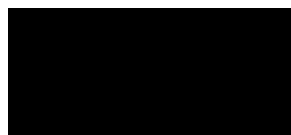




**APIXABAN ADAMED® (APIKSABAN) W ZAPOBIEGANIU
UDAROWI MÓZGU I ZATOROWOŚCI SYSTEMOWEJ U
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NIEZASTAWKOWYM
MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW Z CO NAJMNIEJ
JEDNYM CZYNNIKIEM RYZYKA, TAKIM JAK PRZEBYTY
UDAR MÓZGU LUB PRZEMIJAJĄCY NAPAD
NIEDOKRWIENNY, WIEK ≥ 75 LAT, NADCIŚNIENIE
TĘTNICZE, CUKRZYCA LUB OBJAWOWA
NIEWYDOLNOŚĆ SERCA (KLASA WG NYHA $\geq$ II)**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU	7
STRESZCZENIE	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	14
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW/POWIKŁAŃ MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW.....	17
2.3. ROZPOZNANIE, OBJAWY I PRZEBIEG MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW	20
2.4. DIAGNOSTYKA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW I OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU	22
2.5. EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW	23
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	30
2.7. METODY TERAPEUTYCZNE STOSOWANE W PREWENCJI UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW	35
2.8. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	44
2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW NIEZWIĄZANYM Z WADĄ ZASTAWKOWĄ, Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU/ ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ.....	53
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	55
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	59
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	60
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	63
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W PROFILAKTYCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW NIEZWIĄZANYM Z WADĄ ZASTAWKOWĄ Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA	64
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	64
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	69
7. BIBLIOGRAFIA	72
8. SPIS TABEL.....	78
9. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	78
9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO APIXABAN ADAMED®	78
9.2. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORÓW.....	88
9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTTCZNYMI AOTMIT	102

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
4S-AF	ang. <i>Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity</i> ; Schemat obejmujący ryzyko udaru mózgu, nasilenie objawów, stopień obciążenia migotaniem przedsionków i zaawansowanie podłoża
ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i> ; Amerykańskie kolegium kardiologiczne
AF	ang. <i>Atrial fibrillation</i> ; Migotanie przedsionków
AFL	ang. <i>Atrial flutter</i> ; Trzepotanie przedsionków
AHA	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
AHRE	ang. <i>Atrial high-rate episode</i> ; Epizod szybkich rytmów przedsionkowych
ALMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Grupa do spraw strategii leków w Walii
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARISTOTLE	ang. <i>Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation</i> ; Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną apiksabanu z warfaryną
AST	Aminotransferaza asparaginowa
AT	ang. <i>Atrial tachycardia</i> ; Częstoskurcz przedsionkowy
AV	ang. <i>Atrio-ventricular</i> ; Przedsionkowo-komorowe
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet płatnika
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCS	ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo sercowo-naczyniowe
CHA₂DS₂-VASc/ CHADS₂	Skale służące do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CIED	ang. <i>Cardiac implantable electronic device</i> ; Elektroniczne wszczepialne urządzenie kardiologiczne
CrCl	ang. <i>Creatinine clearance</i> ; Klirens kreatyniny
DALY	ang. <i>Disability adjusted life-years</i> ; Lata życia skorygowane niepełnością
DOAC	ang. <i>Direct oral anticoagulant inhibitors</i> ; Bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia
EACTS	ang. <i>European Association of Cardio-Thoracic Surgery</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Kardio-Torakochirurgii
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
eGFR	ang. <i>Estimated glomerular filtration rate</i> ; Szacowane przesączanie kłębuszkowe
EHRA	ang. <i>European Heart Rhythm Association</i>
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ENGAGE AF-TIMI 48	ang. <i>Effective aNticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48</i> ; Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną edoksabanu z warfaryną
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL Five Dimensions Questionnaire</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D
EQ-VAS	ang. <i>EuroQoL visual analogue scale</i> ; Wizualna skala analogowa
ESC	Ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GBD	ang. <i>Global Burden of Disease</i> ; Globalne obciążenie chorobami
GGN	Górna granica normy
GHDx	ang. <i>Global Health Data Exchange</i> ; Globalna wymiana danych dotyczących zdrowia
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS-BLED	Skala do oceny ryzyka krwawienia u pacjentów z migotaniem przedsionków
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IHME	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
INR	ang. <i>International normalized ratio</i> ; Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
INTERSTROKE	Badanie mające na celu zidentyfikowanie czynników ryzyka udaru mózgu
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
LVEF	ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> ; Frakcja wyrzutowa lewej komory
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; System służby zdrowia w Wielkiej Brytanii
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NOAC	ang. <i>non-vitamin K antagonist oral anticoagulant</i> ; doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K
NOMED-AF	Przekrojowe badanie mające na celu ocenę występowania migotania przedsionków w polskiej populacji pacjentów powyżej 65. r. ż.
NVAF	ang. <i>Non-valvular atrial fibrillation</i> ; Nie zastawkowe migotanie przedsionków
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> ;

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OAC	ang. <i>Oral anticoagulant</i> ; Doustny lek przeciwkrzepliwy / doustne leczenie przeciwkrzepliwe
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>Population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RCT	ang. <i>Randomised Clinical Trial</i> ; Randomizowane badania kliniczne
RE-LY	ang. <i>Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy</i> ; Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną eteksyłanu dabigatranu z warfaryną
ROCKET AF	ang. <i>Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation</i> ; Badanie RCT w którym porównywano efektywność kliniczną rywaroksabanu z warfaryną
SD	ang. <i>Standard deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TIA	ang. <i>Transient ischaemic attack</i> ; Napad przemijającego niedokrwienia mózgu
TTR	ang. <i>Time in therapeutic range</i> ; Czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym
UI	ang. <i>Uncertainty intervals</i> ; Przedział niepewności
VKA	ang. <i>Vitamin K antagonist</i> ; antagonista witaminy K
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
YLL	ang. <i>Years of life lost</i> ; Utracone lata życia
ZP	Zatorowość płucna
ZŻG	Zakrzepica żył głębokich

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 24 PAŹDZIERNIKA 2023 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w rozumieniu art. 2 pkt 21 ustawy, lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation, NVAf*) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack, TIA*), wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg *New York Heart Association* [NYHA] $\geq$ II).

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane), w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej, w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [5],

(C) komparatory (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu), które obejmują stosowanie: eteksylanu dabigatranu lub rywaroksabanu,

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena wystąpienia udaru mózgu;
 - ocena wystąpienia zatorowości obwodowej;
 - ocena wystąpienia zgonu (zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych jak również z jakichkolwiek przyczyn);
 - ocena wystąpienia zawału mięśnia sercowego;
 - ocena konsekwencji udaru mózgu;
- ocena jakości życia:
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
 - wystąpienia poważnych/ istotnych klinicznie krwawień;
 - wystąpienia innych niż poważne/ istotne klinicznie krwawienia;
 - wystąpienia krwawień z podziałem na miejsce wystąpienia;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - przerwania terapii z powodu zdarzeń/działania niepożądanych;
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu.

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Problem zdrowotny

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation; AF*) cechuje szybka (350 - 700/min) i nieskoordynowana aktywacja przedsionków, która prowadzi do utraty hemodynamicznej siły ich skurczu, z towarzyszącym niemiernym rytmem komór [8]. Migotanie przedsionków może występować w postaci klinicznej i subklinicznej, a postać kliniczna może występować zarówno w formie objawowej jak i bezobjawowej [6], [8]. **Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze trwałe zaburzenie rytmu serca, wiążące się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu i zatorowości obwodowej** [61].

W związku z brakiem skoordynowanego skurczu przedsionków, w niektórych miejscach (szczególnie w uszku lewego przedsionka) może dochodzić do zastojów krwi. W efekcie prowadzi to do zwiększonego prawdopodobieństwa zakrzepu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, mogących manifestować się jako: udar, przemijające niedokrwienie mózgu, przejściowe zaburzenia widzenia, niedokrwienie rdzenia kręgowego, jelit lub innych narządów [6], [9]. Nawet krótkie, bezobjawowe napady AF zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i zgonu [62].

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane dotyczące migotania przedsionków mogą być niedoszacowane, z uwagi na napadowy i bezobjawowy charakter u wielu pacjentów. W populacji ogólnej częstość występowania migotania przedsionków szacuje się na 2-4% [9]. Częstość występowania AF wzrasta wraz z wiekiem, szacuje się, że około 70% chorych jest w wieku 65-85 lat [11]. Z uwagi na starzenie się społeczeństw, coraz większą wykrywalność AF i zwiększającą się częstość chorób często współtowarzyszących AF uważa się, że migotanie przedsionków może stać się epidemią przyszłości, dotykając 14 mln osób w samej Europie w roku 2060 [35], [36]. W roku 2019 na świecie raportowano 194 000 zgonów wśród kobiet i 122 000 zgonów wśród mężczyzn z powodu migotania i trzepotania przedsionków [50].

Polskie dane epidemiologiczne oparte o wyniki przekrojowego badania NOMED-AF, mającego na celu ocenę występowania migotania przedsionków u osób w wieku powyżej 65 lat wykazały, że w tej grupie wiekowej częstość występowania AF szacowana jest na 19,2% (23,3% u mężczyzn i 16,6% u kobiet). Częstość występowania wzrastała wraz z wiekiem - od 13,4% w grupie wiekowej 65-74 lat, przez 24,2% w grupie wiekowej 75-84 lat, do ponad 30% w grupie wiekowej powyżej 85 lat. Średnia ocena w skali CHA₂DS₂-VASc (skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków) wynosiła ponad 4,5, z czego można wnioskować, że zdecydowana większość pacjentów klasyfikowała się do leczenia antykoagulacyjnego [28]. W innym polskim badaniu częstość niezastawkowego AF oszacowano na 95% wśród chorych z migotaniem przedsionków, a terapia przeciwkrzepliwa została przepisana wobec 70% chorych. W Polsce, w roku 2019 zapadalność na udar niedokrwienności, będący głównym powikłaniem migotania przedsionków wynosiła 145,9 na 100 000 mieszkańców [41].

Uwzględniając powyższe dane można oszacować częstość występowania AF na 2-4% w populacji ogólnej i nawet 30% w grupie wiekowej powyżej 85 lat. Pacjenci z zastawkowym migotaniem przedsionków stanowią tylko około 5% AF, a większość chorych z niezastawkowym migotaniem klasyfikuje się do doustnej terapii antykoagulantem, w celu prewencji udaru i zatorowości obwodowej.

Dane z polskiego, prospektywnego, wieloośrodkowego rejestru migotania przedsionków POL-AF [82] wskazują, że spośród 3 999 pacjentów, 1 731 (43,3%) stanowiły osoby w wieku ≥ 75 lat z NVAf. W podgrupie tej, 1563 (90,3%) pacjentów otrzymywało doustne leki przeciwzakrzepowe, w tym:

- 257 (16,4%) stosowało VKA;
- 1 306 (83,6%) stosowało NOAC, w tym: apiksaban – 521 (39,9%), rywaroksaban – 479 (36,7%) i dabigatran – 306 (23,4%) [82].

Migotanie przedsionków zwiększa pięciokrotnie zagrożenie udarem w przypadku braku właściwego leczenia przeciwzakrzepowego. Śmiertelność wśród chorych z migotaniem przedsionków jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej, głównie z powodu podwyższonego ryzyka udaru mózgu (względne ryzyko wynosi 1,9-3,1 w przypadku mężczyzn i 1,5-3,2 w przypadku kobiet). Arytmia jest przyczyną 15-18% udarów w populacji ogólnej i 30% udarów u osób po 65. roku życia. Urazy sercowo-zatorowe związane z migotaniem przedsionków są zwykle ciężkie i nawracające. W wielu przypadkach kończą się zgonem lub trwałą niepełnosprawnością [11].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Obciążenie leczeniem pacjentów z migotaniem przedsionków jest w dużej mierze nieznane, jednak wykazano, że stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*; NOAC) i strategia kontroli rytmu serca zmniejszały ryzyko dużego obciążenia leczeniem pacjentów z AF o ponad 50% [67].

Metody leczenia

Wnioskowana interwencja i komparatory stosowane są u pacjentów z migotaniem przedsionków w celu prewencji udaru i zatorowości obwodowej. U pacjentów z klinicznym migotaniem przedsionków i zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się doustne leczenie przeciwkrzepliwie w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu i epizodom zakrzepowo-zatorowym [6], [81]. W ramach doustnej terapii antykoagulantem zalecane są leki z dwóch grup: antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*; VKA) - m. in. warfaryna i doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), do których należą: eteksylan dabigatranu, apiksaban, rywaroksaban i edoksaban [6]. We wszystkich najnowszych zidentyfikowanych rekomendacjach klinicznych preferowane jest stosowanie NOAC nad warfaryną, m. in. z uwagi na konieczność regularnego monitorowania terapii oraz wąskiego okna terapeutycznego leków z grupy VKA [6], [77], [78], [79], [80], [81], [86], [87].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującego od 1 października 2025 r. [4], aktualnie we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków) refundowane są: eteksylan dabigatranu oraz rywaroksaban.

Interwencja wnioskowana

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane). Substancja czynna, apiksaban, jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym doustnym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu [5].

Efektywność apiksabanu we wnioskowanym wskazaniu

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną, w populacji dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru w populacji ogólnej oceniono między innymi w kluczowym randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie ARISTOTLE [5], [17]. W badaniu wykazano, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z warfaryną wiąże się z:

- istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia głównego punktu końcowego, tj. udaru (krwotocznego lub niedokrwinnego) i zatorowości systemowej;
- redukcją częstości występowania udaru i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40);
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, tj. dużego krwawienia i zgonu z dowolnej przyczyny; w przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze [5], [17].

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu zostało dobrze poznane w toku licznych (N=7) badań klinicznych III u ponad 21 000 pacjentów, z różnymi wskazaniami. Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak [5].

Wyniki przeglądu systematycznego [85] z meta-analizą badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych wskazują, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z:

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- rywaroksabanem wiąże się z:
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań randomizowanych (RCT);
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych (dużych) krwawień w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
- dabigatranem (eteksylanem dabigatranu) wiąże się z:
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT jak również w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT jak również w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych (dużych) krwawień w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych.

Zatem zastosowanie apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru jest co najmniej tak samo skuteczne jak zastosowanie innych leków z grupy NOAC (rywaroksabanu czy dabigatranu) w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu lub zatorowości obwodowej. Apiksaban w istotny statystycznie sposób zmniejszał ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zatorowości obwodowej lub zgonu a także dużych krwawień w porównaniu z warfaryną. Profil bezpieczeństwa apiksabanu został bardzo dobrze przebadany w licznych badaniach RCT i różnych wskazaniach, w toku wieloletnich badań klinicznych na dużych grupach pacjentów. Wysoka skuteczność leku i jego korzystny profil bezpieczeństwa (korzystniejszy w zakresie ryzyka dużych krwawień względem dabigatranu i rywaroksabanu) wskazuje na potrzebę jego refundacji w Polsce, jako kolejnego leku z grupy NOAC.

Komparatory dla apiksabanu

Uwzględniając polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, charakterystykę populacji docelowej, za odpowiednie komparatory do porównania z produktem leczniczym Apixaban Adamed® (apiksaban, tabletki powlekane), stosowanym w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca, wybrano:

- rywaroksaban;
- dabigatran (eteksylan dabigatranu).

Rekomendacje finansowe Agencji HTA w Polsce i na świecie dla apiksabanu

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko a Prezes Agencji pozytywną rekomendację odnośnie refundacji apiksabanu (2,5 mg i 5 mg) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na odpowiednią liczbę punktów w skali CHADS₂, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia [91], [92], [94]. Co istotne, apiksaban (podobnie jak rywaroksaban oraz eteksylan dabigatranu) znalazł się na wykazie z dnia 10 czerwca 2024 r. opracowanym

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



przez AOTMiT, dotyczącym leków we wskazaniach kardiologicznych, wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w stosunku do których wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w danych wskazaniach oraz upłynęła wyłączność rynkowa [112]. Wskazanie dla ww. leków dotyczyło profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

Obecnie (listopad 2025) pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania apiksabanu we wnioskowanym wskazaniu wydane zostały przez: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [100], *Haute Autorité de Santé* (HAS) [101]-[104], *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G BA) [105], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [106], *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [108], *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) [109], *Scottish Medicines Consortium* (SMC) [110]. Agencja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) nie przeprowadziła oceny apiksabanu w analizowanym wskazaniu z uwagi na wydaną ocenę NICE.

Podsumowanie

Z uwagi na wzrastającą częstość występowania migotania przedsionków w populacji, wynikającą m. in. ze starzenia się społeczeństw i większej wykrywalności AF, będzie wzrastać konieczność profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej w coraz większej grupie chorych. Populacja ta będzie obejmowała osoby w podeszłym wieku i z chorobami współistniejącymi, dla których istotna będzie nie tylko efektywność terapii, ale również komfort jej stosowania. Apiksaban należy do najnowszej grupy antykoagulantów doustnych stosowanych w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z AF i charakteryzuje się wysoką skutecznością oraz dobrym i znanym profilem bezpieczeństwa, przebadanym w bardzo dużej populacji chorych.

Uwzględniając skuteczność apiksabanu i jego korzystny profil bezpieczeństwa (korzystniejszy w zakresie ryzyka dużych krwawień od dabigatranu i rywaroksabanu), istnieje potrzeba jego refundacji w Polsce, jako kolejnego leku z grupy NOAC. Dostępność wielu opcji terapeutycznych w rozpatrywanym wskazaniu umożliwi indywidualny dobór terapii dla pacjenta. Ponadto refundacja wielu substancji czynnych z grupy NOAC może umożliwić/ułatwić lekarzowi zmianę leku bez obciążenia finansowego pacjenta, w przypadku wystąpienia nietolerancji/działań niepożądanych.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do apiksabanu (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA), wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca (klasa wg *New York Heart Association* [NYHA] $\geq$ II).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) w ramach Listy A wykazu leków refundowanych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Apixaban Adamed®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Apixaban Adamed®, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) z punktu widzenia farmakologicznego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania apiksabanu w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Oceniana interwencja wnioskowana tj. apiksaban (produkt leczniczy Apixaban Adamed®) zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest przeznaczona do:

- zapobiegania epizodom żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego;
- zapobiegania udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II);
- leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP u dorosłych [5].

Wnioskowane wskazanie dla apiksabanu dotyczy stosowania w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II)).

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*; AF) definiowane jest jako tachyarytmia nadkomorowa z nieskoordynowaną aktywacją elektryczną przedsionków i w konsekwencji nieskutecznym skurczem przedsionków. W charakterystyce elektrokardiograficznej migotanie przedsionków obejmuje:

- nieregularne odstępy R-R (gdy przewodzenie przedsionkowo-komorowe nie jest upośledzone);
- brak wyraźnych powtarzających się załamków P;
- nieregularne pobudzenia przedsionków [6].

Migotanie przedsionków cechuje szybka (350 - 700/min) i nieskoordynowana aktywacja przedsionków, która prowadzi do utraty siły hemodynamicznej ich skurczu, z towarzyszącym niemiernym rytmem komór [8]. Częstotliwość akcji komór wynosi między 90 a 120 uderzeń na minutę, ale występują też wartości skrajne (od 40 do 160/min) [11].

Obecnie wyróżnia się kliniczne i subkliniczne migotanie przedsionków:

- kliniczne - objawowe lub bezobjawowe migotanie przedsionków, które udokumentowano za pomocą EKG (elektrokardiogramu) z powierzchni ciała;

- u osób bez objawów związanych z migotaniem przedsionków i u których kliniczne migotanie przedsionków nie zostało wcześniej wykryte (nie udokumentowano go za pomocą EKG z powierzchni ciała) definiuje się:
 - AHRE - (ang. *atrial high-rate episode*; epizod szybkich rytmów przedsionkowych) zdarzenia spełniające zaprogramowane lub określone kryteria AHRE, wykrywane przez elektroniczne wszczepialne urządzenie sercowe (CIED - ang. *cardiac implantable electronic device*) z elektrodą przedsionkową umożliwiającą automatyczne ciągłe monitorowanie rytmu przedsionków i przechowywanie zapisów. Ponieważ niektóre AHRE mogą być artefaktami elektrycznymi lub zdarzeniami fałszywie dodatnimi, AHRE zarejestrowane przez CIED wymagają oceny wizualnej;
 - subkliniczne migotanie przedsionków, obejmujące AHRE potwierdzone jako epizody migotania przedsionków, trzepotania przedsionków (ang. *atrial flutter*; AFL) lub częstoskurczu przedsionkowego (ang. *atrial tachycardia*; AT) bądź epizody migotania przedsionków wykryte za pomocą wszczepialnych rejestratorów arytmii lub urządzeń monitorujących rytm serca do noszenia na ciele, a także potwierdzone poprzez ocenę wizualną elektrogramów wewnątrzsercowych lub rytmu zarejestrowanego za pomocą EKG [6], [8].

Rozpoznanie klinicznego migotania przedsionków opiera się na standardowym 12-odprowadzeniowym zapisie EKG lub zapisie EKG z pojedynczego odprowadzenia o czasie trwania ≥ 30 s [6].

Pomimo że terminy AHRE i subkliniczne migotanie przedsionków nie są identyczne, często stosowane są zamiennie [6].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje migotanie przedsionków pod kodem ICD-10 I48 [7].

Tabela 1. Klasyfikacja migotania przedsionków wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [7].

Kod	Opis
I48	Migotanie i trzepotanie przedsionków

Obecnie stosowana klasyfikacja rozróżnia pięć postaci migotania przedsionków:

- rozpoznane po raz pierwszy - nierozpoznane wcześniej, niezależnie od czasu trwania arytmii oraz występowania i nasilenia objawów związanych z migotaniem przedsionków (może być przykładowo jedynym w życiu napadem lub kolejnym nawrotem napadowego migotania przedsionków);
- napadowe - trwające do 7 dni, ustępujące samoistnie lub w wyniku interwencji (zwykle ustępuje samoistnie w przeciągu 24 godzin);
- przetrwałe - trwające nieprzerwanie przez ponad 7 dni, z uwzględnieniem epizodów przerwanych kardiowersją (farmakologiczną lub elektryczną) po 7 dniach lub więcej (nie ustępuje samoistnie);

- przetrwałe długo trwające - trwające nieprzerwanie przez ponad 1 rok, gdy podjęto decyzję o wyborze strategii kontroli rytmu serca;
- utrwalone - zaakceptowane przez pacjenta i lekarza, w przypadku którego nie podejmuje się dalszych prób przywrócenia lub utrzymania rytmu zatokowego (należy podkreślić, że określenie to oznacza podejście terapeutyczne, a nie patofizjologiczną cechę migotania przedsionków - z tego powodu w kontekście strategii kontroli rytmu serca powinno stosować się termin przetrwałe długotrwałe) [6], [8].

W przypadku pacjentów, u których występują zarówno epizody napadowego jak i przetrwałego migotania przedsionków, rozpoznanie zależy od najczęściej występującej postaci AF [6], [8].

W terminologii migotania przedsionków funkcjonują też określenia, które nie powinny być obecnie stosowane lub ich stosowanie jest różnie definiowane:

- izolowane migotanie przedsionków - obecnie uważa się, że migotanie przedsionków zawsze ma jakąś przyczynę, stąd nie jest izolowanym schorzeniem;
- zastawkowe i niezastawkowe migotanie przedsionków - termin powszechnie stosowany w zarejestrowanych wskazaniach niektórych leków podawanych w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków, jednak niezalecany przez ekspertów. Zamiast tego stosowany jest podział na chorych z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej lub mechaniczną protezą zastawki serca oraz na innych pacjentów z migotaniem przedsionków;
- przewlekłe migotanie przedsionków - brak spójnej definicji [6], [9].

Migotanie przedsionków stanowi najczęstsze trwałe zaburzenie rytmu serca, wiążące się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwienności mózgu i zatorowości obwodowej [61]. Wykazano, że nawet krótkie, bezobjawowe napady AF zwiększają ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych i zgonu [62]. Szacuje się, że od 20 do 30% wszystkich udarów niedokrwienności mózgu oraz 10% udarów kryptogennych jest związanych z migotaniem przedsionków. Przyczyną jest zatorowość sercowopochodna lub współistniejąca miażdżyca naczyń. U chorych z migotaniem przedsionków raportowane jest również od 1,5 do 3,5-krotne zwiększenie ryzyka zgonu spowodowanego niewydolnością serca, chorobami współistniejącymi i udarem mózgu [6].

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW/POWIKŁAŃ MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Mechanizm inicjowania migotania przedsionków i utrzymywania się tego schorzenia stanowi złożoną interakcję pomiędzy nieprawidłowymi pobudzeniami, odpowiedzialnymi za powstawanie arytmii i anatomicznym podłożem w przedsionkach (tzw. substratem). Te dwa sprzężone ze sobą czynniki powodują w sprzyjających warunkach podtrzymanie występowania wielu niezależnych fal krążenia nawrotnego, które prowadzą do powstawania krążącego pobudzenia. Pobudzenia szerzące się z szybkością 310-600/min. powodują częściowe i nierównomierne skurcze poszczególnych włókien mięśnia przedsionków. Zamiast regularnych cykli skurczu i rozkurczu przedsionków wpadają one w „drżenie”. Dalsze podtrzymywanie migotania przedsionków jest wywołane krótkim okresem refrakcji i brakiem jego adaptacji do zmian częstości akcji serca [11].

Przyczyny występowania migotania przedsionków można podzielić ogólnie na przyczyny:

- związane z sercem - nadciśnienie tętnicze, nabyte wady zastawkowe, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, wady wrodzone serca, zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, przebyte operacje serca, dysfunkcja węzła zatokowego (zespół tachykardia-bradykardia), zespół preeksytacji, choroby układowe z zajęciem serca - sarkoidoza, amyloidozą, hemochromatoza, nowotwory serca – zarówno pierwotne i przerzutowe. Migotanie przedsionków bardzo często towarzyszy niewydolności serca, niezależnie od jej przyczyny;
- niezwiązane z sercem - nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, ostre zakażenie, znieczulenie ogólne, choroby płuc, guz chromochłonny, otyłość, cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekła choroba nerek, nadmierna aktywność fizyczna (związana głównie z uprawianiem dyscyplin wytrzymałościowych), substancje o różnym działaniu (alkohol, tlenek węgla, kofeina, niektóre leki) [8].

U chorych z przetrwałym i utrwalonym migotaniem przedsionków choroba organiczna stwierdzana jest u ponad 90% chorych. Natomiast w przypadku napadowego migotania przedsionków u około 50% chorych nie jest rozpoznawana choroba strukturalna serca, a arytmia ma charakter ogniskowy i jest wywoływana przez pobudzenia powstające w żyłach płucnych, rzadziej w żyłę główną górną, żyłę Marshalla lub zatoce wieńcowej [8].

Wystąpienie migotania przedsionków jest zależne m. in. od wieku i pochodzenia etnicznego. Według szacunkowych danych wynosi ono około 1 na 4 osoby w ciągu całego życia [63], [64] oraz około 1 na 3 osoby w przypadku osób pochodzenia kaukaskiego w wieku 55 lat [65], [66]. Szacuje się, że względne ryzyko rozwoju migotania przedsionków zwiększa się o 13% na każde 5 lat życia [10]. Na ryzyko wystąpienia migotania przedsionków ma wpływ także płeć (w każdym wieku ryzyko rozwoju arytmii jest

1,5 raza większe u mężczyzn niż kobiet) oraz czynniki genetyczne i kliniczne, które zebrano w poniższej tabeli [6], [11].

Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków [6].

Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków	
Czynniki demograficzne	Starszy wiek, płeć męska, rasa kaukaska, niższy status socjoekonomiczny
Zachowania zdrowotne	Używanie tytoniu, picie alkoholu, brak lub nadmierna aktywność fizyczna, nadmiar kofeiny
Czynniki zdrowotne i inne czynniki ryzyka	Nadciśnienie tętnicze, podwyższone skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi, wzrost stężenia cholesterolu całkowitego, wzrost stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości, stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości, triglicerydy, cukrzyca, stan przedcukrzycowy, zaburzenie funkcji nerek lub przewlekła choroba nerek, otyłość, wskaźnik masy ciała, wyższy wzrost, masa ciała, bezdech w czasie snu, przewlekła obturacyjna choroba płuc
Stany/choroby sercowo-naczyniowe	Niewydolność serca, choroby zastawkowe, choroba wieńcowa, wrodzone wady serca
Subkliniczna miażdżycza	Zwapnienia tętnic wieńcowych, grubość kompleksu błony wewnętrznej i środkowej oraz blaszki miażdżycowe w tętnicach szyjnych
Zaburzenia rytmu serca	Wydłużenie odstępu PQ, choroba węzła zatokowego, zespół Wolffa, Parkinsona i White'a
Czynniki genetyczne	Migotanie przedsionków w wywiadzie rodzinnym, <i>loci</i> podatności na migotanie przedsionków zidentyfikowane za pomocą badania asocjacyjnego całego genomu, zespół krótkiego odstępu QT
Stan zapalny	Białko C-reaktywne, fibrynogen, zaburzenia funkcji tarczycy (obniżenie hormonu tyreotropowego), schorzenia autoimmunologiczne, inne biomarkery
Inne	Zanieczyszczenie powietrza, posocznica, czynniki psychologiczne

Kombinacja powyższych czynników, które mogą mieć charakter wyzwalający lub podtrzymujący, prowadzi do wystąpienia migotania przedsionków. Do zmian, które obserwowane są w przedsionkach w analizowanym schorzeniu należą: zwłóknienie, zmniejszona kurczliwość, nacieki tłuszczowe, stan zapalny, przebudowa naczyń, niedokrwienie, dysfunkcja kanałów jonowych i zaburzenia równowagi wapniowej. Zmniejszona kurczliwość redukuje miejscowe śródbłonkowe naprężenie ścinające, nasilając ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu, a zapalenie wywołane niedokrwieniem zwiększa ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych lub sprzyja złuszczeniu komórek śródbłonka, powodując ekspozycję czynnika tkankowego na przepływającą krew. Powyższe zmiany prowadzą do zwiększenia częstości występowania pobudzeń ektopowych i zaburzeń przewodzenia, i przez to do rozwoju lub podtrzymania epizodów migotania przedsionków i nasilają stan nadkrzepliwości związany z migotaniem przedsionków [6].

Niezastawkowe migotanie przedsionków jest uważane za najczęstszą postać arytmii, spowodowaną przerostem mięśnia sercowego, rozstrzenią lub niedokrwieniem serca. Do jednej z najczęstszych przyczyn niezastawkowego migotania przedsionków zaliczana jest choroba niedokrwienna serca, a w przebiegu świeżego zawału serca migotanie przedsionków rozpoznawane jest u około 6-10%

chorych (do 20% w pierwszych 3 dniach). Wysokie ryzyko wystąpienia migotania przedsionków związane jest również z zabiegami chirurgicznymi, głównie zabiegami kardiochirurgicznymi [11].

Nadciśnienie tętnicze, szczególnie z towarzyszącym przerostem lewej komory, stanowi przyczynę od 20% do 40% napadów migotania przedsionków. Nadciśnienie tętnicze wraz z cukrzycą, przerostem lewej komory oraz niespecyficznymi zaburzeniami repolaryzacji w EKG stanowią najistotniejszy czynnik ryzyka migotania przedsionków w populacji bez innych objawów chorób sercowych [11].

Podłoże migotania przedsionków odnosi się do powiększenia i zwłóknienia lewego przedsionka z następującą dysfunkcją lewego przedsionka i opóźnieniem przewodzenia elektromechanicznego. W związku z brakiem skoordynowanego skurczu przedsionków, w niektórych miejscach (szczególnie w uszku lewego przedsionka) może dochodzić do zastoju krwi. W efekcie prowadzi to do zwiększonego prawdopodobieństwa zakrzepu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, mogących manifestować się jako: udar, przemijające niedokrwienie mózgu, przejściowe zaburzenia widzenia, niedokrwienie rdzenia kręgowego, jelit lub innych narządów. Mogą również występować nagłe objawy ubytków neurologicznych, ustępujące zwykle w okresie pierwszej doby. Do postulowanych czynników prognostycznych wystąpienia udaru mózgu w obrazowaniu (np. echokardiografia przezprzełykowa) należą m. in.: powiększenie lewego przedsionka, samoistne kontrastowanie krwi w lewym przedsionku, zmniejszone odkształcanie lewego przedsionka, obecność skrzepliny w uszku lewego przedsionka, mała szczytowa prędkość w uszku lewego przedsionka (<20 cm/s) [6], [11].

Do oceny ryzyka udaru u pacjentów z migotaniem przedsionków stosowana jest skala $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, pozwalająca na identyfikację chorych, u których zalecane jest wprowadzenie leczenia przeciwrzepliwego w celu prewencji udaru. Maksymalny wynik w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ może wynosić 9 punktów. Płeć traktowana jest bardziej jako modyfikator, a nie sam czynnik ryzyka [6].

Tabela 3. Skala $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ wykorzystywana do oceny ryzyka udaru niedokrwienności mózgu u chorych z migotaniem przedsionków [9].

Czynnik ryzyka	Punkty
Objawy niewydolności serca lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory lub kardiomiopatia przerostowa	1
Nadciśnienie tętnicze ¹	1
Wiek ≥ 75 lat	2
Cukrzyca ²	1
Przebyty udar mózgu / przejściowy atak niedokrwienności / incydent zakrzepowo-zatorowy	2
Choroba naczyniowa ³	1
Wiek 65–74 lat	1
Płeć żeńska ⁴	1

¹ ciśnienie tętnicze w spoczynku $>140/90$ mm Hg w ≥ 2 pomiarach wykonanych przy różnych okazjach lub stosowane leczenie hipotensyjne; ² glikemia na czczo >125 mg/dl (7 mmol/l) lub stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny; ³ istotna choroba wieńcowa w angiografii, przebyty zawał serca, miażdżycowa choroba tętnic obwodowych, blaszka miażdżycowa w aortalnej; ⁴ zwiększa ryzyko w przypadku obecności ≥ 1 innego czynnika ryzyka.

Na podstawie informacji pochodzących z międzynarodowego badania INTERSTROKE zidentyfikowano 10 modyfikowalnych czynników, odpowiadających za ryzyko wystąpienia udaru w 90% przypadków:

- nadciśnienie tętnicze;
- palenie papierosów;
- otyłość;
- niewłaściwa dieta;
- niewystarczająca aktywność fizyczna;
- hiperlipidemia;
- cukrzyca;
- spożywanie alkoholu;
- choroby serca;
- niewłaściwy stosunek apolipoprotein B do A1 [51].

U chorych po przebyłym udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwiennym występuje większe ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu mózgowo-naczyniowego. W pierwszym roku od udaru ryzyko wystąpienia kolejnego udaru wynosi około 10-12%, a skumulowane 5-letnie ryzyko wynosi 30-40%. Z tego powodu kluczowe jest wczesne rozpoznanie czynnika etiopatogenetycznego udaru i wdrożenie skutecznego schematu profilaktyki wtórnej [38].

2.3. ROZPOZNANIE, OBJAWY I PRZEBIEG MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) z 2020 roku, ogólne zasady postępowania z chorymi z migotaniem przedsionków obejmują zasadę CC - *confirm* (potwierdź), *characterise* (scharakteryzuj) [6].

Rozpoznanie

Potwierdzenie migotania przedsionków u chorego z jego podejrzeniem odbywa się na podstawie stwierdzenia w standardowym, 12-odprowadzeniowym EKG lub w jednokanałowym zapisie trwającym ≥ 30 sekund rytmu serca bez widocznego powtarzającego się załamka P oraz z nieregularnymi odstępami RR (jeśli przewodzenie AV - ang. *atrio-ventricular*; przedsionkowo-komorowe; nie jest upośledzone) [6].

Charakterystyka migotania przedsionków opisywana jest według schematu 4S-AF uwzględniającego:

- ocenę ryzyka udaru mózgu (ang. *Stroke risk*);
- ocenę nasilenia objawów (ang. *Symptom severity*);
- ocenę nasilenia ładunku AF (ang. *Severity of AF burden*);
- ocenę zaawansowania podłoża arytmii (ang. *Substrate severity*) [6].

Tabela 4. Schemat 4S-AF stosowany w charakterystyce migotania przedsionków [6].

Ocena	Opis	Narzędzie oceny
Ocena ryzyka udaru mózgu	Małe ryzyko udaru - tak - nie	skala CHA₂DS₂-VASc
Ocena nasilenia objawów	- brak objawów/łagodne objawy - umiarkowane objawy - ciężkie objawy lub objawy powodujące niepełnosprawność	skala objawów EHRA kwestionariusze oceny jakości życia
Ocena nasilenia ładunku AF	- samoistnie ustępujące - czas trwania AF i liczba epizodów w jednostce czasu	- postać AF (napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe, utrwalone) - całkowity ładunek AF (całkowity czas AF w okresie monitorowania, najdłuższe epizody, liczba epizodów itd.)
Ocena zaawansowania podłoża arytmii	- choroby współistniejące/czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - kardiomiopatia przedsionkowa	- ocena kliniczna (ocena ryzyka incydentu AF, ocena ryzyka progresji AF) - obrazowanie (echokardiografia przezklatkowa, echokardiografia przezpłytkowa, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny serca, biomarkery)

Objawy

U około 50-87% pacjentów w migotaniem przedsionków początkowo nie występują żadne objawy. W objawowym AF najczęściej występują: kołatanie serca, duszność i męczliwość. Dodatkowo mogą również występować: ucisk lub ból w klatce piersiowej, zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia snu, zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego i inne. Więcej objawów raportowane jest przez chorych z napadowym niż utrwalonym AF (80% vs 51%). U chorych z migotaniem przedsionków i niestabilnością hemodynamiczną raportowane są: omdlenia, objawowe niedociśnienie, ostra niewydolność serca, obrzęk płuc, trwające niedokrwienie mięśnia sercowego, wstrząs kardiogeny [6]. Do oceny objawów związanych z migotaniem przedsionków stosowana jest skala nasilenia objawów EHRA (ang. *European Heart Rhythm Association*).

Tabela 5. Klasyfikacja dolegliwości związanych z migotaniem przedsionków wg skali nasilenia objawów EHRA [6].

Klasa	Objawy*	Opis
1	Brak	migotanie przedsionków nie wywołuje żadnych objawów
2a	Łagodne	objawy związane z AF nie wpływają na zwykłą codzienną aktywność
2b	Umiarkowane	objawy związane z migotaniem przedsionków nie wpływają na zwykłą codzienną aktywność, ale powodują niepokój pacjenta
3	Ciężkie	objawy związane z migotaniem przedsionków wpływają na zwykłą codzienną aktywność
4	Powodujące niepełnosprawność	zwykła codzienna aktywność została przerwana

*ocenianych jest sześć objawów: kołatanie serca, zmęczenie, zawroty głowy, duszność, ból w klatce piersiowej i lęk.

Przebieg

Progresja migotania przedsionków może obejmować przejście od napadowego do nienapadowego AF lub wystąpienie postaci klinicznej w przypadku pierwotnie rozpoznanego subklinicznego migotania przedsionków. Takiej progresji towarzyszy często postępująca przebudowa strukturalna przedsionków lub nasilona kardiomiopatia przedsionkowa [6]. W zależności od czasu okresu obserwacji pacjentów, wskaźniki rocznej progresji napadowego migotania przedsionków wynoszą od 1% do 15% i nawet do 36% w przypadku badań z okresem obserwacji wynoszącym ponad 10 lat. Do czynników ryzyka progresji AF należą głównie: wiek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek i przewlekłe choroby płuc, cukrzyca, udar mózgu w historii choroby oraz wielkość lewego przedsionka [6].

Główne powikłania migotania przedsionków obejmują zatorowość obwodową i udar niedokrwienności. Najczęstszą, występującą u około 85-90% chorych postacią udaru mózgu jest właśnie udar niedokrwienności, spowodowany zatorowością sercowopochodną, dysfunkcją mikrokrążenia mózgowego, patologią miażdżycową tętnic zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych i zaburzeniami krzepnięcia [38]. U pacjentów z migotaniem przedsionków może wystąpić zarówno udar objawowy jak i utajony. U pacjentów z AF udar przebiega stosunkowo ciężiej i wywołuje często objawy powodujące niepełnosprawność [6], [11].

Następstwa zdrowotne związane z migotaniem przedsionków oprócz zwiększonego ryzyka udaru mózgu i zgonu, obejmują również dysfunkcję lewej komory serca/niewydolność serca (u 20-30% chorych), osłabienie funkcji poznawczych/demencję naczyniową, depresję (16% chorych), pogorszenie jakości życia u ponad 60% pacjentów oraz roczny wskaźnik hospitalizacji wynoszący od 10 do 40% [6].

2.4. DIAGNOSTYKA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW I OCENA RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi zalecane jest przeprowadzanie badania przesiewowego w kierunku wykrycia migotania przedsionków, u osób w wieku 65 lat lub więcej (przy okazji przeprowadzania innych badań), w oparciu o ocenę tętna lub rejestrację rytmu w ramach badania EKG. Zaleca się również regularną analizę zapisu pamięci stymulatorów serca i wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów pod kątem wykrycia AHRE, u pacjentów z takim urządzeniem. Rekomendowana jest również systematyczna przesiewowa ocena EKG u osób w wieku 75 lat lub więcej lub obciążonych dużym ryzykiem udaru mózgu, w celu wykrycia migotania przedsionków [6], [9].

U osób z migotaniem przedsionków powinna zostać przeprowadzona kompleksowa ocena układu sercowo-naczyniowego, umożliwiającą ukierunkowanie leczenia i obejmująca:

- ocenę objawów związanych z migotaniem przedsionków, typu AF, istnienia chorób współistniejących i oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego (na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc);
- 12-odprowadzeniowe EKG;
- badania laboratoryjne, w tym ocena czynności tarczycy i nerek, stężenie elektrolitów w surowicy i pełną morfologię krwi;
- echokardiografię przekłatkową [6], [9].

Pacjenci z rozpoznaniem migotaniem przedsionków wymagają w większości regularnej kontroli, w celu zapewnienia optymalnego leczenia [6], [9].

W przypadku chorych z AHRE lub subklinicznym migotaniem przedsionków wykrytym za pomocą CIED zalecane jest przeprowadzenie pełnej oceny układu sercowo-naczyniowego na podstawie EKG, oceny klinicznych czynników ryzyka, chorób współistniejących i oceny ryzyka zakrzepowo-zatorowego (na podstawie skali CHA₂DS₂-VASc) oraz obserwacji i monitorowania chorego w celu oceny nasilenia zaburzeń i progresji do klinicznego AF [6], [9].

U chorych z napadem przemijającego niedokrwienia lub udarem niedokrwienności mózgu i bez wcześniej rozpoznanego migotania przedsionków należy rozważyć monitorowanie w kierunku AF przy użyciu krótkookresowego zapisu EKG przez ≥ 24 h, a następnie ciągłego monitorowania EKG przez ≥ 72 h [6], [9].

2.5. EPIDEMIOLOGIA I ROKOWANIE PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW/ POWIKŁAŃ MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW NA ŚWIECIE

Migotanie przedsionków u wielu pacjentów ma charakter napadowy i bywa bezobjawowe, stąd dane dotyczące epidemiologii mogą być niedoszacowane. Częstość występowania migotania przedsionków u dorosłych osób szacowana jest na 2-4%. Należy się jednak spodziewać, że w związku z wydłużeniem życia (starszy wiek stanowi czynnik ryzyka wystąpienia AF) i większą wykrywalnością nierozpoznanych dotychczas przypadków AF, populacja pacjentów z migotaniem przedsionków będzie się zwiększać. Uważa się, że wczesna interwencja i kontrola czynników ryzyka (takich jak np. otyłość, dyslipidemie, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, aktywność fizyczna) mogą wpływać na zmniejszenie częstości występowania AF [9].

Według projektu oceniającego globalne obciążenie chorobami (ang. *Global Burden of Disease*), w roku 2016 liczbę osób na świecie cierpiącą na migotanie przedsionków oszacowano na 46,3 miliona [32]. Ocenia się, że w przeciągu ostatnich 50 lat częstość występowania migotania przedsionków wzrosła 3-krotnie [31].

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych migotanie przedsionków występuje u 3 do 6 mln ludzi, a liczba ta może wzrosnąć nawet do 16 milionów w roku 2050 [33], [34]. W Europie raportowana częstość występowania migotania przedsionków wynosząca około 9 mln w populacji osób powyżej 55. roku życia w roku 2010, wzrosła prawdopodobnie do 14 milionów w roku 2060 [35], [36]. Oszacowano, że do roku 2050 zdiagnozowanych zostanie co najmniej 72 miliony osób z AF w Azji, z czego u około 3 mln wystąpią udary związane z migotaniem przedsionków [37].

Według analiz przeprowadzonych w oparciu o dane z bazy angielskiej *Global Health Data Exchange* (GHDx) prowadzonej przez ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), częstość występowania migotania przedsionków na świecie w roku 2017 oszacowano na 37 574 mln przypadków (prawie 5 000 przypadków na 1 mln mieszkańców), co stanowi wzrost o 17% w porównaniu z rokiem 2007 i o 33% w porównaniu z rokiem 1997. Liczba zgonów na świecie związanych z migotaniem przedsionków wynosiła w 2017 roku 287 000 przypadków, co oznacza wzrost o 48% w porównaniu z rokiem 2007 i 105% z rokiem 1997 [45]. W roku 2019 na świecie raportowano już 194 000 zgonów wśród kobiet i 122 000 zgonów wśród mężczyzn z powodu migotania i trzepotania przedsionków [50].

Według statystyk, spośród osób powyżej 70. roku życia migotanie przedsionków występuje u 1 na 10 osób, a średni wiek chorego z AF to 75 lat. Około 70% chorych jest w wieku 65-85 lat [11]. Uwzględniając dane pochodzące z ogólnokrajowej elektronicznej dokumentacji medycznej w Wielkiej Brytanii, pochodzące od 5,6 mln pacjentów, migotanie przedsionków zdiagnozowano u 3,6% osób w populacji ogólnej. Średni wiek diagnozy wynosił 75,8 lat. U 84% chorych zidentyfikowano co najmniej jedną, a u 60% co najmniej dwie choroby towarzyszące (do najczęstszych należały: nadciśnienie, niewydolność serca i przewlekła choroba nerek) [46].

W latach 2012-2013, w 461 ośrodkach klinicznych w siedmiu krajach europejskich przeprowadzono badanie *Prevention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation*. W populacji pacjentów z migotaniem przedsionków liczącej ponad 7 tys. chorych, zastawkowe migotanie przedsionków zdiagnozowano u 4,2% pacjentów, a średni wynik w skali CHA₂DS₂-VASc wynosił 3,4 punktu; w przypadku 15,5% chorych zdiagnozowano wcześniejszy udar. Większość pacjentów (ponad 80%) otrzymywała doustną terapię przeciwkrzepliwą, 66,3% chorych leczonych było antagonistami witaminy K, a 6,1% chorych przyjmowało doustny lek przeciwkrzepliwą

niebędący antagonistą witaminy K (ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*; NOAC) (4,0% eteksylan dabigatranu, 1,9% rywaroksaban i 0,1% apiksaban) [39].

Inne badanie kohortowe przeprowadzone w oparciu o dane zbierane w Wielkiej Brytanii w okresie od 2009 do 2019 roku wykazało, że ogólna, skorygowana względem wieku częstość występowania niezastawkowego migotania przedsionków wynosiła w 2019 roku 25,5 na 10 000 osobolat. Dane zebrane w okresie 2009-2019 wskazują, że u 83,7% chorych wynik w skali CHA₂DS₂VASc wynosił ≥ 2 , a doustna terapia przeciwkrzepliwa była zalecana wobec 79,3% chorych [47].

Na podstawie danych pochodzących z *UK Clinical Practice Research Datalink*, zbieranych w latach 2011-2016 w Wielkiej Brytanii wykazano, że terapia przeciwplatekowa/przeciwzakrzepowa została zalecona wobec prawie 80% chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, przy czym wzrastał udział stosowania NOAC na przestrzeni czasu. Ryzyko wystąpienia udaru niedokrwienności na 1000 pacjentolat wynosiło 9,4 (95% CI: 3,8-15,0) podczas terapii NOAC, 10,4 (95% CI: 8,0-12,9) w trakcie terapii warfaryną i aż 43,6 (95% CI: 39,3-47,8) u chorych, u których nie zastosowano leczenia, przy jednocześnie zbliżonym ryzyku wystąpienia krwawienia we wszystkich grupach. Wskaźniki umieralności z jakiegokolwiek przyczyny wynosiły: 42,8 (95% CI: 31,4-54,3) podczas terapii NOAC, 46,3 (95% CI: 41,1-51,5) w trakcie terapii warfaryną i 412,8 (95% CI: 399,6-426,0) u chorych, u których nie zastosowano leczenia [49].

Dane *Health Metrics and Evaluation* pokazują, że w roku 2019 rozpoznano na świecie 7,6 mln przypadków udaru niedokrwienności mózgu, a liczba zgonów z tego powodu wyniosła 3,3 mln. W latach 2000-2019 globalnie o 44,5% wzrosła liczba zgonów związanych z udarem niedokrwienności mózgu w grupie mężczyzn i o 26,4% w grupie kobiet [40].

U pacjentów z migotaniem przedsionków występuje też zwiększone ryzyko zatorowości systemowej (0,24/100 osobolat). W zbiorczej analizie 4 badań RCT wykazano, że przypadki zatorowości systemowej stanowiły 12% wszystkich klinicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF, niemniej ryzyko zgonu z nimi związane było podobne jak w przypadku udaru niedokrwienności mózgu. Zatorowość systemowa występowała częściej u kobiet (56%), średni wiek wynosił 73,1 lat, a średni wynik w skali CHADS₂ wynosił 2,4. Spośród raportowanych incydentów zatorowości systemowej, 58% dotyczyło kończyn dolnych, 31% układu trzewno-krezkowego i 10% kończyn górnych [42].

2.5.2. EPIDEMIOLOGIA MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW/ POWIKŁAŃ MIGOTANIA PRZEDSIONKÓW W POLSCE

W roku 2035 szacowana liczba chorych z migotaniem przedsionków w Polsce wyniesie około 1 mln [11]. W latach 2017-2018 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badanie NOMED-AF, mające na celu ocenę występowania migotania przedsionków u osób w wieku powyżej 65 lat. W badaniu udział wzięło ponad 3 tys. losowo wybranych osób. W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze wyniki tego badania, pozwalające oszacować częstotliwość występowania AF w polskiej populacji.

Tabela 6. Szacunkowa częstość występowania wszystkich migotań przedsionków w polskiej populacji pacjentów w wieku powyżej 65 lat [28].

Podgrupa pacjentów		Sumarycznie, % (95% CI)	
		Wszyscy pacjenci	Wcześniej zdiagnozowani
Wszyscy		19,2 (17,9-20,6)	15,1 (13,9-16,3)
Mężczyźni		23,3 (21,2-25,4)	17,6 (15,8-19,6)
Kobiety		16,6 (14,9-18,3)	13,4 (12,0-15,0)
Grupa wiekowa	65-74	13,4 (11,9-15,1)	10,7 (9,4-12,3)
	75-84	24,2 (21,7-26,8)	19 (16,8-21,5)
	85	31,9 (28,3-35,9)	24,2 (21,1-27,6)
Czynniki ryzyka			
Udar		28,1 (24,3-32,3)	22,4 (18,9-26,4)
Choroba wieńcowa		29,2 (25,9-32,7)	26,6 (23,4-30,1)
Nadciśnienie		20,6 (19,2-22,2)	16,5 (15,1-17,9)
Otyłość		22,9 (20,3-25,7)	18,6 (16,2-21,3)
Cukrzyca		25,0 (22,5-27,8)	21,0 (18,6-23,5)
Przewlekła choroba nerek		28,2 (25,2-31,4)	22,9 (20,1-26,0)
Ocena w skali CHA ₂ DS ₂ -VASC; średnia (SD)		4,5 (1,70)	4,7 (1,63)

CHA₂DS₂-VASC - skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków; CI - przedział ufności; SD - odchylenie standardowe.

Wyniki powyższego badania wskazują, że migotanie przedsionków występuje u 13,4% osób w grupie wiekowej 65-74 lat, 24,2% w grupie wiekowej 75-84 lat i u ponad 30% chorych w wieku powyżej 85. roku życia. Migotanie przedsionków zdiagnozowano u wyższego odsetka mężczyzn (23,3%) niż kobiet (16,6%). Średnia ocena w skali CHA₂DS₂-VASC wynosiła ponad 4,5, z czego można wnioskować, że zdecydowana większość pacjentów klasyfikowała się do leczenia przeciwrzepliwego. W całej populacji pacjentów z migotaniem przedsionków istotnie statystycznie więcej chorych doświadczyło udaru (28,1% vs 22,4%), w porównaniu z pacjentami wcześniej zdiagnozowanymi w kierunku AF. Wynik ten może być efektem wdrożonej profilaktyki udaru u osób ze zdiagnozowanym migotaniem przedsionków [28].

Retrospektywne, jednośrodkowe badanie przeprowadzone w jednym ośrodku klinicznym w Polsce, pozwoliło na ocenę strategii terapeutycznej podejmowanej wobec chorych z migotaniem przedsionków i wysokim ryzykiem udaru. Badaniem objęto 4099 chorych w latach 2004-2012, spośród nich 2760 osób (67,3%) zostało zakwalifikowanych jako chorzy z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym. Spośród tych chorych, udar raportowano u 15,7% chorych. Wyniki badania wskazują, że doustną terapię przeciwkrzepliwą przepisano wobec 65% pacjentów, a odsetek chorych, którym zaordynowano powyższą terapię wzrósł z 61,7% w latach 2004-2006 do 71,5% w latach 2011-2012. Terapię zaproponowano 69,7% pacjentom z niskim i 59,3% chorym z wysokim ryzykiem krwawienia [27].

Inne jednośrodkowe, retrospektywne badanie przeprowadzone w Polsce w latach 2012-2014 objęło 1556 pacjentów z diagnozą migotania przedsionków. Spośród wszystkich chorych, zastawkowe migotanie przedsionków zidentyfikowano tylko u 5% chorych. W populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków wynik w skali CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 raportowano u większości chorych, średnia wyniku w tej skali wynosiła 3,5. U chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków wcześniejszy udar/przemijający atak niedokrwienny raportowano u 10% chorych, a terapia przeciwkrzepliwa została przepisana wobec 70% pacjentów. Wobec wszystkich pacjentów (bez względu na etiologię AF), terapia antagonistą witaminy K została przepisana 59% chorym (warfaryna - 27%, acenokumarol - 32%), terapia doustnym lekiem przeciwkrzepliwym niebędącym antagonistą witaminy K wobec 12% chorych (eteksyłan dabigatranu - 5%, rywaroksaban - 7%) [30].

W 2019 roku uruchomiono w Polsce wieloośrodkowy, prospektywny rejestr migotania przedsionków (POL-AF) [82] obejmujący pacjentów z 10 ośrodków kardiologicznych w Polsce, rekrutowanych od 1 stycznia do 1 grudnia 2019 roku. Spośród 3 999 pacjentów, 1 731 (43,3%) stanowiły osoby w wieku w wieku ≥ 75 lat z NVAF. W podgrupie tej 1563 (90,3%) pacjentów otrzymywało OAC, 71 (4,1%) pacjentów otrzymujących lek przeciwplatekowy, 54 (3,1%) pacjentów otrzymujących heparynę drobnocząsteczkową i 43 (2,5%) pacjentów nieotrzymujących żadnego leczenia zapobiegającego udarowi mózgu.

Wśród pacjentów stosujących OAC:

- 257 (16,4%) otrzymywało VKA;
- 1 306 (83,6%) otrzymywało NOAC, w tym:
 - apiksaban – 521 (39,9%);
 - rywaroksaban – 479 (36,7%);
 - dabigatran – 306 (23,4%) [82].

Tabela 7. Dane dotyczące realizacji recept dla rywaroksabanu, apiksabanu i dabigatranu w Polsce, zbierane co pół roku, w perspektywie 2 lat [dane otrzymane od Zamawiającego] w rozpoznaniu ICD-10 I48 [115].

Częśćeczka/ diagnoza	Marzec 2023	Wrzesień 2023	Marzec 2024	Wrzesień 2024	Średnia liczba recept/pół roku
Rywaroksaban					
ICD-10 I48 - Migotanie i trzepotanie przedsionków	555 111	582 634	525 024	599 140	565 477
Apiksaban					
ICD-10 I48 - Migotanie i trzepotanie przedsionków	269 542	320 683	313 610	300 162	300 999
Eteksylan dabigatranu					
ICD-10 I48 - Migotanie i trzepotanie przedsionków	266 078	257 940	237 941	269 483	257 861

Nowsze dane pochodzące od Zamawiającego wskazują, że w Polsce, w latach 2023-2024, w rozpoznaniu ICD-10 I48 – migotanie i trzepotanie przedsionków, średnio co pół roku wystawiano około 565 tysięcy recept na rywaroksaban, 301 tysięcy recept na apiksaban i 258 tysięcy recept na eteksylan dabigatranu [115].

Według danych WHO (ang. *World Health Organization*), w Polsce w 2019 roku udar stanowił drugą pod względem częstości przyczynę zgonu u kobiet i trzecią u mężczyzn [44]. W Polsce zapadalność na udar niedokrwienny w roku 2019 wynosiła 145,9 na 100 000 mieszkańców, z wyższą zapadalnością u mężczyzn. Jedyną grupą wiekową, w której roku 2022 raportowano więcej przypadków udaru niedokrwiennego mózgu w grupie kobiet niż mężczyzn, była grupa 85+ [41].

Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego za rok 2019, udar mózgu lub przewlekłe jego konsekwencje raportowany jest u 1,5% osób w wieku 50-59 lat, 3,1% u osób w wieku 60-69 lat, 6,1% u chorych w przedziale wiekowym 70-79 lat i 8,1% u osób w wieku 80 lat lub więcej [29].

W roku 2022 w Polsce, zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia, odnotowano 73,9 tys. przypadków udaru niedokrwiennego mózgu (89% stanowiły udary pierwszorazowe), a mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata (77 lat w przypadku kobiet i 70 lat w przypadku mężczyzn). W porównaniu z rokiem 2017, nastąpił wzrost zapadalności na udar niedokrwienny mózgu w grupie wiekowej do 54 r. ż., natomiast zapadalność w starszych grupach wiekowych spadła (co może być wynikiem stosowania profilaktyki wystąpienia udaru w grupach ryzyka) [41].

Podsumowując, wyniki zarówno światowych jak i polskich badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania migotania przedsionków w populacji ogólnej plasuje się w zakresie 2-4% i zależna jest od wieku - około 70% chorych jest w wieku powyżej 65. lat, a częstość występowania AF w grupie wiekowej powyżej 85 lat szacowana jest na

ponad 30%. Niezastawkowe migotanie przedsionków dotyczy około 95% chorych z AF. Ocena ryzyka wystąpienia udaru u zdecydowanej większości chorych ze zdiagnozowanym niezastawkowym migotaniem przedsionków wynosi ponad 2 punkty w skali CHA₂DS₂-VASc. Uwzględniając zidentyfikowane dane epidemiologiczne należy się spodziewać, że około 70-80% chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków będzie klasyfikować się do doustnej terapii antykoagulantem. Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Apixaban Adamed® zostanie przedstawiona w Analizie wpływu na budżet płatnika (BIA; ang. *Budget Impact Analysis*).

2.5.3. ROKOWANIE W MIGOTANIU PRZEDSIONKÓW

Migotanie przedsionków zwiększa pięciokrotnie zagrożenie udarem w przypadku braku właściwego leczenia przeciwzakrzepowego. Śmiertelność wśród chorych z migotaniem przedsionków jest dwukrotnie wyższa niż w populacji ogólnej, głównie z powodu podwyższonego ryzyka udaru mózgu (względne ryzyko wynosi 1,9-3,1 w przypadku mężczyzn i 1,5-3,2 w przypadku kobiet). Arytmia jest przyczyną 15-18% udarów w populacji ogólnej i 30% udarów u osób po 65. roku życia. Udary sercowo-zatorowe związane z migotaniem przedsionków są zwykle ciężkie i nawracające. W wielu przypadkach kończą się zgonem lub trwałą niepełnosprawnością [11]. W odniesieniu do ryzyka wystąpienia udaru pacjenci klasyfikowani są według skali CHA₂-DS₂-VASc. U chorych, u których wynik w skali CHA₂DS₂-VASc wynosi 0 w przypadku mężczyzn i 1 w przypadku kobiet ocenia się, że ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu wynosi $<1\%$ na rok [6].

Należy podkreślić, że roczne ryzyko wystąpienia udaru mózgu/ zatoru obwodowego związanego z migotaniem przedsionków zależy w dużej mierze od chorób współistniejących [6].

W odniesieniu do objawów choroby wykazano, że kołatanie serca niezależnie koreluje z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności w porównaniu z innymi objawami. Bezobjawowe migotanie przedsionków wiąże się z mniej korzystnym rokowaniem [6].

W populacji pacjentów z migotaniem przedsionków zdiagnozowanych w Wielkiej Brytanii, po rozpoznaniu migotania przedsionków, pacjenci z AF byli częściej hospitalizowani z powodu niewydolności serca, infekcji dolnych dróg oddechowych, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i choroby niedokrwiennej serca, w porównaniu do grupy kontrolnej. W pierwszym roku po diagnozie prawie wszystkie przypadki migotania przedsionków były objęte opieką kliniczną. Główne przyczyny częstych konsultacji z lekarzem rodzinnym w pierwszym roku od rozpoznania wśród pacjentów z migotaniem przedsionków obejmowały: cukrzycę typu 2, dnę moczanową, infekcje w obrębie klatki piersiowej i infekcje dróg moczowych, w porównaniu do grupy kontrolnej. Pośród wszystkich przypadków migotania

przedsionków, 5-letni wskaźnik śmiertelności wzrastał wraz z wiekiem z 2% w grupie wiekowej 20-25 lat do 84% (w wieku 90 lat) u mężczyzn i od 6% do 82% u kobiet. Wskaźniki śmiertelności były wyższe wśród kobiet, pacjentów z zastawkowym AF i osób z podwyższonym wynikiem w skali CHA₂-DS₂-VASc. Najczęstsze przyczyny zgonów wśród pacjentów z migotaniem przedsionków obejmowały: chorobę niedokrwienną serca, udar mózgu, ostry zawał mięśnia sercowego i demencję [46].

Konsekwencje udaru mózgu u pacjentów mogą obejmować całe spektrum objawów. Obecnie najczęściej wykorzystywaną skalą do oceny efektów udaru mózgu jest zmodyfikowana skala Rankin, która obejmuje 6 kategorii w skali od 0 (brak objawów) do 5 (całkowita niepełnosprawność).

Tabela 8. Zmodyfikowana skala Rankin [59].

Wynik	Opis
0	Brak objawów
1	Brak znaczącej niepełnosprawności mimo objawów. Pacjent jest w stanie wykonywać wszystkie, typowe dla siebie, aktywności i obowiązki
2	Niewielka niepełnosprawność. Pacjent nie jest w stanie wykonywać wszystkich typowych dla siebie aktywności, ale jest w stanie zająć się swoimi sprawami bez pomocy
3	Umiarkowana niepełnosprawność. Pacjent wymaga pomocy, ale jest w stanie chodzić samodzielnie
4	Umiarkowana ciężka niepełnosprawność. Pacjent nie jest w stanie chodzić samodzielnie i nie jest w stanie doglądać własnego ciała bez pomocy
5	Ciężka niepełnosprawność. Pacjent leżący, nietrzymający moczu i kału, wymagający ciągłej opieki i nadzoru pielęgniarstwa

Rokowanie w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków poprawia zastosowanie odpowiedniej terapii, w tym leków z grupy NOAC, które skutecznie zapobiegają udarom i zatorowości, zwłaszcza gdy pacjent spełnia kryteria wiekowe, ma odpowiednią czynność nerek i jest prawidłowo zakwalifikowany do terapii [83], [84], [81].

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.6.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia pacjentów z migotaniem przedsionków w dużej mierze zależy od nasilenia objawów, które mogą nie występować w ogóle, jak również występować w nasileniu prowadzącym do niepełnosprawności. Objawy te mogą obejmować m. in. kołatanie serca, zmęczenie, zawroty głowy, duszność, ból w klatce piersiowej i lęk. Jakość życia może się poprawić po zoptymalizowanej kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego jak również chorób współistniejących oraz dzięki uzyskaniu korzyści z leczenia [6].

W przebiegu migotania przedsionków pogorszenie jakości życia dotyczy ponad 60% chorych i związane jest z ładunkiem AF (czas i liczba epizodów migotania przedsionków), chorobami współistniejącymi i funkcjonowaniem psychologicznym. Pogorszenie jakości życia może też wynikać z przyjmowanych leków [6].

Do czynników związanych z gorszą jakością życia pacjentów z migotaniem przedsionków należą:

- nowo rozpoznane AF;
- większa częstotliwość rytmu serca;
- bezdech w czasie snu;
- objawowa niewydolność serca;
- nadciśnienie tętnicze;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc;
- nadwaga;
- choroba wieńcowa [6].

Należy podkreślić, że pogorszenie jakości życia wiąże się z większym ryzykiem hospitalizacji pacjentów z AF [43].

Do oceny jakości życia chorych z migotaniem przedsionków wykorzystywane są skale oceny jakości życia:

- kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (ang. *Short Form Health Survey*, SF-36): składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wskaźnik jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najniższe wartości oznaczają najgorszy możliwy stan zdrowia, najwyższe wartości oznaczają najlepszy możliwy stan zdrowia [52];
- kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D (ang. *EuroQol Five Dimensions Questionnaire*) obejmujący ocenę 5 obszarów dotyczących stanu zdrowia: zdolności lokomotorycznych, samoopieki (możliwość realizowania np. czynności higienicznych), wykonywania codziennych obowiązków i aktywności, bólu i dyskomfortu oraz lęku i depresji. Odpowiedzi mogą być udzielane w skali 3- lub 5-punktowej. Poszczególne warianty odpowiedzi pozwalają choremu dokonać samooceny stopnia sprawności w wybranym obszarze, a każdemu z wariantów przyporządkowana jest punktacja w zakresie 0-100 punktów, gdzie wyższa wartość oznacza wyższy komfort zdrowotny. Badaniu standaryzowanemu towarzyszy dodatkowo samoocena chorego z wykorzystaniem wyrażonej procentowo skali wizualnej (ang. *EuroQoL visual analogue scale*; EQ-VAS), za pomocą, której chory dokonuje subiektywnej, niestandaryzowanej oceny poziomu jakości życia [53], [54].

Obydwie skale są dobrze zwalidowane i umożliwiają porównanie różnych stanów i przełożenie zmian w QoL na opłacalność kosztową wyrażoną za pomocą długości życia skorygowanej o jego jakość (ang. *quality-adjusted life years*; QALY).

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Migotanie przedsionków jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia niedokrwiennego udaru mózgu i powoduje znaczne obciążenie ekonomiczne wraz ze znaczną zachorowalnością i śmiertelnością.

Obciążenie leczeniem pacjentów z migotaniem przedsionków jest w dużej mierze nieznane, jednak wykazano, że stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) i strategia kontroli rytmu serca zmniejszały ryzyko dużego obciążenia leczeniem pacjentów z AF o ponad 50% [67].

Migotanie przedsionków jest najczęstszą tachyarytmią występującą u osób starszych i dorosłych i stanowi przyczynę 1/3 hospitalizacji spośród wszystkich zaburzeń rytmu. W ostatnich latach obserwowany jest wzrost liczby hospitalizacji z powodu arytmii, a przyczyny tego należy upatrywać w starzeniu się społeczeństwa i większej zapadalności na choroby serca, mogące być przyczyną migotania przedsionków. Wzrasta również wykrywalność tego typu zaburzeń, zarówno ze względu na lepsze i bardziej dostępne metody diagnostyczne, jak również z uwagi na rekomendowane badania przesiewowe [11].

Do następstw migotania przedsionków zaliczyć należy: zgon, udar mózgu/zatorowość obwodową, pogorszenie jakości życia (dotyczące ponad 60% chorych), niewydolność serca, otępienie, zawał serca oraz koszty ponoszone z tytułu hospitalizacji i opieki zdrowotnej. Szacuje się, że roczny wskaźnik hospitalizacji pacjentów z migotaniem przedsionków wynosi od 10-40% i wynika z leczenia AF związanego z niewydolnością serca, zawałem serca i objawami migotania przedsionków, jak również powikłań związanych z leczeniem [6].

Dane z roku 2017 wskazują, że światowe obciążenie migotaniem przedsionków w globalnej skumulowanej śmiertelności wynosiło 0,51%, stanowiąc 81% względny wzrost w przeciągu ostatnich 20 lat. Ekstrapolacja powyższych trendów pozwala oszacować, że migotanie przedsionków może spowodować 10,080 mln DALYs (ang. *disability adjusted life-years*; lata życia skorygowane nieprawidłowością) i 427 000 zgonów w roku 2050 [45].

Dane z roku 2019, pochodzące z badania GBD, prowadzonego przez ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) wskazują, że utracone lata życia skorygowane niesprawnością w roku 2019 z powodu migotania i trzepotania przedsionków wynosiły 8,39 mln (95% UI: 6,69-10,5), a w przeliczeniu na 100 000 osób wskaźnik DALY wynosił 107,1 (95% UI: 86,2-133,7). Natomiast utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (ang. *years of life lost*; YLL; utracone lata życia) w roku 2019 z powodu migotania i trzepotania przedsionków wyniosły 3,79 (95% UI: 3,32-4,31), w przeliczeniu na 100 000 osób wskaźnik YLL wynosił 50,0 (95% UI 43,5-57,1) [50].

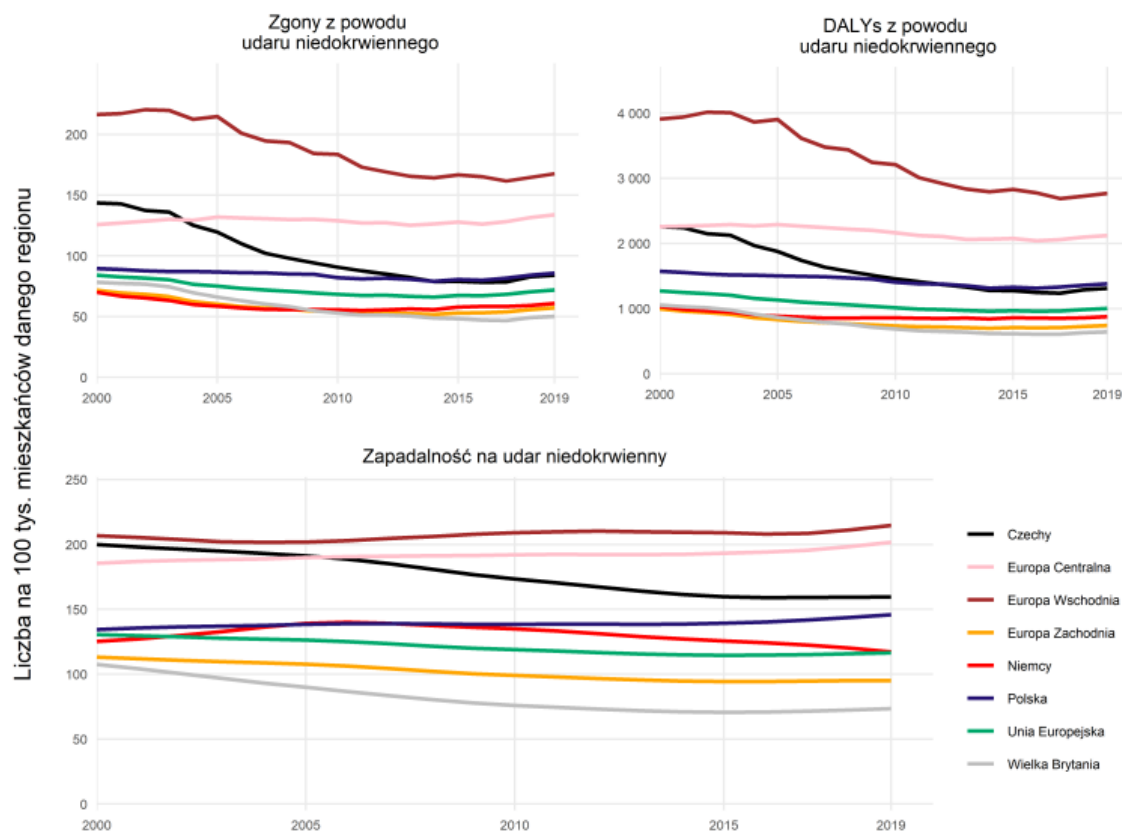
Szacowany bezpośredni koszt terapii migotania przedsionków w 2000 r. w Wielkiej Brytanii, z wyłączeniem hospitalizacji z wtórnym kodowaniem migotania przedsionków i kosztów opieki domowej w domach opieki, wyniósł 459 milionów funtów, co stanowiło 0,88% wydatków *National Health Service* (NHS) [48].

Zgodnie z informacją zawartą w opracowaniach analitycznych dotyczących oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego [68], [69], opartą o dane IHME, w Polsce w roku 2019 obciążenie chorobowe związane z rozpoznaniem „migotanie i trzepotanie przedsionków” było następujące:

- w populacji ogólnej wskaźnik DALY w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców wynosił 277,6 (216,3 - 352,4), w tym 293,4 (375,7 - 222,8) w grupie kobiet i 260,8 (338,4 - 195,2) w grupie mężczyzn;
- w populacji ogólnej wskaźnik YLL w przeliczeniu na 100 000 mieszkańców wynosił 125,2 (96,3 - 152,1), w tym 145,4 (181,5 - 103,3) w grupie kobiet i 103,6 (142,2 - 66,6) w grupie mężczyzn.

W ostatnich latach obserwowany jest wzrost obciążenia społecznego z powodu zwiększenia częstości hospitalizacji związanych z migotaniem przedsionków jak również udaru [6]. W latach 1990-2019 bezwzględna liczba przypadków udarów mózgu wzrosła na świecie o około 70%, a spowodowana tym liczba zgonów o 43%. Utracone lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) w okresie 1990-2019 z powodu udaru wzrosły o 32%. Szacuje się, że w roku 2019 utracono 63,5 mln lat życia (DALYs) z powodu przedwczesnej śmierci lub uszczerbku na zdrowiu spowodowanym udarem niedokrwiennym [40]. Na poniższej rycinie przedstawiono dane, dotyczące zapadalności, zgonów i DALY z powodu udaru niedokrwiennego w Europie (z uwzględnieniem Polski), w latach 2000-2019, przedstawione w opracowaniu [41].

Udar niedokrwienny mózgu w Europie (2000–2019)



Rysunek 1. Epidemiologia udarów niedokrwiennych i lata życia skorygowane niesprawnością z powodu udaru w Polsce na tle wybranych państw europejskich/ rejonów Europy [41].

W Polsce, w roku 2019 udar niedokrwienny mózgu odpowiadał za 4,2% całkowitej wartości wskaźnika DALY z powodu wszystkich chorób. Ponad 94% przypadków udaru niedokrwiennego było hospitalizowanych w oddziałach udarowych. Śmiertelność pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu (niezależnie od przyczyny zgonu) wynosiła 7%, 14% i 21% w okresie 7., 30. i 90. dni od daty przyjęcia do szpitala. Świadczenie rehabilitacji neurologicznej podczas hospitalizacji lub w ciągu 14 dni od daty wypisu ze szpitala sprawozdano wobec 21,4% pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu w roku 2022. Wyniki analiz dokumentacji świadczeniodawców realizujących świadczenia związane z leczeniem udaru mózgu wskazują, że pacjenci leczeni trombolitycznie cechowali się o 34% mniejszą szansą 30-dniowej śmiertelności oraz większą poprawą deficytu neurologicznego niż pacjenci leczeni zachowawczo [41].

Zatorowość obwodowa jest kolejnym po udarze groźnym powikłaniem wśród pacjentów z migotaniem przedsionków. Zbiorcza analiza 4 badań RCT wykazała, że w populacji pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i zatorowością systemową opieka obejmowała samą ocenę kliniczną u 5%

chorych, 30% było hospitalizowanych bez procedur, 60% przeszło interwencję wewnątrznaczyniową lub chirurgiczną, a 5% wymagało amputacji. W ciągu 30 dni od wystąpienia incydentów zatorowości systemowej, 54% pacjentów w pełni wyzdrowiało, 20% przeżyło ale utrzymywały się u nich deficyty, a 25% zmarło. Trzydziestodniowa śmiertelność była większa po zatorowości układu trzewno-krezkowego niż po zatorowości w obrębie kończyn dolnych lub górnych (odpowiednio 55%, 17% i 9%) [42].

Odszukana zbiorcza analiza ekonomiczna wskazuje, że w krajach o wysokim dochodzie stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K (do których należy również apiksaban) może być z perspektywy płatnika znacznie bardziej opłacalne niż leków z grupy antagonistów witaminy K [58]. W opracowaniu dotyczącym rzeczywistej efektywności kosztowej leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K (NOAC) vs leki z grupy antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*; VKA) w Hiszpanii, opublikowanym w roku 2022, wykazano że rywaroksaban i eteksylan dabigatranu są lekami opłacalnymi w porównaniu z antagonistami witaminy K w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z perspektywy hiszpańskiego Narodowego Systemu Opieki Zdrowotnej. Prawdopodobieństwo opłacalności w porównaniu z VKA wyniosło odpowiednio 94%, 86% i 35% dla rywaroksabanu, eteksylanu dabigatranu i apiksabanu, biorąc pod uwagę próg gotowości do zapłaty wynoszący 22 000 EUR [60].

2.7. METODY TERAPEUTYCZNE STOSOWANE W PREWENCJI UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Poniższe metody postępowania wobec pacjentów z migotaniem przedsionków w celu prewencji udaru i zatorowości obwodowej opierają się głównie na zaleceniach ESC z 2020 i 2024 roku [6], [81], na które powołuje się również Polskie Towarzystwo Kardiologiczne [12], [81].

W najnowszych wytycznych ESC 2024 strategię leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków zostały ujęte w schemat AF-CARE (migotanie przedsionków — [C] Choroby współistniejące i kontrola czynników ryzyka, [A] Uniknięcie udaru mózgu i powikłań zakrzepowo-zatorowych, [R] Redukcja objawów poprzez kontrolę częstości i rytmu serca, [E] Ewaluacja i dynamiczna ponowna ocena) [81].

Niniejszy analiza dotyczy stosowania apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie. W związku z powyższym, w niniejszym dokumencie przedstawiono postępowanie terapeutyczne stosowane u pacjentów z

migotaniem przedsionków w prewencji udaru i zatorowości obwodowej (oraz zalecenia dotyczące leczenia chorób współistniejących i postępowanie zmierzające do redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego).

Należy podkreślić, że w wytycznych ESC z 2020 [6] jak i z 2024 roku [81] nie jest stosowane rozróżnienie na pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zamiast tej definicji choroby klasyfikowani są według konkretnej wady zastawki. Opisane poniżej metody terapeutyczne dotyczą chorych z migotaniem przedsionków, u których nie występuje ciężkie zwężenie zastawki mitralnej i którzy nie mają mechanicznej protezy zastawki serca, a więc pacjentów nie mających przeciwwskazań do leczenia przeciwkrzepliowego z zastosowaniem doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K.

Strategia postępowania w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu doustnej terapii przeciwkrzepliowej może zostać uproszczona do następujących etapów:

- ocena ryzyka udaru pozwalająca na podjęcie decyzji czy pacjent wymaga czy też nie wymaga leczenia przeciwkrzepliowego w celu zapobiegania udarowi;
- zaoferowanie doustnej terapii przeciwkrzepliowej pacjentom klasyfikującym się do takiego leczenia;
- wybór doustnej terapii przeciwkrzepliowej (w większości przypadków preferowane są doustne leki przeciwkrzepliowe niebędące antagonistami witaminy K) [6], [81].

Leczenie przeciwkrzepliwe / zapobieganie udarowi (domena A)

Migotanie przedsionków jest głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zdarzeń zatorowych, niezależnie od tego, czy jest napadowe, przetrwałe czy utrwalone. Dlatego głównym założeniem powinno być zapewnienie doustnych leków przeciwkrzepliowych wszystkim kwalifikującym się pacjentom, z wyjątkiem tych o niskim ryzyku wystąpienia udaru mózgu lub powikłań zakrzepowo-zatorowych. Strategia wyboru postępowania w celu prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków uzależniona jest od oceny ryzyka udaru mózgu, uwzględniającego czynniki ryzyka. Oceniane są one w oparciu o skalę oceny ryzyka udaru mózgu CHA₂DS₂-VASc. Uwzględnia ona takie czynniki ryzyka jak: zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzycę, udar mózgu, chorobę naczyń, wiek 65-74 lat, płeć żeńską. Pacjenci uzyskujący w skali CHA₂DS₂-VASc wynik 0 w przypadku mężczyzn i 1 w przypadku kobiet definiowani są jako chorzy obciążeni małym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu lub zgonu (<1% na rok) [6], [81].

Wynik CHA₂DS₂-VA wynoszący 2 lub więcej zaleca się jako wskaźnik podwyższonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego w celu podjęcia decyzji o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwkrzepliowego [81].

U wszystkich pacjentów kwalifikujących się do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego zaleca się ocenę i leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka krwawienia z uwzględnieniem wspólnego podejmowania decyzji w celu zapewnienia bezpieczeństwa i zapobiegania krwawieniu [81]. Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania doustnych leków przeciwkrzepliwych obejmują aktywne, poważne krwawienie, choroby współistniejące (np. ciężka małopłytkowość, ciężka niedokrwistość w trakcie diagnostyki) lub niedawne krwawienie dużego ryzyka, takie jak krwawienie wewnątrzczaszkowe [6], [9].

W leczeniu zapobiegającym udarom mózgu, w ramach doustnych antykoagulantów (ang. *oral anticoagulant*; OAC) stosowane są:

- leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA);
- doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) [6], [9], [81].

Antagoniści witaminy K (VKA)

Do antagonistów witaminy K zaliczane są takie substancje czynne jak: warfaryna (lek z wyboru w przypadku podjęcia decyzji o leczeniu VKA), acenokumarol i fenindion. Leki z tej grupy działają poprzez antagonizowanie działania witaminy K, co powoduje zmniejszoną syntezę w wątrobie aktywnych, gamma-karboksylogowanych form czynników krzepnięcia II, VII, IX i X. Produkowane białka charakteryzują się zmniejszoną aktywnością prokoagulacyjną. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*; INR) jest powszechnie stosowany do monitorowania efektów działania i dostosowywania dawki. Osiągnięcie poziomu INR w docelowym zakresie (w profilaktyce zakrzepowości i zatorowości u chorych z AF zwykle w zakresie 2,0-3,0 - preferowana jest wartość 2,5) wymaga kilku dni terapii i zależy od schematu dawkowania [55], [56].

W badaniu, w którym porównywano terapię antagonistami witaminy K (głównie warfaryną) z placebo/grupą kontrolną, wykazano zmniejszenie ryzyka udaru mózgu o 64%, a śmiertelności o 26% [14]. Stosowanie antagonistów witaminy K ogranicza wąski zakres terapeutyczny, wymagający częstego monitorowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) i dostosowywania dawki. Antagoniści witaminy K są skuteczną opcją terapeutyczną w przypadku zachowania odpowiedniego czasu w którym INR utrzymuje się w zakresie terapeutycznym (ang. *time in therapeutic*; TTR) $>70\%$ [6]. Przy wysokich wartościach TTR skuteczność antagonistów witaminy K w zapobieganiu udarom mózgu może być zbliżona do NOAC [13]. U pacjentów, u których istnieją trudności z uzyskaniem TTR w zalecanym zakresie, mogą być konieczne regularne kontrole, poradnictwo i częstsze monitorowanie INR, jednak w takich przypadkach najwygodniejsze jest zaproponowanie chorym zmiany terapii na NOAC [6].

Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

Pierwotne nazewnictwo leków z tej grupy - DOAC - bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia (ang. *direct oral anticoagulant inhibitors*) została zastąpiona skrótem NOAC (ang. *non-vitamin K antagonist oral anticoagulant*; doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K). Leki z tej grupy zostały wprowadzone do światowej profilaktyki i leczenia przeciwzakrzepowego w 2010 roku. Eteksylan dabigatranu jest bezpośrednim inhibitorem trombiny, rywaroksaban, apiksaban i edobaksan - bezpośrednim inhibitorem czynnika X (Xa) układu krzepnięcia [57]. Przewagą tej grupy leków nad VKA jest stosowanie ich w stałej dawce (możliwe jest jej dostosowanie w szczególnych grupach pacjentów - np. z zaburzeniami funkcji nerek, jednak nie ma konieczności dostosowania dawki w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego, w związku z tym nie istnieje konieczność stałego monitorowania terapii), mniejsza ilość interakcji z innymi lekami oraz zmniejszona częstość poważnych działań niepożądanych [57]. Wskazania do ich stosowania obejmują m. in. leczenie i profilaktykę wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego oraz zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków [5], [70], [71].

Leki z tej grupy w kluczowych, randomizowanych badaniach wykazały równoważność w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej: RE-LY (eteksylan dabigatranu vs warfaryna) [15], ROCKET AF (rywaroksaban vs warfaryna) [16], ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [17], ENGAGE AF-TIMI 48 (edoksaban z warfaryną) [18]. Meta-analiza powyższych badań RCT wykazała, że stosowanie NOAC w porównaniu z warfaryną prowadziło do: istotnego zmniejszenia o 19% ryzyka udaru mózgu/zatorowości systemowej, istotnego zmniejszenia ryzyka śmiertelności całkowitej o 10%, redukcji ryzyka udaru krwotocznego mózgu o 51%, redukcji ryzyka krwiaka śródczaszkowego o 52% oraz istotnego ryzyka zwiększenia krwawień z przewodu pokarmowego [19]. Wyniki uzyskane w praktyce lekarskiej, po wprowadzeniu do terapii apiksabanu [20], eteksylanu dabigatranu [21], [22], edoksabanu [23] i rywaroksabanu [24], [25] potwierdzają ich skuteczność i bezpieczeństwo. Z uwagi na przewagę NOAC w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (szczególnie wśród pacjentów z grupy największego ryzyka) oraz lepszego profilu farmakokinetycznego, trwałość stosowania NOAC jest zwykle większa, niż w przypadku VKA [6]. Podczas stosowania leków z grupy doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K należy zoptymalizować dawkowanie, w oparciu o profil skuteczności i bezpieczeństwa każdego z NOAC w różnych podgrupach pacjentów (tabela) [6].

Tabela 9. Kryteria doboru dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K [6], [81].

	Eteksylan dabigatranu	Rywaroksaban	Apiksaban	Edoksaban
Dawka standardowa	150 mg 2 x na dobę	20 mg 1 x na dobę	5 mg 2 x na dobę	60 mg 1 x na dobę
Niższa dawka	110 mg 2 x na dobę	-	-	30 mg 1 x na dobę
Dawka zredukowana	-	15 mg 1 x na dobę	2,5 mg 2 x na dobę	30 mg 1 x na dobę/ 15 mg 1 x na dobę
Kryteria redukcji dawki	110 mg 2 x na dobę u pacjentów: - w wieku ≥ 80 lat, - jednocześnie stosujących werapamil lub - ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	Klirens kreatyniny 15-49 ml/min	≥ 2 z 3 kryteriów: - wiek ≥ 80 lat - masa ciała ≤ 60 kg lub - kreatynina w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 μ mol/l)	jeśli jest spełnione którekolwiek z poniższych kryteriów: - CrCl 30–50 ml/min - masa ciała ≤ 60 kg - jednoczesne stosowanie werapamilu, chinidyny lub dronedaronu

Poniżej zebrano najważniejsze zalecenia ESC opracowane na podstawie rekomendacji wydanych w roku 2020, dotyczące wyboru postępowania terapeutycznego u pacjentów z migotaniem przedsionków, w celu prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowym.

Wybór doustnej terapii przeciwkrzepliwiej

W zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków i wskazaniem do doustnej terapii przeciwkrzepliwiej zaleca się stosowanie doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K zamiast antagonisty witaminy K, o ile nie istnieją przeciwwskazania do stosowania NOAC. Stosowanie doustnego antykoagulantu niebędącego antagonistą witaminy K nie jest przeznaczone dla pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca oraz umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej [6], [9], [80], [81]. Przed rozpoczęciem leczenia NOAC należy oznaczyć wyjściowe parametry czynnościowe nerek i wątroby, ponieważ czynność nerek ma wpływ na dawkowanie NOAC [80].

Grupy pacjentów, wobec których rekomendowane jest wprowadzenie doustnej terapii przeciwkrzepliwiej

Kandydatami do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (preferencja NOAC) są pacjenci z oceną w skali CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet. U chorych z oceną w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszącą 1 u mężczyzn i 2 u kobiet należy rozważyć antykoagulację doustną (preferencja NOAC), a decyzja o podjęciu leczenia powinna zostać podjęta w oparciu o indywidualną ocenę korzyści klinicznych netto oraz wartości i preferencji chorego. Pacjentom z oceną w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszącą 0 u mężczyzn i 1 u kobiet nie jest zalecane leczenie przeciwkrzepliwie [6].

Ocena ryzyka krwawienia

Do oceny ryzyka krwawienia sugerowane jest zastosowanie skali HAS-BLED, pacjenci z wynikiem w tej skali ≥ 3 powinni być poddawani wczesnej i częstszej ocenie klinicznej i obserwacji. Oszacowane ryzyko

krwawienia samo w sobie nie powinno stanowić przeciwwskazania do stosowania doustnej terapii przeciwkrzepliwej.

Tabela 10. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków[^] [6].

Czynnik	Punkty
Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze > 160 mm Hg)	1
Nieprawidłowa czynność nerek i/lub wątroby*	1 punkt za każde
Udar mózgu (przebyty udar niedokrwienny lub krwotoczny)	1
Krwawienie w wywiadzie lub predyspozycja do krwawień**	1
Niestabilne wartości INR***	1
Podeszły wiek, tzn. >65 lat lub bardzo nasilona kruchość	1
Leki lub nadmierne spożycie alkoholu^{^^}	1 punkt za każde

[^] maksymalny wynik w skali może wynosić 9 punktów, wynik ≥ 3 punktów oznacza duże ryzyko krwawienia. * dializoterapia, przeszczep nerki, stężenie kreatyniny w surowicy >200 $\mu\text{mol/l}$, marskość wątroby, stężenie bilirubiny $>2 \times$ górna granica normy, AST(aminotransferaza asparaginowa) /ALT (aminotransferaza alaninowa) /ALP (fosfataza alkaliczna) $>3 \times$ górna granica normy; ** przebyty poważny krwotok lub niedokrwistość, lub ciężka trombocytopenia; *** - TTR $< 60\%$ u pacjenta otrzymującego VKA, ma znaczenie tylko w przypadku, gdy pacjent otrzymuje VKA; ^^ - jednoczesne stosowanie leków przeciwplatekcyjnych lub NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) i/lub nadmierne tygodniowe spożycie alkoholu.

Okresowa ocena pacjentów

Zalecana jest okresowa ocena ryzyka udaru mózgu i krwawienia w celu dostosowania leczenia do aktualnego stanu pacjenta (np. zwiększenie ryzyka udaru mózgu) i wpływu na potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia (np. niekontrolowane ciśnienie tętnicze, nadużywanie alkoholu czy jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych). U pacjentów z początkowo małym ryzykiem udaru mózgu kolejną ocenę należy dokonać w okresie 4-6 miesięcy od oceny wyjściowej [6].

Pacjenci poddani terapii VKA

U chorych otrzymujących terapię VKA zalecane jest utrzymywanie docelowego INR w zakresie 2,0-3,0, z odsetkiem czasu utrzymywania się INR w przedziale terapeutycznym (TTR) $\geq 70\%$ [6], [81]. U pacjentów, u których w trakcie terapii VKA TTR wynosi poniżej 70% możliwa jest zmiana terapii z VKA na NOAC, przy istnieniu przesłanek, że chorzy będą stosować się do zaleceń i wytrwale stosować terapię lub rozważyć działania mające na celu poprawę TTR (przykładowo edukacja pacjenta, doradztwo i częstsze kontrole INR) [6].

Inne leki przeciwzakrzepowe

W prewencji udaru mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków nie jest zalecane samo leczenie przeciwplatekowe (kwas acetylosalicylowy w monoterapii lub w skojarzeniu z kłopidogrelem). Wskazania do terapii przeciwzakrzepowej nie powinny być uzależnione od klinicznej postaci migotania przedsionków [6], [9].

Nie zaleca się dołączania leczenia przeciwplatekowego do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z AF w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu lub zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym [81].

Inne metody

U pacjentów z migotaniem przedsionków i przeciwwskazaniami do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego (np. z powodu przebiecia krwawienia wewnątrzczaszkowego bez odwracalnej przyczyny) w celu prewencji udaru można rozważyć przezskórne zamknięcie uszka lewego przedsionka. Chirurgiczne zamknięcie uszka można rozważyć wyłącznie u pacjentów poddawanych operacji serca [6], [9], [81].

Kontrola chorób współistniejących/czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – domena C

Identyfikacja i kontrola czynników ryzyka i chorób współistniejących powinna stanowić integralną część leczenia pacjentów z migotaniem przedsionków. W tym celu rekomendowana jest modyfikacja niezdrowego trybu życia i leczenie chorób współistniejących, tak aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia migotania przedsionków i nasilenie objawów. Wobec pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zalecane są badania przesiewowe w kierunku wykrycia potencjalnego migotania przedsionków. U chorych z AF i nadciśnieniem tętniczym rekomendowana jest dobra kontrola ciśnienia tętniczego, aby zmniejszyć ryzyko nawrotów migotania przedsionków oraz ryzyko udaru mózgu i krwawienia. U chorych z otyłością zaleca się redukcję masy ciała w celu zmniejszenia częstości występowania migotania przedsionków, nawrotów, objawów i progresji AF. U pacjentów wobec których rozważana jest doustna terapia przeciwkrzepliwą oraz w celu zapobiegania AF, zalecane jest ograniczenie spożywania alkoholu. Należy sugerować pacjentom umiarkowaną (ale nie nadmierną) aktywność fizyczną, pozwalającą zapobiegać wystąpieniu lub nawrotom AF. U chorych z obturacyjnym bezdechem w czasie snu należy rozważyć dodatkowe badania przesiewowe w kierunku migotania przedsionków, można też rozważyć optymalne leczenie obturacyjnego bezdechu w czasie snu [6], [81].

Podsumowując, działania nefarmakologiczne mające na celu redukcję ryzyka wystąpienia udaru obejmują:

- regularną, umiarkowaną aktywność fizyczną (siedzący tryb życia przyczynia się do około 3-krotnego wzrostu ryzyka wystąpienia udaru mózgu);
- zaprzestanie palenia tytoniu, które podwaja ryzyko wystąpienia udaru mózgu;
- zbilansowaną dietę opartą o warzywa, owoce, ryby, produkty pełnoziarniste, rośliny strączkowe; z ograniczeniem spożycia czerwonego mięsa, słodczy i soli;
- redukcję masy ciała [38].

Istotna jest również prawidłowa kontrola farmakologiczna nadciśnienia tętniczego (zwiększającego ryzyko wystąpienia udaru 2-4 krotnie), cukrzycy, hiperlipidemii [38].

2.7.1. MONITOROWANIE PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW PODCZAS TERAPII STOSOWANEJ W CELU PREWENCJI UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ

Progresja migotania przedsionków może prowadzić do wystąpienia postaci napadowej u pacjentów, u których początkowo taka postać nie występowała, jak również wystąpienia postaci klinicznej w przypadku pierwotnie rozpoznanego subklinicznego migotania przedsionków. Pośród czynników ryzyka wystąpienia progresji choroby wymienia się: wiek, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę nerek i przewlekłe choroby płuc, cukrzycę, udar mózgu w historii choroby oraz wielkość lewego przedsionka [6].

Okresowa ocena ryzyka udaru mózgu powinna być przeprowadzana okresowo u wszystkich pacjentów. U chorych z migotaniem przedsionków i początkowo małym ryzykiem udaru mózgu zaleca się przeprowadzenie ponownej oceny ryzyka udaru mózgu w okresie od 4 do 6 miesięcy od oceny wyjściowej, w celu aktualizacji decyzji dotyczących leczenia (np. rozpoczęcie doustnej terapii przeciwkrzepliwej u pacjentów, którzy nie są już w grupie małego ryzyka udaru). Ocena ta powinna być dokonana w oparciu o kliniczną skalę CHA₂DS₂-VASc [6].

Zalecana jest również okresowa ocena krwawienia (przykładowo w oparciu o rekomendowaną skalę HAS-BLED) w celu wpływania na potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka krwawienia (przykładowo nadciśnienie tętnicze, nadmierne spożywanie alkoholu, jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek). Pacjenci z dużym ryzykiem krwawienia (wynik ≥ 3 pkt w skali HAS-BLED) są kandydatami do częstszej oceny klinicznej i obserwacji (po 4 tygodniach) [6].

W celu zmniejszenia ryzyka krwawienia ważne jest zapewnienie dobrej jakości leczenia podczas stosowania VKA (utrzymywanie TTR $> 70\%$) i dobór odpowiedniej dawki NOAC. Podczas stosowania antagonistów witaminy K konieczne jest częste monitorowanie INR i dostosowywanie dawki [6], [26].

Zgodnie z wytycznymi EHRA, pierwsza wizyta kontrolna powinna zostać zaplanowana po 1. miesiącu po wdrożeniu leczenia przeciwkrzepliwego. W ramach kontroli u pacjenta powinny zostać przeprowadzone:

- wywiad dotyczący wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych;
- omówienie występowania ewentualnych działań niepożądanych terapii/ przestrzegania zaleceń/ modyfikacji dawki leku/ ewentualnej zmiany terapii w zakresie leków z grupy NOAC;
- ocena ryzyka w skali HAS-BLED i CHA₂DS₂-VASc;
- ewentualne wykonanie badań laboratoryjnych (hemoglobina, czynność nerek, układ krzepnięcia);

- ocena i poprawa w zakresie modyfikowalnych czynników ryzyka udaru niedokrwienności i krwawienia [80].

Szybka kontrola lub badania krwi w regularnych odstępach czasu powinny być przeprowadzane:

- co 4 miesiące w przypadku pacjentów w wieku 75 lat i powyżej (zwłaszcza w przypadku terapii eteksylationem dabigatranu lub zespołu kruchości);
- co CrCl/10 miesięcy w przypadku CrCl ≤ 60 ml/min;
- niezwłocznie, w przypadku współistniejących schorzeń/ stanów klinicznych, zwłaszcza z potencjalnym wpływem na czynność nerek lub wątroby (np. zakażenie, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, odwodnienie itp.) [80].

2.7.2. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W PREWENCJI UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego od 1 października 2025 r. [4], aktualnie w Polsce w rozpatrywanym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- dabigatran (Dabigatranum etexilatum) w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa (poziom odpłatności: 30%); dokładne refundowane wskazanie: profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, niewydolność serca (klasa $\geq$ II wg NYHA);
- rywaroksaban (Rivaroxabanum) - w ramach grupy limitowej 22.1, Leki przeciwzakrzepowe – bezpośrednie inhibitory trombiny i czynnika Xa (poziom odpłatności: 30%); dokładne refundowane wskazanie: profilaktyka udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca.

Ponadto zgodnie z opracowaniami analitycznymi dotyczącymi oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego [68], [69] we wnioskowanym wskazaniu mogą być stosowane substancje czynne z grupy limitowej 21.0 - leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (acenokumarol, warfaryna – poziom odpłatności: ryczałt) oraz substancje czynne z grupy limitowej 22.0 - heparyny drobnocząsteczkowe.

Apiksaban jest refundowany w Polsce w ramach grupy limitowej 22.1 **jedynie we wskazaniach innych niż wnioskowane:**

- żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 38 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna;
- leczenie zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [4].

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<https://ptkardio.pl/>);
- *American Heart Association* (<https://www.heart.org/>);
- *Canadian Cardiovascular Society* (<https://ccs.ca/>);
- *European Heart Rhythm Association* ([https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association-\(EHRA\)](https://www.escardio.org/Sub-specialty-communities/European-Heart-Rhythm-Association-(EHRA)));
- *European Society of Cardiology* (<https://www.escardio.org/>);
- *The National Institute for Health and Care Excellence* (<https://www.nice.org.uk/>);
- *All Wales Medicines Strategy Group* (<https://www.gov.wales/all-wales-medicines-strategy-group>);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (<http://www.sign.ac.uk>).

W tabeli poniżej omówiono jedyne wytyczne praktyki klinicznej w Europie i na świecie dotyczące prewencji udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, z wyszczególnieniem interwencji wnioskowanej (listopad 2025).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
Europa	Grupa Robocza ds. postępowania w migotaniu przedsionków Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology), z udziałem Europejskiej Asocjacji Rytmu Serca (EHRA, European Heart Rhythm Association) ESC. Zatwierdzone przez Europejską Organizację Udaru Mózgu (ESO, European Stroke Organisation) [81]	2024 (tłumaczenie polskie wykonane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne)	<u>Zalecenia dotyczące oceny i leczenia ryzyka zakrzepowo-zatorowego w migotaniu przedsionków</u> • U pacjentów z klinicznym AF i zwiększonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym zaleca się doustne leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i epizodom zakrzepowo-zatorowym (klasa: I, poziom: A); • Wynik CHA2DS2-VA wynoszący 2 lub więcej zaleca się jako wskaźnik podwyższonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego w celu podjęcia decyzji o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (klasa: I, poziom: C); • U wszystkich pacjentów z AF i kardiomiopatią przerostową lub amyloidozą serca, niezależnie od wyniku w skali CHA 2DS2-VA, zaleca się doustne leczenie przeciwkrzepliwe w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (klasa: I, poziom: B); • U pacjentów z AF zaleca się okresową, indywidualną ocenę ryzyka zakrzepowo-zatorowego, aby mieć pewność, że leczenie przeciwkrzepliwe zostanie rozpoczęte w odpowiednim czasie (klasa: I, poziom: B); • Wynik CHA2DS2-VA równy 1 należy traktować jako wskaźnik podwyższonego ryzyka zakrzepowo-zatorowego dla podjęcia decyzji o rozpoczęciu doustnego leczenia przeciwkrzepliwego (klasa: IIa, poziom: C); • Bezpośrednią doustną terapię przeciwkrzepliwą można rozważyć u pacjentów z bezobjawowym subklinicznym AF wykrytym za pomocą urządzenia i podwyższonym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, z wyłączeniem pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia (klasa: IIb, poziom: C); • Terapia przeciwpłytkowa nie jest zalecana jako alternatywa dla leczenia przeciwkrzepliowego u pacjentów z AF w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (klasa: III, poziom: A); • Nie zaleca się stosowania typu AF (napadowego, przetrwałego lub utrwalonego) w celu określenia konieczności doustnego leczenia przeciwkrzepliowego (klasa: III, poziom: B). <u>Zalecenia dotyczące doustnego leczenia przeciwkrzepliowego w migotaniu przedsionków</u> • Zaleca się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban) zamiast VKA w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, z wyjątkiem pacjentów z mechanicznymi zastawkami serca lub umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej (klasa: I, poziom: A); • W przypadku pacjentów z AF, którzy przyjmują VKA w celu zapobiegania udarom mózgu, zaleca się, aby docelowy INR wynosił 2,0–3,0, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność terapii (klasa: I, poziom: B); • Zaleca się przejście na DOAC u kwalifikujących się pacjentów, u których nie udało się utrzymać odpowiedniego czasu w zakresie terapeutycznym podczas stosowania VKA (TTR <70%) w celu zapobiegania zatorom i krwotokom wewnątrzczaszkowym (klasa: I, poziom: B); • U pacjentów przyjmujących VKA należy rozważyć utrzymanie czasu w zakresie terapeutycznym powyżej 70%, aby zapewnić bezpieczeństwo i skuteczność, a także kontrolować INR z odpowiednią częstotliwością oraz zapewnić pacjentowi edukację i poradnictwo ukierunkowane na ten cel (klasa: IIa, poziom: A); • U pacjentów w wieku ≥ 75 lat stosujących VKA w klinicznie stabilnym zakresie terapeutycznym oraz polifarmakoterapię można rozważyć utrzymanie leczenia VKA zamiast zmiany na DOAC, aby zapobiec nadmiernemu ryzyku krwawienia (klasa: IIb, poziom: B);

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje																				
			- Nie zaleca się stosowania zmniejszonej dawki terapii DOAC, chyba że pacjenci spełniają kryteria specyficzne dla danego DOAC, aby zapobiec przyjmowaniu za małych dawek leków i możliwym do uniknięcia zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym (klasa: III, poziom: B); - Nie zaleca się dołączane leczenia przeciwplatekowego do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z migotaniem przedsionków w celu zapobiegania udarowi niedokrwiennemu lub zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym ((klasa: III, poziom: B). <table> <tr> <th>DOAC</th><th>Standardowa pełna dawka</th><th>Kryteria redukcji dawki</th><th>Zmniejszona dawka tylko w przypadku spełnienia kryteriów</th></tr> <tr> <td>Apiksaban</td><td>5 mg dwa razy dziennie</td><td>Dwa z trzech wymaganych do redukcji dawki: (i) wiek ≥ 80 lat (ii) masa ciała ≤ 60 kg (iii) stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 mmol/l</td><td>2,5 mg dwa razy dziennie</td></tr> <tr> <td>Dabigatran</td><td>150 mg dwa razy dziennie</td><td>Zalecana redukcja dawki, jeśli dotyczy: (i) wiek ≥ 80 lat (ii) jednoczesne przyjmowanie werapamilu. Redukcję dawki należy rozważyć indywidualnie, jeśli dotyczy: (i) wiek 75–80 lat (ii) umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) (iii) pacjenci z zapaleniem żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym (iv) inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia</td><td>110 mg dwa razy dziennie</td></tr> <tr> <td>Edoksaban</td><td>60 mg raz dziennie</td><td>Redukcja dawki, jeśli spełnione (i) umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 15–50 ml/min) (ii) masa ciała ≤ 60 kg (iii) jednoczesne stosowanie cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny lub ketokonazolu</td><td>30 mg raz dziennie</td></tr> <tr> <td>Rywaroksaban</td><td>20 mg raz dziennie</td><td>Klirens kreatyniny 15–49 ml/min</td><td>15 mg raz dziennie</td></tr> </table> Dawkę i modyfikację dawki zaczerpnięto z Charakterystyki Produktu Leczniczego Europejskiego Towarzystwa Leków dla każdego DOAC. Mogą istnieć inne, specyficzne dla pacjenta powody podawania zmniejszonej dawki, ale ogólnie rzecz biorąc, standardowa pełna dawka powinna być stosowana w celu zapewnienia optymalnej profilaktyki zakrzepowo-zatorowej związanej z AF. Należy pamiętać, że u większości pacjentów należy przerwać stosowanie leków przeciwplatekowych na początku stosowania DOAC (Zob. rozdz. 6.3). Istnieje szereg interakcji lekowych z każdym DOAC, które należy wziąć pod uwagę (Zob. ryc. 9) Skróty: DOAC, bezpośredni doustny antykoagulant	DOAC	Standardowa pełna dawka	Kryteria redukcji dawki	Zmniejszona dawka tylko w przypadku spełnienia kryteriów	Apiksaban	5 mg dwa razy dziennie	Dwa z trzech wymaganych do redukcji dawki: (i) wiek ≥ 80 lat (ii) masa ciała ≤ 60 kg (iii) stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 mmol/l	2,5 mg dwa razy dziennie	Dabigatran	150 mg dwa razy dziennie	Zalecana redukcja dawki, jeśli dotyczy: (i) wiek ≥ 80 lat (ii) jednoczesne przyjmowanie werapamilu. Redukcję dawki należy rozważyć indywidualnie, jeśli dotyczy: (i) wiek 75–80 lat (ii) umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) (iii) pacjenci z zapaleniem żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym (iv) inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	110 mg dwa razy dziennie	Edoksaban	60 mg raz dziennie	Redukcja dawki, jeśli spełnione (i) umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 15–50 ml/min) (ii) masa ciała ≤ 60 kg (iii) jednoczesne stosowanie cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny lub ketokonazolu	30 mg raz dziennie	Rywaroksaban	20 mg raz dziennie	Klirens kreatyniny 15–49 ml/min	15 mg raz dziennie
DOAC	Standardowa pełna dawka	Kryteria redukcji dawki	Zmniejszona dawka tylko w przypadku spełnienia kryteriów																				
Apiksaban	5 mg dwa razy dziennie	Dwa z trzech wymaganych do redukcji dawki: (i) wiek ≥ 80 lat (ii) masa ciała ≤ 60 kg (iii) stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 133 mmol/l	2,5 mg dwa razy dziennie																				
Dabigatran	150 mg dwa razy dziennie	Zalecana redukcja dawki, jeśli dotyczy: (i) wiek ≥ 80 lat (ii) jednoczesne przyjmowanie werapamilu. Redukcję dawki należy rozważyć indywidualnie, jeśli dotyczy: (i) wiek 75–80 lat (ii) umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 30–50 ml/min) (iii) pacjenci z zapaleniem żołądka, zapaleniem przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym (iv) inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia	110 mg dwa razy dziennie																				
Edoksaban	60 mg raz dziennie	Redukcja dawki, jeśli spełnione (i) umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny 15–50 ml/min) (ii) masa ciała ≤ 60 kg (iii) jednoczesne stosowanie cyklosporyny, dronedaronu, erytromycyny lub ketokonazolu	30 mg raz dziennie																				
Rywaroksaban	20 mg raz dziennie	Klirens kreatyniny 15–49 ml/min	15 mg raz dziennie																				

Figura 1. Zalecane dawki bezpośrednich doustnych antykoagulantów [81].

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje																		
			Klasy zaleceń <table><thead><tr><th>Klasa zaleceń</th><th>Definicja</th><th>Proponowany sposób sformułowania zalecenia</th></tr></thead><tbody><tr><td>Klasa I</td><td>Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne</td><td>Jest zalecane lub jest wskazane</td></tr><tr><td>Klasa II</td><td>Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</td><td></td></tr><tr><td>Klasa IIa</td><td>Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu</td><td>Należy rozważyć</td></tr><tr><td>Klasa IIb</td><td>Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie</td><td>Można rozważyć</td></tr><tr><td>Klasa III</td><td>Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td><td>Nie zaleca się</td></tr></tbody></table> Poziom wiarygodności danych naukowych A - Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz B - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji C - Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów	Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia	Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane 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	Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
Klasa zaleceń	Definicja	Proponowany sposób sformułowania zalecenia																			
Klasa I	Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne	Jest zalecane 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																			
Klasa III	Dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																			
Stany Zjednoczone	AHA/ACC [76]	2014	Zalecenia dotyczą pacjentów z migotaniem przedsionków, wyodrębniono jednak zalecenia dla populacji pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, wcześniejszym udarem, przemijającym atakiem niedokrwiennym lub wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC ≥2, rekomendowane są doustne koagulanty (klasa zaleceń I) takie jak: • warfaryna (INR 2,0-3,0) - poziom dowodów A; • eteksylan dabigatranu - poziom dowodów B; • rywaroksaban - poziom dowodów B; • apiksaban - poziom dowodów B. U pacjentów leczonych warfaryną wskaźnik INR należy oznaczać co najmniej raz w tygodniu podczas rozpoczynania leczenia przeciwzakrzepowego i co najmniej raz w miesiącu gdy antykoagulacja (INR w zakresie) jest stabilna (poziom dowodów A). Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, u których niemożliwe jest utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym podczas terapii warfaryną, rekomendowane jest zastosowanie bezpośredniego inhibitora krzepnięcia (eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, apiksaban) (poziom dowodów C). Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC wynoszącym 0 zasadne jest pominięcie terapii przeciwzakrzepowej (poziom dowodów B).																		

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
			<u>Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszącym 1, może być rozważany brak terapii przeciwzakrzepowej, zastosowanie antykoagulantów lub terapia aspiryną (poziom dowodów C).</u> W przypadku pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek z wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 można rozważyć leczenie zmniejszonymi dawkami bezpośrednich inhibitorów krzepnięcia (eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, apiksaban) ale bezpieczeństwo i skuteczność tej terapii nie zostały ustalone (poziom dowodów C). Eteksylan dabigatranu i rywaroksaban nie są zalecane u pacjentów z migotaniem przedsionków i schyłkową niewydolnością nerek lub dializowanych ze względu na brak dowodów z badań klinicznych dotyczących bilansu ryzyka i korzyści (poziom dowodów C).
Stany Zjednoczone	AHA/ACC [77]	2019/aktualizacja rekomendacji z roku 2014	<u>Zalecenia dotyczą pacjentów z migotaniem przedsionków (nie zastosowano rozróżnienia na niezastawkowe migotanie przedsionków)</u> <u>Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet rekomendowane są doustne koagulanty (klasa zaleceń I), takie jak:</u> • warfaryna - poziom dowodów A; • eteksylan dabigatranu - poziom dowodów B; • rywaroksaban - poziom dowodów B; • apiksaban - poziom dowodów B; • edoksaban - poziom dowodów B-R. <u>Doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) - eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban są preferowane względem warfaryny, u pacjentów z migotaniem przedsionków kwalifikujących się do terapii tymi lekami (za wyjątkiem umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca) (klasa zaleceń I, poziom dowodów A).</u> Wybór leku antykoagulacyjnego powinien być oparty na ryzyku wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, bez względu na klasyfikację migotania przedsionków (napadowe, przetrwałe czy ustalone) (klasa zaleceń I, poziom dowodów B). Wybór preparatu przeciwzakrzepowego powinien być zindywidualizowany wobec pacjenta w oparciu o ocenę ryzyka wystąpienia udaru i krwawienia oraz w oparciu o korzyści dla pacjenta i jego preferencje wyboru leku (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków (za wyjątkiem umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca), u których niemożliwe jest utrzymanie INR w zakresie terapeutycznym podczas terapii warfaryną, rekomendowane jest zastosowanie NOAC (klasa zaleceń I, poziom dowodów C-EO).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
			Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków (za wyjątkiem umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca) i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC wynoszącym 1 u mężczyzn i 2 u kobiet, zastosowanie doustnych antykoagulantów w celu zmniejszenia ryzyka udaru może być rozważane (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C-LD). Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków (za wyjątkiem umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca) i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC wynoszącym 0 u mężczyzn i 1 u kobiet, zasadne jest pominięcie terapii przeciwzakrzepowej (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). U pacjentów z migotaniem przedsionków i wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 15 ml/min) lub dializowanych, może być zasadne zastosowanie warfaryny (INR 2,0-3,0) lub apiksabanu w ramach doustnej terapii przeciwzakrzepowej (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B-NR). U pacjentów z migotaniem przedsionków (za wyjątkiem umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca) i przewlekłą chorobą nerek (stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 1,5$ mg/dl -apiksaban, klirens kreatyniny 15-30 ml/min eteksylan dabigatranu, klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min rywaroksaban, klirens kreatyniny 15-50 ml/min - edoksaban), z podwyższonym wynikiem w skali CHA₂DS₂-VASC, można rozważyć leczenie zmniejszonymi dawkami bezpośrednich inhibitorów krzepnięcia (eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów B-R). Eteksylan dabigatranu, rywaroksaban i edoksaban nie są zalecane u pacjentów z migotaniem przedsionków i schyłkową niewydolnością nerek lub dializowanych ze względu na brak dowodów z badań klinicznych wskazujących na przewagę korzyści nad ryzykiem (klasa zaleceń III, poziom dowodów C-EO).
Stany Zjednoczone	AHA/ACC [78]	2023	<u>Zalecenia dotyczą pacjentów z migotaniem przedsionków (nie zastosowano rozróżnienia na niezastawkowe migotanie przedsionków)</u> U pacjentów z migotaniem przedsionków i szacowanym rocznym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym wynoszącym $\geq 2\%$ (np. CHA₂DS₂-VASC ≥ 2 u mężczyzn i ≥ 3 u kobiet), zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarowi i zatorowości obwodowej (klasa zaleceń 1, poziom dowodów A). U pacjentów z migotaniem przedsionków, u których w wywiadzie nie stwierdzono umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca i którzy są kandydatami do leczenia przeciwzakrzepowego, rekomendowane jest stosowanie DOAC (eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban) nad warfaryną, w celu zmniejszenia ryzyka śmiertelności, udaru, zatorowości obwodowej i krwotoku śródczaszkowego (klasa zaleceń 1, poziom dowodów A). U pacjentów z migotaniem przedsionków i szacowanym rocznym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym wynoszącym $\geq 2\%$ (CHA₂DS₂-VASC wynoszący 1 u mężczyzn i 2 u kobiet), zasadne jest leczenie przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania udarowi i zatorowości obwodowej (klasa zaleceń 2a, poziom dowodów A). U pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy są kandydatami do leczenia przeciwzakrzepowego i nie mają wskazań do leczenia przeciwplatekowego, nie zaleca się stosowania aspiryny samodzielnie lub w skojarzeniu z kłopidogrelem jako alternatywy dla leczenia przeciwzakrzepowego w celu zmniejszenia ryzyka udaru (klasa zaleceń 3, poziom dowodów B-R).

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
			U pacjentów z migotaniem przedsionków bez czynników ryzyka udaru, monoterapia aspiryną w celu zapobiegania zdarzeniom zakrzepowo-zatorowym nie przynosi korzyści (klasa zaleceń 3, poziom dowodów B-NR). U pacjentów z migotaniem przedsionków z podwyższonym ryzykiem udaru i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3, leczenie warfaryną lub najlepiej bezpośrednimi inhibitorami krzepnięcia (eteksylan ddabigatranu, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban - dawki w oparciu o dowody naukowe, zależne od funkcji nerek) jest rekomendowane (klasa zaleceń 1, poziom dowodów B-R). U pacjentów z migotaniem przedsionków z podwyższonym ryzykiem udaru i przewlekłą chorobą nerek w stadium 4, leczenie warfaryną lub najlepiej bezpośrednimi inhibitorami krzepnięcia (eteksylan dabigatranu, rywaroksaban, apiksaban, edoksaban - w zarejestrowanych dawkach) jest zasadne (klasa zaleceń 2a, poziom dowodów B-NR). U pacjentów z migotaniem przedsionków z podwyższonym ryzykiem udaru i schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $<1,5$ ml/min) lub dializowanych może być zasadne zastosowanie warfaryny (INR 2,0-3,0) lub apiksabanu (dawki w oparciu o dowody naukowe) (klasa zaleceń 2b, poziom dowodów B-NR).
Kanada	CCS [79]	2020	Doustne leczenie przeciwkrzepliwe powinno być stosowane wobec większości pacjentów z migotaniem przedsionków w wieku 65 lat lub starszych lub wynikiem w skali CHADS₂ ≥ 1 (silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości). Leczenie przeciwwzakrzepowe nie jest zalecane w prewencji udaru u większości pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, w wieku poniżej 65 lat bez czynników ryzyka w skali CHADS₂ (słabe zalecenie; dowody umiarkowanej jakości). U pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i wskazaniem do stosowania doustnego leczenia przeciwkrzepliwego zalecane jest stosowanie DOAC (apiksaban, eteksylan dabigatranu, edoksaban lub rywaroksaban) zamiast warfaryny (silne zalecenie; dowody wysokiej jakości). Warfaryna zalecana jest u pacjentów z mechaniczną protezą zastawkową i pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej (silne zalecenie; dowody umiarkowanej jakości).
Europa	EHRA [80]	2021	W dokumencie podkreślono, że określenie „niezastawkowe migotanie przedsionków”, powinno być zgodnie z najnowszymi wytycznymi zastąpione określeniem identyfikującym konkretną wadę zastawki. Obecnie dopuszczenie do leczenia NOAC (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban, eteksylan dabigatranu) dotyczy chorych z kardiomiopatią przerostową, przezcewnikowym wszczepieniem zastawki aortalnej, innymi chorobami zastawek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (np. zwrodnieniowa stenoz aortalna, niedomykalność zastawki mitralnej), zastawka biologiczna lub zabieg naprawczy (po >3 miesiącach od operacji). Przeciwwskazaniem do stosowania NOAC są: mechaniczna proteza zastawkowa i umiarkowane lub ciężkie zwężenie zastawki mitralnej (zwykle powikłanie gorączki reumatycznej). W dokumencie podkreślono, że doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) oferują dobry stosunek skuteczności do bezpieczeństwa oraz przewidywalny efekt przeciwkrzepliwy bez konieczności rutynowego monitorowania parametrów układu krzepnięcia.

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
			Po ustaleniu wskazań do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego, NOAC (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban, eteksylan dabigatranu), ale nie antagoniści witaminy K , są preferowaną opcją leczenia u wszystkich pacjentów z migotaniem przedsionków kwalifikujących się do leczenia NOAC. Liczne opublikowane dane potwierdzają, że NOAC są co najmniej tak samo bezpieczne i skuteczne jak warfaryna w codziennej praktyce klinicznej. Jeśli nie ma istotnych ograniczeń, należy stosować NOAC w standardowych dawkach.
Europa	ESC/EACTS [6]	2020	<u>Zalecenia dotyczą pacjentów z migotaniem przedsionków (nie zastosowano rozróżnienia na niezastawkowe migotanie przedsionków)</u> W zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków kwalifikujących się do doustnego leczenia przeciwkrzepliwego zaleca się stosowanie NOAC (doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistą witaminy K) zamiast VKA (antagonistów witaminy K) - terapia ta nie jest wskazana wobec pacjentów z mechaniczną zastawką serca lub umiarkowanym do ciężkiego zwężeniem zastawki mitralnej) (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Doustne leczenie przeciwkrzepliwie zalecane jest w zapobieganiu udarom mózgu u chorych z migotaniem przedsionków z wynikiem ≥ 2 pkt u mężczyzn lub ≥ 3 pkt u kobiet w skali CHA₂DS₂-VASC (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). U chorych z małym ryzykiem udaru (0 pkt u mężczyzn lub 1 pkt u kobiet w skali CHA₂DS₂-VASC), nie należy stosować leczenia przeciwkrzepliwego (klasa zaleceń I, poziom dowodów A). Doustne leczenie przeciwkrzepliwie należy rozważyć w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków z wynikiem 1 pkt u mężczyzn lub 2 pkt u kobiet w skali CHA₂DS₂-VASC, a zaproponowane leczenie powinno być zindywidualizowane w oparciu o korzyści kliniczne netto oraz powinno uwzględniać wartości i preferencje pacjenta (klasa zaleceń IIa, poziom dowodów B). U pacjentów leczonych antagonistami witaminy K z niskim odsetkiem czasu, w którym wartości INR utrzymują się w zakresie terapeutycznym (TTR<70%), jedną z zalecanych opcji jest zamiana na NOAC, pod warunkiem, że pacjenci będą dobrze przestrzegać zaleceń i stosować leczenie (klasa zaleceń I, poziom dowodów B). Izolowana terapia przeciwplatekowa (monoterapia lub kwas acetylosalicylowy w skojarzeniu z kłopidogrelem) nie jest zalecana w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z migotaniem przedsionków (klasa zaleceń III, poziom dowodów A). Kliniczna postać migotania przedsionków (tj. rozpoznane po raz pierwszy, napadowe, przetrwałe, długotrwałe przetrwałe, utrwalone) nie powinna warunkować wskazań do stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej (klasa zaleceń III, poziom dowodów B). W wytycznych podkreślono, że w 4 kluczowych badaniach RCT apiksaban, eteksylan dabigatranu, edoksaban i rywaroksaban wykazały równoważność w porównaniu z warfaryną w zapobieganiu udarom mózgu/ zatorowości systemowej.

Kraj/ Region	Organizacja i referencja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/substancje
Wielka Brytania	NICE [86]	2021	<u>Zalecenia dotyczą pacjentów z migotaniem przedsionków (nie zastosowano rozróżnienia na niezastawkowe migotanie przedsionków)</u> U pacjentów z migotaniem przedsionków i wynikiem w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ oraz mężczyzn z wynikiem w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ wynoszącym 1 zalecana jest doustne leczenie przeciwkrzepliwe z zastosowaniem NOAC, uwzględniając ryzyko krwawienia. Apiksaban, eteksylan dabigatranu, edoksaban i rywaroksaban są opcjami terapeutycznymi u pacjentów, jeśli spełnione są kryteria opisane dla powyższych leków w rekomendacjach dotyczących oceny technologii wydanych przez NICE. Jeśli doustne antykoagulanty o bezpośrednim działaniu (NOAC) są przeciwwskazane, nietolerowane lub nieodpowiednie, należy zaproponować antagonistę witaminy K. W przypadku osób dorosłych z migotaniem przedsionków, które już przyjmują antagonistę witaminy K i są stabilne, należy kontynuować przyjmowanie obecnych leków i omówić opcję zmiany leczenia podczas następnej rutynowej wizyty, biorąc pod uwagę czas przebywania danej osoby w zakresie terapeutycznym (TTR). Nie należy oferować leczenia przeciwzakrzepowego w profilaktyce udaru mózgu osobom w wieku poniżej 65 lat z migotaniem przedsionków i bez czynników ryzyka innych niż płeć (tj. bardzo niskie ryzyko udaru mózgu odpowiadające wynikowi w skali $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ 0 dla mężczyzn lub 1 dla kobiet).
Walia	AWMSG [87]	2022	Zgodnie z definicją przyjętą w zaleceniach niezastawkowe migotanie przedsionków odnosi się do migotania przedsionków przy braku mechanicznej protezy zastawki serca lub umiarkowanego do ciężkiego zwężenia zastawki mitralnej. W prewencji udaru nie jest zalecana monoterapia aspiryną. Leczenie przeciwzakrzepowe może obejmować doustne leki przeciwzakrzepowe o bezpośrednim działaniu (DOAC) (apiksaban, eteksylan dabigatranu, edoksaban lub rywaroksaban) lub warfarynę. Wybór leku powinien być zindywidualizowany w oparciu o charakterystykę kliniczną pacjenta i jego preferencje. W przypadku braku preferencji jednej z powyższych opcji terapeutycznych, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być rozpoczęte przy zastosowaniu DOAC. Warfaryna może być zastosowana jako alternatywa, jeśli stosowanie DOAC jest przeciwwskazane, nie tolerowane lub nieodpowiednie. DOAC nie powinny być stosowane u pacjentów z migotaniem przedsionków z mechaniczną zastawką serca. W przypadku stosowania warfaryny powinna być dokonywana systematyczna ocena TTR. U osób z migotaniem przedsionków, które nie przyjmują leków przeciwzakrzepowych, należy zweryfikować ryzyko udaru mózgu po osiągnięciu wieku 65 lat lub w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych objawów w dowolnym wieku: cukrzyca, niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, choroba tętnic obwodowych, choroba wieńcowa serca, udar, przemijający atak niedokrwienny lub zatorowość obwodowa.

$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ - skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków, DOAC - bezpośrednie doustne inhibitory krzepnięcia, INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NOAC - doustny lek przeciwkrzepliwy niebędący antagonistą witaminy K, TTR - czas, w którym INR utrzymywał się w zakresie terapeutycznym.

Podsumowując, zidentyfikowane wytyczne zalecają w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków i podwyższonym ryzykiem udaru stosowanie doustnego leczenia przeciwkrzepliwego w postaci NOAC (rywaroksaban, **apiksaban**, edoksaban, eteksylan dabigatranu) lub warfaryny [77], [78], [79], [80], [6], [86], [87], [81]. W zidentyfikowanych rekomendacjach, w tym w najnowszych rekomendacjach europejskich ESC (przetłumaczonych na język polski) [81] preferowane jest stosowanie NOAC nad warfaryną [6], [77], [78], [79], [80], [86], [87], z uwagi na konieczność systematycznej oceny TTR podczas terapii tym lekiem [87]. Warfaryna może być natomiast stosowana jako alternatywa, jeżeli stosowanie DOAC jest przeciwwskazane, nie tolerowane lub nieodpowiednie [86], [87]. Grupy ekspertów klinicznych nie odnoszą się do stosowania acenokumarolu we wnioskowanym wskazaniu, prawdopodobnie z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych, w których acenokumarol byłby stosowany w analizowanym wskazaniu.

Wszystkie doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC) charakteryzują się zbliżoną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, stąd żadne z wytycznych nie wyróżniają któregośkolwiek z NOAC, pozostawiając decyzję o wyborze konkretnej opcji terapeutycznej lekarzowi prowadzącemu, w oparciu o zindywidualizowaną ocenę kliniczną pacjenta i jego preferencje [77], [78], [79], [80], [6], [86], [87], [81].

Wobec pacjentów z migotaniem przedsionków (za wyjątkiem umiarkowanego do poważnego zwężenia zastawki mitralnej lub mechanicznej zastawki serca) i niskim ryzykiem udaru (definiowanym np. jako wynik w skali CHA₂DS₂-VASc wynoszący 0 u mężczyzn i 1 u kobiet), zasadne jest pominięcie terapii przeciwzakrzepowej [77], [78], [79], [6], [86].

Należy również podkreślić, że większość najnowszych wytycznych klinicznych nie wyróżnia subpopulacji pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, zamiast tej definicji chorzy klasyfikowani są według konkretnej wady zastawki [80], [87]. Zgodnie z powyższą klasyfikacją, stosowanie NOAC przeciwwskazane jest u pacjentów z migotaniem przedsionków i mechaniczną zastawką lub umiarkowanym lub ciężkim zwężeniem zastawki mitralnej (zwykle powikłanie gorączki reumatycznej) [80], [81].

2.9. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW NIEZWIĄZANYM Z WADĄ ZASTAWKOWĄ, Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA WYSTĄPIENIA UDARU/ ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ

Z uwagi na starzenie się społeczeństw należy spodziewać się znacznego zwiększenia zapadalności na migotanie przedsionków, zarówno w Polsce jak i na świecie. Dane epidemiologiczne wskazują, że w populacji pacjentów powyżej 85 lat, częstość występowania AF jest 10-krotnie większa niż w populacji

ogólnej [9], [28]. Wprowadzenie programów badań przesiewowych może spowodować kolejne zwiększenie liczby pacjentów z migotaniem przedsionków, dotychczas nierozpoznanym.

Znacząca populacja chorych z rozpoznaniem AF będzie w grupie o umiarkowanym do wysokiego ryzyka wystąpienia udaru mózgu. Oznacza to konieczność zastosowania skutecznej i bezpiecznej profilaktyki, która pozwoli osobom w grupie ryzyka (a więc pacjentom w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi) zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru mózgu, którego konsekwencją może być poważna niepełnosprawność lub zgon.

Stosowanie doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC), do których należy apiksaban, charakteryzuje się nie tylko wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa, ale również nie wymaga częstego monitorowania terapii w przeciwieństwie do VKA, a tym samym częstych wizyt ambulatoryjnych. Z tego powodu najnowsze światowe wytyczne kliniczne preferują stosowanie NOAC nad warfaryną we wnioskowej populacji [81] (por. rozdz. 2.8). Wynika to z wąskiego okna terapeutycznego, konieczności regularnego monitorowania terapii i zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych w przypadku VKA.

Aktualnie spośród 4 wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej leków z grupy NOAC tj. **apiksabanu, dabigatranu, edoksabanu i rywaroksabanu, w Polsce we wskazaniu obejmującym profilaktykę udarów i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, refundowane są jedynie dabigatran i rywaroksaban. Biorąc pod uwagę, że w przypadku postępowania terapeutycznego z pacjentami z NVAF istotną rolę odgrywa indywidualny dobór i dostosowanie leczenia [81], istnieje potrzeba refundacji jak najszerszej gamy rekomendowanych leków z grupy NOAC, w tym apiksabanu.**

Ważne jest również, aby terapia stosowana u pacjentów w podeszłym wieku i z chorobami współistniejącymi charakteryzowała się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Wyniki opracowań wtórnych wskazują, że zastosowanie apiksabanu wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia dużych krwawień w porównaniu z rywaroksabanem i dabigatranem [85]. **Zatem dostęp do większej liczby refundowanych NOAC umożliwiłby zmianę terapii w obrębie tej samej grupy w przypadku wystąpienia działań niepożądanych.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane).

Zgodnie z zarejestrowanym w Unii Europejskiej wskazaniem, produkt leczniczy Apixaban Adamed®, zawierający apiksaban w postaci tabletek powlekanych w dawce 2,5 mg i 5 mg jest przeznaczony do:

- zapobiegania epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego;
- zapobiegania udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *non-valvular atrial fibrillation*, NVAF) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II);
- leczenia zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobiegania nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych [5].

Wnioskowane wskazanie dla apiksabanu dotyczy stosowania w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II)).

Dawkowanie w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę.

Zmniejszenie dawki

U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromole/L), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo [5].

Zmianę leczenia z produktów leczniczych przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na apiksaban (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce. Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych [5].

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na apiksaban

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na apiksaban należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie apiksabanu, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2 [5].

Zmiana leczenia z apiksabanu na VKA

W przypadku zmiany leczenia z apiksabanu na VKA, apiksaban należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania apiksabanu i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki apiksabanu. Jednoczesne podawanie apiksabanu i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2 [5].

Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żylniej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy [5].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania apiksabanu w populacji dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru w populacji ogólnej oceniono w kluczowym badaniu III fazy o akronimie ARISTOTLE (apiksaban vs warfaryna) [17] oraz AVERROES (apiksaban vs kwas acetylosalicylowy) [5].

Skuteczność kliniczna wnioskowanej interwencji w badaniu ARISTOTLE

Badanie ARISTOTLE było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem przeprowadzonym z podwójnym maskowaniem, które miało na celu porównanie efektywności klinicznej apiksabanu z warfaryną w populacji dorosłych pacjentów ($N=18\ 201$) z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z jednym lub więcej dodatkowych czynników ryzyka, takich jak: przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA), wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II).

Pacjenci otrzymywali apiksaban doustnie w stałej dawce 5 mg dwa razy na dobę (bądź 2,5 mg dwa razy na dobę u wybranych pacjentów) - lub warfarynę w dostosowanej dawce, tak aby INR wynosił 2,0-3,0. Średni czas trwania ekspozycji na leczenie wynosiła 20 miesięcy.

Głównym punktem końcowym z zakresu skuteczności był złożony punkt końcowy: udar mózgu (niedokrwienności lub krwotoczny) lub zatorowość systemowa.

W badaniu wykazano, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z warfaryną wiąże się z:

- istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia głównego punktu końcowego, tj. udarowi (krwotocznemu lub niedokrwienności) i zatorowości systemowej;
- redukcją częstości występowania udaru i zatorowości systemowej w porównaniu z warfaryną przy różnych poziomach czasu w przedziale terapeutycznym (TTR) w danym ośrodku; w najwyższym kwartylu wartości TTR w danym ośrodku współczynnik ryzyka dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną wynosił 0,73 (95% CI: 0,38; 1,40);
- istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, tj. dużego krwawienia i zgonu z dowolnej przyczyny; w przypadku częstszego monitorowania INR zaobserwowane korzyści ze stosowania apiksabanu w porównaniu z warfaryną dotyczące zgonów z dowolnej przyczyny są mniejsze [5], [17].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu randomizowanym AVERROES, które przerwano przedterminowo w wyniku zalecenia niezależnej Komisji Monitorowania Danych, ze względu na uzyskanie wyraźnych dowodów na redukcję częstości występowania udaru mózgu i zatorowości systemowej w wyniku zastosowania apiksabanu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Wykazano mianowicie, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia udaru (krwotocznego, niedokrwienności lub nieokreślonego) lub zatorowości systemowej. Nie zaobserwowano natomiast statystycznie istotnych różnic w częstości występowania dużych krwawień pomiędzy grupą apiksabanu i grupą leczoną kwasem acetylosalicylowym [5].

Podsumowanie oceny profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania apiksabanu oceniano w 7 badaniach klinicznych fazy III u ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio [5].

Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwiak.

W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAF) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania dużych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku [5].

Skuteczność kliniczna wnioskowanej interwencji w porównaniu do innych NOAC

Wyniki przeglądu systematycznego [85] z meta-analizą badań randomizowanych oraz badań obserwacyjnych wskazują, że zastosowanie apiksabanu w porównaniu z:

- rywaroksabanem wiąże się z:
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań randomizowanych (RCT);
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych (dużych) krwawień w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
- dabigatranem wiąże się z:
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia udaru lub zatorowości obwodowej, w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT jak również w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT jak również w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych;
 - istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia poważnych (dużych) krwawień w porównaniu pośrednim z uwzględnieniem badań RCT w porównaniu bezpośrednim z uwzględnieniem badań obserwacyjnych.

Powyższe wyniki wskazują, że apiksaban jest co najmniej porównywalnie skuteczny i bezpieczny jak inne refundowane w Polsce leki z grupy NOAC [85].

Podsumowując, zastosowanie apiksabanu w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową i umiarkowanym do wysokiego ryzykiem udaru jest co najmniej tak samo skuteczne jak zastosowanie innych leków z grupy NOAC (dabigatranu, apiksabanu) w odniesieniu do ryzyka udaru mózgu lub zatorowości obwodowej. Apiksaban w istotny statystycznie sposób zmniejszał ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zatorowości obwodowej lub zgonu a także dużych krwawień w porównaniu z warfaryną. Profil bezpieczeństwa apiksabanu został bardzo dobrze przebadany w licznych badaniach RCT i w różnych wskazaniach, w toku wieloletnich badań na dużych grupach pacjentów. Wysoka skuteczność leku i jego korzystny profil bezpieczeństwa (korzystniejszy w zakresie ryzyka dużych krwawień od dabigatranu i rywaroksabanu) wskazuje na potrzebę jego refundacji w Polsce, jako kolejnego leku z grupy NOAC. Dostępność wielu opcji terapeutycznych w rozpatrywanym wskazaniu umożliwi indywidualny dobór terapii dla pacjenta, ponadto refundacja wielu substancji czynnych z grupy NOAC może umożliwić/ułatwić lekarzowi zmianę leku bez obciążenia finansowego pacjenta, w przypadku wystąpienia nietolerancji/działań niepożądanych.

4. KOMPARYTORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - produkt leczniczy Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane), stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej);
- zarejestrowane wskazania;
- populację docelową;
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych);
- opinię analityków oraz Prezesa AOTMiT dotyczącą oceny innych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT z 2016 [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Jako komparatory dla produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca, rozpatrzono wszystkie substancje czynne, które są obecnie refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 października 2025 roku [4], aktualnie (listopad) we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków) refundowane są:

- rywaroksaban (w ramach grupy limitowej 22.1);
- dabigatran (w ramach grupy limitowej 22.1).

Zgodnie z opracowaniami analitycznymi dotyczącymi oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego [68], [69] oraz obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 października 2025 [4], we

wnioskowanym wskazaniu stosowane (ale refundowane we wskazaniach innych niż profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową) są leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (VKA):

- acenokumarol (w dawce 4 mg, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji):
 - profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie [73];
- warfaryna (w dawce 3 mg i 5 mg, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji):
 - leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej;
 - wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawał mięśnia sercowego;
 - zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca [72].

W ramach grupy limitowej 22.0 - heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych refundowane są:

- enoksaparyna sodowa - roztwór do wstrzykiwań, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych nieobejmujących wnioskowanego wskazania;
- nadroparyna wapniowa - roztwór do wstrzykiwań, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych nieobejmujących wnioskowanego wskazania [4].

Z uwagi na fakt, że rywaroksaban i dabigatran: należą do grupy NOAC, mają zarejestrowane i refundowane wskazania analogiczne jak w przypadku apiksabanu a ponadto są wymieniane na równorzędnej pozycji w zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej [77], [78], [79], [80], [6], [86], [87], [81], zostały wybrane na komparatory dla wnioskowanej interwencji. Z grona komparatorów wykluczono: VKA (warfarynę, acenokumarol) oraz heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych (enoksaparynę sodową, nadroparynę wapniową). Szczegółową argumentację odnoszącą się do włączenia/wykluczenia z grona komparatorów ww. opcji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Wybór komparatora dla apiksabanu w rozpatrywanym wskazaniu.

Substancja czynna	Argumenty za lub przeciwko wyborowi na komparator dla apiksabanu	Czy dana substancja została wybrana jako komparator dla apiksabanu?
Warfaryna	opcja z innej grupy terapeutycznej (VKA), o innym mechanizmie działania niż wnioskowana interwencja; - refundowana i zarejestrowana w bardziej ogólnym wskazaniu niż apiksaban tj. warfaryna (3 mg i 5 mg tabletki) jest zarejestrowana w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca [72]; w trakcie stosowania warfaryny wymagane jest częstsze monitorowanie chorych (w przypadku warfaryny, oznaczenia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego wykonuje się codziennie do chwili uzyskania stabilnej wartości docelowej (zwykle 5 do 6 dni od czasu rozpoczęcia podawania). Po osiągnięciu stabilnej wartości docelowej, pacjenci monitorowani są w odstępach tygodniowych, wydłużanych następnie do 4-tygodniowych [72]); skuteczność warfaryny jest niższa niż NOAC, dlatego też NOAC są preferowaną opcją względem VKA - zaleca się stosowanie bezpośrednich doustnych antykoagulantów (apiksaban, dabigatran, edoksaban i rywaroksaban) zamiast VKA w celu zapobiegania udarowi niedokrwinnemu i powikłaniom zakrzepowo-zatorowym [81] (por rozdz. 2.8), zatem warfaryna może być natomiast stosowana jako alternatywa, jeżeli stosowanie DOAC jest przeciwwskazane, nietolerowane lub nieodpowiednie [86], [87], a więc w innej subpopulacji pacjentów niż wnioskowana	NIE
Acenokumarol	- refundowany i zarejestrowany jest w szerszym wskazaniu obejmującym profilaktykę powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie [73]; opcja z innej grupy terapeutycznej (VKA), o innym mechanizmie działania niż wnioskowana interwencja; nie jest wymieniany w żadnych ze zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej jako opcja do stosowania we wnioskowanym wskazaniu (por. rozdz. 2.8.)	NIE
Enokapsaryna sodowa	brak zarejestrowanego wskazania w populacji pacjentów z migotaniem przedsionków [74], [75] oraz brak zaleceń odnośnie ich stosowania w wytycznych praktyki klinicznej w rozpatrywanym wskazaniu; - odmienny sposób podania leku (roztwór do wstrzykiwań)	NIE
Nadroparyna wapniowa		NIE
Rywaroksaban	opcje z tej samej grupy terapeutycznej jak apiksaban (NOAC); - refundowane w analogicznym wskazaniu jak wnioskowane dla apiksabanu; opcje wymieniane jako równorzędne względem apiksabanu, w tej samej linii leczenia i populacji, w wytycznych praktyki klinicznej (por rozdz. 2.8).	TAK
Dabigatran (eteksylan dabigatranu)		TAK

Należy również podkreślić, że w roku 2017 Rada Przejrzystości wydała opinię w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: apiksaban, eteksylan dabigatranu, rywaroksaban [98]. Obydwie substancje czynne zostały wybrane jako komparatory dla apiksabanu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.

Podsumowując jako interwencje alternatywne do porównania z produktem leczniczym Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) stosowanego w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych

pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca wybrano:

- rywaroksaban;
- dabigatran (eteksylan dabigatranu).

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

Celem stosowania apiksabanu w analizowanym wskazaniu jest prewencja udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, zatem do istotnych ocenianych punktów końcowych zaliczono:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ryzyko wystąpienia udaru mózgu;
 - ryzyko wystąpienia zatorowości obwodowej;
 - ryzyko wystąpienia zgonu (zarówno z przyczyn sercowo-naczyniowych jak również z jakichkolwiek przyczyn);
 - ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego;
 - konsekwencje udaru mózgu;
- zmiana jakości życia związanej ze zdrowiem;
- w zakresie bezpieczeństwa - ryzyko:
 - wystąpienia poważnych/ istotnych klinicznie krwawień;
 - wystąpienia innych niż poważne/ istotne klinicznie krwawienia;
 - wystąpienia krwawień z podziałem na miejsce wystąpienia;
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych;
 - przerwania terapii z powodu zdarzeń/działania niepożądanych;
 - wystąpienia zdarzeń niepożądanych: ogółem, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), w tym związanych z zastosowanym leczeniem;
 - wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych;
 - wystąpienia zgonu.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W PROFILAKTYKCE UDARU I ZATOROWOŚCI OBWODOWEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z MIGOTANIEM PRZEDSIONKÓW NIEZWIĄZANYM Z WADĄ ZASTAWKOWĄ Z JEDNYM LUB KILKOMA CZYNNIKAMI RYZYKA

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (apiksaban, 2,5 mg i 5 mg, tabletki powlekane) i komparatorów, stosowanych w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (apiksaban) oraz komparatory, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (listopad 2025).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Apiksaban – interwencja wnioskowana	Brak opinii [90].	Sierpień 2013 Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją apiksabanu (2,5 mg i 5 mg) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na odpowiednią liczbę punktów w skali CHADS₂, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia. Proponowany poziom odpłatności za lek 30%. Równocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka [91], [92].	Sierpień 2013 Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją apiksabanu we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na progową wartość punktów w skali CHADS₂ [94].
Rywaroksaban - komparator	Luty 2012 Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie rywaroksabanu we wskazaniu: profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwieny w wywiadzie. W uzasadnieniu podkreślono, że rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym [88].	Brak opinii [89].	Brak opinii [89].
Eteksylan dabigatranu - komparator	Luty 2012 Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie eteksylanu dabigatranu we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z	Brak opinii [88].	Brak opinii [88].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
	niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa, frakcja wyrzutowa lewej komory serca $\geq$ II kl. wg NYHA, wiek ≥ 75 lat, wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze. W uzasadnieniu podkreślono, że decyzja wynika z możliwych ciężkich działań niepożądanych leku i informacji o zwiększeniu liczby ciężkich krwawień i zgonów w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii w krótkim okresie po dopuszczeniu leku do obrotu w tym wskazaniu [88].		
	Brak opinii [95].	Czerwiec 2014 Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją eteksylanu dabigatranu we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i zawężenia populacji objętej refundacją, np. do pacjentów powyżej 75 roku życia, którzy przebyli udar mózgu [96].	Czerwiec 2014 Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją eteksylanu dabigatranu w dawce 110 mg i 150 mg; we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i ograniczenia populacji docelowej do pacjentów: powyżej 75 roku życia, z wysokim ryzykiem udaru mózgu, z jednoczesnymi udokumentowanymi przeciwwskazaniami do przyjmowania antagonistów witaminy K (pacjenci, u których podjęto najpierw leczenie VKA i które okazało się nieskuteczne - wystąpił udar lub krwotok mózgowy) lub u których nie ma możliwości utrzymania INR na terapeutycznym poziomie (2,0-3,0) [97].
Apiksaban, rywaroksaban, eteksylan dabigatranu	-	-	Rywaroksaban, apiksaban oraz eteksylan dabigatranu znalazły się na wykazie z dnia 10 czerwca 2024 r. dotyczącego leków we wskazaniach kardiologicznych, wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w stosunku do których wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w danych wskazaniach oraz upłynęła wyłączność rynkowa [112].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			Wskazanie dla ww. leków dotyczyło profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

CHADS₂ - skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków, INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany, NYHA - skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca, VKA - antagonisty witaminy K.

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko a Prezes Agencji pozytywną rekomendację odnośnie refundacji apiksabanu (2,5 mg i 5 mg) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na odpowiednią liczbę punktów w skali CHADS₂, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia [91], [92], [94].

Ponadto w 2021 roku apiksaban był oceniany w ramach pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLI) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u osób dorosłych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, przy czym błąd na stronie AOTMiT uniemożliwia otwarcie odpowiednich dokumentów i przytoczenia wyników tej oceny [93].

Komparator, rywaroksaban, był oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie w roku 2012. Wydana została wtedy negatywna rekomendacja związana z wyższą ceną leku w porównaniu z warfaryną oraz niewystarczającą ilością informacji na temat efektywności rywaroksabanu [88].

Dodatkowo, w sierpniu 2017 roku, Rada Przejrzystości wydała opinię w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: *apixabanum*, *dabigatranum etexilatum*, *rivaroxabanum*. Rada Przejrzystości uważa za zasadne utworzenie odrębnej grupy limitowej dla leków zawierających substancje czynne: *apixabanum*, *dabigatranum etexilatum*, *rivaroxabanum*, objętych ówczasnie refundacją w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę w ramach grupy limitowej: 22.0 - Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych, pod warunkiem obniżenia ceny leków refundowanych do wartości za DDD produktu o najniższej cenie za DDD w dotychczasowej grupie limitowej [98]. Z kolei w maju 2024 roku Prezes AOTMiT mając na względzie porównanie wielkości kosztów uzyskiwania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego w danym stanie klinicznym, uznał za niezasadne dokonanie podziału grupy limitowej 22.0 [99].

Ponadto, rywaroksaban, apiksaban oraz eteksylan dabigatranu znalazły się na wykazie z dnia 10 czerwca 2024 r. dotyczącym leków we wskazaniach kardiologicznych, wymagających stosowania dłużej niż 30 dni w określonym stanie klinicznym i rekomendowanych w wytycznych postępowania klinicznego, w stosunku do których wnioskodawca nie złożył dotychczas wniosku o objęcie refundacją i ustalenie

urzędowej ceny zbytu w danych wskazaniach oraz upłynęła wyłączność rynkowa [112]. Wskazanie dla ww. leków dotyczyło profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (apiksaban, 2,5 mg i 5 mg, tabletki powlekane) stosowanej w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, objawowa niewydolność serca. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocenia interwencja wnioskowana (apiksaban) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (listopad 2025).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Canada's Drug Agency (CDA-AMC), dawniej Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Apiksaban	Pozytywna rekomendacja [100] Apiksaban jest rekomendowany w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: nie są w stanie łatwo uzyskać odpowiedniego efektu antykoagulacyjnego za pomocą warfaryny oraz mają wynik w skali CHADS ₂ ≥ 1 .	Wrzesień 2012
Haute Autorité de Santé (HAS)	Apiksaban	Pozytywne rekomendacje Apiksaban jest rekomendowany w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka (decyzja z roku 2018) [101]. Pozytywna opinia dotycząca kontynuacji refundacji apiksabanu w analizowanym wskazaniu została wydana również w roku 2020 [102]. Apiksaban jest rekomendowany w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak: udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie; wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa NYHA $\geq$ II) - decyzja z grudnia 2014 [103] i czerwca 2013 [104].	Lipiec 2020/styczeń 2018/grudzień 2014/czerwiec 2013

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	Apiksaban	Pozytywna rekomendacja [105] Apiksaban jest rekomendowany w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanych z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak: udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie; wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa NYHA $\geq$ II).	Czerwiec 2013
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Apiksaban	Pozytywna rekomendacja [106] Komitet rekomenduje umieszczenie apiksabanu w dawce 2,5 mg i 5 mg na liście świadczeń, w ramach zapobiegania udarowi lub zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka: wcześniejszy udar (niedokrwienności lub nieznanego typu), przemijający atak niedokrwienności lub zatorowość systemowa; wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; niewydolność serca i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 35\%$. Decyzja została podjęta w oparciu o minimalizację kosztów w stosunku do rywaroksabanu w równoważnych dawkach skutecznych stosowanych w badaniach i z zastrzeżeniem takiego samego podziału ryzyka.	Marzec 2013
		Negatywna rekomendacja [107] Komitet nie rekomenduje umieszczenia apiksabanu w dawce 2,5 mg i 5 mg na liście świadczeń, w ramach zapobiegania udarowi lub zatorowości obwodowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka: wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory $< 40\%$; wcześniejszy udar, przemijający atak niedokrwienności lub zatorowość systemowa. Negatywna rekomendacja wynika z niepewnego całkowitego kosztu zyskania jednej jednostki efektu zdrowotnego (ICER) dla apiksabanu w porównaniu z warfaryną/aspiryną, który może być niedopuszczalnie wysoki, a także dlatego, że komitet nie zaakceptował twierdzenia, że apiksaban ma nie gorszą skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z eteksylanem dabigatranu i rywaroksabanem. Z tego powodu nie została zaakceptowana analiza efektywności kosztowej w porównaniu do eteksylanu dabigatranu.	Listopad 2012
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Apiksaban	Pozytywna rekomendacja [108] Apiksaban jest rekomendowany jako opcja w prewencji udaru i zatorowości obwodowej w zarejestrowanym wskazaniu tzn. u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanych z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak objawowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie.	Opublikowano: luty 2013 Aktualizacja: lipiec 2021

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>	Apiksaban	Pozytywna rekomendacja [109] Agencja zaleca refundację apiksabanu w prewencji udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową.	Maj 2013
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Apiksaban	Pozytywna rekomendacja [110] Apiksaban w dawce 2,5 i 5 mg jest rekomendowany do stosowania w NHS Scotland we wskazaniu: prewencja udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak: udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie; wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa NYHA $\geq$ II).	Styczeń 2013
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Apiksaban	Brak rekomendacji [111] Agencja nie przeprowadziła oceny apiksabanu w analizowanym wskazaniu z uwagi na ocenę <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> .	Grudzień 2012

CHADS₂ - skala służąca do oceny ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków, NYHA - skala Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca.

Obecnie (listopad 2025) pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania apiksabanu we wnioskowanym wskazaniu wydane zostały przez: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* [100], *Haute Autorité de Santé (HAS)* [101]-[104], *Gemeinsamer Bundesausschuss (G BA)* [105], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* [106], *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [108], *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)* [109], *Scottish Medicines Consortium (SMC)* [110]. Agencja *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* nie przeprowadziła oceny apiksabanu w analizowanym wskazaniu z uwagi na wydaną ocenę NICE.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku, 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. <https://eli.gov.pl/api/acts/DU/2023/2345/text.pdf> (listopad 2025).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/> (listopad 2025).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <https://bipold.aotm.gov.pl/> (listopad 2025).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (listopad 2024).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Apixaban Adamed®.
- [6] Hindricks G, Potpara T, Dagres N i wsp. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021; 42(5):373-498.
- [7] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/E75.5> (listopad 2025).
- [8] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.6.6> (listopad 2025).
- [9] <https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/migotanie-przedsionkow/258837,postepowanie-w-migotaniu-przedsionkow-wytyczne-esc-2020> (listopad 2025).
- [10] <https://www.termedia.pl/poz/Migotanie-przedsionkow-wytyczne-ESC-2020-w-praktyce-lekarza-rodzinnego-w-2021-r-,41309.html> (listopad 2025).
- [11] <https://www.termedia.pl/Migotanie-przedsionkow-od-profilaktyki-przeciwwkrzepowej-poprzez-skuteczne-leczenie-przeciwwkrzepliwie-do-powiklan-arytmii,98,27539,1,0.html> (listopad 2025).
- [12] https://ptkardio.pl/wytyczne/40-wytyczne_esc_2020_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_migotania_przedsionkow_opracowane_we_wspolpracy_z_europejskim_związkiem_kardiologow_eact (listopad 2025).
- [13] Sjalander S, Sjogren V, Renlund H i wsp. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban vs. high TTR warfarin in atrial fibrillation. Thromb Res. 2018; 167:113-118
- [14] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007; 146:857-867.
- [15] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361:1139-1151.
- [16] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J i wsp. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365:883-891.
- [17] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ i wsp. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365:981-992.
- [18] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E i wsp. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013; 369:2093-2104.

- [19] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E i wsp. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383:955-962.
- [20] Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A i wsp. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117:1072-1082.
- [21] Carmo J, Moscoso Costa F, Ferreira J i wsp. Dabigatran in real-world atrial fibrillation. Meta-analysis of observational comparison studies with vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2016; 116:754-763.
- [22] Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M i wsp. Two-year follow-up of patients treated with dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) registry. *Am Heart J*. 2018; 198:55-63.
- [23] Lee SR, Choi EK, Han KD i wsp. Edoxaban in Asian patients with atrial fibrillation: effectiveness and safety. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72:838-853.
- [24] Camm AJ, Amarencio P, Haas S i wsp. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016; 37:1145-1153.
- [25] Martinez CAA, Lanos F, Radaideh G i wsp. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J*. 2018; 70:307-313.
- [26] De Caterina R, Husted S, Wallentin L i wsp. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC working group on thrombosis Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost*. 2013; 110:1087-1107.
- [27] Gorczyca I, Woźakowska-Kapłon B, Starzyk K i wsp. Evaluation of the recommended prevention of thrombosis in hospitalised patients with atrial fibrillation and high thromboembolism risk. *Kardiologia Polska* 2018; 76(3):625-632.
- [28] https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/KP.a2022.0202 (listopad 2025).
- [29] <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,-6,7.html> (listopad 2025).
- [30] Łopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Młodawska E i wsp. Management of patients with valvular and non-valvular atrial fibrillation in Poland: Results from Reference Cardiology University Center. *Cardiol j*. 2015;22(3):296-305.
- [31] Schnabel RB, Yin X, Gona P i wsp. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015; 386:154-162.
- [32] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A i wsp. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139:e56-e528.
- [33] Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ i wsp. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; 114:119-125.
- [34] Go AS, Hylek EM, Phillips KA i wsp. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285:2370-2375.
- [35] Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ i wsp. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34:2746-2751.
- [36] Di Carlo A, Bellino L, Consoli D i wsp. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project. *Europace*. 2019; 21:1468-1475.
- [37] Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*. 2014; 111:789-797.
- [38] Antecki J, Brelak E, Sobolewski P i wsp. Profilaktyka pierwotna i wtórna udaru niedokrwienności mózgu w świetle obecnych zaleceń i rekomendacji. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2018; 12(3):89-98.
- [39] Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H i wsp. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events-European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014; 16:6-14.

- [40] [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(21\)00252-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(21)00252-0/fulltext) (listopad 2025).
- [41] Kruk M, Pawlewicz A. NFZ o zdrowiu. Udar niedokrwienności mózgu. Warszawa, październik 2023.
- [42] Bekwelem W, Connolly SJ, Halperin JL i wsp. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes. *Circulation*. 2015; 132:796-803.
- [43] Freeman JV, Simon DN, Go AS i wsp. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8:393-402.
- [44] <https://data.who.int/countries/616> (listopad 2025).
- [45] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G i wsp. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021; 16(2):217-221.
- [46] Chung SC, Sofat R, Acosta-Mena D i wsp. Atrial fibrillation epidemiology, disparity and healthcare contacts: a population-wide study of 5.6 million individuals. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 7:100157.
- [47] Ajabnoor AM, Zghebi SS, Parisi R i wsp. Incidence of nonvalvular atrial fibrillation and oral anticoagulant prescribing in England, 2009 to 2019: A cohort study. *PLoS Med*. 2022; 7;19(6):e1004003.
- [48] Stewart S, Murphy NF, Walker A i wsp. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004; 90:286-292.
- [49] Bakhai A, Petri H, Vahidnia F i wsp. Real-world data on the incidence, mortality, and cost of ischaemic stroke and major bleeding events among non-valvular atrial fibrillation patients in England. *J Eval Clin Pract*. 2021; 27(1):119-133.
- [50] https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/atrial-fibrillation-and-flutter-level-3-cause (listopad 2025).
- [51] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S i wsp. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet*. 2016; 388:761-775.
- [52] Ware JE Jr, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51:903-912.
- [53] Summerfield AQ, Barton GR. Sensitivity of EQ-5D-3L, HUI2, HUI3, and SF-6D to changes in speech reception and tinnitus associated with cochlear implantation. *Qual Life Res*. 2019; 28:1145-1154.
- [54] Van Hout B, Janssen MF, Feng YS i wsp. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health* 2012; 15:708-715.
- [55] The British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. *J Clin Pathol* 1990; 43(9):703-709.
- [56] Poller L, Hirsh J. Oral anticoagulants. London: Arnold; 1996.
- [57] Musiał J. DOAC - nie u każdego i czasem w innych dawkach. *Journal of Transfusion Medicine*. 2022; 15(2):154-158.
- [58] Noviyani R, Youngkong S, Nathisuwan S i wsp. Economic evaluation of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonists (VKAs) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *MJ Evid Based Med*. 2022; 27(4):215-223.
- [59] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC i wsp. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. 1988; 19:604-607.
- [60] Cervantes CE, Martí-Almor J, Pérez Cabeza AI i wsp. Real-world cost-effectiveness analysis of NOACs versus VKA for stroke prevention in Spain. *PLoS One*. 2022; 17(4):e0266658.
- [61] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012; 14:1385-1413.
- [62] Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J i wsp. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the atrial diagnostics ancillary study of the MODe Selection Trial (MOST). *Circulation* 2003; 107:1614-1619.
- [63] Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A i wsp. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006; 27:949-953.

- [64] Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP i wsp. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110:1042-1046.
- [65] Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM i wsp. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017; 136:1588-1597.
- [66] Staerk L, Wang B, Preis SR i wsp. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018; 361:k1453.
- [67] Potpara TS, Mihajlovic M, Zec N i wsp. Self-reported treatment burden in patients with atrial fibrillation: quantification, major determinants and implications for integrated holistic management of the arrhythmia. *Europace*. 2020; 22(12):1788-1797.
- [68] Opracowanie analityczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0207.pdf (listopad 2025).
- [69] Opracowanie analityczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0572.pdf (listopad 2025).
- [70] Charakterystyka Produktu Leczniczego Eliquis®.
- [71] Charakterystyka Produktu Leczniczego Pradaxa®.
- [72] Charakterystyka Produktu Leczniczego Warfarin®.
- [73] Charakterystyka Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF®.
- [74] Charakterystyka Produktu Leczniczego Clexane®.
- [75] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fraxiparine®.
- [76] January CT, Wann LS, Alpert JS i wsp. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130(23):e199-267.
- [77] January CT, Wann LS, Calkins H i wsp. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140(2):e125-e151.
- [78] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL i wsp. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024; 149(1):1-156.
- [79] Andrade JG, Aguilar M, Atzema C i wsp. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. 2020; 36(12):1847-1948.
- [80] Steffel J, Collins R, Antz M i wsp. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation *Europace*. 2021 ;23(10):1612-1676.
- [81] 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (*European Heart Journal*; 2024 — doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176) – polskie tłumaczenie wytycznych: Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków opracowane we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS). Z E S Z Y T Y E D U K A C Y J N E . K A R D I O L O G I A P O L S K A 2 ę 3 / 2 0 2 4.
- [82] Ciba-Stemplewska A, Gorczyca-Głowacka I, Jelonek O i wsp. Antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation: an analysis of non-treatment predisposing factors — results from the Polish Atrial Fibrillation (POL-AF) registry. *Folia Cardiologica* 2024, 19; 25-34.
- [83] Trusz-Gluza M.: Stosowanie leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) u chorych z migotaniem przedsionków. *Przewodnik European Heart Rhythm Association* 2021. *Med. Prakt.*, 2021; 12: 34–49.
- [84] Gorczyca-Głowacka I, Kapłon-Cieślicka A, Welnicki M i wsp. Rules for the use of reduced doses of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the pre-vention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. The expert opinion

- of the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2022; 80(12): 1299–1306,
- [85] Zhang J, Wang X, Liu X i wsp. Comparative effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36(8):793-812.
- [86] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng196/resources/atrial-fibrillation-diagnosis-and-management-pdf-66142085507269> (listopad 2025).
- [87] All Wales Medicines Strategy Group, All Wales Advice on Oral Anticoagulation for Non-valvular Atrial Fibrillation. February 2022.
- [88] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/AWA/120_AWA_4350_11_Eliquis_migotanie_przedsionkow_2013.07.26.pdf (listopad 2025).
- [89] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=rywaroksaban&searchphrase=all&Itemid=101> (listopad 2025).
- [90] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2013/zlecenie-120-2013-5> (listopad 2025).
- [91] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/SRP/U_22_377_130805_stanowisko_154_Eliquis_EAN_5909_990861057.pdf (listopad 2025).
- [92] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/SRP/U_22_379_130805_stanowisko_156_Eliquis_EAN_5909_991019396.pdf (listopad 2025).
- [93] <https://bip.aotm.gov.pl/wykaz-tlk?highlight=WYJhcGI4YWJhbnVtIiwYXBpeGFYiYXQ>
- [94] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/120/REK/RP_98_2013_Eliquis.pdf (listopad 2025).
- [95] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/2529-065-2014-zlc> (listopad 2025).
- [96] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/065/SRP/U_22_337_140616_stanowisko_185_Pradaxa_110%20mg_w_ref.pdf (listopad 2025).
- [97] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/065/REK/RP_150_2014_pradaxa.pdf (listopad 2025).
- [98] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/092/ORP/U_33_343_opinia_264_heparyny_gr_limitowe.pdf (listopad 2025).
- [99] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/089/2024%2005%2014%20Opinia%20BP.422.10.2024.MKS%20rozdzialenie%20GL%2022.0%20egz%20do%20wysy%20C5%82ki%20PDR-sig.pdf (listopad 2025)
- [100] <https://www.cadth.ca/apixaban-0> (listopad 2025).
- [101] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2826829/fr/eliquis-apixaban (listopad 2025).
- [102] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3199558/fr/eliquis-apixaban (listopad 2025).
- [103] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2008303/fr/eliquis-apixaban (listopad 2025).
- [104] https://www.has-sante.fr/jcms/c_1616483/fr/eliquis-apixaban-anticoagulant-par-voie-orale (listopad 2025).
- [105] <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=Apixaban> (listopad 2025).
- [106] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/apixaban> (listopad 2025).
- [107] <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/apixaban-eliquis> (listopad 2025).
- [108] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta275> (listopad 2025).
- [109] <https://www.ncpe.ie/apixaban-eliquis-for-the-prevention-of-stroke-and-systemic-embolism-in-patients-with-non-valvular-atrial-fibrillation/> (listopad 2025).
- [110] https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1253/apixaban_eliquis_final_january_2013_amended_060213_for_website.pdf (listopad 2025).
- [111] apixaban (Eliquis®) - All Wales Therapeutics and Toxicology Centre <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/apixaban-eliquis1/> (listopad 2025).
- [112] https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/098/AW/2024%2006%2010%20BP%20Wykaz%20kardiologia-sig.pdf (listopad 2025)
- [113] ChPL Rixacam (rywaroksaban)
- [114] ChPL Mirexan (dabigatran)

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[115] Dane dotyczące realizacji recept dla rywaroksabanu, apiksabanu i dabigatranu w Polsce, w perspektywie 2 lat [dane otrzymane od Zamawiającego].

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja migotania przedsionków wg Klasyfikacji Chorób ICD-10 [7].....	15
Tabela 2. Czynniki ryzyka wystąpienia migotania przedsionków [6].....	18
Tabela 3. Skala CHA ₂ DS ₂ -VASc wykorzystywana do oceny ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu u chorych z migotaniem przedsionków [9].....	19
Tabela 4. Schemat 4S-AF stosowany w charakterystyce migotania przedsionków [6].....	21
Tabela 5. Klasyfikacja dolegliwości związanych z migotaniem przedsionków wg skali nasilenia objawów EHRA [6].....	21
Tabela 6. Szacunkowa częstość występowania wszystkich migotań przedsionków w polskiej populacji pacjentów w wieku powyżej 65 lat [28].	26
Tabela 7. Dane dotyczące realizacji recept dla rywaroksabanu, apiksabanu i dabigatranu w Polsce, zbierane co pół roku, w perspektywie 2 lat [dane otrzymane od Zamawiającego] w rozpoznaniu ICD-10 I48 [115].....	28
Tabela 8. Zmodyfikowana skala Rankin [59].	30
Tabela 9. Kryteria doboru dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K [6], [81].	39
Tabela 10. Skala HAS-BLED do oceny ryzyka krwawienia u chorych z migotaniem przedsionków [6].	40
Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, z wyszczególnieniem interwencji wnioskowanej (listopad 2025).	45
Tabela 12. Wybór komparatora dla apiksabanu w rozpatrywanym wskazaniu.	62
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (apiksaban) oraz komparatory, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (listopad 2025).65	65
Tabela 14. Ocenia interwencja wnioskowana (apiksaban) w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych, w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka (listopad 2025).....	69
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5].....	79
Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114].	88
Tabela 17. Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem 89	89
Tabela 18. Charakterystyka produktu leczniczego Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113].....	97

9. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

9.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO APIXABAN ADAMED®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5].

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki)

Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]	
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor czynnika Xa, kod ATC: B01AF02
Postać farmaceutyczna i skład	Tabletka powlekana Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane (o średnicy około 6,0 mm), z wytłoczonym napisem „AX” po jednej stronie i „2.5” po drugiej. Każda tabletka powlekana zawiera 2,5 mg apiksabanu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletka powlekana o mocy 2,5 mg zawiera 69,82 mg laktozy (jednowodnej), 0,092 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) i 0,552 mg tartrazyny (E102).
Mechanizm działania	Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombiny. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu. Badania przedkliniczne apiksabanu na modelach zwierzęcych wykazały działanie przeciwzakrzepowe produktu w zapobieganiu zakrzepicy tętniczej i żyłnej w dawkach, które prowadziły do zachowania hemostazy
Wskazania do stosowania	Dorośli Zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego. Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. <i>non-valvular atrial fibrillation</i>, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (ang. <i>transient ischaemic attack</i>, TIA); wiek ≥ 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych. Dzieci i młodzież Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku od 28 dni do mniej niż 18 lat.
Dawkowanie i sposób podania	<i>Zapobieganie udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf)</i> Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. <i>Zmniejszenie dawki</i> U pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromole/L), zalecana dawka apiksabanu wynosi 2,5 mg, przyjmowana doustnie, dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo. Dawkowania w pozostałych wskazaniach znajdują się w ChPL <i>Pominięcie dawki u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży</i> Pominiętą dawkę poranną należy przyjąć natychmiast po przypomnieniu sobie o tym i można ją przyjąć jednocześnie z dawką wieczorną. Pominiętą dawkę wieczorną można przyjąć wyłącznie tego samego wieczoru. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek następnego dnia rano. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować przyjmowanie standardowej dawki dwa razy na dobę, zgodnie z zaleceniami. <i>Zmiana leczenia</i>

Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]	
	Zmianę leczenia z produktów leczniczych przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na apiksaban (i odwrotnie) można przeprowadzić przy kolejnej planowej dawce (patrz punkt 4.5). Nie należy podawać jednocześnie tych produktów leczniczych. <i>Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na apiksaban</i> U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na apiksaban należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie apiksabanu, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie < 2. <i>Zmiana leczenia z apiksabanu na VKA</i> W przypadku zmiany leczenia z apiksabanu na VKA, apiksaban należy nadal podawać pacjentom przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania apiksabanu i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki apiksabanu. Jednoczesne podawanie apiksabanu i VKA należy kontynuować do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie ≥ 2. Brak danych dotyczących dzieci i młodzieży.
Przeciwwskazania	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. - Czynne, istotne klinicznie krwawienie. - Choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia. - Zmiana chorobowa lub stan chorobowy, jeśli uważa się, że stanowi istotny czynnik ryzyka wystąpienia dużego krwawienia. Może obejmować występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworów złośliwych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczko-żylnego, tętniaki naczyniowe lub duże nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu. - Jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, np. heparyną niefrakcjonowaną (UFH), heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna, itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks, itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, rywaroksaban, dabigatranu eteksylan, itp.), z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, sytuacji, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta, albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<u>Ryzyko krwawienia</u> Tak jak w przypadku stosowania innych leków przeciwzakrzepowych, należy uważnie obserwować pacjentów przyjmujących apiksaban ze względu na objawy krwawienia. Zaleca się zachowanie ostrożności po zastosowaniu apiksabanu w stanach przebiegających ze zwiększonym ryzykiem krwawienia. W razie wystąpienia ciężkiego krwawienia należy przerwać podawanie apiksabanu. Chociaż leczenie apiksabanem nie wymaga rutynowej kontroli ekspozycji na produkt leczniczy, kalibrowany, ilościowy test anty-Xa może być użyteczny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na apiksaban może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowanie oraz nagły zabieg chirurgiczny. Dla dorosłych dostępny jest swoisty antagonizujący lek (andeksanet alfa) odwracający działanie farmakodynamiczne apiksabanu. Nie ustalono jednak jego skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży (patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego andeksanet alfa). Można rozważyć transfuzję świeżo mrożonego osocza, podanie koncentratów kompleksu protrombiny (ang. <i>prothrombin complex concentrate</i>, PCC) lub rekombinowanego czynnika VIIa. Nie ma jednak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktów zawierających 4-czynnikowe PCC w celu zahamowania krwawienia u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali apiksaban. <u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na hemostazę</u> Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia, jednoczesne stosowanie innych leków przeciwzakrzepowych jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z lekami przeciwkrwotocznymi zwiększa ryzyko krwawienia.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]
	Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) lub inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy. Po zabiegach chirurgicznych nie zaleca się stosowania innych inhibitorów agregacji płytek krwi jednocześnie z apiksabanem. U pacjentów z migotaniem przedsionków w stanie uzasadniającym stosowanie pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwkrwotocznej należy przeprowadzić szczegółową ocenę potencjalnych korzyści w kontekście możliwych zagrożeń przed jednoczesnym zastosowaniem takiego leczenia i apiksabanu. W badaniu klinicznym z udziałem dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego (ASA) zwiększało ryzyko dużego krwawienia podczas stosowania apiksabanu z 1,8% w skali roku do 3,4% w skali roku, jak też zwiększało ryzyko krwawienia podczas stosowania warfaryny z 2,7% do 4,6% w skali roku. W tym badaniu klinicznym jedynie ograniczona liczba pacjentów (2,1%) stosowała równocześnie podwójną terapię przeciwkrwotoczną. Badanie kliniczne obejmowało pacjentów z migotaniem przedsionków oraz OZW i (lub) poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. <i>percutaneous coronary interventions, PCI</i>), u których planowany okres leczenia inhibitorem P2Y₁₂, w skojarzeniu z ASA albo bez jednoczesnego podawania ASA, oraz doustnym lekiem przeciwzakrzepowym [apiksabanem lub antagonistami witaminy K (ang. <i>vitamin K antagonists, VKA</i>)] wynosił 6 miesięcy. Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie ASA u pacjentów leczonych apiksabanem zwiększa ryzyko dużego krwawienia zdefiniowanego według kryteriów Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>International Society on Thrombosis and Hemostasis, ISTH</i>) lub krwawienia istotnego klinicznie innego niż duże (ang. <i>clinically relevant non-major, CRNM</i>) z 16,4% do 33,1% w skali roku. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka po ostrym zespole wieńcowym bez migotania przedsionków, u których występowało wiele chorób współistniejących dotyczących serca oraz innych układów i którzy otrzymywali ASA lub skojarzenie ASA z kłopotogrelem, zaobserwowano istotne zwiększenie ryzyka wystąpienia dużego krwawienia spełniającego kryteria ISTH wśród pacjentów otrzymujących apiksaban (5,13% w skali roku) w porównaniu z placebo (2,04% w skali roku). W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę. <u>Stosowanie produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego</u> Doświadczenia ze stosowaniem produktów leczniczych o działaniu trombolitycznym w celu leczenia ostrego udaru niedokrwinnego u pacjentów otrzymujących apiksaban są bardzo ograniczone. <u>Pacjenci z protezami zastawek serca</u> Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności apiksabanu u pacjentów z protezami zastawek serca, z lub bez migotania przedsionków. Z tego względu nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej grupie pacjentów. Apiksaban nie był badany u dzieci i młodzieży z protezami zastawek serca, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów. <u>Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym</u> Nie zaleca się stosowania doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim, takich jak apiksaban, u pacjentów z zakrzepicą ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczoński, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko β_2 glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych antykoagulantów o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. <u>Zabiegi chirurgiczne i inne zabiegi inwazyjne</u> Apiksaban należy odstawić co najmniej 48 godzin przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym umiarkowanym lub dużym ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których nie można wykluczyć możliwości krwawienia istotnego klinicznie lub w których ryzyko krwawienia byłoby nieakceptowalne.

	Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]
	Apiksaban należy odstawić co najmniej 24 godziny przed planowym zabiegiem chirurgicznym lub innym zabiegiem inwazyjnym obciążonym małym ryzykiem krwawienia. Dotyczy to również interwencji, w których można oczekiwać, że ewentualne krwawienie będzie minimalne, wystąpi w stosunkowo bezpiecznej lokalizacji bądź będzie łatwe do opanowania. Jeżeli nie ma możliwości odroczenia zabiegu chirurgicznego lub zabiegu inwazyjnego, wówczas należy zachować ostrożność i brać pod uwagę zwiększone ryzyko krwawienia. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu. Stosowanie apiksabanu należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i o ile uzyskano odpowiednią hemostazę. U pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej z powodu migotania przedsionków nie ma konieczności przerywania leczenia apiksabanem. <u>Tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego</u> Odstawienie produktów leczniczych przeciwzakrzepowych, w tym także apiksabanu, z powodu czynnego krwawienia, planowej operacji chirurgicznej lub zabiegów inwazyjnych naraża pacjentów na podwyższone ryzyko zakrzepicy. Należy unikać opóźnień w leczeniu, a w przypadku konieczności tymczasowego przerwania stosowania apiksabanu z dowolnego powodu, leczenie należy wznowić możliwie jak najszybciej. <u>Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie łędźwiowe</u> Po zastosowaniu znieczulenia centralnego (podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego, pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe w ramach prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych są narażeni na ryzyko wystąpienia krwaka podpajęczynówkowego lub nadtwardówkowego, który może prowadzić do długotrwałego lub trwałego porażenia. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika nadtwardówkowego lub jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Stałe cewniki nadtwardówkowe lub dokanałowe należy usunąć co najmniej 5 godzin przed podaniem pierwszej dawki apiksabanu. Pourazowe lub wielokrotne nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe może także zwiększać takie ryzyko. Pacjentów należy często kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń neurologicznych (np. drętwienia lub osłabienia kończyn dolnych, zaburzeń czynności jelit i pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych niezbędne jest pilne postawienie rozpoznania i pilne leczenie. Przed zastosowaniem interwencji centralnej, lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia związane z taką interwencją u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów, którzy mają otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce zakrzepów. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z założonym na stałe cewnikiem dokanałowym lub nadtwardówkowym. Jeżeli istnieje taka potrzeba i w oparciu o dane dotyczące farmakokinetyki produktu, między podaniem ostatniej dawki apiksabanu a usunięciem cewnika powinno upłynąć 20-30 godzin (tj. 2 x okres półtrwania leku). Przed usunięciem cewnika należy pominąć co najmniej jedną dawkę produktu. Następną dawkę apiksabanu można podać nie wcześniej niż po upływie 5 godzin od usunięcia cewnika. Podobnie jak w przypadku wszystkich nowych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych, doświadczenie z blokadą centralną jest ograniczone, w związku z czym zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy stosowaniu apiksabanu w obecności blokady centralnej. Brak dostępnych danych dotyczących czasu założenia lub usunięcia cewnika centralnego u dzieci i młodzieży przyjmujących apiksaban. W takich przypadkach należy zaprzestać stosowania apiksabanu i rozważyć zastosowanie krótko działającego pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego. <u>Pacjenci z ZP hemodynamicznie niestabilni lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej</u> Apiksaban nie jest zalecany do stosowania w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności apiksabanu w tych sytuacjach klinicznych. <u>Pacjenci z czynną chorobą nowotworową</u>

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]
	Pacjenci z czynną chorobą nowotworową mogą być narażeni na duże ryzyko zarówno żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, jak i epizodów krwawienia. Jeśli rozważa się stosowanie apiksabanu w leczeniu ZZG lub ZP u pacjentów z chorobą nowotworową, należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u> <i>Dorośli pacjenci</i> Ograniczone dane kliniczne wskazują, że stężenia apiksabanu w osoczu są zwiększone u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania apiksabanu w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, leczeniu ZZG, leczeniu ZP, zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę). W zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF), pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/minutę) oraz pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dL (133 mikromole/L) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę. Nie ma doświadczenia klinicznego u pacjentów z klirens kreatyniny < 15 mL/minutę lub u pacjentów dializowanych, dlatego nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i dlatego nie należy podawać tego produktu tym pacjentom. <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Wraz z wiekiem może zwiększać się ryzyko wystąpienia krwotoku. Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) u pacjentów w podeszłym wieku, z powodu potencjalnie większego ryzyka krwawienia. <u>Masa ciała</u> U dorosłych mała masa ciała (< 60 kg) może zwiększać ryzyko krwotoku. <u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u> Apiksaban jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z chorobą wątroby przebiegającą z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy go stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Childa-Pugha). Pacjenci, którzy mają podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych ALAT/AspAT $> 2 \times$ GGN oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 1,5 \times$ GGN, zostali wyłączeni z badań klinicznych. W związku z powyższym apiksaban należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynności wątroby. Nie badano stosowania apiksabanu u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby. <u>Interakcje z inhibitorami cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) i glikoproteiny P (P-gp)</u> Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takie jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir).

	Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]
	Wymienione produkty lecznicze mogą zwiększać ekspozycję na apiksaban dwukrotnie lub więcej w obecności dodatkowych czynników, które zwiększają ekspozycję na apiksaban (np. ciężkie zaburzenia czynności nerek). Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp. <u>Interakcje z induktorami CYP3A4 i P-gp</u> Równoczesne stosowanie apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na apiksaban o ~50%. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z migotaniem przedsionków obserwowano zmniejszoną skuteczność oraz zwiększone ryzyko krwawień podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z silnymi induktorami CYP3A4 oraz P-gp w porównaniu do stosowania apiksabanu w monoterapii. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym obowiązują następujące zalecenia: - apiksaban należy stosować z ostrożnością w zapobieganiu ZChZZ po planowym zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP; - nie należy stosować apiksabanu w leczeniu ZZG i leczeniu ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie ogólnoustrojowo silnymi induktorami zarówno CYP3A4, jak i P-gp. <u>Operacyjne leczenie złamania szyjki kości udowej</u> Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa apiksabanu w badaniach klinicznych u pacjentów poddawanych operacyjnemu leczeniu złamania szyjki kości udowej. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów. <u>Parametry laboratoryjne</u> Zgodnie z oczekiwaniami, w świetle mechanizmu działania apiksabanu, ten produkt leczniczy wpływa na wyniki badań krzepnięcia [np. czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT)]. Zmiany wyników badań krzepnięcia, obserwowane po oczekiwanej dawce terapeutycznej, były małe i wykazywały wysoką zmienność. <u>Informacje o substancjach pomocniczych</u> Apixaban Adamed zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Apixaban Adamed zawiera barwniki azowe (żółcień pomarańczową FCF (E110) i tartrazynę (E102), które mogą powodować reakcje alergiczne. Apixaban Adamed zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<u>Inhibitory CYP3A4 i P-gp</u> Jednoczesne podawanie apiksabanu z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), silnym inhibitorem zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do dwukrotnego zwiększenia średniego pola powierzchni pod krzywą (AUC) apiksabanu i 1,6-krotnego zwiększenia średniego maksymalnego stężenia (C_{max}) apiksabanu. Stosowanie apiksabanu nie jest zalecane u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi inhibitorami CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym, takimi jak leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol) oraz inhibitorami proteazy HIV (np. rytonawirem). Substancje czynne, które nie są uważane za silne inhibitory zarówno CYP3A4, jak i P-gp (np. amiodaron, klarytromycyna, diltiazem, flukonazol, naproksen, chinidyna, werapamil), mogą w pewnym stopniu zwiększać stężenie apiksabanu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania apiksabanu z substancjami, które nie są silnymi inhibitorami CYP3A4 ani P-gp, nie ma konieczności modyfikacji dawki apiksabanu. Na przykład diltiazem (w dawce 360 mg raz na dobę), uznawany za umiarkowany inhibitor CYP3A4 i słaby inhibitor P-gp, prowadził do 1,4-krotnego

	Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]
	zwiększenia średniego AUC i 1,3-krotnego zwiększenia Cmax apiksabanu. Naproksen (pojedyncza dawka 500 mg), inhibitor P-gp niebędący inhibitorem CYP3A4, prowadził do 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i Cmax apiksabanu. Klarytromycyna (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), inhibitor P-gp oraz silny inhibitor CYP3A4, prowadziła do 1,6-krotnego i 1,3-krotnego zwiększenia odpowiednio średniego AUC i Cmax apiksabanu. <u>Induktory CYP3A4 i P-gp</u> Jednoczesne podawanie apiksabanu z ryfampicyną, silnym induktorem zarówno CYP3A4 jak i P-gp, prowadziło do zmniejszenia średniego AUC i Cmax apiksabanu odpowiednio o około 54% i 42%. Jednoczesne stosowanie apiksabanu z innymi silnymi induktorami CYP3A4 i P-gp (np. fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem lub zielem dziurawca) może także prowadzić do zmniejszenia stężeń apiksabanu w osoczu. Nie ma potrzeby dostosowania dawki apiksabanu w trakcie stosowania takich produktów leczniczych, jednakże w zapobieganiu ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz w zapobieganiu nawrotowej ZZG i ZP apiksaban należy stosować z ostrożnością u pacjentów leczonych jednocześnie silnymi induktorami zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym. U pacjentów stosujących jednocześnie silne induktory zarówno CYP3A4 jak i P-gp o działaniu ogólnoustrojowym apiksaban nie jest zalecany w leczeniu ZZG i ZP, ponieważ jego skuteczność może być zmniejszona. <u>Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi, SSRI/SNRI i NLPZ</u> Z powodu zwiększonego ryzyka krwawienia jednoczesne leczenie jakimkolwiek innym lekiem przeciwzakrzepowym jest przeciwwskazane, z wyjątkiem specyficznych sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego, gdy UFH jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego albo gdy UFH jest podawana podczas zabiegu ablacji cewnikowej wykonywanego z powodu migotania przedsionków. Po jednoczesnym podaniu enoksaparyny (pojedynczej dawki 40 mg) i apiksabanu (pojedynczej dawki 5 mg) obserwowano addytywny wpływ na zahamowanie czynności czynnika krzepnięcia Xa. Nie stwierdzono jednoznacznych interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych po jednoczesnym podawaniu apiksabanu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 325 mg raz na dobę. Apiksaban podawany jednocześnie z kłopidogrelem (w dawce 75 mg raz na dobę) lub ze skojarzeniem kłopidogrelu 75 mg i ASA 162 mg raz na dobę, lub z prasugrelem (60 mg, a następnie 10 mg raz na dobę) w badaniach fazy I, nie prowadził do istotnego wydłużenia wzorcowego czasu krwawienia lub dalszego hamowania agregacji płytek, w porównaniu z podawaniem leków przeciwplatek bez apiksabanu. Zwiększenie wyników badań krzepnięcia (PT, INR i APTT) było spójne z działaniem apiksabanu stosowanego w monoterapii. Naproksen (w dawce 500 mg), inhibitor P-gp, prowadził do odpowiednio 1,5-krotnego i 1,6-krotnego zwiększenia średniego AUC i Cmax apiksabanu. Obserwowano odpowiednie wydłużenie wyników badań krzepnięcia dla apiksabanu. Nie obserwowano żadnych zmian wpływu naproksenu na agregację płytek krwi wywołaną przez kwas arachidonowy ani klinicznie istotnego wydłużenia czasu krwawienia po jednoczesnym podaniu apiksabanu i naproksenu. Pomimo tych obserwacji, u niektórych osób po podawaniu produktów przeciwplatekowych jednocześnie z apiksabanem, można zaobserwować bardziej wyraźną odpowiedź farmakodynamiczną. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania apiksabanu z lekami SSRI lub SNRI, NLPZ, ASA i (lub) inhibitorami P2Y₁₂, gdyż te produkty lecznicze zwykle zwiększają ryzyko krwawienia. Doświadczenie dotyczące jednoczesnego stosowania z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (na przykład antagonistami receptora GPIIb/IIIa, dipirydamolem, dekstranem lub sulfonpirazonem) albo lekami trombolitycznymi jest ograniczone. Ponieważ te produkty lecznicze zwiększają ryzyko krwawienia, nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania z apiksabanem. W badaniu CV185325 nie zgłoszono żadnych istotnych klinicznie krwawień u 12 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych jednocześnie apiksabanem i ASA w dawce ≤ 165 mg na dobę. <u>Inne terapie towarzyszące</u>

	Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]
	Nie stwierdzono żadnych istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych, gdy jednocześnie podawano apiksaban z atenolem lub famotydyną. Jednoczesne podawanie apiksabanu w dawce 10 mg z atenolem w dawce 100 mg nie wywierało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę apiksabanu. Po jednoczesnym podaniu tych dwóch produktów leczniczych, średnie AUC i C_{max} apiksabanu były o 15% i 18% niższe, niż po podaniu samego apiksabanu. Jednoczesne podanie 10 mg apiksabanu z 40 mg famotydyny nie wywierało wpływu na AUC i C_{max} apiksabanu. Wpływ apiksabanu na inne produkty lecznicze W badaniach <i>in vitro</i> apiksaban, stosowany w stężeniach znacznie większych od maksymalnego stwierdzanego u pacjentów stężenia w osoczu, nie wywierał hamującego wpływu na aktywność CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ani CYP3A4 (IC₅₀ > 45 μM) i wywierał słaby hamujący wpływ na aktywność CYP2C19 (IC₅₀ > 20 μM). Apiksaban w stężeniu do 20 μM nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5. Z tego powodu nie należy oczekiwać wpływu apiksabanu na klirens metaboliczny jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez te enzymy. Apiksaban nie jest istotnym inhibitorem P-gp. W badaniach przeprowadzonych u zdrowych osobników, jak opisano poniżej, apiksaban nie wywierał istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny, naproksenu ani atenololu. <i>Digoksyna</i> Jednoczesne podawanie apiksabanu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny (w dawce 0,25 mg raz na dobę), substratu P-gp, nie wpływało na AUC ani C_{max} digoksyny. W związku z tym apiksaban nie hamuje transportu substratu, w którym pośredniczy P-gp. <i>Naproksen</i> Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i naproksenu (500 mg), powszechnie stosowanego NLPZ, nie wywierało żadnego wpływu na AUC ani C_{max} naproksenu. <i>Atenolol</i> Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki apiksabanu (10 mg) i atenololu (100 mg), powszechnie stosowanego leku beta-adrenolitycznego, nie wpływało na farmakokinetykę atenololu. <u>Węgiel aktywny</u> Podanie węgla aktywnego zmniejsza ekspozycję na apiksaban. <u>Dzieci i młodzież</u> Nie przeprowadzono badań interakcji u dzieci i młodzieży. Powyższe dane dotyczące interakcji uzyskano u dorosłych, a ostrzeżenia należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do populacji dzieci i młodzieży.
Działania niepożądane	U dorosłych bezpieczeństwo apiksabanu zostało sprawdzone w 7 badaniach klinicznych fazy III u ponad 21 000 pacjentów: u ponad 5 000 pacjentów w badaniach dotyczących zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego, u ponad 11 000 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf) i u ponad 4 000 pacjentów w badaniach dotyczących leczenia ŻChZZ i ŻP oraz zapobiegania nawrotowej ŻChZZ i ŻP, przy średniej całkowitej ekspozycji przez 20 dni, 1,7 lat i 221 dni, odpowiednio. Częste działania niepożądane obejmowały krwawienie, stłuczenie, krwawienie z nosa i krwaki. W badaniach dotyczących zapobiegania ŻChZZ po zabiegu chirurgicznym protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego ogółem działania niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów otrzymujących apiksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę. W badaniach porównujących apiksaban z enoksaparyną ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 10%.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Apixaban Adamed® (apiksaban, 2,5 mg tabletki powlekane i 5 mg tabletki powlekane) [5]	
	W badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf) ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym. W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania dużych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania dużych krwawień wewnętrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku. W badaniach dotyczących leczenia ZZG i ZP oraz zapobiegania nawrotowej ZZG i ZP ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 15,6% w badaniu porównującym apiksaban z enoksaparyną/warfaryną oraz 13,3% w badaniu porównującym apiksaban z placebo. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<u>Ciąża</u> Brak danych dotyczących stosowania apiksabanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, zaleca się unikanie stosowania apiksabanu w okresie ciąży. <u>Karmienie piersią</u> Nie wiadomo, czy apiksaban lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wskazują na przenikanie apiksabanu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać i (lub) wstrzymać leczenie apiksabanem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki. <u>Płodność</u> Badania przeprowadzone na zwierzętach, którym podawano apiksaban, nie wykazały wpływu produktu leczniczego na płodność.
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	2,5 mg Pozwolenie nr: 28977 5 mg Pozwolenie nr: 28978
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	10.04.2025

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



9.2. CHARAKTERYSTYKA KOMPARATORÓW

Komparatorami dla ocenianej interwencji jest zastosowanie eteksylanu dabigatranu i rywaroksabanu. Poniżej przedstawiono charakterystyki tych leków.

Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114].

Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]	
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, bezpośredni inhibitor trombiny, kod ATC: B01AE07.
Postać farmaceutyczna	Kapsułka, twarda. Kapsułki, twarde z niebieskim wieczkiem i białym lub prawie białym korpusem w rozmiarze 0 wypełnione peletkami w kolorze od prawie białego do jasnożółtego. Każda kapsułka, twarda zawiera 150 mg dabigatranu eteksylanu (w postaci mezylanu).
Mechanizm działania	Dabigatran eteksylanu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym dabigatran eteksylanu szybko się wchłania i ulega przemianom do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu. Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ umożliwia ona przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.
Wskazania do stosowania	Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. NVAf - non-valvular atrial fibrillation), z jednym lub więcej czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejszy udar lub przemijający napad niedokrwienny (ang. TIA - transient ischemic attack); wiek ≥ 75 lat; niewydolność serca $\geq$ II kl. (wg NYHA); cukrzyca; nadciśnienie tętnicze. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych. Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - ŻChZZ (ang. VTE – venous thromboembolic events) i zapobieganie nawrotom ŻChZZ u dzieci i młodzieży od urodzenia do wieku poniżej 18 lat.
Dawkowanie i sposób podania	Produkt leczniczy Mirexan w postaci kapsułek może być stosowany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 8 lat lub starszych, którzy potrafią połykać kapsułki w całości. W przypadku zmiany postaci farmaceutycznej może zaistnieć konieczność zmiany przepisanej dawki. Dawkę podaną w odpowiedniej tabeli dawkowania danej postaci farmaceutycznej należy przepisać na podstawie masy ciała i wieku dziecka. Prewencja udarów mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka. Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)

Tabela 17. Zalecenia dotyczące dawkowania w zapobieganiu udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZŻG i ZP [114].

	Zalecenia dotyczące dawkowania
Prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z NVAf z jednym lub więcej czynnikami ryzyka (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)	300 mg produktu leczniczego Mirexan w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz prewencja nawrotów ZŻG i ZP u dorosłych (ZŻG/ZP)	300 mg produktu leczniczego Mirexan w postaci jednej kapsułki o mocy 150 mg dwa razy na dobę, po terapii lekiem przeciwzakrzepowym podawanym pozajelitowo przez przynajmniej 5 dni
<u>Zalecane zmniejszenie dawki</u>	
Pacjenci w wieku ≥ 80 lat	dobowa dawka produktu Mirexan 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę
Pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil	
<u>Zmniejszenie dawki do rozważenia</u>	
Pacjenci w wieku 75-80 lat	Dobową dawkę produktu Mirexan 300 mg lub 220 mg należy ustalić w oparciu o indywidualną ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień.
Pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (CrCL 30-50 mL/min)	
Pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo- przełykowym	
Inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień	

W prewencji ZŻG/ZP dobową dawkę produktu Mirexan wynoszącą 220 mg w postaci jednej kapsułki o mocy 110 mg dwa razy na dobę zaleca się w oparciu o analizy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Dawka ta nie została przebadana w warunkach klinicznych.

W przypadku nietolerancji produktu leczniczego Mirexan, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków lub w ZŻG/ZP.

Ocena czynności nerek przed i w trakcie leczenia produktem Mirexan

U wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku (>75 lat), ponieważ w tej grupie wiekowej zaburzenia czynności nerek mogą być częste:

- ☐ Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Mirexan należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL <30 mL/min).

Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]

- ☐ Czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).
Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:
- ☐ Podczas leczenia produktem Mirexan czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).
- Metodą przeznaczoną do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) jest metoda Cockcroft-Gault.

Czas stosowania

Czas stosowania produktu leczniczego Mirexan we wskazaniach zapobiegania udarowi związanemu z migotaniem przedsionków, ZZG i ZP przedstawiono w poniższej tabeli.

Wskazanie	Czas stosowania
Zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków	Leczenie należy kontynuować długotrwale.
ZZG/ZP	Czas trwania terapii powinien być ustalany indywidualnie na podstawie starannej oceny stosunku korzyści z leczenia i ryzyka krwawienia (patrz punkt 4.4). Decyzja o krótkim czasie trwania terapii (przynajmniej 3 miesiące) powinna opierać się na przejściowych czynnikach ryzyka (np. niedawny zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), natomiast dłuższa terapia powinna być stosowana w przypadku stałych czynników ryzyka lub idiopatycznej ZZG lub ZP.

Pominięcie dawki

Pominiętą dawkę produktu Mirexan można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.
Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełniania pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania produktu leczniczego Mirexan

Nie należy przerywać leczenia produktem leczniczym Mirexan bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem. Należy pouczyć pacjentów, aby skontaktowali się z lekarzem prowadzącym w przypadku wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak niestrawność.

Zmiana leczenia

Z produktu leczniczego Mirexan na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo: Po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Mirexan zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo.
Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt leczniczy Mirexan:

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]
	Należy przerwać podawanie pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego i rozpocząć podawanie produktu leczniczego Mirexan od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin)) Z produktu Mirexan na antagonistę witaminy K (ang. VKA - Vitamin K Antagonists): Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób: ☐ CrCL ≥ 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Mirexan, ☐ CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania produktu leczniczego Mirexan. Mirexan może mieć wpływ na wartości Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR), dlatego pomiar INR odzwierciedli działanie VKA wyłącznie wówczas, gdy zostanie wykonany po przerwaniu terapii produktem Mirexan na przynajmniej 2 dni. Do tego czasu wartości pomiaru INR powinny być interpretowane z ostrożnością. Z leczenia VKA na produkt leczniczy Mirexan: Należy przerwać stosowanie VKA. Podawanie produktu leczniczego Mirexan należy rozpocząć, jak tylko INR wyniesie $< 2,0$. Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków) Pacjenci mogą kontynuować stosowanie produktu leczniczego Mirexan podczas kardiowersji. Ablacja cewnikowa w migotaniu przedsionków (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków) Ablację cewnikową można przeprowadzać u pacjentów stosujących leczenie produktem Mirexan 150 mg dwa razy na dobę. Nie ma konieczności przerwania leczenia produktem Mirexan. Szczegóły dotyczące dawkowania w szczególnych populacjach pacjentów znajdują się w ChPL.
Przeciwwskazania	☐ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. ☐ Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CrCL < 30 mL/min) u dorosłych pacjentów ☐ eGFR < 50 mL/min/1,73 m² u dzieci i młodzieży ☐ Czynne, istotne klinicznie krwawienie ☐ Zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, niedawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawny krwotok śródczaszkowy, stwierdzone lub podejrzanym żyłaki przełyku, malformacje tętniczo-żyłne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu ☐ Leczenie skojarzone z jakimikolwiek lekami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowaną heparyną, heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodną heparyny (fondaparynuks itp.) doustnymi antykoagulantami (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem szczególnych okoliczności związanych z zamianą terapii przeciwzakrzepowej kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych, lub kiedy UHF jest podawana podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków ☐ Zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnie niekorzystnym wpływie na przeżycie ☐ Leczenie skojarzone z następującymi silnymi inhibitorami P-gp: stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem i dronedaronem oraz lekiem złożonym o ustalonej dawce zawierającym glekaprewir i pibrentaswir ☐ Stan po wszczepieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Ryzyko krwotoku

	Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]
	Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabigatranu eteksylanu w przypadku chorób związanych ze zwiększonym ryzykiem krwawienia lub w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wpływających na hemostazę poprzez zahamowanie agregacji płytek krwi. Krwawienie może wystąpić w każdym miejscu. Niewyjaśniony spadek stężenia hemoglobiny i (lub) hematokrytu lub ciśnienia tętniczego krwi powinien prowadzić do poszukiwania miejsca krwawienia. U dorosłych pacjentów w razie zagrażającego życiu lub nieopanowanego krwawienia, w sytuacjach, w których konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwwązkowego dabigatranu, dostępny jest swoisty czynnik odwracający (idarucyzumab). Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. U dorosłych pacjentów inne możliwe opcje to świeża krew pełna lub osocze świeżo mrożone, koncentrat czynników krzepnięcia (aktywowanych lub nieaktywowanych), koncentraty rekombinowanego czynnika VIIa lub płytek krwi. W badaniach klinicznych stosowanie produktu leczniczego Mirexan wiązało się z wyższym odsetkiem dużych krwawień z przewodu pokarmowego. Zwiększone ryzyko obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat) leczonych dawką 150 mg dwa razy na dobę. Inne czynniki ryzyka obejmują leczenie skojarzone z lekami hamującymi agregację płytek krwi, takimi jak kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy (ASA) lub niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), jak również występowanie zapalenia przełyku, żołądka lub refluksu żołądkowo-przełykowego. Czynniki ryzyka – szczegółowe informacje znajdują się w ChPL. Dane dotyczące dorosłych pacjentów o masie ciała < 50 kg są ograniczone. Jednoczesne stosowanie dabigatranu eteksylanu z inhibitorami P-gp nie zostało przebadane u dzieci i młodzieży, ale może zwiększać ryzyko krwawienia. Środki ostrożności i postępowanie w przypadku ryzyka krwotoku Patrz: Postępowanie w przypadku powikłań krwawienia. Ocena stosunku korzyści do ryzyka Uszkodzenia, schorzenia, zabiegi i (lub) leczenie farmakologiczne (takie jak NPLZ, leki przeciwpłytkowe, SSRI i SNRI), które istotnie zwiększają ryzyko dużego krwawienia, wymagają starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Dabigatran eteksylanu należy tylko podawać wtedy, jeśli korzyść z leczenia przewyższa ryzyko krwawienia. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dla dzieci i młodzieży z czynnikami ryzyka, w tym pacjentów z czynnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem mózgu i ropniem śródczaszkowym. U tych pacjentów dabigatran eteksylanu można podawać tylko wtedy, jeśli oczekiwane korzyści przewyższają ryzyko krwawienia. Ścisłe monitorowanie kliniczne Ścisła obserwacja w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości jest zalecana przez cały okres leczenia, szczególnie w przypadku występujących jednocześnie czynników ryzyka. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Mirexan jednocześnie z werapamillem, amiodaronem, chinidyną lub klarytromycyną (inhibitorami P-gp) oraz szczególnie w przypadku wystąpienia krwawienia, zwłaszcza u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Ścisłe monitorowanie w kierunku objawów krwawienia jest zalecane u pacjentów jednocześnie leczonych NLPZ. Przerwanie leczenia dabigatranem eteksylanu U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność nerek, należy przerwać leczenie dabigatranem eteksylanu. W przypadku wystąpienia silnego krwawienia leczenie musi zostać przerwane, źródło krwawienia musi zostać określone i można rozważyć zastosowanie swoistego czynnika odwracającego Praxbind (idarucyzumab) u dorosłych pacjentów. Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy.

	Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]
	Stosowanie inhibitorów pompy protonowej Można rozważyć podanie inhibitora pompy protonowej (PPI) w celu uniknięcia krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku dzieci i młodzieży należy stosować się do lokalnych zaleceń podanych na oznakowaniu opakowań inhibitorów pompy protonowej. Parametry krzepnięcia w badaniach laboratoryjnych Mimo że stosowanie tego produktu leczniczego nie wiąże się na ogół z koniecznością rutynowego monitorowania działania przeciwzakrzepowego, oznaczenie działania przeciwzakrzepowego dabigatranu może być pomocne w wykryciu nadmiernej ekspozycji na dabigatran w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka. Czas trombinowego krzepnięcia w rozcieńczonym osoczu (dTT), ekarynowy czas krzepnięcia (ECT) i czas kaolinowo-kefalinowy (aPTT) mogą dostarczyć przydatnych informacji, jednak uzyskane wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności ze względu na zmienność wyników między badaniami. U pacjentów stosujących dabigatran eteksylanu badanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) nie daje wiarygodnych wyników i zgłaszano przypadki uzyskania wyników fałszywie podwyższonych. Dlatego nie należy wykonywać badania INR. Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu Stosowanie produktów leczniczych fibrynolitycznych w leczeniu ostrego udaru niedokrwinnego mózgu może być wzięte pod uwagę w przypadku gdy wyniki badań dTT, ECT (ekarynowy czas krzepnięcia) lub aPTT nie przekraczają górnej granicy normy zgodnie z lokalnym zakresem wartości referencyjnych. Zabiegi chirurgiczne i procedury inwazyjne Pacjenci leczeni dabigatranem eteksylanu, poddawani zabiegom chirurgicznym lub procedurom inwazyjnym są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia. Zabiegi chirurgiczne mogą zatem wymagać doraźnego przerwania leczenia dabigatranem eteksylanu. Pacjenci mogą kontynuować stosowanie dabigatranu eteksylanu podczas kardiowersji. Nie ma konieczności przerwania leczenia dabigatranem eteksylanu (150 mg dwa razy na dobę) u pacjentów poddawanych ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków. Należy zachować ostrożność w przypadku doraźnego przerwania leczenia z powodu zabiegów inwazyjnych, konieczne jest wówczas monitorowanie przeciwzakrzepowe. U pacjentów z niewydolnością nerek klirens dabigatranu może być wydłużony. Należy to uwzględnić przed każdym zabiegiem. W takich przypadkach test krzepliwości może być pomocny w celu określenia, czy hemostaza jest wciąż nieprawidłowa. Zabieg chirurgiczny w trybie nagłym lub zabiegi pilne Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. W przypadku gdy konieczne jest szybkie odwrócenie działania przeciwzakrzepowego, dla dorosłych pacjentów dostępny jest swoisty czynnik odwracający działanie dabigatranu eteksylanu (Praxbind - idarucyzumab). Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania idarucyzumabu u dzieci i młodzieży. Dabigatran można usunąć na drodze hemodializy. Odwrócenie terapii dabigatranem naraża pacjenta na ryzyko powstania zakrzepu spowodowanego chorobą podstawową. Leczenie produktem Mirexan może być wznowione 24 godziny po podaniu produktu Praxbind (idarucyzumab), pod warunkiem że pacjent jest stabilny klinicznie i osiągnięto hemostazę. Zabiegi chirurgiczne/procedury inwazyjne w stanach podostrych Należy doraźnie przerwać stosowanie dabigatranu eteksylanu. Zabieg chirurgiczny lub interwencję należy w miarę możliwości opóźnić co najmniej 12 godzin po podaniu ostatniej dawki. Jeśli zabiegu chirurgicznego nie można opóźnić, ryzyko krwawienia może być zwiększone. Należy rozważyć ryzyko krwawienia w stosunku do stopnia pilności zabiegu. Planowe zabiegi chirurgiczne

	Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]
	W miarę możliwości stosowanie dabigatranu eteksylanu należy przerwać co najmniej 24 godziny przed zabiegiem inwazyjnym lub chirurgicznym. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawienia lub poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym, w przypadku których może być wymagana pełna hemostaza, należy rozważyć przerwanie stosowania dabigatranu eteksylanu na 2-4 dni przed zabiegiem chirurgicznym. Znieczulenie rdzeniowe /znieczulenie zewnątrzoponowe /nakłucie lędźwiowe Zabiegi takie jak znieczulenie rdzeniowe wymagają pełnej czynności hemostatycznej. Ryzyko krwaków zewnątrzoponowych lub rdzeniowych może być zwiększone w przypadku urazowego lub wielokrotnego nakłucia oraz przez długotrwałe stosowanie cewnika zewnątrzoponowego. Po usunięciu cewnika należy odczekać co najmniej 2 godziny przed podaniem pierwszej dawki dabigatranu eteksylanu. Pacjenci tacy wymagają częstej obserwacji w kierunku neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych występowania krwaków rdzeniowych lub zewnątrzoponowych. Faza pooperacyjna Leczenie dabigatranem eteksylanem należy wznowić/rozpocząć po inwazyjnym zabiegu lub interwencji chirurgicznej tak szybko, jak to możliwe, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i uzyskano odpowiednią hemostazę. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia krwawienia lub pacjentów narażonych na nadmierną ekspozycję na lek, a zwłaszcza pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka zgonu na skutek zabiegu chirurgicznego oraz z wewnętrznymi czynnikami ryzyka występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych Dla tej grupy pacjentów dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu eteksylanu są ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia. Zaburzenie czynności wątroby Z udziału w głównych badaniach wykluczono pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy. Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów i dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu eteksylanu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia. Interakcja z lekami pobudzającymi P-glikoproteinę Skojarzone stosowanie leków pobudzających aktywność P-glikoproteiny zmniejszają stężenie dabigatranu w osoczu, dlatego też, należy unikać ich podawania. Pacjenci z zespołem antyfosfolipidowym Nie zaleca się stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim, takich jak dabigatran eteksylan, u pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie ze zdiagnozowanym zespołem antyfosfolipidowym. Zwłaszcza u pacjentów z trzema wynikami pozytywnymi (antykoagulant toczniowy, przeciwciała antykardiolipinowe oraz przeciwciała przeciwko $\beta 2$ glikoproteinie-I) leczenie z zastosowaniem doustnych leków przeciwzakrzepowych o działaniu bezpośrednim może być związane z większą liczbą nawrotów incydentów zakrzepowych niż podczas terapii antagonistami witaminy K. Zawał mięśnia sercowego (ang. Myocardial Infarction - MI) W badaniu III fazy RE-LY całkowity odsetek zawałów mięśnia sercowego wynosił 0,82, 0,81 oraz 0,64% na rok u pacjentów otrzymujących odpowiednio dabigatran eteksylanu w dawce 110 mg dwa razy na dobę, 150 mg dwa razy na dobę oraz warfarynę, a zwiększenie ryzyka względnego dabigatranu w porównaniu do warfaryny wynosiło 29% i 27%. Niezależnie od stosowanego leczenia, najwyższe ryzyko bezwzględne zawału mięśnia sercowego obserwowano w następujących podgrupach, o porównywalnym ryzyku względnym: pacjenci z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego, pacjenci w wieku ≥ 65 lat z cukrzycą lub chorobą wieńcową, pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory serca $< 40\%$ oraz pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Ponadto podwyższone ryzyko zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów

	Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]
	przyjmujących jednocześnie ASA plus kłopidogrel lub tylko kłopidogrel. W trzech badaniach klinicznych fazy III dotyczących ŻŻG/ZP kontrolowanych czynnym leczeniem wyższy wskaźnik zawału mięśnia sercowego obserwowano u pacjentów, którzy przyjmowali dabigatran eteksylanu niż u chorych przyjmujących warfarynę: odpowiednio 0,4% i 0,2% w krótkoterminowych badaniach RE-COVER i RE-COVER II oraz 0,8% i 0,1% w długoterminowym badaniu RE-MEDY. W tym badaniu wzrost był statystycznie istotny ($p=0,022$). W badaniu RE-SONATE, w którym porównywano dabigatran eteksylanu do placebo, wskaźnik występowania zawału u pacjentów przyjmujących dabigatran eteksylanu i placebo wyniósł odpowiednio 0,1% i 0,2%. Pacjenci z czynną chorobą nowotworową (ŻŻG/ZP, dzieci i młodzież z ŻChZZ) Nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z ŻŻG/ZP i czynną chorobą nowotworową. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży z czynną chorobą nowotworową są ograniczone. Dzieci i młodzież W przypadku niektórych bardzo specyficznych grup dzieci i młodzieży, np. pacjentów z chorobą jelita cienkiego, w przebiegu której wchłanianie może być zaburzone, należy rozważyć stosowanie leku przeciwzakrzepowego podawanego pozajelitowo.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Interakcje za pośrednictwem białek transportowych Dabigatran eteksylanu jest substratem transportera błonowego P-glikoproteiny. Oczekuje się, że jednoczesne podawanie inhibitorów P-glikoproteiny (patrz tabela 8) spowoduje zwiększone stężenie osoczeowe dabigatranu. Jeśli nie podano inaczej, podczas jednoczesnego podawania dabigatranu z silnymi inhibitorami P-glikoproteiny zaleca się ścisłe monitorowanie kliniczne (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). W przypadku jednoczesnego stosowania niektórych inhibitorów P-glikoproteiny może być konieczne zmniejszenie dawki. Szczegóły znajdują się w ChPL. Produkty lecznicze przeciwzakrzepowe i produkty lecznicze hamujące agregację płytek Brak lub istnieje jedynie ograniczone doświadczenie z następującymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia w przypadku jednoczesnego stosowania z dabigatranem eteksylanu: produkty lecznicze przeciwzakrzepowe takie jak niefrakcjonowane heparyny (ang. UFH - Unfractionated Heparin), heparyny niskocząsteczkowe (ang. LMWH - Low Molecular Weight Heparins) i pochodne heparyny (fondaparynuks, desyrudyna), produkty lecznicze trombolityczne i antagoniści witaminy K, rywaroksaban lub inne doustne antykoagulanty i produkty lecznicze hamujące agregację płytek krwi takie jak antagoniści receptora GPIIb/IIIa, tyklopidyna, prasugrel, tikagrelor, dekstran i sulfipirazon. Z danych uzyskanych z badania III fazy RE-LY obserwowano, że jednoczesne stosowanie innych doustnych lub pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych zarówno z dabigatranem eteksylanu, jak i warfaryną powoduje wzrost częstości występowania poważnych krwawień średnio o 2,5 raza, głównie związanych ze zmianą leczenia lekami przeciwzakrzepowymi na inne. Ponadto zaobserwowano, że jednoczesne stosowanie leków przeciwplatek, ASA lub kłopidogrelu zarówno z dabigatranem eteksylanu, jak i warfaryną średnio podwajało ryzyko poważnych krwawień. Niefrakcjonowaną heparynę można podawać w dawkach niezbędnych do utrzymania drożnego centralnego cewnika żylnego lub tętniczego lub podczas ablacji cewnikowej w migotaniu przedsionków. Inne interakcje – szczegóły w ChPL. Interakcje związane z właściwościami metabolicznymi dabigatranu eteksylanu i dabigatranu Dabigatran eteksylanu i dabigatran nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450 i w badaniach in vitro nie wpływały na enzymy ludzkiego cytochromu P450. Dlatego nie należy się spodziewać związanych z tym mechanizmem interakcji dabigatranu z innymi lekami. Dzieci i młodzież Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]	
Działania niepożądane	Dabigatran eteksylanu oceniano w badaniach klinicznych łącznie u około 64 000 pacjentów, spośród nich około 35 000 pacjentów było leczonych dabigatranem eteksylanu. Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do 3 lat), 14% pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP i 15% pacjentów leczonych w ramach prewencji ZZG/ZP. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem były krwawienia, występujące u około 16,6% pacjentów z migotaniem przedsionków długotrwałe leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej oraz u 14,4% dorosłych pacjentów poddanych leczeniu z powodu ZZG/ZP. Ponadto w badaniu REMEDY (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZZG/ZP oraz w badaniu RE-SONATE (dorośli pacjenci) dotyczącym prewencji ZZG/ZP krwawienie wystąpiło u odpowiednio 19,4% i 10,5% pacjentów. Ze względu na niemożność porównania populacji pacjentów leczonych z powodu trzech wskazań oraz uwzględnienie przypadków krwawień w kilku klasach klasyfikacji układów i narządów (ang. SOC - System Organ Classes) podsumowanie przypadków dużych i jakichkolwiek krwawień z podziałem na wskazania zostało zamieszczone poniżej w tabelach 12-15. Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu. Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w ChPL.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	Kobiety w wieku rozrodczym Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Mirexan. Ciąża Istnieje niewiele danych na temat stosowania produktu leczniczego Mirexan u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Mirexan nie należy stosować podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Karmienie piersią Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu dabigatranu na dzieci w okresie karmienia piersią. Należy przerwać karmienie piersią w trakcie leczenia produktem Mirexan. Płodność Brak danych dotyczących ludzi. W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ produktu na płodność samic w postaci zmniejszenia liczby zagnieżdżeń zapłodnionego jaja i zwiększenia częstości utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem po dawce 70 mg/kg (pięć razy większej od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów). Nie obserwowano innego wpływu na płodność u samic. Nie obserwowano wpływu na płodność u samców. Po dawkach toksycznych dla matek (od pięcio- do dziesięciokrotnie większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów) u szczurów i królików stwierdzono zmniejszenie masy ciała i przeżywalności płodów, łącznie ze zwiększeniem liczby wad rozwojowych płodów. W badaniach pre- i postnatalnych zaobserwowano zwiększenie umieralności płodów po dawkach toksycznych dla samic (cztery razy większych od całkowitego wpływu produktu zawartego w osoczu na organizm u pacjentów).
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Mirexan® (eteksylan dabigatranu, 110 mg kapsułki twarde i 150 mg kapsułki twarde) [114]	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Biofarm Sp. z o.o. ul. Wałbrzyska 13 60-198 Poznań
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 27638
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	02.02.2023

Tabela 18. Charakterystyka produktu leczniczego Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113].

Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113]	
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa. Kod ATC: B01AF01
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana. Różowe, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 7,3 mm), z wytłoczoną liczbą „15” po jednej stronie. Tabletki w kolorze ceglanoczerwonym, okrągłe, obustronnie wypukłe o średnicy 8,3 mm, z wytłoczoną liczbą „20” po jednej stronie.
Mechanizm działania	<u>Mechanizm działania</u> Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzprzebiegową drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.
Wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Rixacam® jest wskazany do stosowania w: - profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanych z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek ≥ 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienności w wywiadzie, - leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych, - leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i profilaktyce nawrotów ŻChZZ u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat i o masie ciała ponad 50 kg po co najmniej 5 dniach początkowego pozajelitowego leczenia przeciwzakrzepowego.
Dawkowanie i sposób podania	<u>Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych</u> Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną. Leczenie produktem Rixacam® należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia. W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Rixacam® i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki. <u>Szczególne grupy pacjentów</u>

	Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113]
	<u>Zaburzenia czynności nerek</u> <i>Dorośli</i> Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując Rixacam® w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Rixacam® u pacjentów z klirens kreatyniny <15 mL/min. U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 mL/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 mL/min) zaburzeniem czynności nerek obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania: - do profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową zalecana dawka to 15 mg raz na dobę. - do leczenia ZZG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZZG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie, gdy zalecaną dawką jest 20 mg raz na dobę, zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę należy brać pod uwagę tylko jeśli ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZZG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania 15 mg jest oparte na modelowaniu PK i nie było badane w tym stanie klinicznym. Jeśli zalecana dawka to 10 mg raz na dobę, nie ma potrzeby stosowania innej dawki niż zalecana. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 mL/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki. <i>Dzieci i młodzież</i> - Dzieci i młodzież z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 50 - 80 mL/min/1,73 m² - nie ma potrzeby dostosowania dawki, na podstawie danych u dorosłych i ograniczonych danych u dzieci i młodzieży. - Dzieci i młodzież z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego <50 mL/min/1,73 m² - produkt Rixacam® nie jest zalecany, ponieważ nie ma dostępnych danych klinicznych. <u>Zaburzenie czynności wątroby</u> Stosowanie Rixacam® jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh. Nie ma danych klinicznych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności wątroby. <u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. <u>Masa ciała</u> Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u dorosłych. Dla dzieci i młodzieży dawkę ustala się na podstawie masy ciała. <u>Płeć</u> Nie ma potrzeby zmiany dawkowania. <u>Pacjenci poddawani kardiowersji</u> Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu Rixacam® u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nie leczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie Rixacam® należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe. U wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że przyjmowali Rixacam® zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji. <u>Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani przeszłokrojnej interwencji wieńcowej (ang. <i>percutaneous coronary intervention; PCI</i>) z założeniem stentu</u> Istnieje ograniczone doświadczenie ze zmniejszoną dawką 15 mg Rixacam® raz na dobę (lub 10 mg Rixacam® raz na dobę u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek [klirens kreatyniny 30-49 mL/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y12 przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają doustnego leczenia przeciwzakrzepowego i poddawani są PCI z założeniem stentu.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



	Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113]
	<u>Dzieci i młodzież</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rixacam® u dzieci w wieku od 0 do < 18 lat we wskazaniu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową. Dane nie są dostępne. Dlatego nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat we wskazaniach innych niż leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów ŻChZZ <u>Zmiana leczenia z antagonistów witaminy K na produkt Rixacam®</u> - <u>Profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej:</u> należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rixacam®, gdy INR wynosi $\leq 3,0$. - <u>Leczenie ŻŻG, ŻP i profilaktyka nawrotów u dorosłych oraz leczenie ŻChZZ i profilaktyka nawrotów u dzieci i młodzieży:</u> należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Rixacam®, gdy INR wynosi $\leq 2,5$. W przypadku przejścia pacjentów z VKA na produkt RIXACAM wartości INR będą nieprawdźliwie podwyższone po przyjęciu produktu Rixacam®. INR nie jest właściwy do pomiaru działania przeciwzakrzepowego produktu Rixacam® i z tego powodu nie należy go stosować <u>Zmiana leczenia z produktu Rixacam® na antagonistów witaminy K (VKA)</u> Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia produktem Rixacam® na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że produkt Rixacam® może się przyczynić do podwyższonego INR. Pacjentom zmieniającym leczenie produktem Rixacam® na VKA należy równocześnie podawać VKA, aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno produktem Rixacam®, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką produktu Rixacam®. Po przerwaniu stosowania produktu Rixacam® wiarygodne badania INR można wykonać co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce. <u>Sposób podawania</u> <u>Dorośli</u> Produkt Rixacam® przyjmuje się doustnie. Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem. Rozgryzanie tabletek Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Rixacam® można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Rixacam® należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek. Rozgniecioną tabletkę można również podawać przez zgłębnik żołądkowy. <u>Dzieci i młodzież o masie ciała 30 kg do 50 kg</u> Produkt leczniczy Rixacam® jest przeznaczony do podania doustnego. Pacjenta należy poinformować, aby połykał tabletkę popijając płynem. Należy przyjmować ją z posiłkiem. Tabletki należy przyjmować w odstępie około 24 godzin. Jeśli pacjent wypłuje natychmiast dawkę lub zwymiotuje w ciągu 30 minut od otrzymania dawki, należy podać nową dawkę. Jednak jeśli pacjent zwymiotuje po upływie 30 minut od przyjęcia, nie należy ponownie podawać dawki, a następną dawkę należy przyjąć w zaplanowanym czasie. Tabletki nie można dzielić, aby uzyskać części dawki z tabletki. Rozgryzanie tabletek Dla pacjentów, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, należy stosować Rixacam® - rywaroksaban w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Jeśli zawiesina doustna nie jest natychmiast dostępna w przypadku przepisania dawek 15 mg lub 20 mg rywaroksabanu, można je uzyskać poprzez rozgniecenie tabletki 15 mg lub 20 mg i wymieszanie jej z wodą lub przecierem jabłkowym przed użyciem i podanie doustne. Rozgniecioną tabletkę można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub żołądkowy
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwieny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113]	
	Nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty niedawno uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych. Jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparinux itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, eteksyłan dabigatranu, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic. Choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh. Ciąża i karmienie piersią.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	Szczegółowe informacje na ten temat znajdują się w Charakterystyce produktu leczniczego.
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	Szczegółowe informacje na ten temat znajdują się w Charakterystyce produktu leczniczego.
Działania niepożądane	<u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u> Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących rywaroksaban były krwawienia, do najczęstszych należały krwawienia z nosa (4,5%) i krwotok z przewodu pokarmowego (3,8%). W zbiorczym podsumowaniu działań niepożądanych występujących u pacjentów dorosłych w badaniach III fazy lub po wprowadzeniu rywaroksabanu do obrotu i w dwóch badaniach fazy II i jednym fazy III z udziałem dzieci i młodzieży, do działań niepożądanych raportowanych z częstością ($\geq 1/100$ do $<1/10$), poza krwawieniami należały: niedokrwistość, zawroty głowy, ból głowy, niedociśnienie tętnicze, niestrawność, nudności, zaparcie, biegunka, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferaz, świąd, wysypka, siniaczenie, ból kończyny, zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi), gorączka, obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia), stłuczenie, wydzielina z rany.
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<u>Ciąża</u> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Rixacam® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. W związku z możliwym szkodliwym wpływem na reprodukcję, ryzykiem wewnętrznego krwawienia i potwierdzeniem, że rywaroksaban przenika przez łożysko, stosowanie Rixacam® jest przeciwwskazane w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia rywaroksabanem. <u>Karmienie piersią</u> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Rixacam® u kobiet karmiących piersią. Badania na zwierzętach wskazują, że rywaroksaban jest wydzielany do mleka. Z tego względu stosowanie RIXACAM jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu. <u>Płodność</u> Nie przeprowadzono specyficznych badań rywaroksabanu u ludzi, w celu oceny wpływu na płodność. W badaniu dotyczącym płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano takiego wpływu.

Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Rixacam® (rywaroksaban, 15 mg tabletki powlekane i 20 mg tabletki powlekane) [113]		
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	27543 - 15 mg	27544 - 20 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.12.2022	

9.3. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Apixaban Adamed® (apiksaban) w zapobieganiu udarowi mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny, wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA $\geq$ II). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	listopad 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3. i 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.

<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i rozdz. 3.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 3. i rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3. i 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii</i>	Tak, rozdz. 9.1.

<i>oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 4. i 9.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.8, 3 i 4.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.7. i 2.8. i 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5. i 2.3.