

Produkt leczniczy **Repatha**
(ewolokumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów
z bardzo wysokim ryzykiem chorób
układu sercowo-naczyniowego
po przebytym zawale serca –
analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana Sp. z o.o.
a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax: +48 12 263 60 38
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2024 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. CEL I METODYKA	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. WNIOSKOWANE WSKAZANIE (POPULACJA DOCELOWA).....	8
2.2. DEFINICJA I KLASYFIKACJA PROBLEMU ZDROWOTNEGO	10
2.3. ETIOLOGIA I PATOGENEZA	11
2.4. ROZPOZNANIE	12
2.4.1. Ocena stanu klinicznego pacjenta.....	15
2.4.2. EKG – elektrokardiogram	15
2.4.3. Badania laboratoryjne	16
2.4.4. Badania obrazowe nieinwazyjne	18
2.5. OBRAZ KLINICZNY I PRZEBIEG NATURALNY	19
2.6. ROKOWANIE I POWIKŁANIA ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO	20
2.7. PREWENCJA CHOROÓB SERCOWO–NACZYNIOWYCH.....	21
2.7.1. Systemy oceny czynników ryzyka w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego – skale ryzyka	21
2.7.1.1. SYSTEM <i>POL-SCORE</i>	21
2.7.1.2. SYSTEM <i>SCORE</i>	22
2.7.1.3. GRACE (ANG. <i>GRACE RISK SCORE</i>).....	22
2.7.1.4. SKALA MORROWA I ANTMANA	23
2.7.1.5. SKALA ANTMANA	23
2.7.2. Ocena stężenia lipidów jako prewencja chorób sercowo–naczyniowych.....	23
2.7.3. Prewencja wtórna w CVD	24
2.7.3.1. MODYFIKACJA STYLU ŻYCIA.....	24
2.7.3.2. FARMAKOTERAPIA	25
2.8. WYTYCZNE I STANDARDY POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO	27
2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej	28
2.8.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne.....	34
2.8.3. Podsumowanie wytycznych klinicznych	36
2.9. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNO-EKONOMICZNE ORAZ NIEZASPOKOJONE POTRZEBY	37
2.10. PRZEGLĄD WSKAŹNIKÓW EPIDEMIOLOGICZNYCH	39
2.10.1. Dane światowe.....	39
2.10.2. Dane polskie.....	40
2.10.3. Liczebność populacji docelowej	42
3. INTERWENCJA	43

3.1.	PODSTAWOWE INFORMACJE O OCENIANEJ INTERWENCJI	43
3.2.	REKOMENDACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI.....	45
4.	INTERWENCJE OPCJONALNE	49
4.1.	WYBÓR INTERWENCJI OPCJONALNYCH – WSTĘP	49
4.1.1.	Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych	49
4.1.2.	Praktyka kliniczna w Polsce.....	50
4.2.	PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORA	50
5.	WYBÓR EFEKTÓW ZDROWOTNYCH (PUNKTY KOŃCOWE).....	52
6.	BADANIA – RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW.....	53
7.	SCHEMAT PICO(S)	54
8.	ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ TWORZĄCYCH RAPORT HTA.....	56
8.1.	ANALIZA KLINICZNA	56
8.2.	ANALIZA EKONOMICZNA	56
8.3.	ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	57
9.	ZAŁĄCZNIKI.....	58
9.1.	PROGRAM LEKOWY B.101 – PROPONOWANA ZMIANA W ZAKRESIE LECZENIA DLA EWOLOKUMABU	58
9.2.	SKALA RYZYKA - POL-SCORE.....	61
9.3.	SKALA RYZYKA - SCORE	62
9.4.	SKALA RYZYKA - MORROWA I ANTMANA	63
9.5.	SKALA ANTMANA	64
9.6.	INFORMACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA WYBRANYCH ALTERNATYWNYCH TECHNOLOGII MEDYCZNYCH W POLSCE	65
10.	SPIS TABEL	102
11.	SPIS RYSUNKÓW	103
12.	PIŚMIENNICTWO.....	104

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.	ul. Puławska 145 02-715 Warszawa
WYKONAWCA	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Wrzesień 2024 r.	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY*

	- Opis problemu zdrowotnego - Charakterystyka interwencji - Wyszukiwanie i przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji - Uzasadnienie wyboru komparatora - Opracowanie schematu PICO(S) - Opracowanie dokumentu
	- Koncepcja analizy i nadzór merytoryczny - Opracowanie schematu PICO(S) - Opracowanie dokumentu
	Przegląd badań epidemiologicznych
	- Koncepcja analizy i nadzór merytoryczny - Kontrola merytoryczna
	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

*W analizie wykorzystano opracowanie HTA udostępnione przez Zleceniodawcę [1]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACE	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (ang. <i>American College of Endocrinology</i>)
ACEI	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
ACS	Ostry zespół wieńcowy (OZW, ang. <i>Acute coronary syndromes</i>)
ASCVD	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>)
AES	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse events</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>Decision problem analysis</i>)
apoB	Apolipoproteina B (ang. <i>Apolipoprotein B</i>)
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych ang. (<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CAD	Choroba wieńcowa (ang. <i>Coronary artery disease</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
CTA	Angiografia metodą tomografii komputerowej (ang. <i>Computed tomography angiography</i>)
CTN	Troponina sercowa (ang. <i>Cardiac troponin</i>)
CTN -I/-T	Troponina sercowa (ang. <i>Cardiac troponin I</i>) / T (ang. <i>Cardiac troponin T</i>)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>Cardiovascular disease</i>)
DASH	Podejście dietetyczne, zatrzymujące nadciśnienie (ang. <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>Deoxyribonucleic acid</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
eGFR	Estymowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>Estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiografia (ang. <i>Electrocardiography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESVS	Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (ang. <i>European Society for Vascular Surgery</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>Glomerular filtration rate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>High-density lipoprotein</i>)
HDL-C	Cholesterol frakcji o wysokiej gęstości (ang. <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>)
HEFH	Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HOFH	Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>Homozygous familial hypercholesterolaemia</i>)

HTA	Ocena technologii Medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
HTG	Hipertrójglicerydemia
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Medycznej (de. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KLRWP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	Cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLR	Receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>Low density lipoprotein receptor</i>)
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. <i>Myocardial infarction</i>)
MR	Rezonans magnetyczny (and. <i>Magnetic resonance</i>)
MTD	Maksymalna tolerowana dawka
NICE	Krajowy Instytut Dokończenia w Zakresie Ochrony Zdrowia i Opieki (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NLA	Narodowe Stowarzyszenie Lipidowe (ang. <i>National Lipid Association</i>)
NSTEMI	Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>Non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
OZW	Ostry zespół wieńcowy (OZW, ang. <i>Acute coronary syndromes</i>)
PAD	Choroba tętnic wieńcowych (ang. <i>Peripheral artery disease</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCI	Przeżytkowa interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK9	Konwertaza proproteinowa subtilizyny/kexyny typu 9 (ang. <i>Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTK SFSN	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized controlled trial</i>)
SAES	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SCORE	System metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SPECT	Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. <i>Single-photon emission computed tomography</i>)
STEMI	Zawał serca z uniesieniem odcinka SI (ang. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
TIA	Przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. <i>Transient ischemic attack</i>)
TIMI	Tromboliza w zawale mięśnia sercowego (ang. <i>Thrombolysis in myocardial infarction</i>)
TK	Tomografia komputerowa
QOL	Jakość życia (ang. <i>Quality of life</i>)
URL	Górna wartość referencyjna (ang. <i>Upper reference level</i>)
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone (ang. <i>The United States of America</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz tworzących raport oceny technologii medycznej (HTA, ang. *Health Technology Assessment*) odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu Repatha (substancja czynna: ewolokumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, po przebytym zawałe serca. Wnioskowane warunki refundacji produktu Repatha obejmują zmianę (poszerzenie) kryteriów kwalifikacji w obowiązującym programie lekowym (załącznik 9.1).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nazywanych dalej Wytycznymi AOTMiT), w następującym schemacie PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) [3]:

- (P) populacja, w której dana interwencja będzie stosowana,
- (I) wnioskowana interwencja,
- (C) komparatory, tj. technologie medyczne alternatywne wobec wnioskowanej interwencji,
- (O) wyniki, które posłużą ocenie wnioskowanej interwencji,
- (S) rodzaj uwzględnionych badań, dostarczających dowodów naukowych o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej interwencji i komparatora.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano również obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację – tj. *Wymagań minimalnych 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* (nazywanych dalej Wymaganiami minimalnymi) [4].

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono następujące przeglądy:

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

Analiza problemu decyzyjnego została przeprowadzona na zlecenie firmy Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)

Produkt leczniczy Repatha (ewolokumab) [6], do podawania podskórnego, wskazany jest do stosowania:

1. U dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodziną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety oraz u dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL (ang. *low-density lipoprotein*, LDL) przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane;
2. w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 10 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej;
3. dorosłych pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii zmniejszających stężenie lipidów lub,
 - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Produkt Repatha finansowany jest w ramach listy B. *Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego*, dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorcy w ramach grupy limitowej: 1198.0, Ewolokumab, a jego cena zbytu netto wynosi 1574,20 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. na 1 lipca 2024 r.) [5].

Od 1 kwietnia 2024 r. nastąpiła zmiana jednego z kryteriów włączenia w części dotyczącej dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, polegająca na zmianie poziomu LDL-C z „LDL-C > 100 mg/dl (2,5 mmol/l)” na „LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l)” [8]. W obowiązującym programie lekowym ewolokumab, alirokumab i inkisiran dostępne są dla dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego na poniższych zasadach:

- 1) LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
 - a) intensywnego leczenia statynami (stosowanego łącznie przez co najmniej 3 miesiące, w tym leczenia skojarzonego przez minimum 1 miesiąc) w maksymalnych tolerowanych dawkach, a następnie statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem, lub
 - b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące).

- 2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym:
- a) wieńcowym:
 - z dodatkowo przebytym zawałem serca w wywiadzie lub
 - wielonaczyniową chorobą wieńcową, zdefiniowaną jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia w co najmniej 2 naczyniach lub
 - wiekiem poniżej 50 lat w chwili pierwszego zawału, lub
 - po uprzednio wykonanym zabiegu PCI lub CABG wielonaczyniowej choroby wieńcowej,
 - b) z chorobą miażdżycową tętnic innych niż wieńcowe, rozumianą jako:
 - choroba tętnic obwodowych (PAD), tj.:
 - i) chromanie przestankowe ze wskaźnikiem kostka-ramię (ABI) < 0,85 lub
 - ii) przebyta rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub
 - iii) amputacja kończyny z powodu choroby miażdżycowej lub
 - choroba tętnic mózgowych, tj.:
 - i) przebyty udar mózgu niedokrwienny lub
 - ii) przemijający atak niedokrwienny (TIA) lub
 - iii) przebyta rewaskularyzacja tętnic dogłowych [5].

Aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego 2023 (ESC; ang. *European Association of Preventive Cardiology*), dotyczące prewencji ostrych zespołów wieńcowych, w tym dyslipidemii, u chorych obarczonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rekomendują zastosowanie leczenia obniżającego stężenie LDL-C o co najmniej 50% w porównaniu z wartością wyjściową oraz docelowym LDL-C poniżej 55 mg/dl (1,4 mmol/l) [15].

Niniejsza rekomendacja dotyczy także pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka definiowanego zgodnie z wytycznymi: Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) pochodzącymi z 2021 roku.

Niniejsze wytyczne, uzupełniają definicję ekstremalnie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, która nie dotyczy tylko chorych po dwóch incydentach naczyniowych, ale także pacjentów w prewencji pierwotnej oraz po ostrych zespołach wieńcowych (OZW) z dodatkowymi kryteriami klinicznymi [60, 61].

Wnioskowana jest zmiana zapisów do obowiązujące obecnie programu lekowego B.101. „Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)” oraz modyfikacja brzmienia kryterium kwalifikacji do programu lekowego w części dotyczącej pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, tj.:

- 1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i:
 - intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub

- pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące).

2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych.

Projekt proponowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 9.1.

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Kod ICD-10:

- I20-I25 – Choroba niedokrwienna serca
- I21.0; I21.0-21.9 - Ostry zawał mięśnia sercowego (OZW) [7].

Obszar terapeutyczny: Choroby układu krążenia.

Problem zdrowotny: Zawał mięśnia sercowego/zawał serca.

Zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*, MI) definiuje się jako martwicę kardiomiocytów w warunkach ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego. Obejmuje to MI spowodowany zdarzeniami miazdżycowo-zakrzepowymi (MI typu 1), a także inne potencjalne przyczyny niedokrwienia mięśnia sercowego i martwicy miocytów (MI typu 2-5) [15].

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

- występowanie objawów niedokrwienia mięśnia sercowego;
- obecność nowych niedokrwiennych zmian w elektrokardiogramie (EKG);
- pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG;
- uwidocznienie w badaniach obrazowych nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego lub nowych regionalnych zaburzeń czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej;
- wykrycie skrzepliny w tętnicy wieńcowej podczas koronarografii lub badania sekcyjnego (nie dotyczy MI typu 2 i 3) [17].

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

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

- STEMI (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*) – dotyczy pacjentów z dyskomfortem w klatce piersiowej lub innymi objawami niedokrwienia, u których zdiagnozowano nowy blok odnogi pęczka Hisa z obrazem w fazie repolaryzacji lub w dwóch sąsiednich odprowadzeniach widać uniesiony odcinek ST utrzymujący się w 12-odprowadzeniowym EKG; STEMI charakteryzuje się całkowitym zamknięciem tętnicy odpowiedzialnej za zawał;

- NSTEMI (ang. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) – obejmuje pacjentów, u których nie występuje początkowe uniesienie odcinka ST. NSTEMI, obok dławicy niestabilnej, stanowi patologiczny wykładnik ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST [17, 18].

Objawy zawału serca STEMI i NSTEMI są takie same, rodzaj zawału można rozpoznać jedynie w badaniach.

Ze względu na różnice patologiczne, kliniczne, prognostyczne oraz przyjęte strategie leczenia według aktualnej czwartej uniwersalnej definicji zawału (Tabela 1) [17, 19].

Tabela 1. Klasyfikacja zawału mięśnia sercowego ze względu na różnice patologiczne, kliniczne, prognostyczne oraz przyjęte strategie leczenia [17, 19]

Typ zawału serca	Charakterystyka
Typ 1	• samoistny zawał serca na skutek niedokrwienia, wywołany przez uszkodzenie, tj. pęknięcie lub erozję blaszki miażdżycowej w przebiegu CAD
Typ 2	• zawał wtórny do niedokrwienia, wywołany brakiem równowagi między podażą a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen; • ma związek z wystąpieniem bodźca stresowego, jak np. krwawienie z przewodu pokarmowego lub długotrwała tachyarytmia
Typ 3	• występuje u pacjentów ze zgonem sercowym oraz objawami sugerującymi niedokrwienie, wraz z przypuszczalnymi nowymi zmianami niedokrwieniami w EKG lub migotaniem komór, ale u których nie zdążono oznaczyć stężenia biomarkerów sercowych z powodu zgonu
Typ 4a	• związany z przezskórną interwencją wieńcową (ang. <i>percutaneous coronary intervention, PCI</i>)
Typ 4b	• występuje w następstwie zakrzepicy w stencie lub w stencie wchłanialnym, związany z PCI
Typ 4c	• związany z restenozą w stencie po angioplastyce balonowej w tętnicy doprowadzającej krew do obszaru zawału
Typ 5	• może wystąpić w następstwie pomostowania tętnic wieńcowych (ang. <i>coronary artery bypass grafting, CABG</i>)

2.3. Etiologia i patogeneza

Z raportu „Trwanie życia w 2022 r.” Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2023 roku, obok nowotworów, oraz chorób układu oddechowego, choroby układu krążenia stanowiły w 2021 roku najczęstszą przyczynę zgonów. Standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł w 2021 roku 359 przypadków na 100 tys. ludności [9].

Zaburzenia lipidowe w postaci wzrostu stężenia w osoczu/surowicy analitów odzwierciedlających lub związanych ze zwiększonym stężeniem lipoprotein aterogennych są czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Kluczową rolę w rozwoju miażdżycy i związanych z nią chorób przypisuje się zaburzeniom metabolizmu LDL, a stężenie LDL-C jest podstawowym badaniem służącym do wykrywania/rozpoznawania tej grupy dyslipidemii (hipercholesterolemii) oraz monitorowania leczenia hipolipemizującego [61].

Część obecnych we krwi lipoprotein – LDL, lipoproteina (a) [Lp(a)], remnanty lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i remnanty chylomikronów – uczestniczy we wszystkich etapach aterogenezy, przyczyniając się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy (ASCVD) [61].

W praktyce klinicznej rozróżnia się różne postacie dyslipidemii (przekroczenie przyjętych norm stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu), tj.:

- hipercholesterolemia,
- dyslipidemia aterogenna (włączając hiperlipidemię mieszaną), oraz

- hiperlipoproteinemia typu V wg Fredricksona [11].

Należy zaznaczyć, że jedną z najczęściej występujących dyslipidemii jest hipercholesterolemia [11].

Cholesterol jest ważnym składnikiem błon komórkowych oraz prekursorem hormonów sterydowych kwasów żółciowych i witaminy D. Częsteczki cholesterolu są hydrofobowe. Wobec tego może musi on być transportowany z wątroby do komórek różnych tkanek. Zasadniczym transporterem cholesterolu do tkanek są lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL). Na hydrofilnej powierzchni lipoproteiny – jednostki transportującej, zaadsorbowana jest jedna cząsteczka białka apoB. Na powierzchni błon komórkowych znajdują się receptory LDL, które rozpoznają i wiążą apoB. W wyniku zajęcia endocytozy cholesterol zostaje uwolniony do cytoplazmy komórki, a pęcherzyk błonowy z uwolnionym receptorem wraca do błony komórkowej, gdzie może ponownie związać się z LDL [12].

Cząsteczki LDL wnikają do błony wewnętrznej tętnicy, gdzie są wychwytywane przez makrofagi. Proces ten stanowi wstęp do przekształcenia LDL w komórki piankowe odgrywające ważną rolę w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej. Odwrotny proces, tj. transport cholesterolu z makrofagów i przez śródbłonek do krwi, dokonuje się z udziałem receptorów HDL (lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high-density lipoprotein*). Proces miażdżycowy zależy więc od przenikania LDL do błony wewnętrznej tętnicy, a intensywność tego przenikania uwarunkowana jest stanem śródbłonna i stężeniem LDL w osoczu. Stężenie LDL w osoczu zależy od ilości cholesterolu w diecie, jego endogennej syntezy oraz usuwania LDL z krwi do wątroby. Wychwyt LDL przez hepatocyty zależy od ilości receptorów. Zwiększenie ilości dostępnych wątrobowych receptorów LDL powoduje obniżenie stężenia LDL w osoczu, natomiast ich zmniejszenie powoduje hipercholesterolemię [12].

W czasie pęknięcia blaszek miażdżycowych dochodzi do aktywacji krzepnięcia krwi i tworzenia skrzepliny, co prowadzi do zwężenia tętnic i śmierci tkanek zasilanych przez tętnicę (tj. do zawału). Skrzeplina lub jej część, mogą oderwać się i zatykać mniejsze naczynia krwionośne, a tym samym ostatecznie powodować niedokrwienie i śmierć otaczającej tkanki [12].

Nie ma przedziałów referencyjnych wyznaczonych dla stężeń LDL-C, nie-HDL-C i apoB w osoczu/surowicy. Interpretacja wyników ich oznaczeń jest oparta na przyjętych wartościach docelowych (pożądanych) ich stężeń, zależnych od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku LDL-C wartości te są celami leczenia hipolipemizującego [61].

Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące **celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca**, przyjmują następujące wartości dla stężeń LDL-C, nie-HDL-C w poszczególnych grup ryzyka [60]:

➤ **Ekstremalne ryzyko:**

- LDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l),
- Nie-HDL-C < 70 mg/dl (1,8 mmol/l).

• **Bardzo wysokie ryzyko:**

- LDL-C < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego LDL-C ≥ 50%,
- Nie-HDL-C < 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l).

2.4. Rozpoznanie

Wg wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), pochodzących z 2023 do zalecanych metod diagnostycznych OZW, w tym zawału mięśnia sercowego zalicza się:

- ocenę stanu klinicznego pacjenta, wywiad i badanie przedmiotowe pacjenta,

- badanie elektrokardiograficzne (EKG) 12-odprowadzeniowe,
- badania laboratoryjne (cTn, CK-BM, OB., CRP),
- nieinwazyjne badania obrazowe, tj. prześwietlenie klatki piersiowej, echokardiografię serca, angiografię czy koronarografię [15].

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w kwestii dotyczącej diagnozowania i leczenia zawału [17] uznaje, że w zależności od typu zawału, rozróżnia się odmienne kryteria rozpoznania (Tabela 2).

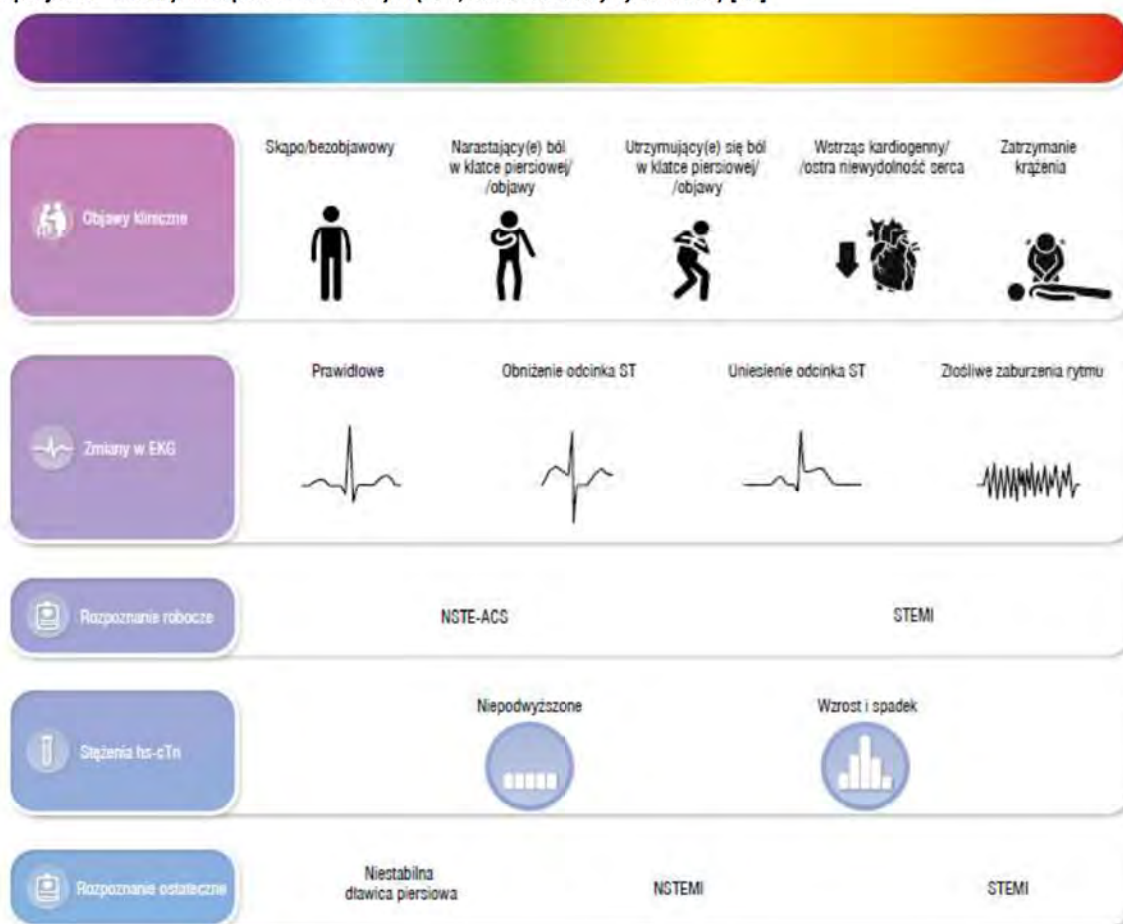
Tabela 2. Kryteria rozpoznania w zależności od typu zawału [17]

Typ zawału serca	Charakterystyka
Typ 1	Wykrycie wzrostu i/lub spadku poziomu cTn we krwi z ≥ 1 wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla w połączeniu ze spełnieniem ≥ 1 z następujących kryteriów: • objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego; • nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie; • patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie; • nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych; • skrzeplina w tętnicy wieńcowej wykryta podczas koronarografii, wyłącznie z obrazowaniem wewnątrzwieńcowym, lub podczas badania sekcyjnego.
Typ 2	Wykrycie wzrostu i/lub spadku poziomu cTn we krwi z ≥ 1 wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla, a także cech nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem na tlen przez komórki mięśnia sercowego w połączeniu ze spełnieniem ≥ 1 z następujących kryteriów: • objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego; • nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie; • patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie; • nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych.
Typ 3	Pacjenci, u których wystąpił zgon sercowy, z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego w połączeniu z przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwinnymi w EKG lub migotaniem komór, ale którzy zmarli, zanim można było pobrać krew w celu oznaczenia biomarkerów sercowych, bądź zanim mógł nastąpić wzrost stężenia biomarkerów, lub u których wykryto zawał serca w badaniu sekcyjnym.
Typ 4a	Wzrost stężenia cTn we krwi do wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem cTn przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność $\leq 20\%$) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia cTn po zabiegu musi wynosić $> 20\%$, ale wciąż konieczne jest osiągnięcie bezwzględnej wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla. Ponadto wymagane jest spełnienie jednego z następujących kryteriów: • nowe niedokrwienne zmiany w EKG; • nowe patologiczne załamki Q w EKG; • nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych; • wykazane w koronarografii powikłanie zabiegu, które ogranicza przepływ, takie jak rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, zamknięcie dużej tętnicy nasierdziejowej zamknięcie/zakrzepica bocznej gałęzi, zaburzenie krążenia obocznego lub dystalna embolizacja.
Typ 4b	Kryteria jak w przypadku zawału 1 typu, w koronarografii lub badaniu sekcyjnym widoczna jest zakrzepica w stencie/stencie wchłanialnym.
Typ 4c	Kryteria jak w przypadku zawału 1 typu, tj. zmiana w tętnicy wieńcowej związana ze wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn z osiągnięciem wartości powyżej URL na poziomie 99. centyla.

Typ zawału serca	Charakterystyka
Typ 5	Wzrost stężenia cTn do wartości przekraczającej 10-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem. U chorych ze zwiększonym stężeniem troponiny sercowej przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność $\leq 20\%$) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia troponiny sercowej po zabiegu musi wynosić $> 20\%$, ale wciąż konieczne jest osiągnięcie bezwzględnej wartości przekraczającej 10-krotność URL na poziomie 99. centyla. Ponadto wymagane jest spełnienie jednego z następujących kryteriów: • nowe patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie; • nowe zamknięcie pomostu lub natywnej tętnicy wieńcowej udokumentowane w koronarografii; • nowy ubytek żywotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych.

Spektrum objawów klinicznych, zmian elektrokardiograficznych i stężeń troponiny sercowej o wysokiej czułości, które pozwalają na postawienie właściwej diagnozy dotyczącej wystąpienia zawału mięśnia sercowego (z uwzględnieniem jego rodzaju) lub rozróżnienie pomiędzy zawałem serca, a niestabilną dławicą piersiową w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Spektrum objawów klinicznych, zmian elektrokardiograficznych i stężeń troponiny sercowej o wysokiej czułości u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ASC; *acute coronary syndromes*) [15]



Podsumowując, obecnie zaleca się, aby rozpoznanie i wstępną stratyfikację krótkoterminowego ryzyka w ostrych zespołach wieńcowych (OZW), to jest grupy stanów klinicznych wywołanych ostrym niedokrwieniem mięśnia

sercowego w przebiegu ograniczenia lub ustania przepływu w tętnicach wieńcowych, w tym zawału mięśnia sercowego, opierać na łącznej analizie objawów podmiotowych i przedmiotowych, EKG i stężenia hs-cTn [14].

Opis poszczególnych metod diagnostycznych, służących rozpoznaniu zawału mięśnia sercowego w ramach OZW przedstawiono poniżej.

2.4.1. Ocena stanu klinicznego pacjenta

Najczęściej zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) występuje między godz. 6.00 rano a 12.00 w południe. U około 1 na 10 osób zawał serca STEMI nie powoduje wyraźnych objawów, a rozpoznanie ustala się dopiero po upływie kilku dni lub tygodni, a nawet miesięcy – na podstawie EKG i badań obrazowych [62].

Osoby, które już przeżyły zawał, często z powodu odmiennych objawów nie rozpoznają kolejnego. Każdy zawał może mieć inne objawy [62].

Jeśli ból w klatce piersiowej utrzymuje się ponad 5 minut i nie ustępuje po odpoczynku lub przyjęciu pod język nitrogliceryny (dotyczy pacjentów, którym lekarz uprzednio zapisał ten lek), należy niezwłocznie zadzwonić pod numer telefonu ratunkowego. Niezwykle ważny jest czas, jaki upływa od wystąpienia bólu w klatce piersiowej do rozpoczęcia leczenia, ponieważ im wcześniej rozpocznie się leczenie zawału, tym więcej mięśnia sercowego można uratować. Najlepsze rokowanie dotyczy pacjentów, u których leczenie rozpoczęto w ciągu pierwszej godziny od wystąpienia objawów. Jest to tzw. złota godzina. Im dłużej tętnica jest zamknięta, tym większy obszar mięśnia sercowego umiera, dlatego im wcześniej rozpocznie się leczenie mające na celu otwarcie tętnicy wieńcowej, tym większa szansa na uratowanie mięśnia sercowego [62].

U pacjentów zgłaszających się z podejrzeniem OZW zaleca się ukierunkowane badanie fizykalne, które powinno obejmować sprawdzenie obecności tętna w obrębie wszystkich głównych lokalizacji, pomiar ciśnienia krwi na obu ramionach, osłuchiwanie serca i płuc oraz ocenę objawów niewydolności serca (HF) lub cech niestabilności hemodynamicznej [15].

2.4.2. EKG – elektrokardiogram

Po wstępnym rozpoznaniu zaleca się rejestrację 12-odprowadzeniowego EKG i jego interpretację tak szybko, jak to możliwe w czasie pierwszego kontaktu medycznego, docelowo w < 10 minut, oraz możliwie najszybsze ciągłe monitorowanie EKG i zabezpieczenie dostępu do defibrylatora u wszystkich chorych z podejrzeniem STEMI, z podejrzeniem OZW z innymi zmianami w EKG, a także w przypadku utrzymującego się bólu w klatce piersiowej oraz po ustaleniu rozpoznania zawału serca [14].

Z punktu widzenia praktycznego w ocenie EKG dużą rolę odgrywa pomiar wychylenia tzw. odcinka ST. Jeśli lekarz rozpoznaje uniesienie odcinka ST, zwykle kieruje chorego od razu na zabieg koronarografii i angioplastyki balonowej, ponieważ najprawdopodobniej tętnica odpowiadająca za zawał serca całkowicie się zamknie. Mówi się wówczas o tzw. zawałe serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) [63].

Zdecydowana większość takich pacjentów będzie miała martwicę mięśnia sercowego i wzrost stężenia troponiny, spełniając kryteria MI, ale MI nie będzie rozpoznaniem ostatecznym u wszystkich [15].

W przypadku STEMI ściany dolnej lub w razie podejrzenia całkowitego zamknięcia tętnicy wieńcowej zaleca się przy nierozstrzygającym EKG zarejestrowanym ze standardowych odprowadzeń rejestrację EKG z dodatkowych odprowadzeń (V3R, V4R i V7–V9). W razie nawracających objawów podmiotowych lub wątpliwości diagnostycznych zaleca się ponowną rejestrację 12 - odprowadzeniowego EKG [14].

U pacjentów z ostrym bólem w klatce piersiowej (lub objawami równoważnymi bólowi w klatce piersiowej), ale bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (lub ekwiwalentu uniesienia odcinka ST) w EKG stosowane jest

rozpoznanie robocze: OZW bez uniesienia odcinka ST [NSTE-ACS]. U pacjentów tych mogą występować inne zmiany w EKG, w tym przemijające uniesienie odcinka ST, utrzymujące się lub przemijające obniżenie odcinka ST i nieprawidłowości w obrębie załamka T, w tym wysokie załamki T, odwrócenie załamka T, dwufazowe załamki T, płaskie załamki T i pseudo normalizacja załamków T [15].

2.4.3. Badania laboratoryjne

Po wykluczeniu objawów klinicznych i zmian w EKG sugerujących STEMI lub NSTE-ACS bardzo dużego ryzyka, biomarkery odgrywają uzupełniającą rolę w diagnostyce, stratyfikacji ryzyka i postępowaniu u pacjentów z podejrzeniem OZW. Zaleca się pomiar biomarkerów uszkodzenia kardiomiocytów, najlepiej troponiny sercowej o wysokiej czułości (ang. *high-sensitivity cardiac troponin*, hs-cTn), u wszystkich pacjentów z podejrzeniem OZW [15].

Jeśli obraz kliniczny odpowiada niedokrwieniu mięśnia sercowego, wówczas wzrost i/lub spadek stężenia troponiny sercowej (cTn) powyżej 99. percentyla dla zdrowych osób wskazuje na rozpoznanie zawału serca. U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego stężenie cTn gwałtownie wzrasta (tj. zwykle w ciągu 1 godz., jeśli stosuje się testy o wysokiej czułości) po wystąpieniu objawów i pozostaje podwyższone przez różny okres (zazwyczaj kilka dni) [15].

Do potwierdzenia zawału serca (MI) konieczne jest stwierdzenie dynamicznych zmian stężenia cTn. Uszkodzenie mięśnia sercowego, definiowane jest jako wzrost stężenia cTn powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych wyznaczonej na poziomie 99. centyla w zdrowej populacji:

- stężenie cTn I – 9-70 ng/l (w zależności od metody),
- stężenie cTn T – 10-14 ng/l (w zależności od metody) [11, 16].

Na podstawie zgłaszanych dolegliwości oraz występowania u pacjenta czynników ryzyka zawału serca zaleca się oznaczenie stężenia hs-cTn bezpośrednio po przyjęciu pacjenta i uzyskanie wyniku w ciągu 60 minut od pobrania krwi oraz użycie algorytmu diagnostycznego *European Society of Cardiology* (ESC) z seryjnymi pomiarami stężenia hs-cTn (0 h/1 h lub 0 h/2 h) w celu potwierdzenia lub wykluczenia NSTEMI. Jeśli wyniki pierwszych 2 oznaczeń hs-cTn w algorytmie 0 h/1 h są nierozstrzygujące i gdy nie ma alternatywnego rozpoznania, zaleca się wykonanie dodatkowego oznaczenia hs-cTn po 3 godzinach. Nie zaleca się stosowania biomarkerów innych niż cTn w diagnostyce OZW (chyba że cTn nie jest dostępna) [15].

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego należy wykonać profil lipidowy, na który składają się oznaczenia/wyliczenia stężenia w osoczu/surowicy TC, HDL-C, LDL-C, TG i nie-HDL-C oraz oznaczenia zgodnie ze wskazaniami stężenia apoB i Lp(a) [61].

Profil lipidowy obejmuje zestaw opisanych powyżej badań wykonywanych w osoczu/surowicy krwi w celu rozpoznawania oraz monitorowania leczenia dyslipidemii oraz jako ogólny obraz ryzyka sercowo-naczyniowego: stężenie cholesterolu całkowitego (TC), stężenie cholesterolu HDL (HDL-C), stężenie cholesterolu LDL (LDL-C), stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C), stężenie trójglicerydów (TG) oraz zlecane zgodnie ze wskazaniami: stężenie apolipoproteiny B (apoB), stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)] [61].

Tabela 3. Zestaw badań w profilu lipidowym [61]

Oznaczenie	Wartości docelowe	Leczenie hipolipemizujące – prewencja wtórna CVD	Komentarz
TC	Na czczo i nie na czczo: < 190 mg/dl (5,0 mmol/l)	> 290 mg/dl (7,5 mmol/l)¹ - podejrzenie HeFH	U osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz małym stężeniem TC i LDL-C zamiast oznaczenia LDL-C zaleca się wyliczanie nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB.
HDL-C	Na czczo i nie na czczo: 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn > 45 mg/dl (1,2 mmol/l) dla kobiet	-	Stężenie HDL-C nie jest predyktorem ryzyka sercowo-naczyniowego ani celem leczenia hipolipemizującego.
TG	Na czczo: < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) Nie na czczo: < 175 mg/dl (2,0 mmol/l)	> 880 mg/dl (10,0 mmol/l) - podejrzenie FCS	Powtórzenie badań na czczo należy rozważyć przy stężeniu TG nie na czczo > 5 mmol/l (440 mg/dl). Duże stężenie TG, nawet przy docelowym stężeniu LDL-C, istotnie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (rezydualne ryzyko sercowo-naczyniowe).
LDL-C ²	Na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: - ekstremalne: < 40 mg/dl (1 mmol/l) bardzo duże: < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) - duże < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) - umiarkowane: < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) - małe < 115 mg/dl (3,0 mmol/l)	500 mg/dl (13 mmol/l) -podejrzenie HoFH [> 300 mg/dl (8 mmol/l) u pacjentów leczonych] >190 mg/dl (5,0 mmol/l) -podejrzenie HeFH	Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko sercowo-naczyniowe i celem leczenia hipolipemizującego. Stężenie LDL-C można wyliczać z wzoru Friedewalda lub Martina i Hopkinsa przy stężeniu TG ≤ 4,5 mmol/l (400 mg/dl); przy małych stężeniach LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) TG > 2,0 mmol/l (175 mg/dl) zaleca się stosowanie wzoru Martina i Hopkinsa.
Nie-HDL	Na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: - ekstremalne: < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) bardzo duże: < 85 mg/dl (2,2 mmol/l) - duże < 100 mg/dl (2,6 mmol/l) - umiarkowane: < 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	-	U osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz małym stężeniem TC i LDL-C zamiast oznaczenia LDL-C zaleca się wyliczanie nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB.
apoB	Na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: - ekstremalne: < 55 mg/dl (0,55 g/l) bardzo duże: < 65 mg/dl (0,65 g/l) - duże: < 80 mg/dl (0,8 g/l) - umiarkowane: < 100 mg/dl	-	U osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym oraz małym stężeniem TC i LDL-C zamiast oznaczenia LDL-C zaleca się wyliczanie nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB .

Oznaczenie	Wartości docelowe	Leczenie hipolipemizujące – prewencja wtórna CVD	Komentarz
Lp(a)	Na czczo i nie na czczo <30 mg/dl (75 nmol/l)	Ryzyko sercowo-naczyniowe: - umiarkowane: 30–50 mg/dl (75–125 nmol/l) - duże: 50 mg/dl (125 nmol/l) - bardzo duże: > 180 mg/dl (450 nmol/l)	Stężenie Lp(a) w osoczu/surowicy należy oznaczyć raz w życiu u każdej dorosłej osoby w celu identyfikacji pacjentów z wartościami podwyższonymi, zwiększającymi ryzyko sercowo-naczyniowe. Szczególnie dotyczy to osób, u których skrajnie podwyższone stężenie Lp(a) ≥ 180 mg/dl (≥ 430 nmol/l) jest dziedziczne: u pacjentów tych ryzyko ASCVD w ciągu życia jest bardzo duże, w przybliżeniu równoważne ryzyku związanemu z występowaniem HeFH.

¹ W nawiązaniu do kryteriów rozpoznania FH wg Simon Broome (Wielka Brytania) oraz MEDPED (USA)² Przy stężeniu TG > 400 mg/dl (4,5 mmol/l) stężenie LDL-C nie jest wyliczane. **Ekwiwalentnym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest stężenie nie-HDL-C lub apoB.**

Konieczna pilna konsultacja lekarska*

*zamieszczane przy uzyskaniu alarmowych wyników wskazujących na podejrzenie ciężkiej dyslipidemii.

2.4.4. Badania obrazowe nieinwazyjne

Echokardiografia (USG)

Zaleca się wykonanie echokardiografii przezklatkowej w trybie pilnym u chorych z podejrzeniem OZW przyjętych we wstrząsie kardiogennym lub z podejrzeniem mechanicznych powikłań zawału serca. Badanie to należy rozważyć na etapie wstępnej oceny w razie wątpliwości diagnostycznych, przy czym nie powinno to opóźnić przekazania chorego do pracowni cewnikowania serca w razie podejrzenia ostrego zamknięcia tętnicy wieńcowej [14, 15].

Tomografia komputerowa (CT)

CT jest często narzędziem diagnostycznym z wyboru w celu wykluczenia alternatywnych, potencjalnie zagrażających życiu rozpoznań różnicowych dla OZW, takich jak zatorowość płucna lub rozwarstwienie aorty [14, 15].

Angiografia CT naczyń wieńcowych (CCTA)

U chorych z podejrzeniem OZW, niezwiększonymi (lub niejednoznacznymi) wynikami oznaczeń hs-cTn, bez zmian w EKG i bez nawrotu bólu należy rozważyć wykonanie angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej (angio-TK) lub nieinwazyjnej obrazowej próby obciążeniowej w ramach wstępnego postępowania diagnostycznego. U pacjentów z podejrzeniem OZW nie zaleca się rutynowego wykonywania na wczesnym etapie angio-TK tętnic wieńcowych [14, 15].

Rezonans magnetyczny serca (CMR)

Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego serca umożliwia określenie struktury i funkcji serca, a także ocenę perfuzji oraz rodzaju uszkodzenia mięśnia sercowego. Jest to badanie obrazowe z wyboru w przypadku nieodpowiedniego okna akustycznego w badaniu echokardiograficznym [14, 15].

W zależności od lokalnej wiedzy specjalistycznej i dostępności do oceny pacjentów w strefie obserwacji można zastosować inne formy obrazowania obciążeniowego (np. SPECT, nuklearne, echokardiograficzną próbę obciążeniową) [15].

2.5. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Ostre zespoły wieńcowe (OZW, ang. *acute coronary syndromes*, ACS) obejmują spektrum stanów, które dotyczą pacjentów zgłaszających się z powodu świeżych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, z lub bez zmian w 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramie (EKG) oraz z lub bez ostrego wzrostu stężenia troponiny sercowej (ang. *cardiac troponin*, cTn).

Pacjenci z podejrzeniem OZW mogą ostatecznie mieć postawione rozpoznanie:

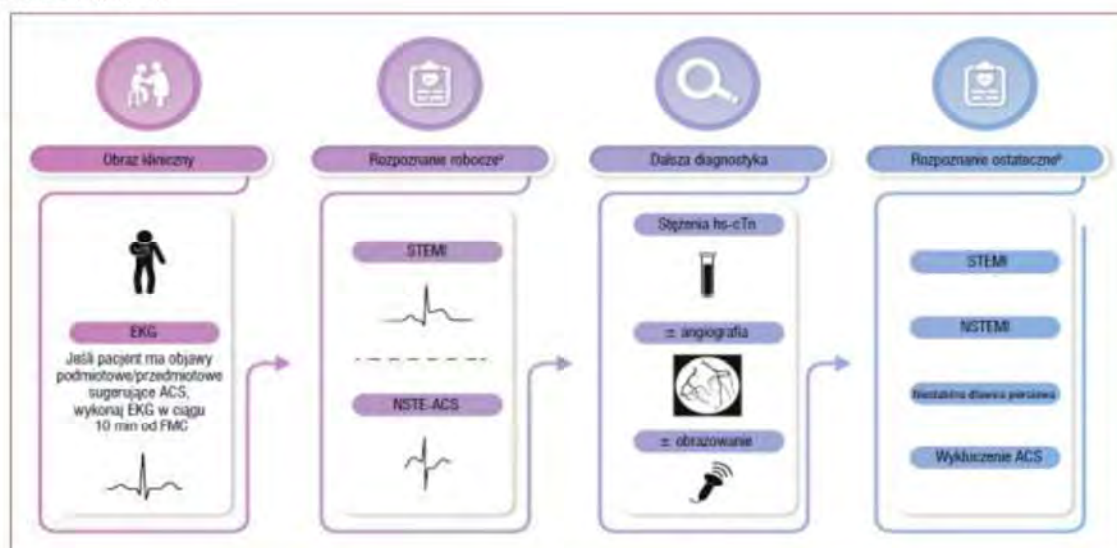
- Ostrego zawału serca (ang. *acute myocardial infarction*, AMI, lub
- Niestabilnej dławicy piersiowej (ang. *unstable angina*, UA).

Rozpoznanie zawału serca (ang. *myocardial infarction*, MI) wiąże się z uwalnianiem troponin sercowych (cTn) i jest ustalane na podstawie czwartej uniwersalnej definicji MI [15].

Czwarta uniwersalna definicja zawału serca wyróżnia pięć głównych typów MI (Tabela 1) w zależności od patomechanizmu: związany z pęknięciem blaszki miażdżycowej, związany z dysproporcją między podażą, a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen, zgon sercowy u pacjentów z objawami sugerującymi niedokrwienie mięśnia sercowego i nowymi zmianami niedokrwiennymi w elektrokardiografii oraz MI towarzyszący angioplastyce wieńcowej i pomostowaniu aortalno-wieńcowemu [17, 19].

Pacjenci z podejrzeniem OZW, jak już wspomniano w rozdziale dotyczącym rozpoznania choroby (Rozdział 2.4), są zwykle klasyfikowani na podstawie EKG w momencie zgłoszenia w celu wstępnego leczenia. Następnie pacjenci mogą być dalej klasyfikowani na podstawie obecności lub braku podwyższenia stężenia troponiny sercowej (z chwilą, gdy wyniki te są dostępne), jak przedstawiono na rysunku poniżej [15].

Rysunek 2. Klasyfikacja pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego: od rozpoznania wstępnego do ostatecznego [15]



Pierwszym etapem zawału mięśnia sercowego jest postępujące niedokrwienie i niedotlenienie, wynikające z braku równowagi między zapotrzebowaniem kardiomiocytów na tlen a jego podażą. Efektem braku dostatecznej ilości tlenu, która dociera do komórek mięśnia sercowego jest zespół objawów, spośród których najczęściej występuje **dyskomfort** w różnych lokalizacjach – najczęściej w klatce piersiowej, za mostkiem, mogący promieniować do żuchwy, nadbrzusza, kończyn górnych. Dyskomfort przybiera postać piekącego, dławiącego lub ściskającego **bólu**, rzadziej bólu ostrego, kłującego. Uczucie dyskomfortu często ma charakter rozlany, nie zależy

od ruchów ciała czy położenia. Ból trwa najczęściej > 20 minut i narasta w sposób stopniowy, nie ulega zmniejszeniu po podaniu nitrogliceryny podjęzykowo. Spośród innych objawów wymienić można **duszności** z towarzyszącym **kaszlem** i odrzutowaniem, **męczliwość**. Zawałowi serca często towarzyszą **silne poty**, **niepokój**, **lęk** – przede wszystkim u pacjentów z jednoczesnym silnym bólem w klatce piersiowej [10, 11, 21].

Powyższy zespół objawów nie jest charakterystyczny jedynie dla zawału, w związku z czym istnieje ryzyko błędnej diagnozy (choroby układu pokarmowego, nerwowego czy płuc). Zawałowi serca mogą również towarzyszyć nietypowe objawy, jak **kołatanie serca**, **nudności**, **wymioty**, **omdlenia** czy **zatrzymanie krążenia**. U niewielkiego odsetka pacjentów nudności i wymioty wraz z bólem w nadbrzuszu środkowym bądź prawym górnym kwadracie brzucha może stanowić jedyny objaw zawału. Możliwy jest także **przebieg bezobjawowy** [10, 11, 21].

Spośród objawów przedmiotowych, w trakcie postępującego zawału serca może pojawić się szereg niespecyficznych objawów: **stan podgorączkowy** (w ciągu pierwszych 24 - 48 h, związany z zawałem rozległym), **bladość**, **przyspieszenie rytmu serca i tętna** powyżej 100/min, **niemiarowość**, rzadziej **bradykardia** (u 10 % chorych, w zawałe ściany dolnej), **szmery skurczowe nad sercem**, **rżenia nad płucami** wskazujące na niewydolność lewej komory lub **sinica obwodowa** (niebieskawe zabarwienie skóry na końcach palców, płatkach uszu, wargach), sugerująca wstrząs kardiogeny [11].

Mimo rozwoju narzędzi diagnostycznych na przestrzeni ostatnich lat, podstawą diagnostyki wśród wszystkich chorób układu krążenia jest wywiad lekarski i rodzinny. Przedwczesne pojawienie się chorób układu krążenia w rodzinie (u kobiet ≤ 65 r.ż, u mężczyzn ≤ 55 r.ż) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD u pacjenta w przyszłości [30].

2.6. Rokowanie i powikłania zawału mięśnia sercowego

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego to efekt licznych czynników ryzyka wzajemnie na siebie oddziałujących. Zaliczają się do nich (Tabela 4):

- **czynniki niemodyfikowalne**, czyli takie na które pacjent nie ma wpływu,
- **czynniki modyfikowalne**, które mogą być ograniczone pod wpływem prawidłowego stylu życia lub stosowania leków [10, 11].

Tabela 4. Czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego [10, 11]

Czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego:	
niemodyfikowalne	• wiek • płeć • czynniki genetyczne
modyfikowalne	• nadciśnienie tętnicze • zwiększone stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi • cukrzyca • nadwaga i otyłość • nieprawidłowe odżywianie • nadmierne spożywanie alkoholu • palenie tytoniu • brak lub mała aktywność fizyczna • stres • zespół metaboliczny

Zgodnie z opinią umieszczoną na stronie internetowej WHO, osoby z chorobami układu krążenia lub będące w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze względu na obecność jednego lub więcej czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia) lub z już rozpoznaną chorobą, potrzebują wczesnej diagnozy, porad i leczenia w stosownych przypadkach [22].

Stężenie LDL-C jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawału mięśnia sercowego. Udowodniono, że redukcja stężenia LDL-C obniża ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [23, 44].

Według wyników innej metaanalizy (148 321 pacjentów) redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 6 lat aż do 36% niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka [24].

10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latka wiąże się z 50 procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-latka taka sama redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka [25].

Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [24, 26, 27, 28, 29].

Ponadto, pacjenci, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy, są obciążeni wyższym ryzykiem ponownych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W Polsce może dotyczyć on nawet 20% chorych w ciągu roku po incydencie. A ryzyko ponownej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku po zawałe serca wynosi 40%. W ciągu 5 lat po zawałe serca 18% pacjentów doznaje ponownego zawału serca, a 13% udaru mózgu [60].

Warto podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi ESC, dotyczącymi prewencji chorób sercowo-naczyniowych, cytowanymi w ramach stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2023r.), w zakresie celów terapeutycznych dla stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji w wtórnej zawałów serca, Polacy należą do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, a hipercholesterolemia, występująca prawie u 60% społeczeństwa jest najważniejszym ryzykiem modyfikowalnym i jednocześnie najgorzej kontrolowanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [60].

2.7.Prewencja chorób sercowo–naczyniowych

Działania prewencyjne CVD mają ogromne znaczenie, gdyż mogą zapobiec wystąpieniu ≥80% chorób sercowo-naczyniowych. W praktyce klinicznej wytyczne zalecają ocenę całkowitego ryzyka CAD lub ryzyka CVD, w celu podjęcia adekwatnych i jak najbardziej skutecznych działań prewencyjnych [31, 32, 44].

Główne skale, stosowane w ocenie czynników ryzyka w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym zawału mięśnia sercowego przedstawiono poniżej.

2.7.1. Systemy oceny czynników ryzyka w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego – skale ryzyka

Śmiertelność wśród pacjentów po przebytych MI wciąż pozostaje w Polsce wysoka — w 1. roku po zawałe wynosi około 10% [65]. Opracowano również wiele modeli prognostycznych, których celem jest oszacowanie ryzyka śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w dłuższej perspektywie lub łącznego ryzyka śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny bądź MI. Modele te zostały przekształcone w kliniczne skale ryzyka, spośród których najlepszą zdolność dyskryminacyjną oferuje skala GRACE, zalecana do oceny ryzyka [15].

2.7.1.1. System *Pol-SCORE*

Powszechnie stosowanym narzędziem do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w profilaktyce pierwotnej, szczególnie w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, jest skala SCORE skalibrowana dla polskiej populacji

– skala Pol-SCORE [61] – załącznik 9.2. Skala służy do oszacowania ryzyka zgonu badanej osoby z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat na podstawie płci i wieku, wartości ciśnienia tętniczego skurczowego, palenia tytoniu i stężenia TC w osoczu/surowicy. Skala jest opracowana dla osób powyżej 40. r.ż. i nie powinno się z niej korzystać u pacjentów z cukrzycą i/lub przewlekłą chorobą nerek. Liczby w tabeli oznaczają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat.

2.7.1.2. System SCORE

Dzięki systemowi SCORE, możliwe jest oszacowanie 10-letniego ryzyka pojawienia się pierwszego zdarzenia mającego związek z miażdżycą i zakończonego zgonem (CAD, udar mózgu oraz tętniak aorty brzusznej). Kartę oceny ryzyka SCORE zaprezentowano w załączniku 9.2 [11, 30].

Skala SCORE opiera ocenę na najważniejszych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak:

- wiek (mężczyźni ≥ 45 lat, kobiety ≥ 55 lat),
- płeć,
- palenie tytoniu,
- skurczowe ciśnienie tętnicze,
- cholesterol całkowity [11, 30].

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

- status socjoekonomiczny,
- wywiad rodzinny, informujący o wczesnym (u mężczyzn < 55 r.ż., u kobiet < 65 r.ż.) występowaniu chorób układu krążenia wśród członków rodziny,
- masa ciała oraz występowanie otyłości centralnej,
- wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej,
- zmiany miażdżycowe potwierdzone w badaniach obrazowych tętnic szyjnych,
- wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) [11, 22].

W przypadku zawału STEMI, ocena ryzyka w jego wczesnej fazie umożliwia uzyskanie informacji o możliwym dalszym przebiegu choroby, a także pozwala na dobranie właściwego postępowania. Do wczesnej oceny ryzyka służą skale Morrowa i Antmana oraz Grace przedstawione poniżej [11].

2.7.1.3. GRACE (ang. *Grace Risk Score*)

Skala uwzględniająca m.in. wiek, ciśnienie skurczowe, stężenie kreatyniny, zmiany odcinka ST; umożliwia oszacowanie ryzyka zgonu w szpitalu przy przyjęciu oraz ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy w zależności od uzyskanej liczby punktów przy wypisie (Tabela 5).

Tabela 5. Skala GRACE 2.0 [14]

Czynniki ryzyka	Punkty
Wiek	Kalkulator wyliczający ryzyko zgonu zarówno w szpitalu, jak i w ciągu najbliższych 6 mies. jest
Spoczynkowa częstotliwość rytmu serca	

Skurczowe ciśnienie tętnicze	dostępny na stronie www.outcomes-umassmed.org/grace/acs_risk2/index.html oraz w aplikacji mobilnej
Stężenie kreatyniny w surowicy ^a	
Klasa niewydolności serca wg Killipa ^b	
Zatrzymanie krążenia przy przyjęciu	
Zmiany odcinka ST	
Wyjściowe stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego	

a Jeśli wynik nie jest dostępny, uwzględnia się występowanie niewydolności nerek

b Jeśli nie jest znana, uwzględnia się stosowanie diuretyków

Uwaga: skala GRACE 2.0 umożliwia także:

- 1) ocenę ryzyka zgonu w okresie 1 roku i 3 lat oraz zgonu i zawału serca niezakończonych zgonem w ciągu 1 roku
- 2) ocenę histogramów indywidualnego ryzyka chorego.

2.7.1.4. Skala Morrowa i Antmana

Skala Morrowa i Antmana, to skala opierająca się na kilku czynnikach rokowniczych, np. wieku, chorobach współistniejących czy obecnej niewydolności serca, decydujących o krótkoterminowym (tj. śmiertelność 30-dniowa) oraz długoterminowym (śmiertelność roczna) rokowaniu pacjentów ze STEMI – załącznik 9.4.

2.7.1.5. Skala Antmana

Skala TIMI Risk Score dla NSTEMI ACS, zwana również skalą Antmana, jest prostą, 7-punktową skalą. Powstała w 2000 roku na podstawie danych z dwóch randomizowanych badań: TIMI 11B (7) oraz ESSENCE (8), do których zakwalifikowano łącznie 7081 chorych. Autorzy spośród kilkudziesięciu wyróżnili te cechy kliniczne, które uzyskały w wyniku przeprowadzonej analizy regresji najwyższy iloraz szans w przewidywaniu śmiertelności ogólnej, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem oraz ciężkich nawrotów niedokrwienia wymagających pilnej rewaskularyzacji w ciągu 2 tygodni od momentu wystąpienia OZW. Przyjęto równoważność każdego z czynników, przydzielając po jednym punkcie. Suma tych punktów daje wskaźnik ryzyka, kwalifikujący chorego odpowiednio do grupy niskiego (0-2 punktów), średniego (3-4 punktów) lub wysokiego ryzyka (5-7 punktów) – załącznik 9.5 [46].

2.7.2. Ocena stężenia lipidów jako prewencja chorób sercowo-naczyniowych

Badania przesiewowe stężenia lipidów we krwi oraz dążenie do ich zmniejszania, szczególnie w grupach pacjentów o zwiększonym ryzyku, są **standardem postępowania w prewencji CVD**. Za główny cel leczenia zaburzeń lipidowych uznaje się zmniejszenie stężenia LDL-C. U pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie stężenia LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) [44].

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) zalecają, aby każdy dorosły miał oznaczone stężenie Lp(a) przynajmniej raz w życiu w celu identyfikacji osób z bardzo wysokim wrodzonym poziomem Lp(a), które znacznie zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Według dostępnych danych pojedynczy dokładny pomiar stężenia molowego Lp(a) wydaje się wystarczający do oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego (SN) [13]. Rekomendacje Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a), zalecają jednakże powtórny pomiar poziomu Lp(a) u pacjentów, u których stężenie Lp(a) w pierwszym pomiarze wynosiło 30–50 mg/dl (75–125 nmol/l), czyli jest to wartość z tzw. szarej strefy lub blisko wartości punktów odcięcia dla grup ryzyka, co mogłoby skutkować zmianą ryzyka sercowo-naczyniowego danego pacjenta (Rysunek 3) [13].

Rysunek 3. Strategie postępowania prewencyjnego w zależności od wielkości ryzyka sercowo-naczyniowego (SN) [13]

Całkowite ryzyko SN bez uwzględnienia Lp(a) (Pol-SCORE) %		Stężenie Lp(a)					
		<10 mg/dl (<25 nmol/l)	10–30 mg/dl (25–75 nmol/l)	20–50 mg/dl (75–125 nmol/l)	50–75 mg/dl (125–188 nmol/l)	75–100 mg/dl (188–250 nmol/l)	≥100 mg/dl (≥250 nmol/l)
Pre-wencja pierwotna	<1, małe ryzyko	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne*	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
	≥1 do <5 lub ryzyko umiarkowane	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
	≥5 do <10 lub ryzyko duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
	≥10 lub ryzyko bardzo duże	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia
Pre-wencja wtórna	Bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, należy rozważyć leczenie farmakologiczne	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia	Zmiana stylu życia oraz jednoczesna farmakoterapia

Tabela ma charakter poglądowy wskazując, że przy wysokich wartościach Lp(a) ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego jest znacznie niedoszacowane. Pokazuje także, że modyfikacja czynników ryzyka, takich jak podwyższony poziom LDL-C i/lub ciśnienie krwi, może zmniejszyć ogólne ryzyko danej osoby, nawet jeśli ryzyko przypisywane Lp(a) nie ulegnie zmianie. Do oceny ryzyka związanego z podwyższonym stężeniem Lp(a) oraz efektami interwencji zmniejszającymi Lp(a) i inne czynniki ryzyka stosuj kalkulator dostępny na stronie: <http://www.lipidclinicalguidance.com>. *Farmakoterapia oznacza optymalne leczenie czynników ryzyka, związanych ze stężeniem cholesterolu LDL, ciśnieniem krwi, stężeniem glukozy. Przygotowano na podstawie [100]

2.7.3. Prewencja wtórna w CVD

Postępowanie terapeutyczne w zakresie dyslipidemii i prewencji, u pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego z wysokim/ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym wiąże się ze **zmianą stylu życia** (żywienia – ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych) i/lub z **leczeniem farmakologicznym** [44].

2.7.3.1. Modyfikacja stylu życia

Przed włączeniem leczenia farmakologicznego modyfikacja stylu życia, włączenie odpowiedniej diety, zwiększenie aktywności fizycznej pozytywnie wpływa na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Dieta DASH (ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) i dieta śródziemnomorska mają udowodnioną naukowo skuteczność w prewencji CVD, głównie ze względu na bogate wykorzystanie tłuszczów roślinnych, szczególnie oliwy z pierwszego tłoczenia [33].

Ponadto wpływ diety na zmniejszenie masy ciała, nadciśnienia tętniczego krwi czy insulinooporności przyczynia się jednocześnie do redukcji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Na zmniejszenie ryzyka CVD korzystnie wpływa również zaprzestanie palenia tytoniu [20, 44].

W Tabeli 6 przedstawiono wpływ zmiany stylu życia na stężenie lipidów we krwi wraz z wielkością obserwowanego efektu oraz klasy dowodów [44].

Tabela 6. Wpływ poszczególnych zmian stylu życia na stężenie lipidów [44]

Wpływ poszczególnych zmian stylu życia	Wielkość efektu	Poziom wiarygodności danych
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C		
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A
Spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A
Stosowanie suplementów zawierających czerwony fermentowany ryż	++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A
Zmniejszenie spożycia cholesterolu	+	B
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B
Spożywanie produktów zawierających białko sojowe	±	B
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężenia lipoprotein o dużej zawartości trójglicerydów (TG)		
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	+++	A
Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	++	A
Zmniejszenie łącznego spożycia węglowodanów	++	A
Stosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze z grupy omega-3	++	A
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	++	B
Zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami 1.- i wielonienasyconymi	+	B
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zwiększenia stężenia HDL-C		
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A
Zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastępowanie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A
Niewielkie spożycie alkoholu może być kontynuowane	++	B
Zaprzestanie palenia tytoniu	+	B
Spośród produktów o dużej zawartości węglowodanów preferuje się produkty z małym wskaźnikiem glikemicznym i dużą zawartością błonnika	±	C
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	±	C

Poziom A– dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych i metaanaliz;

Poziom B– dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych;

Poziom C– Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.

2.7.3.2. Farmakoterapia

Mając na uwadze definicje populacji docelowej, pacjenci z przebytym zawałem serca, znajdują się w grupie bardzo wysokiego/ekstremalnego ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W związku z tym, zgodnie z najbardziej aktualnymi Polskimi wytycznymi oraz stanowiskiem ekspertów [60, 61], dla osiągnięcia celów terapeutycznych wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej.

Schematy terapii zalecane do stosowania w niniejszych wytycznych zostały szczegółowo zdefiniowane w rozdziale 2.8.1 (Polskie wytyczne praktyki klinicznej).

Leczenie farmakologiczne pacjentów z bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych (w tym po przebytym zawale mięśnia sercowego) obejmuje zastosowanie następujących grup leków: 1) statyny, 2) inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib), 3) inhibitory PCSK9 oraz 4) lek z grupy siRNA (inklisiran) [11].

Statyny są lekami zmniejszającymi stężenie cholesterolu LDL we krwi, odpowiedzialnego za rozwój miażdżycy; są lekami pierwszego wyboru stosowanymi w hipercholesterolemii. Ich stosowanie zmniejsza ryzyko chorób spowodowanych miażdżycą, takich jak choroba niedokrwienna serca [67].

W następstwie zahamowania syntezy cholesterolu w hepatocytach dochodzi do zwiększenia ekspresji receptora LDL na tych komórkach, czego skutkiem jest zwiększone usuwanie LDL z krwi i spadek stężenia cholesterolu w osoczu. Ponadto statyny zmniejszają wytwarzanie apoB i przyspieszają metabolizm VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości, ang. *very low density lipoprotein*). Leki te mogą wykazywać dodatkowe korzystne działania (tzw. pleiotropowe): poprawę czynności śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej, ograniczenie odczynu zapalnego w ścianie naczyń, efekty przeciwwzakrzepowe i profibrynolityczne oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego. Prawdopodobnie działania te zależą od zmniejszenia stężenia LDL, ich udział w ostatecznym efekcie klinicznym nie jest poznany [11].

Statyny są skuteczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Bez względu na wiek i płeć zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowych u osób z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową i bez chorób sercowo-naczyniowych, u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze. Redukcja incydentów sercowo-naczyniowych nie zależy od wyjściowego stężenia LDL-C, ale od stężenia osiągniętego w wyniku terapii (im jest mniejsze, tym korzyści większe), stopnia (%) zmniejszenia stężenia oraz od czasu leczenia [11].

Statyny różnią się między sobą w zakresie intensywności działania, stopnia wchłaniania, wiązania z białkami osocza, wydalania i rozpuszczalności. Statyny mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna, umiarkowane atorwastatyna i symwastatyna, a najsłabsze fluwastatyna, lowastatyna i prawastatyna [44].

Istnieje niewiele przeciwwskazań do stosowania statyn, tj. czynna choroba wątroby [aktywność aminotransferaz (ALT, AST) we krwi przekraczająca trzykrotnie lub więcej górną granicę normy] oraz ciąża i karmienie piersią [67].

Statyny są standardem leczenia w profilaktyce wtórnej u pacjentów z klinicznym ASCVD, w tym ostrym zespołem wieńcowym, stabilną dławicą piersiową, zwapnieniem tętnic, udarem mózgu, przemijającym atakiem niedokrwiennym i chorobą tętnic obwodowych. Zalecane docelowe poziomy LDL-C wynoszą 70–10 mg/dl w przypadku profilaktyki pierwotnej i 55–70 mg/dl w przypadku profilaktyki wtórnej [77].

Nietolerancja statyn definiowana jest przez wytyczne *National Lipid Association* (NLA) z 2022 roku jako objawy niepożądane występujące podczas farmakoterapii statynami i ustępujące po przerwaniu leczenia, zmniejszeniu dawki lub zwiększeniu odstępów między dawkami statyn [78]. Z nietolerancją wiąże się zjawisko braku adherencji, gdzie to właśnie objawy niepożądane związane ze stosowaniem statyn są najczęstszą przyczyną braku adherencji czy dyskontynuacji leczenia [60, 61]. Aby spełnić kryteria nietolerancji statyn, pacjenci powinni mieć za sobą nieudane próby z co najmniej dwoma różnymi statynami, z których co najmniej jedna jest testowana przy najniższej zatwierdzonej dawce dziennej. Nietolerancja statyn może oznaczać całkowitą niezdolność do tolerowania jakiegokolwiek statyny lub częściową nietolerancję przy wyższych dawkach, co wymaga leczenia wspomagającego [77]. Zgodnie z opiniami ekspertów odsetek pacjentów z całkowitą nietolerancją statyn wynosi

ok. 1% [76]. Nietolerancję statyn należy definiować jako brak możliwości stosowania odpowiedniej terapii statynami – zarówno co do preparatu, jak i dawki – w stosunku do istniejącego ryzyka sercowo-naczyniowego. Nietolerancja statyn to nie tylko brak leczenia statynami w związku z występującymi objawami klinicznymi lub biochemicznymi lecz także zjawisko przyjmowania zbyt małych dawek statyny lub zbyt „słabej statyny” w stosunku do ryzyka sercowo-naczyniowego [60, 61].

Ezetymib jest lekiem hipolipemizującym, który hamuje wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach i nie wpływa na wchłanianie składników rozpuszczalnych w tłuszczach. Tym samym ezetymib zmniejsza ilość LDL-C docierającego do wątroby. W odpowiedzi wątroba reaguje zwiększeniem liczby receptorów LDL, co zmniejsza ilość LDL-C w krwioobiegu [44]. Efekt hipolipemizujący ezetymibu jest słabszy niż w przypadku statyn. Znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u chorych po ostrym zespole wieńcowym leczonych symwastatyną [11].

Mając na uwadze populację docelową oraz wytyczne kliniczne [60, 61] rekomendowane jest zastosowanie skojarzenia powyższych terapii. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT [61] po raz pierwszy jasno rekomendują rozważenie u tego typu pacjentów stosowania leku złożonego (FDC, fixed dose combination) zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem dla nie tylko szybkiego osiągnięcia celu terapeutycznego, ale także dla poprawy adherencji do leczenia

Inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) to inhibitory działające na białko (PCSK9) mające wpływ na kontrolę receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDLR). Poprzez zwiększenie czynności białka PCSK9 w osoczu, dochodzi do zmniejszenia ekspresji LDLR, co powoduje zwiększenie stężenia LDL-C w osoczu. Działanie terapeutyczne wiąże się z silną redukcją stężenia LDL-C (~60% w monoterapii oraz po dodaniu do statyny – bez względu na zastosowane leczenie hipolipemizujące). Inhibitory PCSK9 podawane są we wstrzyknięciach raz na 2 lub 4 tyg. Wskazaniem do ich stosowania jest hipercholesterolemia (głównie rodzinna) i nietolerancja statyn, jak również miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego [11, 49].

Inklisiran, lek z klasy siRNA (małe interferujące RNA), zakłóca działanie RNA w celu ograniczenia wytwarzania PCSK9, białka, które może zwiększać poziom cholesterolu LDL. Zapobiegając wytwarzaniu PCSK9, inklisiran pomaga obniżyć poziom cholesterolu LDL (podawany we wstrzyknięciu podskórnym). Wskazany do stosowania u osób dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i hipercholesterolemią wielogenową) lub dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną wraz z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów, u których nie można osiągnąć stężenia LDL-C będącego celem terapii w wyniku stosowania maksymalnej tolerowanej dawki statyny lub
- samodzielnie bądź w skojarzeniu z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów nietolerujących statyn lub u pacjentów, u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane [80].

Szczegółową charakterystykę ewolokumabu przedstawiono w części dotyczącej interwencji ocenianej.

2.8. Wytyczne i standardy postępowania terapeutycznego

W ocenie polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych, uwzględniono dane pochodzące z wybranych, tj. najbardziej aktualnych doniesień naukowych.

Analizując wytyczne kliniczne, koncentrowano się na poszukiwaniu w pierwszej kolejności informacji dla populacji docelowej (jeśli dostępne), lub populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej.

Mając powyższe na uwadze, w ocenie **polskich wytycznych klinicznych** uwzględniono:

- ❖ Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) opublikowane w 2021 roku [61];
- ❖ Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego pochodzące z 2023 roku [60].

W ramach **zagranicznych wytycznych klinicznych** uwzględniono następujące źródła danych:

- ❖ European Society of Cardiology (ESC), opublikowane w 2023 roku [15];
- ❖ National Institute for Health and Care Excellence (NICE), pochodzące z 2023 roku [75];
- ❖ European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Society (ESC/EAS), opublikowane w 2019 roku [70];
- ❖ American Heart Association/American College of Cardiology i in. (AHA/ACC), pochodzące z 2018 roku [37];
- ❖ American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA), opublikowane w 2018 roku [38].

2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2023r.), **leczenie hipolipemizujące stanowi niezwykle istotny element kompleksowego postępowania w prewencji wtórnej**, a jego celem jest zmniejszenie ryzyka pojawienia się incydentów sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca [60].

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), opublikowanymi w 2021 roku podstawą leczenia hipolipemizującego jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.

Wynika to z kilku od dawna dobrze ustalonych faktów:

1. w badaniach epidemiologicznych wykazano ścisły związek między stężeniem cholesterolu a ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, przede wszystkim wieńcowych;
2. badania eksperymentalne wskazują na podstawową rolę cholesterolu w patogenezie miażdżycy i jej powikłań;
3. wykazano, iż cholesterol w blaszkach miażdżycowych pochodzi z cząstek LDL;
4. farmakologiczne intensywne obniżanie stężenia LDL-C powoduje regresję procesu miażdżycy;
5. zmniejszenie stężenia cholesterolu jest związane z proporcjonalnym ograniczeniem ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych,
6. obniżanie stężenia LDL-C jest podstawowym (pierwszorzędowym) celem leczenia hipolipemizującego [61].

Rekomendacje wskazują, że osiągnięcie bardzo istotne obniżenie stężenia LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych [61].

Wykazano również jednoznacznie, że nie tylko skuteczne obniżanie stężenia cholesterolu zgodnie z regułą *the lower, the better* jest ważne, ale także krytycznie ważne jest osiągnięcie celu terapeutycznego dla LDL-C jak najszybciej, zgodnie z regułą *the earlier, the better* i utrzymanie go możliwie jak najdłużej (*the longer, the better*) [61].

Definicja docelowego stężenia LDL-C jest ściśle powiązana z kategorią ryzyka, do której kwalifikowany jest pacjent [61].

Szczegółowe informacje dotyczące definicji ryzyka CSV w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono w Tabeli 7 [61].

Tabela 7. Grupy ryzyka wraz z definicją ryzyka CSV [61]

Grupa ryzyka	Definicja ryzyka CSV
Ekstremalne	Pacjent w prewencji pierwotnej z Pol SCORE >20% ¹ ; stan po OZW i innym incydencie naczyniowym w ciągu ostatnich 2 lat w wywiadzie; stan po OZW i występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej ² (miażdżycy wielopoziomowej); stan po OZW i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po OZW oraz FH; stan po OZW u pacjenta z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >50 mg/dl lub hsCRP >3 mg/L lub przewlekła choroba nerek [eGFR <60 ml/min/1,73 m ²])
Bardzo duże (populacja docelowa)	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych CVD; T2DM z uszkodzeniem narządowym ³ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka ^{4,5} ; T1DM o wczesnym początku trwająca >20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m ² ; FH z CVD lub innym dużym czynnikiem ryzyka ⁵ ; ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE
Duże	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC >8 mmol/l (>310 mg/dl), LDL-C >4.9 mmol/l (>190 mg/dl), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180/110 mm Hg; FH bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania) ⁶ ; przewlekła choroba nerek z eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ² ; ryzyko ≥5% i <10% wg skali Pol-SCORE
Umiarkowane	Ryzyko <5% wg skali Pol-SCORE
Małe	Ryzyko <1% wg skali Pol-SCORE

¹ np. kobieta w wieku 65 lat, paląca, z ciśnieniem skurczowym 180 mm Hg i TC 6 mmol/l (230 mg/dl) lub mężczyzna w wieku 60 lat palący, z ciśnieniem skurczowym 160 mm Hg i TC 7 mmol/l (270 mg/dl); szacowane LDL-C > 190 mg/dl); ² choroba wielołożyskowa (= miażdżycy wielopoziomowa) - występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych: naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia odwodowe; ³ uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca; ⁴ innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej; ⁵ duże czynniki ryzyka to: wiek ≥65. r.ż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość; ⁶ nie dotyczy T1DM u młodych dorosłych (<35. r.ż.) z czasem trwania cukrzycy <10 lat.

W badaniach konsekwentnie wykazano, że niższe stężenie lipoprotein o niskiej gęstości po OZW wiąże się z niższymi wskaźnikami zdarzeń CV, w tym zawału mięśnia sercowego.

Charakterystykę polskich wytycznych postępowania terapeutycznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z OZW, w tym bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [61, 60]

Organizacja, rok	Wytyczne postępowania terapeutycznego
Polskie wytyczne/zalecenia	
WYTYCZNE PTL/KLRWP/PTK/ PTDL/PTD/PTNT 2021 (Polska) [61] STANOWISKO ekspertów PTK dot. celów terapeutycznych w zakresie stężeń LDL w prewencji wtórnej zawałów serca 2023 (Polska) [60]	Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych Stężenie LDL-C jest podstawowym lipidowym parametrem określającym ryzyko-sercowo-naczyniowe i określa cele leczenia hipolipemizującego (klasa I, poziom A). Profil lipidowy (cholesterol LDL-C) na czczo i nie na czczo w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego jest następujący: ❖ ekstremalne <40 mg/dl (1 mmol/l); ❖ bardzo duże <55 mg/dl (1,4 mmol/l) – populacja docelowa; ❖ duże <70 mg/dl (1,8 mmol/l); ❖ umiarkowane <100 mg/dl (2,6 mmol/l);

Organizacja, rok

Wytyczne postępowania terapeutycznego

- ❖ małe <115 mg/dl (3,0 mmol/l).

Cel leczenia – bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe

U pacjentów z FH z ASCVD jako cel leczenia zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej oraz docelowe stężenie LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl).

Rekomendacje dla leczenia hipoglikemizującego:

U wszystkich pacjentów z OZW (w tym zawałem mięśnia sercowego), u których nie występuje nietolerancja lub przeciwwskazanie do stosowania statyn, zaleca się leczenie silną statyną w dużej dawce (atorwastatyna w dawce 80mg lub rosuvastatyna w dawce 40mg), najwcześniej jak to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia LDL-C.

Jeśli brak celu terapeutycznego po 4-6 tyg.:

- ❖ W profilaktyce wtórnej, u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9 (klasa I, poziom A).
- ❖ W przypadku pacjentów z FH z bardzo wysokim ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu, zaleca się skojarzenie z inhibitorem PCSK9 (klasa I, poziom B).

Intensywności leczenia hipolipemizującego z uwzględnieniem terapii skojarzonej w grupie bardzo dużego/ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (populacja docelowa):

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Bardzo duże ryzyko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l) oraz obniżenie wyjściowego cholesterolu LDL-C $\geq 50\%$	< 85 mg/dl (< 2,2 mmol/l)	Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL-C 60–80%) atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d rosuvastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d ² rosuvastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d rosuvastatyna 10 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d ² atorwastatyna 20 mg + ezetymib 10 mg/d + kwas bempediowy 180 mg/d aliokumab 150 mg co 2 tygodnie ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie rosuvastatyna 5–10 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + aliokumab/ewolokumab/inklisiran atorwastatyna 10–20 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + aliokumab/ewolokumab/inklisiran simvastatyna 20–40 mg/d (+ ezetymib 10 mg/d) + aliokumab/ewolokumab/inklisiran

Grupa ryzyka	LDL-C	nie-HDL-C	Rodzaj terapii
Ekstremalne ryzyko	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	Ekstremalnie intensywna terapia hipolipemizująca (% spadek LDL o 80–85%) atorwastatyna 40–80 mg/d + aliokumab/ewolokumab rosuvastatyna 20–40 mg/d + aliokumab/ewolokumab atorwastatyna 40–80 mg/d + ezetymib 10 mg/d + aliokumab/ewolokumab rosuvastatyna 20–40 mg/d + ezetymib 10 mg/d + aliokumab/ewolokumab atorwastatyna 40–80 mg/d + inklisiran 300 mg co 3–6 miesięcy ¹ rosuvastatyna 20–40 mg/d + inklisiran 300 mg co 3–6 miesięcy

Legenda: klasa zaleceń:

klasa I - istnieją dowody naukowe i(lub) powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna; Klasa II - dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury;

poziom A - dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz;

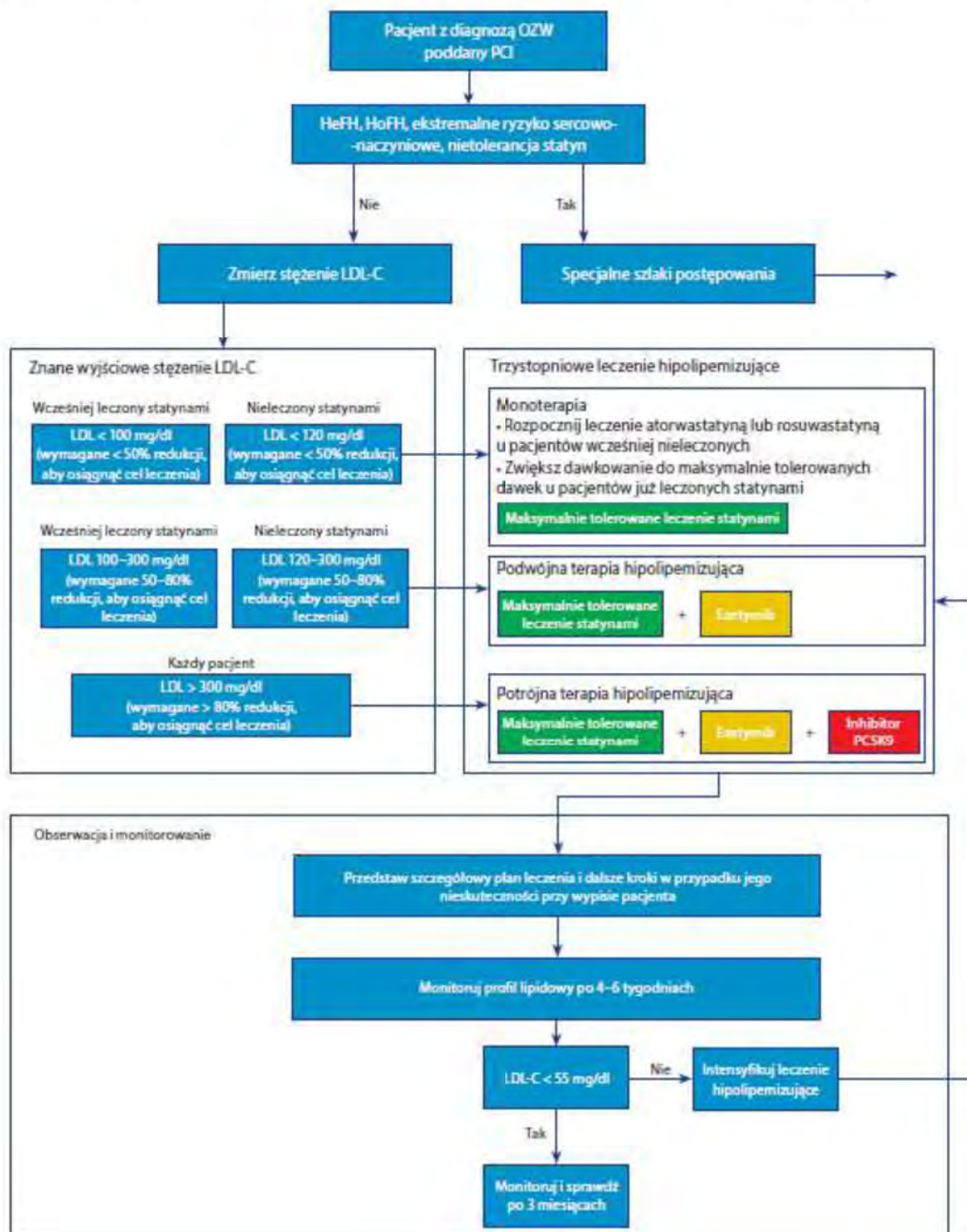
poziom B - dane pochodzące z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją lub dużych badań bez randomizacji.

Organizacja, rok	Wytyczne postępowania terapeutycznego
Kluczowe informacje odnośnie poszczególnych grup leków w kontekście populacji docelowej – Wytyczne PTK (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) 2021 [61]	
Statyny (atorwastatyna, rosuwastatyna)	Jeśli wiadomo, że monoterapia statynami będzie niewystarczająca, zwłaszcza u pacjentów z bardzo wysokim i ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowego należy wdrożyć leczenie skojarzone ze statynami.
Ezetynib	Terapia skojarzona statyny z ezetymibem (intensywna terapia hipolipemizująca) powinna być złotym standardem postępowania u pacjentów bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka, ponieważ istotnie zwiększa szanse na osiągnięcie nowych celów terapeutycznych dla LDL-C. Niestety leczenie skojarzone statyny z ezetymibem jest wciąż stosowane bardzo rzadko nie tylko w Polsce, w Europie, ale i na świecie, i to pomimo faktu, że ezetymib jest lekiem generycznym i bardzo tanim zastosowania monoterapii każdym z leków. Ezetymib w monoterapii należy natychmiast rozważyć u pacjentów, którzy całkowicie nie tolerują statyn oraz w przypadku częściowej nietolerancji w terapii skojarzonej z dawkami statyn, które są tolerowane przez pacjenta.
Inhibitory PCSK9 (Ewolokumab, Alirokumab)	Zaleca się stosowanie inhibitorów PCSK9 w profilaktyce wtórnej u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem, którzy nie osiągną celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. Inhibitory PCSK9 zaleca się także u pacjentów z FH z bardzo dużym ryzykiem (to znaczy z ASCVD lub innym głównym czynnikiem ryzyka), którzy nie osiągają celu przy maksymalnej tolerowanej dawce statyny i ezetymibu. Inhibitory PCSK9 powinny być stosowane możliwie jak najszybciej (po 4–6 tygodniach w przypadku nieosiągnięcia celu terapeutycznego) u pacjentów z grupy ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których leczenie należy rozpocząć od terapii skojarzonej statyny z ezetymibem. Dotychczasowe badania nie wskazują na jakiegokolwiek istotne zdarzenia niepożądane przy stosowaniu tej grupy leków.
siRNA (inklisiran)	Bezpieczeństwo i skuteczność inklisiranu są oceniane w programie ORION (a obecnie w kontynuacji – programie VICTORION), w ramach którego ocenia się jego skuteczność u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z ASCVD lub FH (zarówno postacią hetero-, jak i homozygotyczną), ale także u pacjentów w prewencji pierwotnej z tzw. ekwiwalentem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz w populacjach, które dotychczas stanowiły tzw. niezaspokojoną potrzebę, tj. u osób z niską adherencją na leczenie (w tym z nietolerancją statyn) czy też pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym tych z ciężką niewydolnością i GFR < 30 ml/min/1,73 m²) i przewlekłą chorobą wątroby.

PTL – Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego; KLRWP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, PTK – Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego; PTLD – Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej; PTD – Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; PTNT – Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

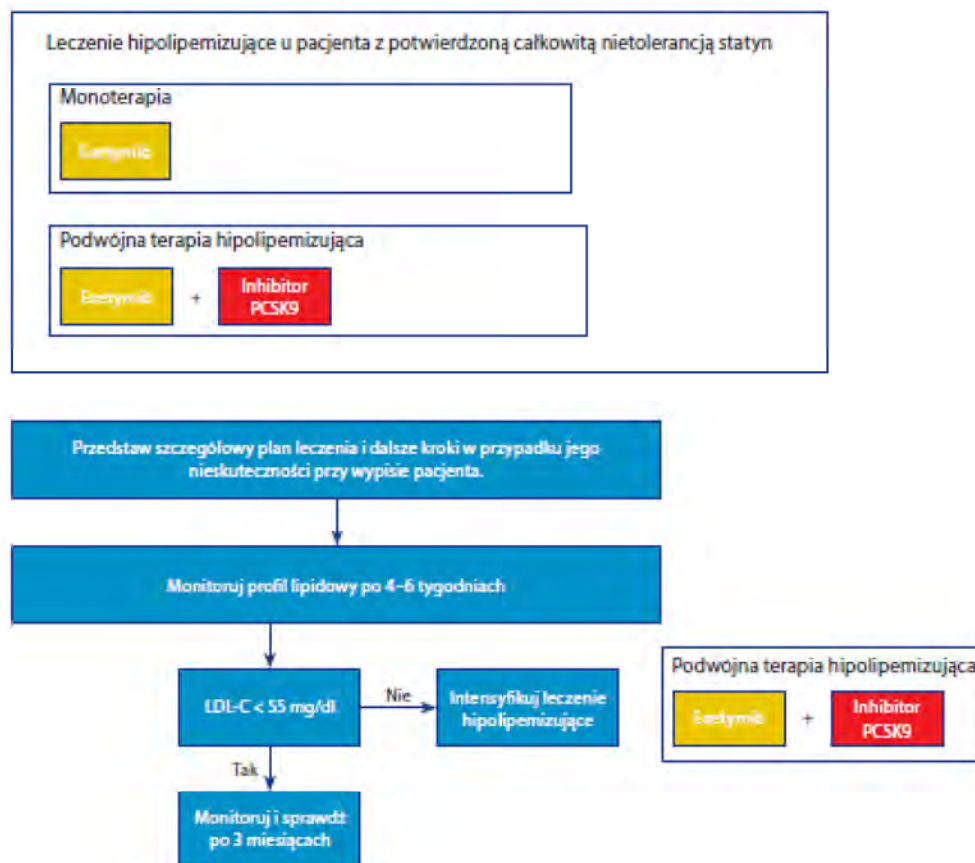
Mając na uwadze, najnowsze zidentyfikowane polskie wytyczne kliniczne pochodzące z 2021 roku [61], algorytm postępowania terapeutycznego wśród pacjentów z OZW (w tym zawałem mięśnia sercowego) w grupie bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka w postaci graficznej przedstawiono poniżej.

Rysunek 4. Algorytm leczenia pacjentów z OZW w grupie bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka [61]



Algorytm postępowania terapeutycznego wśród pacjentów z OZW (w tym zawałem mięśnia sercowego) w grupie bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka i całkowitą nietolerancją statyn przedstawiono na poniższym rysunku.

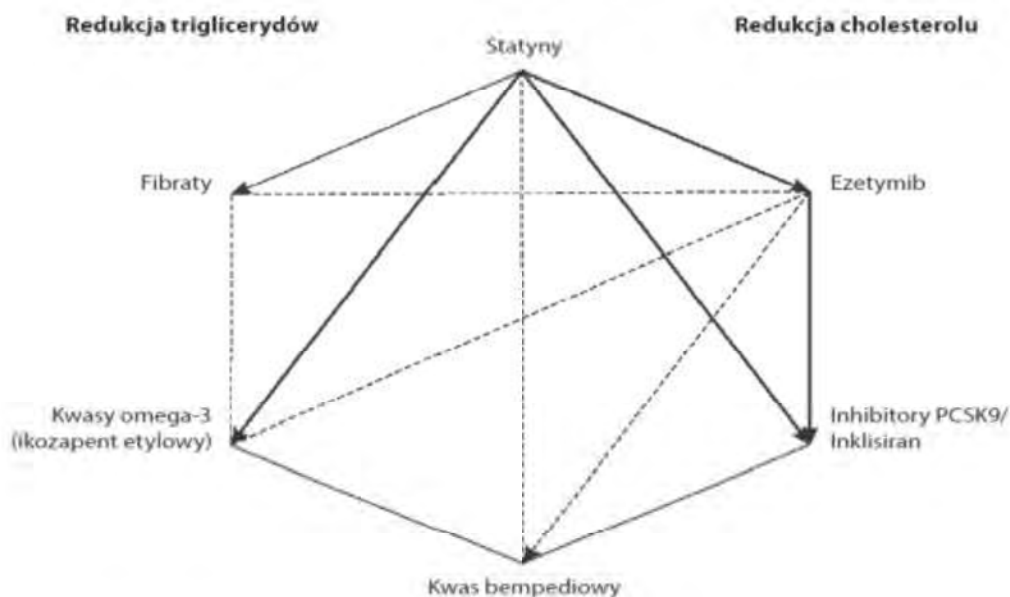
Rysunek 5. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW z całkowitą nietolerancją statyn [61]



Należy zauważyć, że u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, dla osiągnięcia celów terapeutycznych wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej, a w niektórych przypadkach – natychmiast po rozpoznaniu zaburzeń lipidowych.

Podsumowanie możliwości łączenia poszczególnych leków stosowanych w terapii zaburzeń lipidowych przedstawia Rysunek 6.

Rysunek 6. Możliwości łączenia leków w terapii zaburzeń lipidowych [61]



Spodziewany efekt obniżenia stężenia LDL-C w zależności od zastosowanej kombinacji leków hipolipemizujących przedstawiono w tabeli poniżej [60].

Tabela 9. Spodziewany efekt obniżenia stężenia LDL-C w zależności od zastosowanej kombinacji leków hipolipemizujących [60]

Leczenie	Przeciętne zmniejszenie LDL-C
Leczenie statyną o umiarkowanej intensywności	≈30%
Leczenie statyną o dużej intensywności	≈50%
Leczenie statyną o dużej intensywności + ezetymib	≈65%
Inhibitor PCSK9	≈60%
Inhibitor PCSK9 + leczenie statyną o dużej intensywności	≈75%
Inhibitor PCSK9 + leczenie statyną o dużej intensywności + ezetymib	≈85%

Należy podkreślić, iż Polskie wytyczne PTK 2021 (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) po raz pierwszy jasno rekomendują rozważenie u tego typu pacjentów stosowania leku złożonego (FDC, *fixed dose combination*) zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem dla nie tylko szybkiego osiągnięcia celu terapeutycznego, ale także dla poprawy adherencji do leczenia.

Wnioskowane warunki refundacji produktu Repatha (ewolokumab) obejmują zmianę kryteriów kwalifikacji w obowiązującym programie lekowym (załącznik 9.1), w tym skrócenie czasu do stwierdzenia całkowitej nietolerancji statyn.

2.8.2. Zagraniczne wytyczne kliniczne

Ocenę zagranicznych wytycznych klinicznych w zakresie wnioskowanego wskazania refundacyjnego przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z OZW, w tym bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [15, 75, 70, 38, 37]

Zagraniczne wytyczne/zalecenia	
Wytyczne ESC 2023 (Europa) [15]	❖ W prewencji wtórnej u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka, u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (klasa I). ❖ U pacjentów z FH z grupy bardzo dużego ryzyka (tzn. z ASCVD lub z innym głównym czynnikiem ryzyka), u których za pomocą statyny stosowanej w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem nie osiągnięto wartości docelowych, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (klasa I). ❖ Zaleca się stosowanie inhibitora PCSK9 u pacjentów z FH należących do grupy bardzo dużego ryzyka, jeżeli nie osiągnięto wartości docelowych przy stosowaniu statyny w największej tolerowanej dawce w skojarzeniu z ezetymibem (klasa I); ❖ U pacjentów z cukrzycą typu 2 należących do grupy bardzo dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). U pacjentów z T2DM należących do grupy dużego ryzyka zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, a jako wartość docelową zaleca się stężenie LDL-C $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl). Statyny zaleca się u pacjentów z T1DM należących do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka, (klasa I). Legenda: Klasa zaleceń: Klasa I - dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne (zaleca się lub jest wskazane); Klasa II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; Klasa IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu (należy rozważyć); Klasa IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (można rozważyć)
Wytyczne NICE 2023 [75]	❖ W ramach pierwotnej profilaktyki chorób układu krążenia (CVD) należy zidentyfikować osoby, które mogą być obciążone wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. ❖ Komitet NICE zgodził się, że poziom cholesterolu LDL i cholesterolu nie-HDL powinien zostać obniżony tak bardzo, jak to możliwe u osób z CVD. Klinicznie istotne obniżenie poziomu cholesterolu LDL i cholesterolu nie-HDL w porównaniu z placebo zaobserwowano w przypadku wszystkich 4 leków obniżających poziom lipidów objętych badaniami klinicznymi: alirokumabu, ewolokumabu, ezetymibu i inklisiranu. Umiarkowane obniżenie poważnych zdarzeń CVD, takich jak zawał mięśnia sercowego, udar i związane z nimi zgony, zaobserwowano w przypadku wszystkich czterech leków. ❖ Jeśli dana osoba przyjmuje maksymalną tolerowaną dawkę i intensywność statyny, ale cel lipidowy dla wtórnej profilaktyki CVD nie został osiągnięty, należy rozważyć dodatkowe leczenie obniżające poziom lipidów (wytyczne NICE dotyczące oceny technologii alirokumabu, ewolokumabu, ezetymibu i inklisiranu). ❖ Jeśli pacjent stosuje ezetymib, ale docelowy poziom lipidów w profilaktyce wtórnej nie został osiągnięty, należy rozważyć alternatywne lub dodatkowe metody leczenia obniżającego poziom lipidów (wytyczne NICE dotyczące oceny technologii alirokumabu, kwasu bempediowego, ewolokumabu i inklisiranu).
ESC/EAS 2019 [70]	U pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w prewencji wtórnej zaleca się redukcję LDL-C $\geq 50\%$ wartości początkowej do wartości $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dl). ❖ Zaleca się stosowanie najwyższych tolerowanych dawek statyn w celu osiągnięcia celów odpowiednich dla poziomu ryzyka; ❖ Jeżeli docelowe stężenia lipidów nie są osiągane przy zastosowaniu najwyższych dawek statyn, zaleca się połączenie z ezetymibem (klasa I);

	W prewencji wtórnej u pacjentów o bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów pomimo stosowanie statyn i ezetymibu, zaleca się połączenie z inhibitorem PCSK9 w ramach prewencji wtórnej. ❖ U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tj. z miażdżycą lub innym poważnym czynnikiem ryzyka) i hipercholesterolemią rodzinną, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia lipidów pomimo stosowanie statyn i ezetymibu, zaleca się połączenie z inhibitorem PCSK9.
AHA/ASA 2018 (USA) [38]	❖ U pacjentów bardzo wysokiego ryzyka z ASCVD i LDL-C ≥ 70 mg/dl pomimo leczenia maksymalnymi dawkami statyn preferowanym lekiem początkowym jest ezetymib (klasa IIa; poziom zalecenia B), a inhibitory PCSK9 (klasa IIa; poziom zalecenia A), stanowią opcję tylko wtedy, gdy pacjent stosował statynę i ezetymib (klasa I, poziom wiarygodności B). Legenda: Klasa I (silna) – korzyść znacznie przewyższa ryzyko; zalecane jest leczenie; Klasa IIa (umiarkowana) – korzyść przewyższa ryzyko; leczenie jest rozsądne; Poziom A – dowody wysokiej jakości
AHA/ACC 2018 [37]	W przypadku ASCVD bardzo wysokiego ryzyka cel terapeutyczny to LDL-C wynoszący 70 mg/dl (1,8 mmol/l): ❖ U pacjentów z ASCVD bardzo wysokiego ryzyka rekomendowane jest dodanie ezetymibu do maksymalnie tolerowanej terapii statynami, gdy stężenie LDL-C utrzymuje się na poziomie ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l); ❖ U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka, u których poziom LDL-C utrzymuje się na poziomie ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) podczas leczenia maksymalnie tolerowaną statyną i ezetymibem, odpowiednie jest dodanie inhibitora PCSK9, W wytycznych zwrócono uwagę, iż bezpieczeństwo długoterminowe (>3 lata) jest niepewne, a efektywność kosztowa jest niska przy cenach z połowy 2018 r.

ESC–European Society of Cardiology; AHA–American Heart association; ASA– American Stroke Association; ACC– American College of Cardiology Clinical Policy Approval Committee

W wytycznych polskich i europejskich, u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, zaleca się zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL do wartości $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021, ESC 2023)[61, 15].

Zdecydowana większość rekomendacji zaleca stosowanie inhibitorów PCSK9 u pacjentów z grupy bardzo wysokiego/ekstremalnego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, po przebytym zawale mięśnia sercowego.

Najnowsze, europejskie wytyczne ESC z 2023 roku dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych zalecają rozpoczęcie leczenia inhibitorem PCSK9 u pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia LDL-C, pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej terapii statyną i ezetymibem [15].

2.8.3. Podsumowanie wytycznych klinicznych

Zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi klinicznymi oraz stanowiskiem ekspertów klinicznych (2021-2023r.) [61, 60], jak również m.in. najnowszymi rekomendacjami europejskimi (ESC 2023 r.) [15], **nadrzędnym celem prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca jest obniżenie stężenia LDL-C do $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) i osiągnięcie co najmniej 50% redukcji stężenia LDL-C w stosunku do wartości wyjściowej.**

W przypadku pacjentów, u których w ciągu 2 lat wystąpi drugi incydent CV (niekoniecznie tego samego typu jako pierwsze zdarzenie) cel LDL-C $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) wydaje się przynosić dodatkowe korzyści [15].

W ramach terapii hipolipemizującej rekomendowane jest:

- ❖ **rozpoczynanie lub kontynuowanie leczenia statyną** (np. atorwastatyną lub rosuvastatyną) w dużej dawce tak jak wcześniej, jeśli to możliwe, niezależnie od wyjściowego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) [I/A];

Wśród pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem incydentów sercowo- naczyniowych celem terapeutycznym jest uzyskanie docelowego stężenia LDL-C <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) i jego zmniejszenie o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej [I/A];

W przypadku nieuzyskania docelowego stężenia LDL-C mimo 4–6-tygodniowej terapii statyną w maksymalnej tolerowanej dawce zaleca się:

- **dołączenie ezetymibu [klasa zaleceń: I/B]** → tj. postępowanie zalecane/wskazane w oparciu o dane pochodzące z jednego badania RCT lub dużych badań bez randomizacji];
- w razie dalszego braku poprawy mimo 4–6-tygodniowej terapii statyną w maksymalnej tolerowanej dawce i ezetymibem – **dołączenie inhibitora konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9) [najwyższa klasa zaleceń: I/A]** → tj. postępowanie zalecane/wskazane w oparciu o dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz];

U chorych leczonych hipolipemizująco w okresie poprzedzającym przyjęcie do szpitala zaleca się intensyfikację tego leczenia podczas hospitalizacji z powodu OZW, przez co rozumie się:

- zwiększenie mocy lub dawki statyny w przypadku stosowania statyny o mniejszej sile działania lub w małej dawce;
- dołączenie ezetymibu w razie monoterapii statyną w maksymalnej tolerowanej dawce;
- dołączenie inhibitora PCSK9, jeśli chory przyjmował statynę z ezetymibem [I/C].

Jeśli pacjenci przyjmują maksymalną tolerowaną dawkę statyny lub nie byli wcześniej leczeni statyną, a stężenie LDL-C wskazuje, że jest mało prawdopodobne, aby cele zostały osiągnięte za pomocą samej terapii statyną, można rozważyć rozpoczęcie stosowania ezetymibu jako dodatku do statyny (lub leczenia skojarzonego statyną i ezetymibem) podczas hospitalizacji z powodu OZW [15].

Należy podkreślić, iż Polskie wytyczne PTK 2021 (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT) po raz pierwszy jasno rekomendują rozważenie u tego typu pacjentów stosowania leku złożonego (FDC, *fixed dose combination*) zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem dla nie tylko szybkiego osiągnięcia celu terapeutycznego, ale także dla poprawy adherencji do leczenia. Oczywiście rekomendacje te wciąż nie odzwierciedlają rzeczywistości, szczególnie w związku z ograniczeniami stosowania inhibitorów PCSK9 w Polsce w docelowej populacji chorych [61].

2.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz niezaspokojone potrzeby

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zachorowalności i umieralności na całym świecie. Zawał mięśnia sercowego jest odpowiedzialny za ponad 15% zgonów każdego roku [85].

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią przyczynę 43% zgonów w Polsce. Pandemia COVID-19 zwiększyła liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych aż o 16,7%. Zaburzenia gospodarki lipidowej obserwowane są u około 20 milionów Polaków. Przebiegając bezobjawowo powodują znaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. U 20% chorych, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy, może pojawić się ponowne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu roku, a ponowna hospitalizacja może dotyczyć nawet 40% pacjentów z tej grupy. W ciągu 5 lat po zawałe serca 18% pacjentów doznaje ponownego zawału, a 13 procent chorych udaru mózgu [60].

Zawały mięśnia sercowego stanowią poważne obciążenie społeczne, a ich leczenie jest istotną częścią systemu opieki zdrowotnej [90]. Pacjenci z OZW często ponoszą wysokie wydatki medyczne po zdarzeniu, które obejmują częste ponowne hospitalizacje, wielokrotne realizowane recepty na leki, a także rehabilitację kardiologiczną.

Zawał serca wiąże się również ze znacznymi kosztami pośrednimi, wynikającymi z przedwczesnej śmierci lub niepełnosprawności związanej z MI ograniczającej powrót do pracy [91].

Jednakże dostępnych jest niewiele doniesień naukowych, które oszacowały koszty związane z sercowo-naczyniowymi jednostkami chorobowymi, takimi jak zawał serca, niewydolność serca (HF), nadciśnienie tętnicze i przeszczepiona interwencja wieńcowa (PCI) w Polsce [91].

W publikacji Skowrońska 2024 [91], przeanalizowano koszty hospitalizacji z powodu ostrego zawału serca i skumulowane roczne koszty obserwacji w Polsce z perspektywy płatnika. Mediana (IQR) całkowitych kosztów bezpośrednich wyniosła 3804,7 EUR (2674,1–5712,7 EUR) na pacjenta, a 29% (1113,6 EUR [380,5–2490,4]) z nich stanowiły koszty związane z wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej po hospitalizacji. Mediana kosztów leczenia chorób sercowo-naczyniowych wyniosła 3624,7 EUR (2582,1–5258,5), a 26% tej kwoty stanowiły koszty opieki następczej. Analiza całkowitych kosztów dla poszczególnych lat wykazała niewielki wzrost mediany kosztów w kolejnych latach: 3450,7 EUR (2407,8–5205,2) w 2017 r., 3753,8 EUR (2642,6–5681,9) w 2018 r. i 3944,9 EUR (2794,8–5844,4) w 2019 r. Wysokie koszty leczenia pacjentów z zawałem serca były niezależnie związane z płcią, niewydolnością serca, migotaniem przedsionków, cukrzycą, chorobą nerek, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, przebyłym udarem mózgu, a także hospitalizacją na oddziale innym niż kardiologiczny lub chorob wewnętrznym [91].

Liczba przyjęć do szpitala i koszty hospitalizacji pacjentów z ostrym MI stanowią znaczne obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej. Analiza Skowrońska 2024 [91] skupiła się na danych Narodowego Funduszu Zdrowia i wykazała, że ponad 90% całkowitych wydatków na hospitalizację było związanych z opieką kardiologiczną. Co ważne, średni koszt hospitalizacji, 2302,7 EUR, poniesiony w pierwszym roku po wypisie był tylko nieznacznie niższy w porównaniu ze średnim kosztem hospitalizacji pacjentów z ostrym MI (2669,5 EUR). Oszacowania Skowrońska 2024 [91] zgodne są z rocznymi kosztami zgłoszonymi w retrospektywnym badaniu Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI II) [92]. W badaniu tym roczne koszty na pacjenta w pierwszym roku po MI (5592 EUR) były znacznie wyższe w porównaniu z poprzednim rokiem (3120 EUR). Dodatkowo w publikacji Skowrońska 2024 [91], zaobserwowano, że średni roczny koszt hospitalizacji przypadający na jedną osobę w Polsce był porównywalny z kosztami ponoszonymi w Szwecji w odniesieniu do pacjentów z chorobami układu krążenia.

Analizując dane kliniczne Skowrońska 2024 [91], wykazała, że to choroby współistniejące, a nie wiek, były czynnikami predykcyjnymi kosztów. W szczególności, choroby współistniejące zidentyfikowane jako czynniki predykcyjne zwiększonych kosztów hospitalizacji w badaniach pacjentów z MI to cukrzyca, nadciśnienie i przewlekła choroba nerek, a także niewydolność serca (HF), migotanie przedsionków i udar. Te choroby współistniejące mogą mieć wpływ na przebieg choroby wieńcowej i w rezultacie mogą zwiększać koszty związane z terapią, co podkreśla potrzebę optymalnej i skoordynowanej opieki w pierwszym roku po MI. W związku z trendami demograficznymi (np. starzenie się, rosnąca częstość występowania cukrzycy), potencjalnie zwiększającymi obciążenie kliniczne i ekonomiczne, należy podjąć działania w celu zmniejszenia częstości występowania CVD.

W związku z powyższym zapewnienie dostępu, szczególnie dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego/ekstremalnego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, po przebytym zawałe mięśnia sercowego i wysokim stężeniem cholesterolu LDL-C **do skutecznego leczenia hipolipemizujące stanowi niezwykle istotny element kompleksowego postępowania w prewencji wtórnej, a jego głównym celem jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.**

Proponowana zmiana brzmienia zapisów programu lekowego dotycząca „skrócenia czasu” terapii pozwalającego stwierdzić nietolerancję statyn znajduje uzasadnienie w stanowisku polskich ekspertów klinicznych, którzy jednoznacznie podkreślają, iż dla osiągnięcia celów terapeutycznych wskazane jest jak najszybsze wdrożenie skutecznej terapii.

W tabeli poniżej zawarto definicję całkowitej nietolerancji statyn w obowiązującym obecnie w Polsce programie lekowym (PL) i proponowane zmiany zapisu w niniejszym zakresie w ramach wnioskowanego PL [5, załącznik 9.1].

Tabela 11. Definicja całkowitej nietolerancji statyn w obowiązującym PL i proponowana zmiana

Definicja całkowitej nietolerancji statyn, definiowana wg według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT)		
Obowiązujący PL	brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce	(okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 3 miesiące)
Proponowana zmiana w PL		(okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące)

Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL), Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRWP), Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK), Polskiego Towarzystwa diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL), Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)

2.10. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

2.10.1. Dane światowe

Zawał mięśnia sercowego (MI)

Zawał mięśnia sercowego jest odpowiedzialny za ponad 15% zgonów każdego roku na świecie. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (MI) jest wyższa u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych niż u kobiet. Zapadalność na zawał serca jest zależna od systemu opieki zdrowotnej kraju i wdrażanych działań, dlatego też mniej zgonów z powodów sercowo-naczyniowych występuje w krajach rozwiniętych i rozwijających się [85].

W Wielkiej Brytanii, rozpowszechnienie MI wynosi 640 000 u mężczyzn i 275 000 u kobiet, co daje ok. 915 000 osób ogółem, które kiedykolwiek doznały zawału serca. Dla USA, ostatnie szacunki dotyczące zapadalności na zawał serca wynoszą około 525 000 (na podstawie danych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *American Heart Association*, AHA) [87].

Pacjenci, którzy przeszli zawał bądź udar, charakteryzują się najwyższym ryzykiem wystąpienia dalszych zdarzeń wieńcowych i mózgowych. Ponadto u osób po przebytych MI, występuje aż 6-krotny wzrost ryzyka ponownego zawału w stosunku do osób niechorujących na chorobę wieńcową, a współczynnik umieralności po nawrotowym zawał wynosi 5% [86].

W oparciu o wyniki przeglądu systematycznego *Salari 2023* należy wnioskować, iż częstość występowania zawału serca u osób < 60 roku życia wynosi 3,8%, natomiast wśród pacjentów > 60 roku życia wartość tą oszacowano na 9,5 % [88].

Szerszy kontekst epidemiologiczny – choroby układu krążenia

Dane zgromadzone w ramach bazy Globalnego Obciążenia Chorobami (GBD; ang. *global burden diseases*) wskazują, że wskaźniki śmiertelności z powodu chorób układu krążenia według regionu wahały się w 2022 roku od 73,6/100 000 w regionie Azji i Pacyfiku do 432,3/100 000 w Europie Wschodniej. Globalna śmiertelność z powodu chorób układu krążenia spadła od 1990 r. do 2022 r. o 34,9%. Choroba niedokrwienna serca, definiowana jako „zawał mięśnia sercowego zgodnie z definicją zawartą w Czwartej Uniwersalnej Definicji Zawału Mięśnia Sercowego”, miała najwyższą globalną standaryzowaną według wieku wartość DALY ze wszystkich chorób, wynoszącą 2275,9 na 100 000 [82].

Globalna częstość występowania choroby niedokrwiennej serca na 100 000 osób w 2022 roku wyniosła 315 390 626, zgonów zaś 9 239 181. Współczynnik występowania wyniósł w 2022 roku 3 610,2, współczynnik zgonów – 108,8, zaś współczynnik DALY – 2 275,9 [82].

Standaryzowane według wieku wskaźniki śmiertelności z powodu chorób układu krążenia w krajach Europy Środkowej wahały się od 132,6 do 581,4 na 100 000 w 2022 r.; różnica 4,4-krotna. Śmiertelność z powodu chorób układu krążenia zmalała o 47,0% od 1990 r. do 2022 r. Spośród 21 regionów Europa Środkowa zajęła 2. Miejsce w 1990 r. i 7. miejsce w 2022 r. pod względem standaryzowanej według wieku śmiertelności z powodu chorób układu krążenia. Po chorobie niedokrwiennej serca i wszystkich podtypach udaru, choroba nadciśnieniowa serca miała najwyższe standaryzowane według wieku wskaźniki DALY w 2022 r. - 444,3 na 100 000. W przypadku wszystkich ryzyk wysokie ciśnienie skurczowe odpowiadało za największą liczbę przypisywanych standaryzowanych według wieku wskaźników DALY z powodu chorób układu krążenia - 2963,3 na 100 000 [82].

Według globalnego badania obciążenia chorobami, *the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD)*, dostarczającego danych dla 18 chorób układu krążenia, częstość występowania choroby niedokrwiennej serca w Europie w 2022 roku na 100 000 osób wyniosła 12 141 290, natomiast częstość występowania zgonów wyniosła 338 314. Współczynnik występowania wyniósł w 2022 roku 5 430,8, współczynnik zgonów – 141,8, zaś współczynnik DALY – 2 601,9 [82].

2.10.2. Dane polskie

Zawał mięśnia sercowego (MI)

W 2023 roku odnotowano w Polsce 86 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych i **70,4 tys. przypadków zawału serca**.

Wyższa śmiertelność występowała w przypadku zawału serca niż w przypadku ostrych zespołów wieńcowych – w 2022 roku **roczna śmiertelność pacjentów po zawałe serca wynosiła 16,6% a pacjentów po ostrym zespole wieńcowym 14,3%**.

Tabela 12. Liczba przypadków oraz śmiertelność z powodu zawału mięśnia sercowego oraz OZW w Polsce (dane NFZ) [89]

Jednostka chorobowa	Rok	Liczba przypadków	Śmiertelność (%)
Zawał mięśnia sercowego (populacja docelowa)	2020	67 388	19,3%
	2021	69 313	18,4%
	2022	71 976	16,6%
	2023	70 389	-
Ostry zespół wieńcowy (OZW)	2020	84 027	16,5%
	2021	86 417	15,7%
	2022	88 604	14,3%
	2023	86 014	34,5%

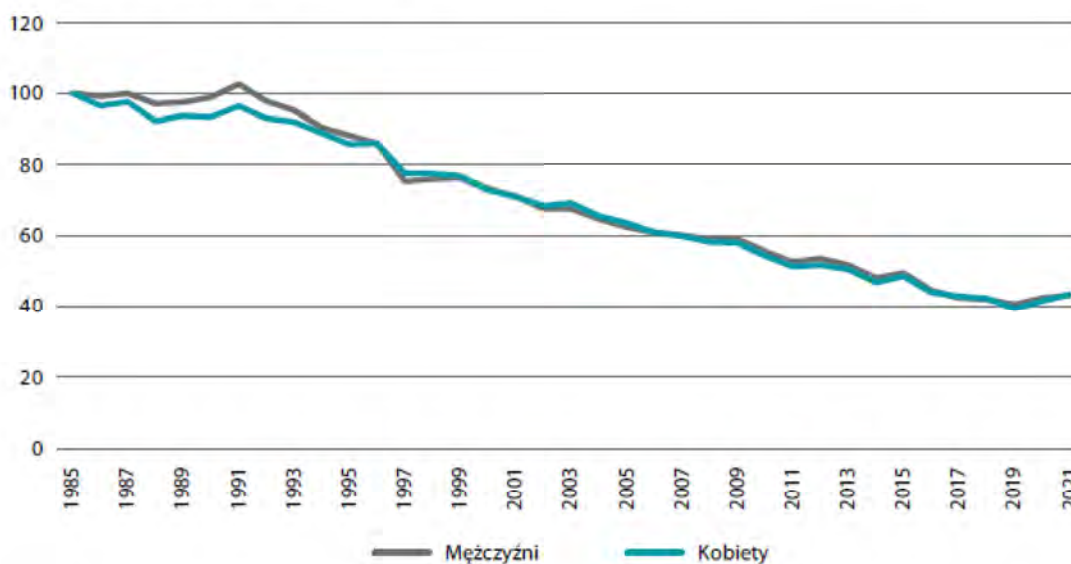
Szerszy kontekst epidemiologiczny– choroby układu krążenia

Polska od dwóch dekad jest zaliczana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne do krajów o wysokim ryzyku chorób układu krążenia (ChUK) szacowanym na podstawie standaryzowanego współczynnika umieralności (ang. *age-standardized death rate*, ASDR)– dla ChUK (ICD-10, zakres kodów: I00-I99) obliczonego dla lat 2014–2016 i wynosi on 224/100 tys. zgonów (niskie ryzyko, gdy ASDR <100). W grupie wysokiego ryzyka oprócz Polski znajdują się również Czechy, Turcja, Chorwacja, Estonia, Słowacja, Węgry [83].

Głównymi przyczynami zgonów w Polsce były w latach 1990–2019 i nadal są choroby układu krążenia oraz choroby nowotworowe. W 2018 r. były one odpowiedzialne za 65% wszystkich zgonów (ChUK – 40,5%; nowotwory – 24,5%). Najczęstszą przyczyną zgonów w ramach ChUK są choroby serca (w 2018 r. 99,0 tys. zgonów, w tym zawał serca 12,0 tys. – odpowiednio 59,0% i 7,2% zgonów z powodu ChUK i zawału serca), natomiast drugą grupę stanowią choroby naczyń mózgowych (30,0 tys. zgonów, 17,8% całości zgonów). Przyczyną tego zjawiska jest zarówno proces starzenia się populacji, jak i wzrost narażenia na czynniki związane ze stylem życia wpływające na rozwój ChUK [83].

Począwszy od 1992 r. udział chorób układu krążenia w ogólnej liczbie zgonów obniżył się z poziomu 52% do 35% w 2021 r. (Rysunek 7). Według analizy zgonów w latach 1991–2005 w Polsce, których przyczyną była choroba niedokrwienna serca, spadek w tym czasie spowodowany był między innymi: obniżeniem średniego stężenia cholesterolu całkowitego we krwi, mniejszą powszechnością palenia wśród mężczyzn oraz zmniejszeniem się średnich wartości ciśnienia tętniczego wśród kobiet. Postęp w zakresie terapii kardiologicznej odpowiadał za 1/3 spadku liczby zgonów [9].

Rysunek 7. Zmiana wartości standaryzowanych współczynników zgonów z powodu chorób układu krążenia mężczyzn i kobiet w latach 1985–2021 (rok 1985 = 100) [9]



W 2021 r. standaryzowany współczynnik zgonów z powodu chorób układu krążenia wynosił 359 osób na 100 tys. ludności, o 12 więcej niż rok wcześniej. Stanowi to ok. 60% wartości z 2000 r., lecz mimo to intensywność zgonów w wyniku tych chorób nadal jest bardzo wysoka [9].

W 2021 r. współczynnik zgonów z powodu chorób układu krążenia wśród mężczyzn w wieku poniżej 45 lat był blisko 3,5 razy wyższy niż wśród kobiet w tym wieku (Rysunek 8) [9].

Rysunek 8. Standaryzowane współczynniki zgonów według wybranych grup przyczyn w wybranych latach (na 100 tys. ludności) [9].

Rok	Ogółem	Choroby układu krążenia	Choroby nowotworowe	Zewnętrzne przyczyny urazów i zatruc	Choroby układu oddechowego	Choroby układu trawiennego
	na 100 tys. ludności					
1985	1508	819	250	88	82	47
1990	1426	785	258	92	58	43
1995	1347	711	262	86	47	43
2000	1204	597	270	75	62	46
2005	1097	516	265	70	56	48
2010	983	452	249	61	50	42
2015	909	405	248	49	55	35
2016	873	365	244	48	51	38
2017	886	353	241	47	57	39
2018	894	349	242	49	58	40
2019	869	330	237	49	57	40
2020	994	347	233	49	59	42
2021	1081	359	217	52	58	46

Podobnie ta relacja kształtowała się w grupie osób w wieku 45-59 lat, przy czym wartość tego współczynnika była kilkanaście razy wyższa niż wśród osób młodszych. Po wyraźnym – w dekadzie lat osiemdziesiątych – wzroście natężenia zgonów z tej przyczyny u mężczyzn w wieku 45-59 lat, lata dziewięćdziesiąte zapoczątkowały jego spadek. Poziom natężenia zgonów kobiet z powodu chorób układu krążenia w tej samej grupie wiekowej przez szereg lat nie zmieniał się w znaczący sposób i dopiero – począwszy od 1992 r. – zaczął się systematycznie obniżać. Choroby układu krążenia są, obok nowotworów, jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród mężczyzn i kobiet w wieku 45-59 lat, a dla osób powyżej 60 roku życia najczęstszą. Charakterystyczny dla osób w starszym wieku jest fakt, iż natężenie zgonów z tego powodu wśród mężczyzn jest niewiele większe niż kobiet, podczas gdy w młodszych grupach wieku umieralność mężczyzn w sposób znaczący przewyższa poziom umieralności kobiet [9].

W 2021 r. najwyższy poziom umieralności z powodu chorób układu krążenia notowano w województwie lubuskim, gdzie standaryzowany współczynnik wyniósł 667 zgonów na 100 tys. osób. Wskaźnik ten jest o 73% większy niż w województwie wielkopolskim, w którym notowano najniższy poziom umieralności (386 zgonów) [9].

2.10.3. Liczebność populacji docelowej

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji znajduje się w analizie BIA [79].

3. INTERWENCJA

3.1. Podstawowe informacje o ocenianej interwencji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Repatha przez Europejską Agencję Leków (EMA) [6].

Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego Repatha [6]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, substancja czynna	Repatha (ewolokumab)
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (SureClick). Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (automatyczny mini-dozownik).
Skład jakościowy i ilościowy	Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu. Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu. Repatha 420 mg, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór zasadniczo niezawierający cząstek stałych.
Rodzaj i zawartość opakowania*	Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	17 lipca 2015**
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	14 kwietnia 2020
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	<u>Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</u> EU/1/15/1016/001 - 1 ampułko-strzykawka <u>Repatha 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym</u> EU/1/15/1016/002 - 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony EU/1/15/1016/003 - 2 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione EU/1/15/1016/004 - 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione EU/1/15/1016/005 - 6 (3x2) wstrzykiwacze półautomatycznych napełnionych (wielopak) <u>Repatha 420 mg roztwór do wstrzykiwań we wkładzie</u> EU/1/15/1016/006 - 1 jeden wkład z automatycznym mini-dozownikiem EU/1/15/1016/007 - 3 (3x1) wkłady z automatycznymi mini-dozownikami (wielopak)

Informacje	Dane
Zarejestrowane wskazania	Wskazania: - Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana - Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii - Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego - EMA: 17 lipca 2015 r. (8 maja 2018 r.) - FDA: 27 sierpnia 2015 r. (1 grudnia 2017 r.)
Status refundacyjny w Polsce	Produkt leczniczy Repatha jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD 10: E78.01, I21, I22, I25) [5].
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V.
Mechanizm działania	Repatha jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG2 wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) metodą rekombinacji DNA. Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein receptor</i>, LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.
Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa: środki modyfikujące stężenie lipidów, inne środki modyfikujące stężenie lipidów.
Kod ATC	C10AX13
Dawkowanie	Przed rozpoczęciem stosowania ewolokumabu należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy). <i>Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych</i> Zalecana dawka ewolokumabu to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.
Sposób i droga podania	Podanie podskórne. Ewolokumab przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Ewolokumabu nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.
Monitorowanie technologii/dodatkowe informacje	Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane zdarzenia niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V ChPL.
Dodatkowe informacje	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas stosowania zalecanych dawek są: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle

Informacje	Dane
	stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%). Profil bezpieczeństwa w populacji pacjentów z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym w populacji pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia
Czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną (bezterminowo/ograniczony)	Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi B.101. w punkcie 4.

*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

** Produkt leczniczy dopuszczonego do obrotu centralnie [81].

Szczegółowe informacje dotyczące omawianej interwencji dostępne są w ChPL leku Repatha [6].

3.2.Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

W celu wyszukania rekomendacji dotyczących finansowania przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- Polska: AOTMiT, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [50],
- Walia: AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group [55],
- Kanada: CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [52],
- Francja: HAS, The Haute Autorité de Santé [56],
- Niemcy: IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [57],
- Wielka Brytania: NICE, The National Institute for Health and Care Excellence [53],
- Australia: PBAC, Pharmaceutical Benefit Advisory Committee [51],
- Nowa Zelandia: PTAC/PHARMAC, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [59],
- Szkocja: SMC, Scottish Medicines Consortium [54],
- Szwecja: SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care [58].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla ewolokumabu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla leku Repatha

Nazwa organizacji	Rok	Kraj	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
AOTMiT	Stanowisko RP nr 112/2019 z dnia 16 grudnia 2019 roku	Polska	Negatywna Pozytywna	Rada przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne opracowanie jednego programu lekowego „Leczenie pacjentów

Nazwa organizacji	Rok	Kraj	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
				z hipercholesterolemią rodzinną i/lub bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” obejmującej oba dostępne w Polsce inhibitory PCSK9. Uzasadnienie stanowiska: Wyniki badań klinicznych przemawiają za objęciem refundacją ewolokumabu w grupie chorych najwyższego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, nie ma jednak uzasadnienia, aby dostępne w Polsce inhibitory PCSK9 stosowane były w kilku odrębnych programach lekowych.
AOTMiT	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 112/2019 z dnia 19 grudnia 2019 roku	Polska	Pozytywna	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu oraz wprowadzania instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy maksymalne wydatki płatnika
AOTMiT	2020	Polska	Negatywna - RDTL	Wskazanie: choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy (ICD-10: I25.0) – stan po przebyłym zawale, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [250/2020]
AWMSG	-	Walia	Odstąpiono	Odstąpiono ze względu na ocenę NICE
CADTH	-	Kanada	-	Nie zidentyfikowano odniesienia do wyselekcjonowanej populacji pacjentów.
IQWiG	-	Niemcy	-	Nie zidentyfikowano odniesienia do wyselekcjonowanej populacji pacjentów
G-BA	-	Niemcy	-	Nie zidentyfikowano odniesienia do wyselekcjonowanej populacji pacjentów.
HAS	2021	Francja	-	Nie zidentyfikowano odniesienia do wyselekcjonowanej populacji pacjentów.
NICE	2016	Wielka Brytania	Pozytywna	NICE rekomenduje stosowanie leku Repatha jako opcji terapeutycznej (jedynie w dawce 140 mg co 2 tygodnie [zgodnej z wnioskowaną w ramach rozpatrywanego PL]) w przypadkach (przedstawiono rekomendacje dot. jedynie prewencji wtórnej, co jest zgodne z definicją wnioskowanej populacji docelowej): • współistniejącej pierwotnej, nierodzinnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej oraz wysokiego ryzyka CVD, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 4,0 mmol/l (ok. 155 mg/dl); • współistniejącej pierwotnej, nierodzinnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej oraz bardzo wysokiego ryzyka CVD*, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 3,5 mmol/l (135 mg/dl); • współistniejącej pierwotnej, heterozygotycznej hipercholesterolemii

Nazwa organizacji	Rok	Kraj	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
				rodzinnej oraz wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CVD* , gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 3,5 mmol/l (135 mg/dl);
PBAC	2022	Australia	Pozytywna	Pacjenci z ASCVD i czynnikami wysokiego ryzyka (w tym rodzinną hipercholesterolemią) i LDL-C >1,8 i ≤2,6 mmol/l pomimo maksymalnie tolerowanych statyn i ezetymibu.
PTAC/ PHARMAC	-	Nowa Zelandia	-	Nie zidentyfikowano odniesienia do wyselekcjonowanej populacji pacjentów.
SBU	-	Szwecja	-	Nie zidentyfikowano odniesienia do wyselekcjonowanej populacji pacjentów.
SMC	2018	Szkocja	Aktualnie brak ostatecznej submisji wniosku	Aktualnie brak ostatecznej submisji wniosku. W przypadku braku submisji wniosku ze strony Podmiotu Odpowiedzialnego, produkt leczniczy Repatha nie jest rekomendowany do stosowania w NHS Scotland. Wskazanie podlegające ocenie: u dorosłych pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka CVD poprzez obniżenie poziomu LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka: • w kombinacji z maksymalną dawką tolerowaną statyn z/bez innej terapii hipolipemizującej; • w monoterapii lub w kombinacji z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn lub dla których statyny są przeciwwskazane. Podmiot Odpowiedzialny nie dokonał submisji dla produktu leczniczego Repatha w powyższym wskazaniu do SMC. W związku z powyższym nie można zalecić jego stosowania w NHS Scotland u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową poza ograniczeniami określonymi w zaleceniu SMC (1148/16), dotyczącym stosowania ewolokumabu u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną i nierodzinna) bądź mieszaną dyslipidemią. Ograniczenia obejmują stosowanie leku Repatha jedynie przez specjalistów, w dawce

Nazwa organizacji	Rok	Kraj	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
				140 mg co 2 tygodnie, u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD: z HeFH i LDL-C$\geq$5,0 mmol/l w celu prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych; z HeFH i LDL-C$\geq$3,5 mmol/l w celu prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych; z wysokim ryzykiem CVD z racji wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz LDL$\geq$4.0 mmol/l; z PAD i LDL-C$\geq$3,5 mmol/l. <u>Należy zaznaczyć, że zalecenie SMC (1148/16) zachowuje ważność, a więc lek Repatha jest rekomendowany do stosowania we wskazanych populacjach.</u>

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

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wybór komparatorów został przeprowadzony w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (*Wymagania minimalne* [4]) oraz *Wytyczne AOTMiT* [3].

Technologią opcjonalną może być każda procedura medyczna/technologia medyczna, w tym np. lek, wyrób medyczny, procedura medyczna lub interwencja psychologiczna, radioterapia, fizjoterapia, zabieg chirurgiczny, a także porada oraz kombinacja interwencji zdrowotnych przeprowadzanych równocześnie lub sekwencyjnie, a także naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia). Często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, jest nią jest terapia standardowa (ang. *standard of care*; *SoC*) lub technologie o skuteczności placebo [3].

Na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce [3].

Przy wyborze komparatorów dla ewolokumabu w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po przebytym zawałe serca uwzględniono przede wszystkim:

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

4.1.1. Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

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

Wytyczne praktyki klinicznej rekomendują:

- I. rozpoczynanie lub kontynuowanie leczenia statyną (np. atorwastatyną lub rosuwastatyną) w dużej dawce tak wcześnie, jak to możliwe;
- II. w przypadku nieuzyskania docelowego stężenia LDL-C mimo 4–6-tygodniowej terapii statyną w maksymalnej tolerowanej dawce – dołączenie ezetymibu;
- III. w razie dalszego braku poprawy mimo 4–6-tygodniowej terapii statyną w maksymalnej tolerowanej dawce i ezetymibem – dołączenie inhibitora konwertazy proproteinowej subtylizyny/keksyny typu 9 (PCSK9). Do tej grupy leków zalicza się ewolokumab i alirokumab.

Polskie wytyczne PTK 2021 [61] po raz pierwszy jasno rekomendują rozważenie w terapii pacjentów z bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym po przebytym zawałe serca) leczenia złożonego (FDC, *fixed dose combination*), zawierającego statynę w połączeniu z ezetymibem dla nie tylko szybkiego osiągnięcia celu terapeutycznego, ale także dla poprawy adherencji do leczenia.

Zgodnie z większością analizowanych rekomendacji klinicznych, inhibitory PCSK9 (ewolokumab i alirokumab) należy rozważyć przede wszystkim jako terapię dodaną po nieskuteczności leczenia statynami w skojarzeniu z ezetymibem, jako kolejna linia leczenia hipolipemizującego (polskie wytyczne PTK 2021, zagraniczne wytyczne: ESC 2023, NICE 2023, ESC/EAS 2019, AHA/ACC 2018) [61, 15, 75, 70, 38, 37].

Miejsce ewolokumabu w terapii pacjentów z bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym po przebytym zawałe serca) zostało wskazane w dokumencie będącym stanowiskiem ekspertów klinicznych w Polsce [60] oraz znajduje potwierdzenie w najbardziej aktualnych europejskich wytycznych postępowania terapeutycznego (ESC 2023) [15].

4.1.2. Praktyka kliniczna w Polsce

Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów klinicznych [60], wśród pacjentów z bardzo wysokim/ekstremalnym ryzykiem sercowo-naczyniowym (w tym po przebytym zawałe serca), rekomendowanym leczeniem farmakologicznym, gdy terapia maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn po 4–6 tyg. nie przynosi oczekiwanego efektu, **jest ezetymib, stosowany jako terapia dodana do statyn**. Terapię skojarzoną można rozważyć w wybranych grupach pacjentów od samego początku.

Po 4–6 tygodniach leczenia skojarzonego (statyny + ezetynib), jeśli w dalszym ciągu nie osiągnięto celu terapeutycznego, należy rozważyć dołączenie inhibitora białka PCSK9 (ewolokumab i alirokumab) lub inkilisiranu.

Aktualnie, alirokumab oraz inkilisiran są finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.101. [5] dla pacjentów z LDL-C > 70 mg/dl (1,8 mmol/l), pomimo stosowania diety i po przebytym zawałe serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miazdżycą tętnic wieńcowych, który wystąpił do 24 miesięcy przed włączeniem do programu lekowego oraz dodatkowym jednym zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Biorąc pod uwagę populację docelową, będącą przedmiotem analizy (pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebytym zawałe serca i bez określenia kryterium czasowego, kiedy wystąpił zawał serca), jak również definicje populacji, dla której alirokumab oraz inkilisiranu jest obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.101. [5], **niniejsze leki nie stanowią właściwych komparatorów dla populacji docelowej**.

W warunkach polskiej praktyki, większość pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i wysokim stężeniem LDL-C (powyżej 55 mg/dl), u których doszło do wyczerpania dostępnych metod farmakoterapii, nie ma możliwości dalszej intensyfikacji leczenia. W związku z powyższym, jedyną opcją dalszej terapii w tej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowego postępowania terapeutycznego, która najczęściej wiąże się z dalszym przyjmowaniem statyn i ezetymibu, pomimo ich suboptymalnej skuteczności.

Eksperci podkreślają, iż dla osiągnięcia celów terapeutycznych wskazana jest terapia skojarzona, którą należy włączyć możliwie jak najszybciej [60].

4.2. Podsumowanie wyboru komparatora

W ramach obecnego programu lekowego B.101. [5] udostępnia się leczenie dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego alirokumabem, ewolokumabem i inkilisiranem, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

Wnioskowaną populację docelową stanowią pacjenci z **bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebytym zawałe serca – bez ograniczenia czasowego, kiedy zdarzenie miało miejsce) oraz wysokim stężeniem LDL-C (>55 mg/dl (1,4 mmol/l), pomimo stosowania diety i intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące lub pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn**.

Analiza kryteriów włączenia do ww. programu lekowego wskazuje, że alirokumab oraz inklisiran **nie może stanowić właściwego komparatora** dla ewolokumabu ze względu na odmiennie zdefiniowane populacje pacjentów. Ponadto liczba chorych z ASCVD leczonych w ramach programu lekowego B.101 w pierwszym kwartale 2024 r. wynosiła ok. 400 osób, co w porównaniu do liczebności populacji docelowej wskazuje, że terapie te nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu [79].

Mając na uwadze **wytyczne terapeutyczne** [61, 15, 75, 70, 38, 37], **stanowisko ekspertów klinicznych** w Polsce [60] oraz stan finansowania terapii w Polsce, w ramach populacji docelowej (niekwalifikującej się do obecnego programu lekowego), **kontynuacja leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub ezetymibem w przypadku całkowitej nietolerancji statyn, pomimo braku osiągnięcia celu terapeutycznego (tj. PL+SoC), stanowi właściwy komparator dla leczenia EWO+SoC.**

W przedłożonym wniosku, ewolokumab będzie miał zastosowanie jako terapia dodana do zoptymalizowanego leczenia podstawowego, w związku z czym jako właściwy komparator dla EWO+SoC przyjęto:

- Placebo+SoC, (ang. *standard of care*, SoC), rozumiane jako kontynuację terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem lub w przypadku nietolerancji statyn w monoterapii ezetymibem.

W 2019 roku w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczy w zbliżonym wskazaniu co analizowane, we wskazaniu: Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej, w ramach programu lekowego (NR: 239_AWA_OT.4331.57.2019 [68]). Należy mieć na uwadze, że wg opinii Agencji oraz wytycznych postępowania i aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, za komparator dla ewolokumabu przyjęto „kontynuacja terapii maksymalnymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem”. W ramach procesu weryfikacji analiz analitycy Agencja nie zgłosili uwag odnośnie do komparatora [68].

5. WYBÓR EFEKTÓW ZDROWOTNYCH (PUNKTY KOŃCOWE)

W wyborze efektów zdrowotnych kierowano się Wytycznymi AOTMiT [3], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta. Punkty te powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji klinicznych (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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

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

- wystąpienie zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;
- wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;
- wystąpienie zawału mięśnia sercowego;

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

Zmiana stężenia LDL-C względem wartości początkowych (*baseline*) stanowi surogatowy punkt końcowy, jednak znaczenie tego wskaźnika zostało potwierdzone w badaniach. Udowodniono, że redukcja stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki badań epidemiologicznych, a także prób klinicznych z angiograficznymi lub klinicznymi punktami końcowymi potwierdzają, że zmniejszanie stężenia LDL-C ma zasadnicze znaczenie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i częstości występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu o 20-25% [47, 48]. W związku z powyższym redukcja poziomu LDL-C jest głównym celem leczenia dyslipidemii i zastępczym (surogatowym) punktem końcowym często ocenianym w badaniach klinicznych, w oparciu o który można dokonać wiarygodnej oceny wartości klinicznej leku.

Natomiast w ocenie profilu bezpieczeństwa przyjęto punkty końcowe dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, AEs), zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do przerwania leczenia, jak również wycofania z leczenia, w tym z powodu zdarzeń niepożądanych.

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

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

6. BADANIA – RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny dowodów naukowych. Przegląd zagwarantuje uwzględnienie dowodów naukowych o najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności (tj. skuteczności i bezpieczeństwa) eksperymentalnej ocenianej interwencji.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [3], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT planuje się włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Ponadto uwzględnione zostaną opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego ewolokumab,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL,
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa,
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

Uwzględnione zostaną publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych językach.

7. SCHEMAT PICO(S)

Tabela 15 przedstawia podsumowanie zdefiniowania problemu decyzyjnego (PICOS).

Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego według schematu PICOS

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie kliniczne)	Dorośli pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: ❖ Ze stężeniem cholesterolu LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: ▪ intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub ▪ pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące). ❖ Przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miażdżycą tętnic wieńcowych - bez kryterium czasowego odnośnie momentu wystąpienia zawału serca. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji wnioskowanej dopuszczono możliwość uwzględnienia danych klinicznych dla populacji szerszej niż docelowa.*
Interwencja	Ewolokumab+terapia standardowa (EVO+SoC) Produkt leczniczy: Repatha (ewolokumab) stosowany zgodnie z ChPL produktu [6] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [5]. Ewolokumab stosowany postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 140 mg co dwa tygodnie, jako leczenie dodane do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC) czyli terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu.
Komparatory /technologie alternatywne	Placebo+terapia standardowa (PL+SoC) Schemat dawkowania placebo wyglądający identycznie jak w przypadku ewolokumabu. Wśród pacjentów stosujących placebo dozwolone było stosowanie leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i>; SOC) w postaci terapii obniżającej poziom lipidów z wykorzystaniem statyn ± ezetymibu.
Wyniki zdrowotne	<u>Skuteczność kliniczna:</u> ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej; ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru; ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych definiowany jako nagła śmierć sercowa, zgon stanowiący następstwo ostrego zawału mięśnia sercowego, niewydolności krążeniowej, udaru mózgu, zabiegów sercowych, krwotoku pochodzenia sercowo-naczyniowego bądź innych stanów związanych z układem krążenia; ➤ Zgon z powodu ostrego zawału serca; ➤ Zgon na skutek udaru - definiowany jako zgon będący następstwem udaru lub powikłań udaru; ➤ Zgon z powodu innych przyczyn sercowo-naczyniowych; ➤ Zgon bez względu na przyczynę ➤ Zawał serca; ➤ Udar ogółem; ➤ Udar niedokrwienny; ➤ Udar krwotoczny;

	➤ Udar nieokreślony; ➤ Udar niedokrwieny lub przejściowy atak niedokrwieny; ➤ Rewaskularyzacja wieńcowa (ogółem, w pilnym trybie lub planowana); ➤ Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej; ➤ Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu pogorszenia funkcji serca; ➤ Nagły zgon wieńcowy, wystąpienia niezakończonych zgonem MI, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej (CTTC); ➤ Poważne zdarzenia niepożądane dotyczące kończyn; ➤ Ostre niedokrwienie kończyn i/lub poważna amputacja; ➤ Rewaskularyzacja obwodowa kończyn; ➤ Zmiana stężenia cholesterolu LDL-C. <u>Profil bezpieczeństwa:</u> ➤ Wycofanie z leczenia ogółem; ➤ Wycofanie z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; ➤ Zgony w trakcie leczenia; ➤ Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; ➤ Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia; ➤ Poszczególne zdarzenia niepożądane (reakcje w miejscu iniekcji, reakcje alergiczne, mięśniowe zdarzenia niepożądane, rhabdomyoliza, zaćma, cukrzyca, zdarzenia neurokognitywne, poziom aminotransferazy oraz kinazy kreatyninowej).
Typ badań	Analiza efektywności klinicznej opracowana przez HTA Registry w 2019: ➤ Przeglądy systematyczne; ➤ Badania eksperymentalne: z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej; ➤ Badania obserwacyjne; ➤ Bazy danych; ➤ Rejestry. Analiza efektywności klinicznej opracowana przez INAR w 2024r: ➤ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); ➤ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione najnowsze opublikowane przeglądy systematyczne obejmujące lata 2023-2024; ➤ W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.
Status publikacji	➤ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ➤ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^]

*Mając na uwadze populację docelową, dopuszczono możliwość włączenia dowodów naukowych dla populacji dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego, u których co najmniej 75% pacjentów przeżyło zawał mięśnia sercowego;

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ TWORZĄCYCH RAPORT HTA

8.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie porównanie efektywności klinicznej, tj. skuteczności i bezpieczeństwa, produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora w leczeniu pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (po przebytym zawałe serca).

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny źródeł informacji medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w Wytycznych AOTMiT [3]. Przegląd systematyczny dostarczy wiarygodnych danych o skuteczności i bezpieczeństwie.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również analiza efektywności praktycznej na podstawie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real world data*). Przeprowadzona zostanie również dodatkowa poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględnione zostaną dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiego Urzędu ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z:

- obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków, tj. zgodnie z *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 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* [4],
- wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [3],
- zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins, updated August 2023) [66].

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Repatha (ewolokumab), względem komparatora zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora w leczeniu pacjentów po przebytym zawałe serca spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu.

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

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

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatora.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci), ponieważ pacjenci ponoszą część kosztów terapii standardowej i niektórych leków stosowanych po zdarzeniach sercowo-naczyniowych.

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis*, BIA) zostanie wykonana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Repatha (ewolokumab) w leczeniu pacjentów po przebytym zawale serca, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu.

Przeprowadzona zostanie również ocena wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz analiza aspektów etycznych i społecznych w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Repatha na wnioskowanych warunkach.

Zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego Repatha w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” zobrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego (LDL-C > 70 mg/dl, zawał do 24 miesięcy oraz dodatkowe zdarzenie sercowo-naczyniowe). W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem leczniczym Repatha będzie finansowane ze środków publicznych według wnioskowanych warunków refundacji w rozszerzonym wskazaniu (LDL-C > 55 mg/dl, bez ograniczeń do okresu po przebytym zawale serca i występowania dodatkowych zdarzeń).

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

Jeśli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmować będą instrument dzielenia ryzyka (RSS), analiza zostanie przeprowadzona w dwóch wariantach: z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Program lekowy B.101 – proponowana zmiana w zakresie leczenia dla ewolokumabu

Tabela 16. Załącznik B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25) [5]

Załącznik B.101. LECZENIE PACJENTÓW Z ZABURZENIAMI LIPIDOWYMI (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25)

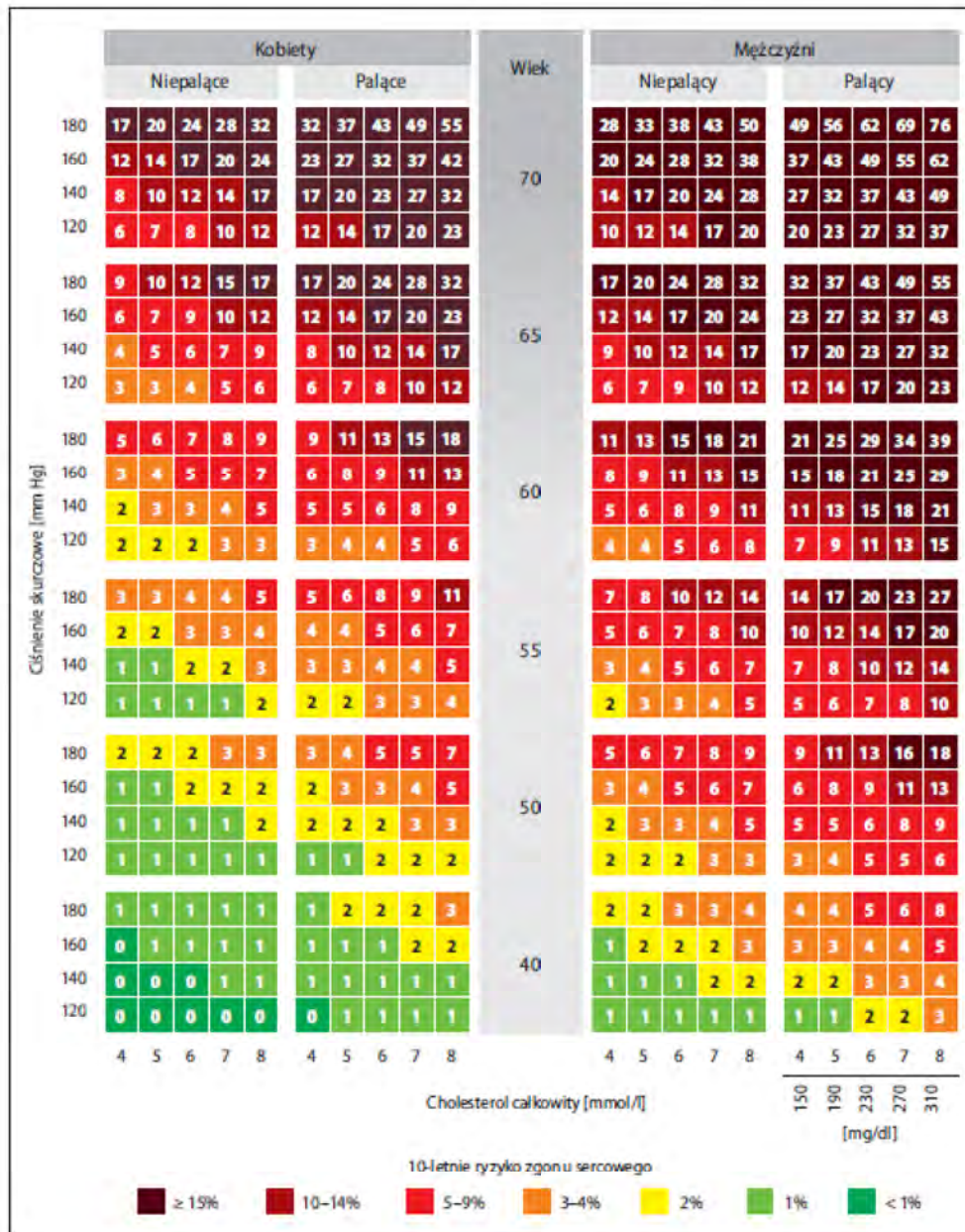
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
W ramach programu lekowego udostępnia się leczenie: 1) dorosłym pacjentom z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: a) ewolokumabem, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.1.). 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) brak homozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej; 3) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią – dotyczy kobiet w wieku rozrodczym; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 5) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego; 6) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiające w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii. 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia 1.2.1. dorosłych pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu	1. Dawkowanie ewolokumabu: 140 mg ewolokumabu podawane co 2 tygodnie, 2. Modyfikacja dawkowania Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.	1. Badania przy kwalifikacji do leczenia 1) badanie lipidogramu; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT); 3) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny oraz badanie eGFR, 5) oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej (CK); 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia 1) monitorowanie bezpieczeństwa leczenia - na każdej wizycie; 3. Monitorowanie skuteczności leczenia 1) badanie lipidogramu. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. a) badanie lipidogramu wykonuje się po 3 miesiącach leczenia, a następnie co 12 miesięcy, 4. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za

sercowo-naczyniowego ewolokumabem 1) LDL-C >55 mg/dl (1,4 mmol/l) pomimo stosowania diety i: a) intensywnego leczenia statynami w maksymalnych tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem przez co najmniej 2 miesiące, lub b) pacjenci z całkowitą nietolerancją statyn, definiowaną według obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych w zakresie diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych (PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT), jako udokumentowany brak tolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce (okres leczenia statynami ustalony przez lekarza prowadzącego, ale nie krótszy niż przez 2 miesiące). 2) przebyty zawał serca z udokumentowaną w koronarografii lub tomografii miążdżycą tętnic wieńcowych, Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego. 2. Określenie czasu leczenia w programie Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie przedstawionymi w punkcie 4. 3. Kryteria wyłączenia z programu 1) wystąpienie ciężkich reakcji alergicznych po podaniu leku; 2) brak skuteczności terapii: rozumiany jako redukcja stężenia LDL-C o < 30% po		pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: a) zmiana stężenia LDL-C; b) zmiana stężenia TC; c) zmiana stężenia HDL; d) zmiana stężenia trójglicerydów; e) procentowy spadek liczby zabiegów LDL aferezy. 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	--	---

pierwszych 3 miesiącach leczenia, a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, , a następnie po każdych kolejnych 12 miesiącach, potwierdzona w dwóch kolejnych pomiarach stężenia LDL-C (wykonanych w odstępie do maksymalnie 1 miesiąca), w stosunku do wartości wyjściowej określonej: – w momencie włączenia do programu lekowego, – w momencie rozpoczęcia terapii, w przypadku pacjentów, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii 3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na stosowany lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 4) okres ciąży lub karmienia piersią; 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		
---	--	--

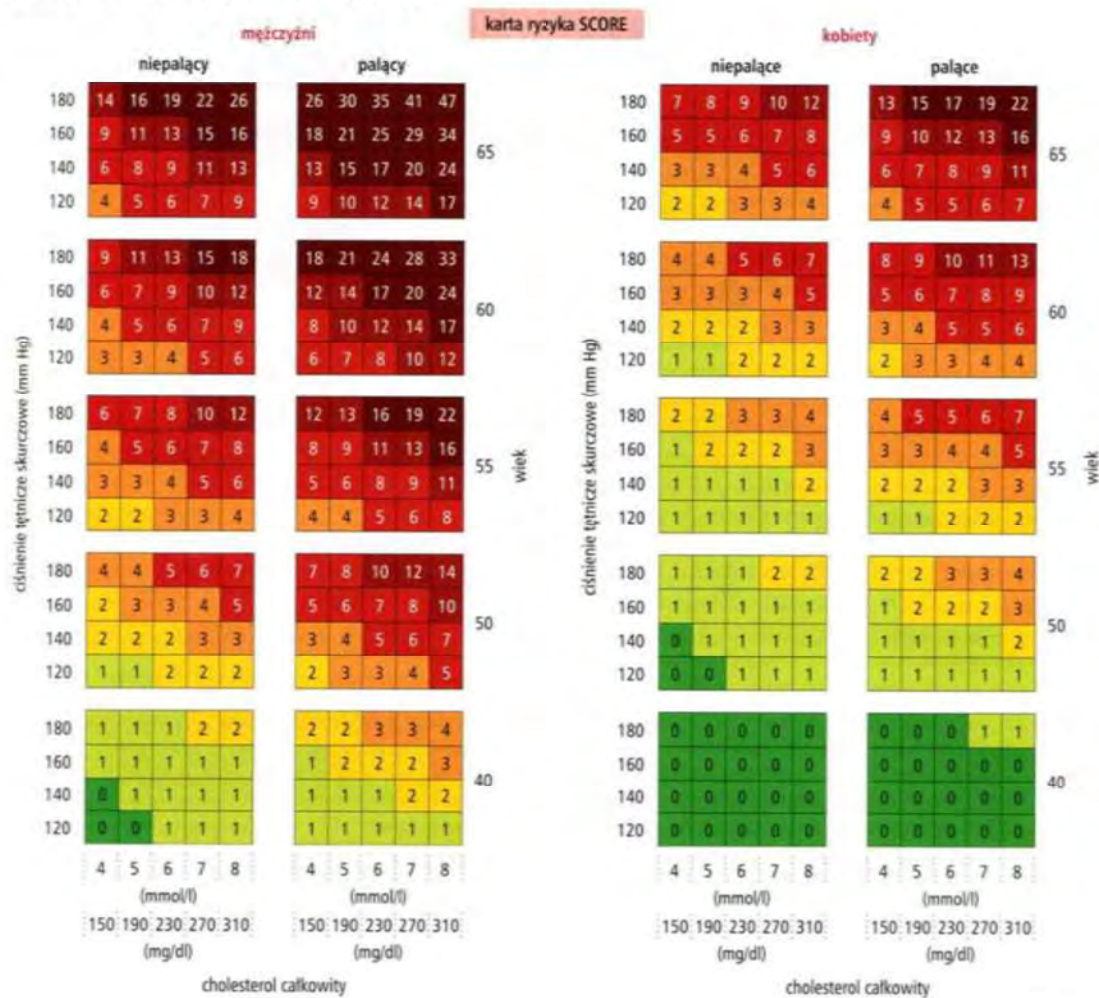
9.2. Skala ryzyka - Pol-SCORE

Rysunek 9. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE) [61]



9.3. Skala ryzyka - SCORE

Rysunek 10. Karta oceny ryzyka SCORE [11, 30]



9.4. Skala ryzyka - Morrowa i Antmana

Tabela 17. Skala Morrowa i Antmana - czynniki decydujące o krótkoterminowym (śmiertelność 30-dniowa) i długoterminowym (śmiertelność roczna) rokowaniu chorych ze STEMI [11, 30]

Czynnik	Punkty	
Wiek 64-74 lata	2	
Wiek ≥ 75 lat	3	
Czynność serca przy przyjęciu > 100 uderzeń/minutę	2	
Klasa niewydolności lewokomorowej wg Killipa-Kimballa $>II$	2	
Uniesienie ST nad ścianą przednią lub LBBB	1	
Współistnienie: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub wywiadu wcześniejszej dławicy	1	
Waga < 67 kg	1	
Czas od początku bólu do rozpoczęcia leczenia > 4 godziny	1	
Przeżycie (w %) w zależności od łącznej liczby punktów		
Liczba punktów	Przeżycie 30-dniowe	Przeżycie roczne w grupie chorych, którzy przeżyli pierwsze 30 dni
0	99,2	99
1	98,4	99
2	97,8	98,2
3	95,6	97
4	92,7	95,8
5	87,6	93,3
6	83,9	92,3
7	76,6	87,9
8	73,2	83,7
> 8	64,7	82,8

9.5. Skala Antmana

Tabela 18. Skala Antmana [11]

Czynnik	Punkty	
Wiek ≥ 65 lat	1	
≥ 3 czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca	1	
Istotne ($\geq 50\%$) zwężenie tętnicy wieńcowej w koronarografii	1	
Zmiany odcinka ST o $\geq 0,05$ mV	1	
Nasilone objawy niewydolności wieńcowej (≥ 2 razy w ciągu ostatnich 24 godzin)	1	
Przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w ciągu ostatnich 7 dni	1	
Podwyższone wskaźniki biochemiczne uszkodzenia mięśnia sercowego	1	
Ryzyko zgonu lub zawału serca w ciągu 14 dni		
Liczba punktów	Ryzyko (%)	Klasa ryzyka
0-1	2,9%	małe
2	2,9%	małe
3	4,7%	pośrednie
4	6,7%	pośrednie
5	11,5%	duże
6-7	19,4%	duże

9.6. Informacje dotyczące finansowania wybranych alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. [5]

Tabela 19. Informacje dotyczące finansowania wybranych technologii medycznych stosowanych w Polsce we wskazaniu: Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym [5]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Atorwastatyna						
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 10 mg	05909990787586	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 20 mg	05909990787609	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów	30%
Atorvastatinum	Apo-Atorva, tabl. powł., 40 mg	05909990787647	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu	30%

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	05909990991815	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 10 mg	05909990336647	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	05909990991914	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	05909991013806	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 20 mg	05909990419173	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	05909990885282	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 30 mg	05909990885299	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	05909990623464	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	05909990623471	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 40 mg	05909990623488	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 60 mg	05909990885336	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atoris, tabl. powł., 80 mg	05909990885374	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 20 mg	05909990938926	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atorvagen, tabl. powł., 40 mg	05909990938995	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	05909991321611	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	05909991321659	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Aurovitas, tabl. powł., 40 mg	05909991321710	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 10 mg	05909991382896	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 20 mg	05909991382902	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 30 mg	05909991382919	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 40 mg	05909991382926	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 60 mg	05909991382933	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powł., 80 mg	05909991382940	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 10 mg	05909990900053	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	05909990899920	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	05909990899951	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	05909990899975	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	05909990900275	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów

Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	05909990900305	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	05909990900336	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Genoptim, tabl. powł., 80 mg	05909990900459	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Medical Valley, tabl. powł., 20 mg	05909991501655	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*w celu zredukowania ryzyka chorób serca)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

Atorvastatinum	Atorvastatin Medical Valley, tabl. powł., 40 mg	05909991501662	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*w celu zredukowania ryzyka chorób serca)	nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powł., 10 mg	05909991444686	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powł., 20 mg	05909991444730	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powł., 40 mg	05909991444792	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nercycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatin Medreg, tabl. powł., 80 mg	05909991444853	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powł., 10 mg	05909990077947	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powł., 20 mg	05909990077939	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvastatol, tabl. powł., 40 mg	05909990078028	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvasteryl, tabl. powł., 80 mg	05909991041298	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 10 mg	05909990573400	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 20 mg	05909990573530	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	05909991479992	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atorvox, tabl. powł., 40 mg	05909990573547	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox, tabl. powł., 80 mg	05909991011383	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	05909991124618	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	05907695215137	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

Atorvastatinum	Atrox 10, tabl. powł., 10 mg	05907695215359	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	05909991124717	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	05907695215144	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 20, tabl. powł., 20 mg	05907695215366	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
					nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	05909991124816	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	05907695215151	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Atrox 40, tabl. powł., 40 mg	05907695215373	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	05909990905508	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	05909990905539	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	05909990905553	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	05909990905638	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	05909990905652	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	05909990905676	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	05909990905782	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	05909990905805	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	05909990905867	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	05909991042097	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	05909991042103	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 30 mg	05909991415976	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	05909991042134	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 60 mg	05909991419042	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	05909991042141	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Torvacard, tabl. powł., 80 mg	05909990957071	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	05909990338290	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	05909990338368	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	05909990338436	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	05909990338443	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	05909990998814	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu 30%

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	05909990998821	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 10 mg	05909990998838	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	05909990998913	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	05909990998920	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów

					nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip, tabl. powł., 20 mg	05909990998937	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	05909990810161	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	05909990810178	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	05909990810185	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu

				nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów
Atorvastatinum	Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	05909990810208	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum calcium trihydricum				
Atorvastatinum calcium trihydricum	Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	05909991403911	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum calcium trihydricum	Apo-Atorva, tabl. powł., 30 mg	05909991403935	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów 30%
Atorvastatinum calcium trihydricum	Apo-Atorva, tabl. powł., 60 mg	05909991403997	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (*Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym) ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności 30%

leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów				
Ezetymib + Atorwastatyna				
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+10 mg	05909991421601	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	30%
Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach; Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.				
Ezetimibum + Atorvastatinum				
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+20 mg	05909991421564	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	30%
Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach; Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.				

			takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Ezetimibum + Atorvastatinum	Mizetam, tabl., 10+40 mg	05909991421526	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego
			Leczenie wspomagające do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i niero dzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach; Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym, tj. jako leczenie substytucyjne u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie, u których uzyskano kontrolę choroby stosując jednocześnie pojedyncze substancje czynne w osobnych produktach leczniczych, ale w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
Rosuwastatyna			
Rosuvastatinum	ApoRoza, tabl. powł., 10 mg	05909991425883	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)
Rosuvastatinum	ApoRoza, tabl. powł., 20 mg	05909991425906	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)
Rosuvastatinum	ApoRoza, tabl. powł., 40 mg	05909991425920	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)
Rosuvastatinum	ApoRoza, tabl. powł., 5 mg	05909991422875	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powł., 10 mg	05909991021184	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powł., 20 mg	05909991021337	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową -
			We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)

			inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
Rosuvastatinum	Crosuvo, tabl. powł., 40 mg	05909991021375	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 10 mg	05909991000141	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 10 mg	05909991519605	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 10 mg	05909991519612	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 10 mg	05909991375799	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	05909991000158	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	05909991496579	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	05909991476984	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	05909991509415	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	05909991496586	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatinum	Ridlip, tabl. powł., 20 mg	05909991375812	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową -	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%

		inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
<i>Rosuvastatinum</i>	Ridlip, tabl. powł., 40 mg	05909991000165	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Ridlip, tabl. powł., 5 mg	05909991000103	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Ridlip, tabl. powł., 5 mg	05909991375775	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Romazic, tabl. powł., 10 mg	05909990919604	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Romazic, tabl. powł., 15 mg	05909991435950	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Romazic, tabl. powł., 20 mg	05909990919659	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Romazic, tabl. powł., 30 mg	05909991435981	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Romazic, tabl. powł., 40 mg	05909990919673	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Romazic, tabl. powł., 5 mg	05909990919574	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	05909991085674	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	05909991085698	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%

			inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	05909991085759	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	05909991085773	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	05909991085841	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	05909991085865	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	05909991085599	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	05909991085636	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 10 mg	05909991475079	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 20 mg	05909991475086	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 40 mg	05909991475093	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Rosuvastatin Medical Valley, tabl. powl., 5 mg	05909991475062	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powl., 10 mg	05909990895250	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową -	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	30%

			inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 10 mg	05909990895304	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 15 mg	05909990895380	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 15 mg	05909990895403	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 15 mg	05909990895458	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 20 mg	05909990895533	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 20 mg	05909990895588	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 30 mg	05909990895663	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 30 mg	05909990895687	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 30 mg	05909990895724	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 40 mg	05909990895786	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powł., 40 mg	05909990895892	46.0. Lekki wpływający na gospodarkę lipidową -	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%

	inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powl., 5 mg 05909990895106	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Roswera, tabl. powl., 5 mg 05909990895182	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 10 mg 05909990791743	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 10 mg 05909990791781	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 20 mg 05909990791873	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 20 mg 05909990791927	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 40 mg 05909990792009	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 40 mg 05909990792061	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Suwardio, tabl. powl., 5 mg 05909990791606	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 10 mg 05909990802623	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 10 mg 05909990802647	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%

		inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 15 mg	05909991333959	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 15 mg	05909991333973	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 20 mg	05909990802685	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 20 mg	05909990802708	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 30 mg	05909991334062	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 30 mg	05909991334086	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 40 mg	05909990802753	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 40 mg	05909990802777	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 5 mg	05909990802562	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zahron, tabl. powl., 5 mg	05909990802586	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabl. powl., 10 mg	05909990777785	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	30%

		inhibitory reduktazy HMG-CoA	(m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabl. powl., 15 mg 05997001369333	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabl. powl., 15 mg 05909991347079	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabl. powl., 20 mg 05909990777839	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabl. powl., 30 mg 05997001369340	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabl. powl., 30 mg 05909991347109	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
<i>Rosuvastatinum</i>	Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg 05909990777853	46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji* (m.in. * Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym)	30%
Rosuvastatyna + Ezetimib				
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powl., 10+10 mg 03838989707057	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powl., 10+10 mg 05909991397609	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powl., 15+10 mg 05909991397623	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum + Ezetimibum</i>	Coroswera, tabl. powl., 15+10 mg 05909991397661	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%

Rosuvastatinum + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 20+10 mg	03838989707064	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 20+10 mg	05909991397715	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 40+10 mg	05909991397739	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 40+10 mg	05909991397777	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 5+10 mg	05909991397456	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Coroswera, tabl. powł., 5+10 mg	05909991397494	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 10+10 mg	05906414003352	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 10+10 mg	05906414003369	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabletki, 20+10 mg	05906414003383	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabletki, 20+10 mg	05906414003390	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Rosuvastatinum + Ezetimibum	Ezehron Duo, tabl., 5+10 mg	05906414003321	48.0, Lek hamujący wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%

<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Ezehron Duo, tabl., 5+10 mg	05906414003338	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl., 10+10 mg	05907626708493	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl., 10+10 mg	05907626709315	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl., 20+10 mg	05907626708509	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl., 20+10 mg	05907626709322	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl. powł., 40+10 mg	07613421101763	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl., 5+10 mg	05907626708486	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
<i>Rosuvastatinum</i> + <i>Ezetimibum</i>	Suvaridio Plus, tabl., 5+10 mg	05907626709308	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Zapobieganie zdarzeniom sercowo- naczyniowym; leczenie substytucyjne pierwotnej hipercholesterolemii	30%
Ezetimib					
<i>Ezetimibum</i>	Esetin, tabl., 10 mg	05909991388669	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączone jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub	30%

Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	059099991402303	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka. Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
				Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	
Ezetimibum	Etibax, tabl., 10 mg	059099991402310	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
				Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	
Ezetimibum	Ezehron, tabl., 10 mg	059099991347161	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
				Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	

Ezetimibum	Ezen, tabl., 10 mg	05909991096229	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	najmniejszej dużej, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
				Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	
Ezetimibum	Ezetimibe Genoptim, tabl., 10 mg	05909991414450	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
				Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	
Ezetimibum	Ezoleta, tabl., 10 mg	05909991311407	48.0. Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
				Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	

Ezetimibum	Ezolip, tabl., 10 mg	05909991304416	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%
Ezetimibum	Lipegis, tabletki, 10 mg	05909990996902	48.0, Leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego	Leczenie uzupełniające w trakcie leczenia statyną lub włączane jednocześnie ze statyną albo leczenie w przypadku stwierdzenia nietolerancji co najmniej 2 statyn – jednej w najmniejszej początkowej dawce na dobę i drugiej w dowolnej dostępnej dawce przez okres leczenia nie krótszy niż 3 miesiące, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego lub kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako co najmniej duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.	30%

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja zawału mięśnia sercowego ze względu na różnice patologiczne, kliniczne, prognostyczne oraz przyjęte strategię leczenia [17, 19]	11
Tabela 2. Kryteria rozpoznania w zależności od typu zawału [17]	13
Tabela 3. Zestaw badań w profilu lipidowym [61]	17
Tabela 4. Czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego [10, 11].....	20
Tabela 5. Wpływ poszczególnych zmian stylu życia na stężenie lipidów [44]	25
Tabela 6. Definicja całkowitej nietolerancji statyn w obowiązującym PL i proponowana zmiana	39
Tabela 7. Skala GRACE 2.0 [14].....	22
Tabela 8. Grupy ryzyka wraz z definicją ryzyka CSV [61]	29
Tabela 9. Zasady leczenia farmakologicznego zaburzeń lipidowych wg wytycznych PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT 2021 [61]	Error! Bookmark not defined.
Tabela 10. . Spodziewany efekt obniżenia stężenia LDL-C w zależności od zastosowanej kombinacji leków hipolipemizujących [60].....	34
Tabela 11. Proponowana terapia hipolipemizująca u chorych ekstremalnego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [61]	Error! Bookmark not defined.
Tabela 12. Podsumowanie rekomendacji polskich oraz zagranicznych organizacji oraz grup eksperckich dotyczące inhibitorów PCSK9	29
Tabela 13. Podstawowe informacje rejestracyjne dotyczące produktu leczniczego Repatha [6]	43
Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla Repatha	45
Tabela 15. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego według schematu PICOS	54
Tabela 16. Załącznik B.101. Leczenie pacjentów z zaburzeniami lipidowymi (ICD-10: E78.01, I21, I22, I25) [5]	58
Tabela 17. Skala Morrowa i Antmana - czynniki decydujące o krótkoterminowym (śmiertelność 30-dniowa) i długoterminowym (śmiertelność roczna) rokowaniu chorych ze STEMI [11, 30].....	63
Tabela 18. Skala Antmana [11].....	64

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Klasyfikacja pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego: od rozpoznania wstępnego do ostatecznego [15].....	19
Rysunek 2. Spektrum objawów klinicznych, zmian elektrokardiograficznych i stężeń troponiny sercowej o wysokiej czułości u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ASC) [15].....	14
Rysunek 3. Strategie interwencji jako funkcja całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego i nieleczzonego stężenia Lp(a) [13]	24
Rysunek 4. Możliwości łączenia leków w terapii zaburzeń lipidowych [61].....	34
Rysunek 5. Algorytm leczenia pacjentów z OZW w grupie bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka [61]	32
Rysunek 6. Algorytm leczenia hipolipemizującego u pacjentów z OZW z całkowitą nietolerancją statyn [61]	32
Rysunek 7. Zmiana wartości standaryzowanych współczynników zgonów z powodu chorób układu krążenia mężczyzn i kobiet w latach 1985-2021 (rok 1985 = 100) [9]	41
Rysunek 8. Standaryzowane współczynniki zgonów według wybranych grup przyczyn w wybranych latach (na 100 tys. ludności) [9].	42
Rysunek 9. Tablice SCORE skalibrowane dla polskiej populacji (Pol-SCORE) [61]	61
Rysunek 10. Karta oceny ryzyka SCORE [11, 30]	62

12. PIŚMIENNICTWO

2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>, data dostępu: 05.07.2024.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 r., <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/>, data dostępu: 05.07.2024.
4. 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. Dz.U. 2023 poz. 2345, <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>, data dostępu: 05.07.2024.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r>, data dostępu: 05.07.2024.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Repatha (ewolokumab), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/repatha-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 05.07.2024.
7. Wyszukiwarka ICD-10, Zawał mięśnia sercowego, <https://remedium.md/icd10>, data dostępu: 05.07.2024.
8. Obwieszczenie refundacyjne nr 74 (1 kwietnia 2024) - podsumowanie i nowości, <https://www.gov.pl/attachment/81ea6a34-c0bc-4e3f-a5a0-6d606c25da4a>, data dostępu: 05.07.2024.
9. Główny Urząd Statystyczny: Trwanie życia w 2022 roku, Warszawa 2023, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, data dostępu: 05.07.2024.
10. Michalski P, Edukacja zdrowotna pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, Folia Cardiologica 2016, 11(6): 519-524, https://journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica/article/download/FC.a2016.0104/37135, data dostępu: 05.07.2024.
11. Gajewski P, Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017, data dostępu: marzec 2019, Pierwotnej wersji analizy [1].
12. Lewartowski B, PCSK9 – początek przełomu w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy?, Kardiologia Polska 2009, 67: 782-786, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/download/80092/60525, data dostępu: 05.07.2024.
13. Sosnowska B, Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels / Rekomendacje Ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) na temat diagnostyki i postępowania u pacjentów z podwyższonym stężeniem lipoproteiny(a), Arch Med Sci 2024, 20(1): 8-27, <https://www.archivesofmedicalscience.com/Recommendations-of-the-Experts-of-the-Polish-Cardiac-Society-PCS-and-the-Polish-Lipid,183522,0,2.html>, data dostępu: 05.07.2024.
14. Referowska M, Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2023, Med. Prakt 2023, 12: 10-38, <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/ozw-bez-uniesienia-odcinka-st/336880,postepowanie-w-ostrych-zespolach-wiencowych-podsumowanie-wytycznych-esc-2023>, data dostępu: 05.07.2024.
15. Byrne RA, Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych [ESC Scientific Document Group: 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes PTK], Polish Heart Journal (Kardiologia Polska), Zeszyty Edukacyjne 3-4/2023, Vol 81, Supp. III, https://ptkardio.pl/wytyczne/52-wytyczne_esc_2023_dotyczace_postepowania_w_ostrych_zespolach_wiencowych, data dostępu: 05.07.2024.
16. Jang J-S, Impact of multivessel revascularization on health status outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease, J Am Coll Cardiol 2015, 66(19): 2104-2113, <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2015.08.873>, data dostępu: 05.07.2024.

17. Thygesen K, Czwarta uniwersalna definicja zawału serca, *Kardiologia Polska* 2018, 76(10): 1383-1415, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/download/KP.2018.0203/62413, data dostępu: 05.07.2024.
18. Kumar A, Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, *Mayo Clin Oric* 2009, 84(11): 1021-1036, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797781/>, data dostępu: 05.07.2024.
19. Poloński L, Optymalne leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) - na co należy w Polsce zwracać szczególną uwagę?, *Kardiologia po dyplomie* 2010, 9(4): 14-20, https://podyplomie.pl/kardiologia/09266,optymalne-leczenie-zawalu-miesnia-sercowego-z-uniesieniem-odcinka-st-stemi-na-co-nalezy-w-polsce?srltid=AfmBOopqgcPSTXmomKt0tJC5UlbCtHY3JtiNkckmEphmWIHtAvVK_NRj, data dostępu: 05.07.2024.
20. Aboyans V, Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS, *Kardiologia Polska* 2017, 75(11): 1065-1160, https://ptkardio.pl/wytyczne/8-wytyczne_esc_dotyczace_rozpoznawania_i_leczenia_chorob_tetnic_obwodowych_przygotowane_we_wspolpracy_z_esvs, data dostępu: 05.07.2024.
21. Ibanez B, Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku, *Kardiol Pol* 2018, 76(2): 229-313, https://ptkardio.pl/wytyczne/6-wytyczne_esc_dotyczace_postepowania_w_ostrym_zawale_serca_z_uniesieniem-odcinka_st, data dostępu: 05.07.2024.
22. World Health Organization, Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated May 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, data dostępu: marzec 2019, Pierwotnej wersji analizy [1]
23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials, *Lancet* 2010, 376(9753): 1670-81, [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(10\)61350-5/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(10)61350-5/fulltext), data dostępu: 05.07.2024.
24. Law MR, Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis, *BMJ* 2003, 326(7404):1423, <https://www.bmj.com/content/326/7404/1423>, data dostępu: 05.07.2024.
25. World Health Organization, Global status report on noncommunicable diseases 2010. chrome-extension://efaidnbmninnibpcjpcglclefindmkaj/https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf, data dostępu: 05.07.2024.
26. Sniderman A, Is lower and lower better and better? A-re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering, *J Clin Lipidol* 2012, 6(4): 303-9., data dostępu: marzec 2019, Pierwotnej wersji analizy [1]
27. De Caterina R, Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials, *J Am Coll Cardiol* 2010, 55(3): 198-211, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109709035335>, data dostępu: 05.07.2024.
28. Corvol J-C, Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials, *Arch Intern Med* 2003, 163(6): 669-76, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/215304>, data dostępu: 05.07.2024.
29. Robinson JG, Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis, *Journal of the American College of Cardiology* 2005, 46(10): 1855-62, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109705017699>, data dostępu: 05.07.2024.
30. Massimo F, Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016, 74(9): 821-936, DOI: 10.5603/KP.2016.0120, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/78307, data dostępu: 31.07.2024.
31. Liu K, Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study, *Circulation* 2012, 125(8): 996-1004, <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060681>, data dostępu: 31.07.2024.
32. Ezzati M, Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors, Geneva: World Health Organization 2004, ISBN: 9241580313, <https://www.who.int/publications/i/item/9241580313>, data dostępu: 31.07.2024.

33. Eckel RH, 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation* 2014, 129 (25 Suppl 2): S76-S99, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>, data dostępu: 31.07.2024.
34. Szymański F, Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018, 15(4): 199-210, https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/view/61590, data dostępu: 31.07.2024.
35. Banach M, Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016, *Lekarz POZ* 2016, 2(4): 254-300, <https://www.termedia.pl/Wytyczne-PTL-KLRwP-PTK-postepowania-w-zaburzeniach-lipidowych-dla-lekarzy-rodzinnych-2016,98,28951,0,1.html>, data dostępu: 31.07.2024.
36. Cybulska B, Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)?, Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, *Kardiologia Polska*, 2016, 74(4): 394-3978, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/download/KP.2016.0051/57809, data dostępu: 31.07.2024.
37. Grundy SM, 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/SPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Circulation* 2019, 139: e1082–e1143, <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000625>, data dostępu: 31.07.2024.
38. Powers WJ, Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke, 2018, 49(3), <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000158>, data dostępu: 31.07.2024.
39. Jellinger PS, American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology: Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, *Endocrine Practice* 2017, 23(Suppl 2):1-87, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X20429593>, data dostępu: 31.07.2024.
40. Saseen JJ, Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association, *J Clin Lipidol* 2017, 11(4): 880-890, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287417302908>, data dostępu: 31.07.2024.
41. NICE, 2016, Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>, data dostępu: 31.07.2024.
42. Piepoli M. F, Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku, *Kardiologia Polska* 2016, 74(9): 821-936, https://ptkardio.pl/wytyczne/14-wytyczne_esc_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej, data dostępu: 31.07.2024.
43. Catapano AL, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *European Heart Journal* 2016, 37(39): 2999-3058, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>, data dostępu: 31.07.2024.
44. Catapano AL, Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku, *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234-1318, https://ptkardio.pl/wytyczne/11-wytyczne_esceas_dotyczace_leczenia_zaburzen_lipidowych, data dostępu: 31.07.2024.
45. Anderson TJ, Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult, *Canadian Journal of Cardiology* 2016, 32(11): 1263-1282, [https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(16\)30732-2/fulltext](https://onlinecjc.ca/article/S0828-282X(16)30732-2/fulltext), data dostępu: 31.07.2024.
46. Maciejewski P, Kliniczna i angiograficzna ocena ryzyka chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 12/2010, s. 942-947, <https://www.czytelniamedyczna.pl/3519,kliniczna-i-angiograficzna-ocena-ryzyka-chorych-z-ostrym-zespoem-wiecowym-bez-un.html>, data dostępu: 31.07.2024.
47. Perk J, European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts), *Int J Behav Med* 2012, 19(4):403-88, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/13/1635/488083?login=false>, data dostępu: 31.07.2024.
48. Jędrusik P, Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok, *Kardiologia Polska* 2012, 70(supl.1): s1-s100, https://ptkardio.pl/wytyczne/28-europejskie-wytyczne_dotyczace_zapobiegania_chorobom_serca_i_naczyn_w_praktyce_klinicznej, data dostępu: 31.07.2024.

49. Sabatine M, Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664>, data dostępu: 31.07.2024.
50. AOTMiT - Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Zmiany w opisie programu lekowego B.101 pacjent z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego: alirokumab, evolocumab, inkisiran, OT. 422.0.3.2024, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/055/RPT/2024%2002%2022%20OT%20opracowanie%20zmi%20B.101%20627.pdf, data dostępu: 02.08.2024.
51. PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/evolocumab-injection-140-mg-in-1-ml-single-use-pre-filled-pen>, data dostępu: 02.08.2024.
52. CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/evolocumab-0>, data dostępu: 02.08.2024.
53. NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394>, data dostępu: 02.08.2024.
54. SMC - Scottish Medicines Consortium, <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/evolocumab-repatha-non-submission-smc2133/>, data dostępu: 02.08.2024.
55. AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group, <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/evolocumab-repatha1/>, data dostępu: 02.08.2024.
56. HAS - Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983059/fr/repatha-evolocumab, data dostępu: 02.08.2024.
57. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/en/projects/a18-19.html>, data dostępu: 02.08.2024.
58. SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/en/>, data dostępu: 02.08.2024.
59. PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, <https://pharmac.govt.nz/about/expert-advice/pharmacology-and-therapeutics-advisory-committee-ptac>, data dostępu: 02.08.2024.
60. Mitkowski P, Position of the Polish Cardiac Society on therapeutic targets for LDL cholesterol concentrations in secondary prevention of myocardial infarctions [Stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące celów terapeutycznych w zakresie stężeń cholesterolu frakcji LDL w prewencji wtórnej zawałów serca]. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). 2023. 81(7-8):818-823, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/KP.a2023.0162, data dostępu: 31.07.2024.
61. Banach M, Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021, Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, 2021,7(3): 113-222, <https://www.termedia.pl/WYTYCZNE-PTL-KLRWP-PTK-r-nPTDL-PTD-PTNT-DIAGNOSTYKI-r-nI-LECZENIA-ZABURZEN-r-nLIPIDOWYCH-W-POLSCE-2021,166,45338,0,1.html>, data dostępu: 31.07.2024.
62. Wiercińska M, Zawał serca (atak serca) - przyczyny, objawy i leczenie, Medycyna praktyczna, <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/zawal/62035,zawal-serca-atak-serca-przyczyny-objawy-i-leczenie>, data dostępu: 31.07.2024.
63. Kopeć G, Diagnostyka zawału serca, Medycyna praktyczna, <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/zawal/171290,diagnostyka-zawalu-serca>, data dostępu: 31.07.2024.
64. Terlecki M, Czy fibraty zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych? Medycyna Praktyczna. 2011, <https://www.mp.pl/artykuly/57178,czy-fibraty-zmniejszaja-ryzyko-powaznych-zdarzen-sercowo-naczyniowych>, data dostępu: 31.07.2024.
65. Kubicka-Mącznik A, Wtórna prewencja kardiologiczna u pacjentów po przebytych zawałach serca, Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (5): 363-366, https://journals.viamedica.pl/choroby_serca_i_naczyn/article/download/47625/37314, data dostępu: 31.07.2024.
66. Higgins J, Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4, 2023, <https://training.cochrane.org/handbook/current>, data dostępu: 31.07.2024.
67. Tyrka A, Statyny, Medycyna praktyczna dla pacjentów, 2023, <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/leczenie/62423,statyny>, data dostępu: 06.08.2024.
68. BIP AOTMiT, Zlecenia MZ 2019, 230/2019 ZLC, Repatha, evolocumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg, 1 wstrzykiwacz, kod EAN: 05909991224363, w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze

- złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, Nr analizy weryfikacyjnej: OT.4331.57.2019, Tytuł analizy weryfikacyjnej: Wniosek o objęcie refundacją leku Repatha (ewolokumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego w prewencji wtórnej”, <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6359-239-2019-zlc?highlight=WylyZXbhdGhhll0=>, data dostępu: 06.08.2024.
69. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, *Circulation*. 2019;139:e1082–e1143.
70. Mach F, 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* 2020; 41(1): 111–188.
71. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019), *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2020.
72. Charakterystyka produktu leczniczego Praluent (substancja czynna: alirokumab), https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150923132812/anx_132812_pl.pdf, data dostępu: 07.08.2024.
73. Charakterystyka produktu leczniczego Leqvio (substancja czynna: inkisiran), https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209149856/anx_149856_pl.pdf, data dostępu: 07.08.2024.
74. Charakterystyka produktu leczniczego Esetin (substancja czynna: ezetylib), <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/37557/characteristic>, data dostępu: 08.08.2024.
75. NICE, 2023, Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE guideline Published: 14 December 2023, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238>, data dostępu: 08.08.2024.
76. Banach M, Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel, *Arch Med Sci*. 2015, 11(1):1-23, <https://www.archivesofmedicalscience.com/Position-paper-Statin-intolerance-an-attempt-at-a-unified-definition-Position-paper,130943,0,2.html>, data dostępu: 08.08.2024
77. Katamesh BE, Overcoming patient reluctance to statin intolerance, *Kardiologia Polska*. 2024, 82(5):485-491, https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/100526, data dostępu: 08.08.2024.
78. Cheeley MK, NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient, *J Clin Lipidol* 2022, 16(4):361-375, [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933-2874\(22\)00167-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933-2874(22)00167-2), data dostępu: 08.08.2024.
80. EMA, Leqvio (inkisiran), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqvio>, data dostępu: 08.08.2024.
81. Biuletyn bezpieczeństwa produktów leczniczych nr 3/2019, https://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Almanach_vol14_3_biuletyn%203-19.pdf, data dostępu: 08.08.2024.
82. Mensah GA, Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022, *JACC*. 2023 Dec, 82 (25) 2350–2473, <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2023.11.007>, data dostępu: 08.08.2024.
83. Narodowy Program Chorób układu krążenia na lata 2022-2032, 2022, <https://www.termedia.pl/f/f0b3f77a02e4ff5a965039d82d88fae.pdf>, data dostępu: 08.08.2024.
84. Visseren FLJ et al. 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). *Zeszyty edukacyjne Kardiologia Polska* 5/2021.
85. Chadwick Jayaraj J. Davatyan K. Subramanian S.S. Priya J. Epidemiology of Myocardial Infarction. Published: November 5th 2018
86. World Health Organization. Prevention of Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke Study The PREMISE programme: country projects https://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/secondary_prevention/country/en/index1.html.

87. Olinic D., Spinu M., Olinic M. et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper, 2018 Aug;37(4):327-334.
88. Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023 Apr 22;23(1):206.
89. Narodowy Fundusz Zdrowia. Śmiertelność zawału serca i ostrych zespołów wieńcowych. 2024. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/zawal-smiertelnosc>.
90. <https://www.pzh.gov.pl/raport-wystepowanie-leczenie-i-prewencja-wtorna-zawalow-serca-w-polsce/>
91. Skowrońska A, First-year follow-up costs of myocardial infarction management in Poland from the payer's perspective, Pol Heart J 2024;82(2):183-191.
92. Plakht Y, Healthcare-service utilization and direct costs throughout ten years following acute myocardial infarction: Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI II) project, Curr Med Res Opin. 2019; 35(7): 1257 – 1263.