol as: medical history or active clinically significant bleeding, lesions, or conditions within the last six months prior to randomisation, considered to be a significant risk for major bleeding, or any known hepatic disease associated with coagulopathy or bleeding risk.]     </pre> <p>Do not add clopidogrel to aspirin and rivaroxaban for more than 30 days and only in exceptional circumstances (Class III level C)</p> <p>Patients with a pre-existing indication for full dose anticoagulation: no more than three months additional single antiplatelet therapy in exceptional cases (Class III level C)</p> <p>*High risk of bleeding defined in the VOYAGER protocol as: medical history or active clinically significant bleeding, lesions, or conditions within the last six months prior to randomisation, considered to be a significant risk for major bleeding, or any known hepatic disease associated with coagulopathy or bleeding risk.</p>

Organizacja i rok	Zalecenia
ESC 2021	<p>Schemat oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz czynników ryzyka u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową związaną z miażdżycą</p> <pre> graph TD     Start[Pacjenci z rozpoznanymi ASCVD*] --&gt; Krok1[KROK 1]     subgraph Krok1 [KROK 1]         A[Zaprzestanie palenia tytoniu, zalecenia dotyczące stylu życia (Klasa I)]         B[SBP &lt;140 do 130 mm Hg pod warunkiem tolerancji (Klasa I)]         C[LDL-C redukcja o 50% oraz &lt;1,8 mmol/l (&lt;70 mg/dl) (Klasa I)]         D[Leczenie przeciwzakrzepowe (Klasa I)]         A --- ORAZ1[ORAZ]         B --- ORAZ1         C --- ORAZ1         D --- ORAZ1     end     Krok1 --&gt; Krok2[KROK 2]     subgraph Krok2 [KROK 2]         E[Zintensyfikowane leczenie w oparciu o: • 10-letnie ryzyko CVD* • Ryzyko CVD oraz korzyści z leczenia w perspektywie całego życia* • Choroby towarzyszące, kruchość • Preferencje pacjenta]         F[SBP &lt;130 mm Hg pod warunkiem tolerancji (Klasa I)]         G[LDL-C &lt;1,4 mmol/l (&lt;55 mg/dl) (Klasa I)]         H[DAPT, DPI, nadchodzące nowe interwencje (np. kolchicina, EPA) (Klasa IIb)]         E --&gt; F         E --&gt; G         E --&gt; H         F --- ORAZ2[ORAZ] --- G         G --- ORAZ2 --- H     end     </pre>



Organizacja i rok	Zalecenia
AFP 2018	<p><u>Algorytm leczenia przeciwplatekowego u chorych ze stabilną chorobą wieńcową:</u></p>  <pre> graph TD     A[Patient with stable coronary artery disease] --&gt; B[Antiplatelet therapy]     B --&gt; C{Recent stent placement?}     C -- No --&gt; D{Contraindication to aspirin?}     C -- Yes --&gt; E[Dual antiplatelet therapy aspirin plus P2Y12 receptor antagonist]     D -- No --&gt; F[Aspirin, 75 to 162 mg daily]     D -- Yes --&gt; G[Clopidogrel Plavix, 75 mg daily]     E --&gt; H[Drug-eluting stent]     E --&gt; I[Bare-metal stent]     H --&gt; J[Continue for six to 12 months]     I --&gt; K[Continue for one to 12 months]     </pre>

Źródło: opracowanie własne

## 8.2. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

**Tabela 14.**  
Opis siły rekomendacji oraz poziomu dowodów w oparciu o zidentyfikowane wytyczne kliniczne

Wytyczne	Klasa/jakość	Opis
<b>Klasa/siła zalecenia</b>		
ESC 2024	<b>Klasa 1</b>	Jest zalecane lub wskazane. Dowód i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna, skuteczna.
	<b>Klasa 2</b>	Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.
	<b>Klasa 2a</b>	Należy rozważyć. Siła dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością.
	<b>Klasa 2b</b>	Przydatność/skuteczność jest mniej dobrze udowodniona dowodami/opiniami. Można rozważyć
	<b>Klasa 3</b>	Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe. Nie jest zalecane.
AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023	<b>Klasa 1</b>	Silne zalecenie, korzyści istotnie przewyższają ryzyko; leczenie jest wskazane, użyteczne lub efektywne.
	<b>Klasa 2a</b>	Umiarkowane zalecenie, korzyści przewyższają ryzyko; leczenie może być użyteczne lub efektywne.
	<b>Klasa 2b</b>	Słabe zalecenie, korzyści są równe ryzyku lub niewiele je przewyższają; leczenie może być rozważone.
	<b>Klasa 3: brak korzyści</b>	Umiarkowane zalecenie, korzyści są równe ryzyku, leczenie niezalecane; klasa zalecenia używana tylko w przypadku dowodów wysokiej (poziom A) lub umiarkowanej jakości (poziom B)
ESVS 2023	<b>Klasa I</b>	Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie jest korzystne, przydatne i skuteczne; leczenie jest zalecane.
	<b>Klasa II</b>	Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności lub skuteczności danego leczenia lub procedury.
	<b>Klasa IIa</b>	Waga dowodów lub opinii przemawia za przydatnością lub skutecznością leczenia; leczenie powinno być rozważone.
	<b>Klasa IIb</b>	Przydatność/skuteczność nie jest wystarczająco dobrze potwierdzona na podstawie dowodów/opinii; leczenie może być rozważone.
	<b>Klasa III</b>	Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna lub skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa; leczenie nie jest zalecane.
ESC 2021	<b>Klasa I</b>	Dane naukowe i/lub powszechnie przyjęta opinia wskazują, że określona metoda leczenia/zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne; zastosowanie jest zalecane.

Wytyczne	Klasa/jakość	Opis
	<b>Klasa II</b>	Dane naukowe bądź opinie dotyczące przydatności/skuteczności określonej metody leczenia/zabiegu nie są zgodne.
	<b>Klasa IIa</b>	Dane naukowe bądź opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia/zabiegu; należy rozważyć.
	<b>Klasa IIb</b>	Użyteczność/skuteczność określonej metody leczenia/zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe/opinie; można rozważyć.
	<b>Klasa III</b>	Dane naukowe/powszechnie akceptowana opinia wskazują, że metoda leczenia/zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe; nie zaleca się.
CCS 2022*	n/d	<p>Rekomendacja może być silna lub słaba. Przy określaniu siły rekomendacji są rozważane 4 kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość dowodu – im wyższa jakość dowodu, tym większe prawdopodobieństwo przyznania silnej rekomendacji;</li> <li>• różnica między pożądanymi i niepożądanymi efektami – im większa różnica między pożądanymi i niepożądanymi efektami, tym większe prawdopodobieństwo przyznania silnej rekomendacji;</li> <li>• wartości i preferencje – im większa wariacja lub niepewność wartości i preferencji, tym wyższe prawdopodobieństwo przyznania słabej rekomendacji;</li> <li>• koszt – im wyższy koszt, tym niższe prawdopodobieństwo przyznania silnej rekomendacji.</li> </ul>
<b>Poziom/jakość dowodu</b>		
ESC 2024	<b>Poziom A</b>	Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.
	<b>Poziom B</b>	Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.
	<b>Poziom C</b>	Konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.
AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023	<b>Poziom A</b>	Dowód wysokiej jakości z więcej niż jednego RCT, metaanalizy RCT wysokiej jakości bądź jednego lub więcej RCT uzupełnionego o wyniki z wysokiej jakości badań obserwacyjnych.
	<b>Poziom B-R</b>	Dowód umiarkowanej jakości z jednego lub więcej RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości.
	<b>Poziom B-NR</b>	Dowód umiarkowanej jakości z 1 lub więcej dobrze zaprojektowanego, dobrze wykonanego nierandomizowanego, obserwacyjnego badania lub metaanaliza takich badań.
	<b>Poziom C-LD</b>	Ograniczone dane, randomizowane lub nierandomizowane obserwacyjne badania z ograniczeniami w metodyce lub wykonaniu bądź metaanaliza takich badań bądź fizjologiczne lub mechanistyczne badania wykonane na ludziach.
	<b>Poziom C-EO</b>	Konsensus ekspertów, oparty na doświadczeniu klinicznym.
ESVS 2023	<b>Poziom A</b>	Dane pozyskane z wielu RCT lub metaanaliz badań randomizowanych.
	<b>Poziom B</b>	Dane pozyskane z jednego RCT, dużych badań nierandomizowanych lub metaanalizy badań nierandomizowanych.
	<b>Poziom C</b>	Konsensus ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.
ESC 2021	<b>Poziom A</b>	Dane pochodzą z licznych badań randomizowanych bądź metaanaliz.

Wytyczne	Klasa/jakość	Opis
	<b>Poziom B</b>	Dane pochodzą z jednego badania z randomizacją bądź z dużych badań bez randomizacji.
	<b>Poziom C</b>	Uzgodniona opinia ekspertów bądź dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.
CCS 2022*	<b>Wysoki</b>	Dalsze badania z małym prawdopodobieństwem przyniosą zmianę w pewności oszacowania efektu.
	<b>Umiarkowany</b>	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowania efektu i mogą go zmienić.
	<b>Niski</b>	Dalsze badania najprawdopodobniej będą miały istotny wpływ na pewność co do oszacowania efektu i prawdopodobnie zmienią to oszacowanie.
	<b>Bardzo niski</b>	Wszelkie szacunki efektów są bardzo niepewne.
AFP 2018	<b>A, B, C</b>	A – spójne, dobrej jakości dowody zorientowane na chorego; B – niespójne lub ograniczonej jakości dowody zorientowane na chorego; C – konsensus, dowody zorientowane na chorobę, zwykła praktyka, opinia eksperta lub seria przypadków.
SIGN 2018	<b>[1++]</b>	Jednoznaczne dowody z wielu właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej lub metaanaliz.
	<b>[1+]</b>	Dane z właściwie przeprowadzonych metaanaliz, przeglądów systematycznych i randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych o niskim ryzyku błędu
	<b>[1-]</b>	Dane z metaanaliz, przeglądów systematycznych i randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych o wysokim ryzyku błędu.
	<b>[2++]</b>	Przemawiające dowody z wysokiej jakości przeglądów systematycznych lub dużych badań kohortowych.
	<b>[2+]</b>	Przemawiające dowody z dobrej jakości przeglądów systematycznych lub dużych badań kohortowych z małym ryzykiem błędu.
	<b>[2-]</b>	Dane z badań kohortowych i opisów przypadków z wysokim ryzykiem błędu.
	<b>[3]</b>	Dane pochodzące z opisów przypadków.

Źródło: opracowanie własne

\*zgodnie z oceną GRADE 2020

---

## 9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja całkowitego poziomu blaszek w naczyniach wieńcowych* .....	16
Tabela 2. Klasyfikacja CAD w oparciu o stopień zwężenia naczyń stosowana u chorych ze stabilnym bólem klatki piersiowej.....	17
Tabela 3. Klasyfikacja Rutherford dla przewlekłej PAD kończyn dolnych.....	19
Tabela 4. Klasyfikacja zmian aortalno-biodrowych w przebiegu PAD zgodnie z TASC.....	20
Tabela 5. Opis wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w przebiegu CAD/PAD oraz po OZW.....	39
Tabela 6. Sposób finansowania w Polsce opcji terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych w analizowanym wskazaniu .....	52
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Mibrex® .....	58
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla rywaroksabanu wydanych przez zagraniczne organizacje.....	64
Tabela 9. Charakterystyka komparatorów .....	72
Tabela 10. Schemat PICOS .....	79
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	82
Tabela 12. Opis siły rekomendacji oraz poziomu dowodów w oparciu o zidentyfikowane wytyczne.....	91

---

---

## 10. Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja choroby wieńcowej.....	18
Rysunek 2. Charakterystyka blaszki miażdżycowej i blaszki miażdżycowo-zakrzepowej.....	24
Rysunek 3. Powikłania w przebiegu PAD i ich konsekwencje.....	32
Rysunek 4. Chorobowość rejestrowana przewlekłej choroby niedokrwiennej serca (w tys.) wg płci i grup wiekowych na rok 2021 .....	34

---

## 11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Abu-Assi 2016	Abu-Assi E., Lopez-Lopez A., Gonzalez-Salvado V., i in., The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization, „Revista Espanola de Cardiología (English Edition)” 69/1 (2016)
Anand 2024	Anand S.S., Aboyans V., Bosch J., i in. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATOA registry. Am Heart J. 2024 Mar; 269:191-200
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Rekomendacja nr 51/2019 z dnia 4 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Xarelto (rivaroxibanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl, we wskazaniu: Leczenie dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (CAD) ze współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas wystąpienia od zawału wynosi $\geq 12$ mies.
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wykaz Technologii Lekowych o Wysokiej Wartości Klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r.
Barylski 2019	Barylski M., Mamcarz A., Siebert J., i in. Nowy paradygmat leczenia przeciwzakrzepowego chorób miażdżycowych. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca rivaroksabanu w terapii stabilnej CAD. Choroby Serca i Naczyń 2019;16(1):1-16
Bauersachs 2019	Bauersachs R., Zeymer U., Briere J.-B., i in., Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review, „Cardiovascular Therapeutics” (2019)
Bauersachs 2021	Bauersachs R.M., Szarek M., Brodmann M., i in., Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial, „Journal of the American College of Cardiology” 78/4 (2021)
Berkowitz 2022	Berkowitz S.D., Bauersachs R.M., Szarek M., i in. Prevention of arterial and venous thrombotic events in symptomatic peripheral arterial disease patients after lower extremity revascularization in the VOYAGER PAD trial: Dual anticoagulant/antiplatelet regimen vs antiplatelet therapy alone. J Thromb Haemost. 2022 May;20(5):1193-1205
BIA Mibrex®	BIA, Mibrex® (rywaroksaban) w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych chorych, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych, MAHTA, 2024 r.
Bonaca 2020	Bonaca M.P., Bauersachs R.M., Anand S.S., i in. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1994-2004. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. N Engl J Med. 2020 May 21;382(21):1994-2004
British Heart Foundation 2024	British Heart Foundation. Global Heart & Circulatory Diseases Factsheet. January 2024
ChPL Acard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acard® <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37539/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37539/characteristic</a> (data dostępu: 27.10.2024 r.)
ChPL Agregex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agregex® <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22097/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22097/characteristic</a> (data dostępu: 27.10.2024 r.)



Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Atirabo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atirabo®, <a href="https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/47981/characteristic">https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/47981/characteristic</a> (data dostępu: 27.10.2024 r.)
ChPL Efiend®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Efiend® <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/efient-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/efient-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 27.10.2024 r.)
ChPL Mibrex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mibrex® <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mibrex-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mibrex-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 27.10.2024 r.)
ChPL Polocard®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polocard® <a href="https://rejesty.medyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7712/characteristic">https://rejesty.medyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/7712/characteristic</a> (data dostępu 08.10.2024 r.)
ChPL Xarelto®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xarelto® <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 27.10.2024 r.)
Cury 2022	Cury R.C., Leipsic J., Abbara S., i in., CAD-RADSTM 2.0 – 2022 Coronary Artery Disease – Reporting and Data System An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Cardiology (ACC), the American College of Radiology (ACR) and the North America Society of Cardiovascular Imaging (NASCI), „Radiology: Cardiothoracic Imaging” 4/5 (2022)
Eikelboom 2017	Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., i in., Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease, Protocol, „New England Journal of Medicine” 377/14 (2017)
ESC 2019	Knuuti J., Wijns W., Saraste A., i in. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne. Kardiologia polska. 1/2020.
Fox 2022	Fox K.A.A., Aboyans V., Debus E.S., i in. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar characteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2022 Dec 2;8(8):825-836
Gage 2001	Gage B., Waterman A. i in., Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation, JAMA. 2001;285(22):2864-2870
Gibson 2018	Gibson C., Levitan B., Gibson W., Fatal or Irreversible Bleeding and Ischemic Events With Rivaroxaban in Acute Coronary Syndrome, J Am Coll Cardiol 2018; 72:129–36
Gomez 2014	Gomez G., Gómez-Mateu M., Dafni U., Informed Choice of Composite End Points in Cardiovascular Trials, „Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes” 7/1 (2014)
Hardman 2014	Hardman R.L., Jazaeri O., Yi J., i in., Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease, „Seminars in Interventional Radiology” 31/04 (2014)
Hiatt 2020	Hiatt W.R., Bonaca M.P., Patel M.R., i in. Rivaroxaban and Aspirin in Peripheral Artery Disease Lower Extremity Revascularization: Impact of Concomitant Clopidogrel on Efficacy and Safety. Circulation. 2020 Dec 8;142(23):2219-2230
Hicks 2018	Hicks K.A., Mahaffey K.W., Mehran R., i in., 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials, „Circulation” 137/9 (2018)
IQWiG 2023	Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Coronary artery disease: Learn More – Complications of coronary artery disease, (IQWiG) 2023. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355309/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355309/</a> (data dostępu: 25.10.2024 r.)
Jaff 2015	Jaff M.R., White C.J., i in., An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the

Referencja	Opis bibliograficzny
	Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II), „Vascular Medicine” 20/5 (2015)
Jansen 2023	Jansen S., De Borst G.J., Hinchliffe R., Teraa M., Peripheral Artery Disease: Underappreciated Impact and Residual Cardiovascular Risk Despite Revascularization, „Clinical Therapeutics” 45/11 (2023)
Kim 2021	Kim M., Kim Y., Ryu G.W., Choi M., Functional Status and Health-Related Quality of Life in Patients with Peripheral Artery Disease: A Cross-Sectional Study, „International Journal of Environmental Research and Public Health” t. 18 nr 20 (2021)
Kim 2023	Kim M.S., Hwang J., Yon D.K., i in., Global burden of peripheral artery disease and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019, „The Lancet Global Health” 11/10 (2023)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf</a> (data dostępu: 05.10.2024 r.)
Krantz 2021	Krantz M.J., Debus S.E., Hsia J., i in. Low-dose rivaroxaban plus aspirin in older patients with peripheral artery disease undergoing acute limb revascularization: insights from the VOYAGER PAD trial. Eur Heart J. 2021 Oct 14;42(39):4040-4048
Lin 2022	Lin J., Chen Y., Jiang N., i in., Burden of Peripheral Artery Disease and Its Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2019, „Frontiers in Cardiovascular Medicine” 9 (2022)
Lip 2010	Lip G., Nieuwlaat R., Pisters R. i in., Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, CHEST 2010; 137(2):263–272
Malakar 2019	Malakar A.Kr., Choudhury D., Halder B., i in., A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics, „Journal of Cellular Physiology” 234/10 (2019)
Moraes 2023	Moraes M.D.A., Jesus P.A.P.D., Muniz L.S., i in., Ischemic stroke mortality and time for hospital arrival: analysis of the first 90 days, „Revista da Escola de Enfermagem da USP” 57 (2023)
NFZ 2022	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zaktualizowane dane i grafiki do raportu NFZ o zdrowiu – choroba niedokrwienna serca. Data aktualizacji: 14.04.2022 r.
Nordanstig 2023	Nordanstig J., Behrendt C.A., Bradbury A.W., i in. Peripheral arterial disease (PAD) – A challenging manifestation of atherosclerosis. Preventive Medicine 171 (2023) 107489
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.
Oikonomou 2022	Oikonomou E., Theofilis P., Lampas S., i in. Current Concepts and Future Applications of Non-Invasive Functional and Anatomical Evaluation of Coronary Artery Disease. Life 2022, 12, 1803
Ralapanawa 2021	Ralapanawa U., Sivakanesan R., Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review, „Journal of Epidemiology and Global Health” 11/2 (2021)
Rejestr e-Zdrowia	Rejestr e-Zdrowia. Rejestr produktów leczniczych. <a href="https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejesty.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> (data dostępu: 07.10.2024 r.)
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Referencja	Opis bibliograficzny
Rutherford 1997	Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., i in., Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version, „Journal of Vascular Surgery” t. 26/3 (1997)
Sen 2021	Sen J., Tonkin A., Varigos J., i in. Risk stratification of cardiovascular complications using CHA2DS2-VASc and CHADS2 scores in chronic atherosclerotic cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2021 Aug 15;337:9-15
Shahim 2023	Shahim B., Kapelios C.J., Savarese G., Lund L.H., Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review, „Cardiac Failure Review” 9 (2023)
Singh 2023	Singh A., Museedi A.S., Grossman S.A., Acute Coronary Syndrome [w:] StatPearls, Treasure Island (FL) 2024. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459157/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459157/</a> (data dostępu : 26.10.2024 r.)
Stark 2024	Stark B., Johnson C., Roth G.A., Global prevalence of coronary artery disease: an update of the global burden of disease study, „Journal of the American College of Cardiology” 83/13 (2024)
Szczeklik 2020	Gajewski P., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, 2020
Theofilis 2023	Theofilis P., Oikonomou E., Chasikidis C., i in., Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes—Diagnostic and Treatment Considerations, „Life” 13/7 (2023)
URPL 2016	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczy. Procedury europejskie. <a href="https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/nowa-rejestracja/procedura-narodowa-0">https://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/nowa-rejestracja/procedura-narodowa-0</a> (data dostępu: 05.10.2024 r.)
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wykaz MZ	Wykaz dotyczący leków we wskazaniach kardiologicznych, wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w stosunku do których wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w danych wskazaniach oraz upłynęła wyłączność rynkowa, czerwiec 2024 r.
Yuan 2024	Yuan Z., Levitan B., Deng H., i in. Quantitative Benefit-Risk Evaluation of Rivaroxaban in Patients After Peripheral Arterial Revascularization: The VOYAGER PAD Trial. J Am Heart Assoc. 2024 Apr 16;13(8):e032782
Zemaitis 2024	Zemaitis M.R., Boll J.M., Dreyer M.A., Peripheral Arterial Disease [w:] StatPearls, Treasure Island (FL) 2024. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430745/</a> (data dostępu: 25.10.2024 r.)
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
AFP 2018	American Academy of Family Physicians, Stable Coronary Artery Disease: Treatment, Am Fam Physician. 2018;97(6):376-384
AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA 2023	Virani S.S., Newby L.K., Arnold S.V., i in., 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, „Circulation” t. 148 nr 9 (2023)
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 51/2019 z dnia 4 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Xarelto (rivaroxabanum), tabletki powlekane, 2,5 mg, 56 tabl, we wskazaniu: Leczenie dorosłych chorych z chorobą wieńcową (CAD) z współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie, gdzie czas wystąpienia od zawału wynosi ≥12 mies.
AWMSG 2018	All Wales Medicines Strategy Group. Rivaroxaban (Xarelto®). Medicine recommendation. <a href="https://awtmc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/rivaroxaban-xarelto/">https://awtmc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/rivaroxaban-xarelto/</a> (data dostępu: 06.10.2024 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
CADTH 2018	CADTH Common Drug Review. Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final) Rivaroxaban (Xarelto® – Bayer Inc.). 2018.
CCS 2022	Abramson B.L., Al-Omran M., Anand S.S., i in., Canadian Cardiovascular Society 2022 Guidelines for Peripheral Arterial Disease, „Canadian Journal of Cardiology” t. 38 nr 5 (2022)
ESC 2021	ESC, Wytyczne ESC 2021 dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej, Opracowane przez Grupę Roboczą do spraw prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej z przedstawicielami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) oraz 12 towarzystw medycznych. Ze szczególnym udziałem Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologii Prewencyjnej (EAPC, European Association of Preventive Cardiology), 1-122
ESC 2024	ESC Clinical Practice Guidelines, 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, 3415–3537
ESVS 2023	Twine C.P., Kakkos S.K., Aboyans V., i in., Editor’s Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases, „European Journal of Vascular and Endovascular Surgery” t. 65 nr 5 (2023)
HAS 2019	Haute Autorite de Sante. Commission de la Transparence. Avis 9 octobre 2019. Xarelto® 2,5 mg (2019)
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document. Rivaroxaban for preventing atherothrombotic events in people with coronary or peripheral artery disease. Issue date: 07.2019 r.
SIGN 2018	SIGN, 151. Management of stable angina, April 2018, 1-76
SMC 2019	Scottish Medicines Consortium. Rivaroxaban 2.5mg film-coated tablets (Xarelto®). SMC, 11 January 2019