

# **Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa  
kwiecień 2013



**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[Redacted]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]



## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Populacja</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Etiologia i patogenezę.....	9
2.4 Objawy.....	11
2.5 Diagnostyka.....	12
2.5.1 Leczenie.....	15
2.6 Rokowanie.....	19
<b>3 Interwencja – rywaroksaban (Xarelto®)</b> .....	<b>20</b>
3.1 Wskazania.....	20
3.2 Dawkowanie.....	21
3.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów.....	22
3.3 Przeciwwskazania.....	22
3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	23
3.5 Działania niepożądane.....	24
3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej.....	27
<b>4 Komparatory</b> .....	<b>30</b>
4.1 Enoksaparyna.....	31
4.1.1 Wskazania.....	31
4.1.2 Dawkowanie.....	32
4.1.3 Przeciwwskazania.....	32
4.1.4 Działania niepożądane.....	32
4.2 Warfaryna.....	33
4.2.1 Wskazania.....	33

---

4.2.2	Dawkowanie .....	34
4.2.3	Przeciwwskazania .....	35
4.2.4	Działania niepożądane.....	36
4.3	Acenokumarol .....	37
4.3.1	Wskazania.....	37
4.3.2	Przeciwwskazania .....	38
4.3.3	Dawkowanie .....	38
4.3.4	Działania niepożądane.....	39
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie .....</b>	<b>41</b>
<b>7</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO .....</b>	<b>48</b>
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>49</b>
	<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>50</b>

## WYKAZ SKRÓTÓW

ACCP	Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. <i>American College of Chest Physicians</i> )
angio-TK	tomografia komputerowa z podaniem środka cieniującego
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BID	dwa razy dziennie
CTEPH	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> )
CUS	ultrasonograficzny test uciskowy
EINSTEIN-PE	akronim badania klinicznego rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i> )
SID	raz dziennie
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
TK	tomografia komputerowa
VKA	antagonista witaminy K (ang. <i>Vitamin K antagonist</i> )
ZP	zatorowość płucna
ZTP	zator tętnicy płucnej
ZŻG	zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	żylna choroba zatorowo-zakrzepowa

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO<sup>1</sup>:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

---

<sup>1</sup> PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



## 2 Populacja

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zatorowość płucna (ZP) polega na zamknięciu lub zwężeniu światła tętnicy płucnej przez materiał zatorowy. Do zatorowości płucnej najczęściej dochodzi w przypadku żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ).

### 2.2 Epidemiologia

Rzeczywista zapadalność na zatorowość płucną (ZP) jest trudna do oszacowania ze względu na niecharakterystyczny obraz kliniczny ZP, konieczność przeprowadzenia specjalistycznej diagnostyki obrazowej oraz brak badań sekcyjnych.<sup>1</sup> Wyniki badania VITAE (*Venous Thrombo-Embolism Impact Assessment Group in Europe*), w którym posłużono się modelem epidemiologicznym, wskazują że roczna zapadalność na objawową ZP w krajach UE wynosi 96 na 100 tys. mieszkańców (w tym zapadalność pozaszpitalna 28 na 100 tys. osób oraz szpitalna 67 na 100 tys. osób).<sup>2</sup> Występowanie ZP zwiększa się wykładniczo z wiekiem. Około 75% chorych ma ponad 60 lat, natomiast w grupie wiekowej powyżej 80 r.ż. ZP występuje 8-krotnie częściej niż u osób przed 50 r.ż.<sup>3</sup>

Na podstawie wyników badań amerykańskich i europejskich szacuje się, że w Polsce co roku około 36 tys. osób zapada na ZP. Według danych NFZ liczba hospitalizacji z powodu ZP w 2011 roku wyniosła 11 700.<sup>4</sup>

Wyniki badań autopsyjnych wskazują, że ZP jest przyczyną około 7% zgonów szpitalnych, z czego 80% z tych przypadków nie została klinicznie rozpoznana jako przyczyna śmierci. Niżankowski ekstrapolując dane amerykańskie stwierdza, że w Polsce zatorowość płucna może być przyczyną od 25 do 33 tysięcy zgonów rocznie (według danych JGP, dla grupy D16, w 2011 roku odnotowano 1553 takie zgony).<sup>5</sup>

### 2.3 Etiologia i patogeneza

Patomechanizm zatorowości płucnej jest dwustopniowy. W pierwszej fazie muszą wystąpić warunki dla powstania skrzeplin w układzie żylnym lub sercu. W drugiej fazie odrywający się materiał zatorowy warunkuje powstanie zatorowości. Najważniejszymi czynnikami warunkującymi powstanie zatorów są:<sup>6</sup>

- uszkodzenie śródbłonna,
- wzmożenie krzepliwości krwi,
- zwolnienie przepływu krwi przez układ żylny.

Najczęściej materiałem zatorowym w przebiegu ZP są skrzepliny powstające w wyniku żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). W większości przypadków ZP jest następstwem zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) kończyn dolnych w obrębie żyły udowej, biodrowej i splotów żylnych miednicy małej. Sporadycznie materiałem zatorowym może być również płyn owodniowy, powietrze, tkanka tłuszczowa, masa nowotworowa, ciała obce.

Czynniki predysponujące do zatorowości płucnej stanowią również czynniki ryzyka zakrzepicy żył głębokich. Czynniki ryzyka ŻChZZ można podzielić na:<sup>3,7,8</sup>

- przemijające: operacja chirurgiczna, urazy i złamania, unieruchomienie, wielogodzinna podróż, interwencja terapeutyczna (w tym cewnik w żyłach centralnych, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych),
- utrzymujące się: wiek (powyżej 40 lat), otyłość (BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>), niewydolność serca III i IV klasy wg NYHA, niewydolność oddechowa, nowotwór, ciąża, poród, przebyta ŻChZZ, trombofilia (wrodzona i nabyta), zespoły mieloproliferacyjne, żylaki kończyn dolnych u osób > 60 r.ż.

Zator tętnicy płucnej powoduje niedrożność naczyń prowadząc do upośledzenia ukrwienia mięszu płucnego. Nasilenie zaburzeń hemodynamicznych zależy od stopnia zamknięcia krążenia płucnego oraz indywidualnej rezerwy układu sercowo-naczyniowego. Niedrożność niewielkiej części rozgałęzień tętnic płucnych może przebiegać ze wstrząsem u osób z niewydolnością serca, natomiast u osób młodych niedrożność znacznej części łożyska może spowodować niewielkie objawy kliniczne. Zaburzenia hemodynamiczne prowadzą do upośledzenia wymiany gazowej i hipoksemii. Jeżeli ZP zajmuje znaczną część płucnego łożyska naczyniowego następuje zwiększenie oporu naczyń płucnych, obciążenia następczego prawej komory i jej rozszerzenia. Nadciśnienie płucne potęgowane jest dodatkowo przez hipoksemię. Aktywacja układu współczulnego powoduje przyspieszenie czynności serca i zwiększenie kurczliwości prawej komory. W ciężkich przypadkach dochodzi do zmniejszenia napełnienia lewej komory serca, upośledzenia układu wieńcowego i niedotlenienie prawej komory. Niekompletne wchłonięcie się materiału zatorowego po pojedynczym lub nawracającym epizodzie ZP może prowadzić do przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH – ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*). U chorych z CTEPH, zator zastępowany jest stopniowo przez tkankę włóknistą, co może prowadzić do przewlekłej niedrożności naczyń płucnych.

Masywny zator płuc jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC – ang. *European Society of Cardiology*) zdefiniowało ryzyko wczesnego zgonu związanego z ZP jako prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu podczas hospitalizacji lub w ciągu 30 dni od przyjęcia chorego. Wyróżnione wskaźniki do określenia ryzyka zgonu to:<sup>9</sup>

- objawy kliniczne – wstrząs lub hipotonia tj. ciśnienie skurczowe < 90 mm Hg lub spadek ciśnienia skurczowego  $\geq$  40 mm Hg trwający > 15 min, niespowodowany arytmia, hipowolemią lub sepsą;
- objawy dysfunkcji prawej komory - powiększenie prawej komory, hipokineza lub przeciążenie w badaniu echokardiograficznym, powiększona prawa komora w tomografii komputerowej, podwyższenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B lub N-końcowego fragmentu BNP, podwyższone ciśnienie podczas cewnikowania prawostronnego serca;
- objawy uszkodzenia mięśnia sercowego – podwyższone stężenie troponiny I lub T.

Pacjenci z ostrą PE we wstrząsie lub z hipotonią są zaliczani do grupy wysokiego ryzyka wczesnego zgonu, zaś chorzy z zachowanym skurczowym ciśnieniem tętniczym stanowią grupę niewysokiego ryzyka. Ryzyko zgonu w poszczególnych grupach wynosi od < 1% do > 15% (Tab. 1).

**Tab. 1.**  
**Klasyfikacja pacjentów z zatorowością płucną na podstawie oceny ryzyka wczesnego zgonu wg, zaleceń ESC.<sup>10</sup>**

Ryzyko przedwczesnego zgonu		Wskaźniki ryzyka		
		Kliniczne (wstrząs, hipotonia)	Dysfunkcja prawej komory	Uszkodzenie mięśnia sercowego
wysokie > 15 %		+	+*	+*
niewysokie	pośrednie 3-15%	-	+	+
		-	+	-
		-	-	+
	niskie < 1%	-	-	-
* u pacjentów we wstrząsie lub z hipotonią nie ma konieczności potwierdzenia dysfunkcji prawej komory lub uszkodzenia mięśnia sercowego, by zakwalifikować taki przypadek jako ZP wysokiego ryzyka wczesnego zgonu				

## 2.4 Objawy

Najczęstsze objawy podmiotowe ZP to:

- duszność,
- ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym, czasami wieńcowym,

- kaszel, zazwyczaj suchy,
- zasłabnięcie lub omdlenie,
- krwioplucie.

Najczęstsze objawy przedmiotowe:

- tachypnoe,
- tachykardia,
- objawy zakrzepicy żył głębokich (ZŻG),
- sinica i gorączka (>38,5°C).

Radiogram klatki piersiowej jest zwykle nieprawidłowy, najczęściej spotykanymi objawami są: niedodma okrągła, płyn w jamie opłucnej, uniesienie kopuły przepony.<sup>11</sup> Obraz kliniczny może przemawiać za ZP, jednak zazwyczaj objawy nie są jednoznaczne i mogą wskazywać na inne choroby jak zapalenie płuc lub ostry zespół wieńcowy. ZP może też przebiegać bezobjawowo.

## 2.5 Diagnostyka

Metoda diagnozowania ZP zależy od oszacowanego uprzednio ryzyka wystąpienia wczesnego zgonu wg. kryteriów przedstawionych w Tab. 1. U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko zgonu najbardziej użytecznym badaniem jest echokardiografia pozwalająca na identyfikację ostrego nadciśnienia płucnego i przeciążenia prawej komory serca. Po ustabilizowaniu stanu chorego ostateczne rozpoznanie ZP jest możliwe w badaniu tomografii komputerowej (TK). W przypadku ujemnego wyniku TK wielorzędowej zalecana jest dalsza diagnostyka (np. ultrasonograficzny test uciskowy - CUS). CUS i/lub USG całego układu żylnego kończyny dolnej może ujawnić zakrzepicę. Największe znaczenie diagnostyczne ma wykazanie proksymalnej ZŻG. W niektórych przypadkach USG w połączeniu z wynikiem angio-TK stanowi badanie rozstrzygające o potwierdzeniu lub wykluczeniu ZP. Stanowi również alternatywę dla angio-TK u chorych z podejrzeniem ZP i przeciwwskazaniami do tego badania.

U chorych zaliczanych do niewysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu zalecane jest określenie prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej. Najczęściej stosowanymi metodami oceny są: skala opracowana przez Wellsa oraz zmodyfikowana skala genewska.<sup>12,13</sup> Na ich podstawie pacjenci przypisywani są do jednej z grup: małego, pośredniego lub dużego prawdopodobieństwa klinicznego ZP (Tab. 2, Tab. 3).

Pacjenci zaliczeni do grupy dużego prawdopodobieństwa klinicznego wystąpienia ZP poddawani są badaniu tomografii komputerowej z podaniem środka cieniującego (angio-TK). W przypadku niedostępności angio-TK lub gdy jest przeciwwskazana zalecany jest CUS, scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna i arteriografia płucna.

U pacjentów z małym i pośrednim ryzykiem prawdopodobieństwa ZP zalecane jest oznaczenie stężenia D-dimeru w surowicy testem o dużej czułości. W przypadku podwyższonego stężenia D-dimerów należy wykonać angio-TK. W przypadku ujemnego wyniku TK jednorzędowej niezależnie od prawdopodobieństwa klinicznego zalecana jest dalsza diagnostyka (np. CUS).

W celu odróżnienia chorych obciążonych niskim i pośrednim ryzykiem wczesnego zgonu należy ocenić dysfunkcję prawej komory (echokardiografia lub spiralna tomografia komputerowa (angio-TK)), lub wskaźniki uszkodzenia mięśnia sercowego (badanie stężenia troponiny T lub I).

**Tab. 2.**  
**Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej według skali Wellsa.**

Zmienna	Liczba punktów
<b>czynniki predysponujące</b>	
przebyta ZŻG lub ZP	1,5
niedawno przebyty zabieg chirurgiczny lub unieruchomienie	1,5
nowotwór złośliwy	1
<b>objawy podmiotowe</b>	
krwioplucie	1
<b>objawy przedmiotowe</b>	
częstotliwość rytmu serca >100/min	1,5
objawy ZŻG	3
<b>ocena kliniczna</b>	
inne rozpoznanie mniej prawdopodobne niż ZP	3
<b>interpretacja</b>	
<b>prawdopodobieństwo kliniczne</b>	<b>suma punktów</b>
małe	0-1
pośrednie	2-6
duże	≥ 7

Zmienna	Liczba punktów
<b>prawdopodobieństwo kliniczne</b>	<b>suma punktów</b>
ZP mało prawdopodobna	0-4
ZP prawdopodobna	>4

**Tab. 3.**  
**Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej według zmodyfikowanej skali genewskiej.**

Zmienna	Liczba punktów
<b>czynniki predysponujące</b>	
wiek >65 lat	1
przebyta ZŻG lub ZP	3
zabieg chirurgiczny lub złamanie w ciągu ostatniego miesiąca	2
nowotwór złośliwy (niewyleczony)	2
<b>objawy podmiotowe</b>	
jednostronny ból kończyny dolnej	3
krwioplucie	2
<b>objawy przedmiotowe</b>	
częstotliwość rytmu serca 75-94/min	3
częstotliwość rytmu serca $\geq 95$ /min	5
ból podczas ucisku żył głębokich kończyny dolnej i jednostronny obrzęk	4
<b>interpretacja</b>	
<b>prawdopodobieństwo kliniczne</b>	<b>suma punktów</b>
małe	0-3
pośrednie	4-10
duże	$\geq 11$

### 2.5.1 Leczenie

Leczenie ZP ma na celu przywrócenie drożności naczynia zablokowanego przez zator oraz zmniejszenie ryzyka nawrotu ZP. U pacjentów z rozpoznaniem ostrym ZP stosuje się leczenie przeciwkrzepliwe heparynami (niefrakcjonowaną – HNF lub drobnocząsteczkową – HDCz) lub fondaparynuksiem. Zalecane jest równoczesne leczenie doustnymi antagonistami witaminy K i utrzymywanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR – ang. *international normalized ratio*) w zakresie 2,0 - 3,0. U chorych z zatorowością płucną wysokiego ryzyka i brakiem przeciwwskazań stosowane są leki trombolityczne, a w przypadku ich nieskuteczności - embolektomia.

Poniżej (Tab. 4) zestawiono odnalezione wytyczne praktyki klinicznej dotyczące ze szczególnym uwzględnieniem leczenia przeciwkrzepliwego zatorowości płucnej.

W kwietniu 2013 roku, rywaroksaban uzyskał pozytywną rekomendację NICE w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych.

**Tab. 4**  
**Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących przeciwkrzepliwego leczenia ostrej zatorowości płucnej.**

**Profilaktyka i leczenie ŻChZZ „Konsensus Polski” – aktualizacja grudzień 2010<sup>14</sup>**

**Leczenie ostrej, hemodynamicznie stabilnej zatorowości płucnej**

U chorych z ZP leczenie przeciwkrzepliwe można rozpocząć od dożylnego podania HNF w postaci ciągłego wlewu (początkowo nie mniej niż 1250 j.m. na godzinę) poprzedzonego podaniem bolusa HNF (nie mniej niż 5000 j.m.). Ze względu na konieczność hospitalizacji powyższe postępowanie jest obecnie rzadko stosowane.

Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność HDCz w leczeniu ZP. Terapia HNF powinna zostać zastąpiona podaniem podskórnym HDCz w leczeniu ZP.

HNF lub HDCz należy podawać przez co najmniej 5 dni, a jej podawanie przerwać, kiedy u pacjenta uzyskane zostaną stabilne wartości INR w przedziale terapeutycznym 2–3.

W dwóch próbach klinicznych wykazano, że nową możliwością leczenia ZP jest podawanie fondaparynuksu. Lek ten podaje się raz na dobę.

Dawka VKA powinna być modyfikowana w celu utrzymania INR w przedziale 2–3 (docelowy INR 2,5). VKA można rozpoczynać w pierwszym dniu leczenia heparyną, z wyjątkiem pacjentów wymagających trombolizy, operacji, a także w przypadku chorób współistniejących, które sprzyjają występowaniu poważnych krwawień.

W przypadku konieczności pełnej antykoagulacji u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jako lek przeciwzakrzepowy należy w większości sytuacji wybierać HNF, biorąc pod uwagę stosunek ryzyka do korzyści w porównaniu z HDCz, a także dobrze znaną skuteczność siarczanu protaminy u pacjentów otrzymujących HNF.

**Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe**

Zalecany, minimalny okres przyjmowania VKA powinien w przypadku ZP wynosić 6 miesięcy. Przewlekłe leczenie przeciwzakrzepowe indywidualnie dobowymi dawkami HDCz może być stosowane w szczególnych sytuacjach, takich jak ciąża, choroba nowotworowa, u chorych niewspółpracujących.

**Tromboliza**

Tromboliza jest wskazana u niestabilnych hemodynamicznie pacjentów z masywnym ZTP, u których nie stwierdza się bezwzględnych przeciwwskazań do tego leczenia. Można ją rozważać u pacjentów w stabilnym stanie hemodynamicznym z umiarkowaną lub ciężką dysfunkcją prawej komory ze względu na zwiększone ryzyko zgonu w tej grupie chorych. Jeżeli tromboliza jest przeciwwskazana, należy rozważyć mechaniczne techniki przecewnikowe lub otwartą chirurgiczną trombektomię.



**Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia ŻChZZ – aktualizacja 2012<sup>8,15</sup>**

U chorych z ZP niewysokiego ryzyka leczenie przeciwkrzepliwe należy rozpocząć podając HDCz, HNF lub fundaparynuks. równocześnie podając VKA (zalecane są bardziej HDCz lub fundaparynuks niż HNF). Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem należy zakończyć po  $\geq 5$  dniach ich stosowania, gdy INR wynosi  $> 2,0$  przez kolejne 2 dni, a leczenie VKA należy kontynuować do 3 miesięcy lub powyżej 3 miesięcy w przypadku profilaktyki ŻChZZ.

U chorych z ZP wysokiego ryzyka rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia przeciwkrzepliwego HNF. Leczenie przeciwkrzepliwe można kontynuować HNF lub rozważyć zmianę na HDCz lub fundaparynuks. Jeśli nie ma przeciwwskazań do stosowania VKA, należy rozpocząć podawanie VKA. Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem należy zakończyć po  $\geq 5$  dniach ich stosowania, gdy INR wynosi  $> 2,0$  przez kolejne 2 dni.

U chorych z ZP i współistniejącym nowotworem złośliwym zalecana jest terapia HDCz przez 3-6 miesięcy, a następnie VKA lub HDCz przewlekle.

**Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology, ESC*; 2008)**

**Leczenie ostrej zatorowości płucnej**

U chorych z ZP wysokiego ryzyka przedwczesnego zgonu należy niezwłocznie rozpocząć leczenie heparyną niefrakcjonowaną jako początkowe leczenie przeciwkrzepliwe.

W leczeniu ZP niewysokiego ryzyka zaleca się leczenie przeciwkrzepliwe. W leczeniu początkowym zaleca się stosowanie HDCz lub fundaparynuksu. HNF zalecana jest w przypadku ryzyka dużego krwawienia lub niewydolności nerek. Leczenie początkowe należy kontynuować przez co najmniej 5 dni. Zaleca się leczenie antagonistami witaminy K od pierwszego dnia leczenia heparyną lub fundaparynuksiem. Gdy wartości INR utrzymana jest w zakresie 2,0-3,0 przez dwa kolejne dni należy odstawić HNF, HDCz lub fundaparynuks, pozostawiając samego agonistę witaminy K. Leczenie heparynami powinno trwać co najmniej przez 5 dni.

**Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe zatorowości płucnej**

U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka lub z idiopatyczną postacią ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące.

U chorych, którzy przeżyli 2 epizody idiopatycznej ZP zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe.

U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zalecane jest leczenie za pomocą HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekle lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej.

**Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 2010)<sup>16</sup>**

Pacjenci, u których podejrzewa się ZP powinni być leczeni heparyną lub fundaparynuksiem. Zaleca się równoległe rozpoczęcie stosowania antagonistów witaminy K. Leczenie heparyną lub fundaparynuksiem powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni do momentu uzyskania  $INR \geq 2$ . U pacjentów, po pierwszym epizodzie ZP zaleca się kontynuowanie leczenia antagonistami witaminy K przez co najmniej 3 miesiące.

**National Clinical Guideline Centre (NGCC) dla National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE; 2012 oraz kwiecień 2013)**<sup>17,18</sup>

Chorzy z ZP powinni być leczeni HDCz lub fundaparynuksiem, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, przeciwwskazania oraz koszty leków, z następującymi wyjątkami:

- w przypadku osób z ciężką niewydolnością nerek oraz zaburzeniami czynności nerek (eGFR<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) zalecane jest leczenie HNF z dostosowaniem dawki leku na podstawie testu anty-Xa;
- w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia należy rozważyć terapię HNF,
- w przypadku chorych z niestabilną hemodynamicznie zatorowością płucną zalecane jest leczenie HNF i rozważenie terapii trombolitycznej.

Terapię HDCz, fundaparynuksiem lub HNF należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR≥2 przez co najmniej 24 godziny.

U chorych z ZP i aktywnym nowotworem rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia.

VKA należy podać w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia terapii.

Terapię VKA powyżej 3 miesięcy rekomenduje się u pacjentów z samoistną ZP, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ŻChZZ i ryzyko wystąpienia krwawienia.

U chorych z ZP i niestabilnością hemodynamiczną należy rozważyć układową terapię trombolityczną.

Opcją terapeutyczną, która powinna być rozważona w terapii zatorowości płucnej jest rywaroksaban. Rywaroksaban (Xarelto) jest rekomendowany w leczeniu zatorowości płucnej oraz profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych. W fazie początkowej leczenia ostrej zatorowości płucnej zalecaną dawką jest 15 mg dwa razy dziennie przez pierwsze 21 dni, a następnie 20 mg raz dziennie przez okres trwania leczenia i profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Zmniejszona dawka 15 mg dwa razy dziennie przez 21 dni, a następnie 15 mg/dobę, powinna być stosowana u chorych z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek, jeśli ryzyko krwawienia przewyższa ryzyko nawrotu zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.

**Amerykańskie Stowarzyszenie Lekarzy Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians, ACCP; 2012)<sup>19</sup>**

**Leczenie ostrej zatorowości płucnej**

U pacjentów z ostrą ZP związaną z hipotonią, u których nie ma wysokiego ryzyka krwawienia zaleca się początkowe leczenie trombolityczne lub embolektomię. U pacjentów z wysokim lub umiarkowanym prawdopodobieństwem klinicznym ZP rekomenduje się początkowe pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe (HDCz, fondaparynuks, HFN). Preferowane jest leczenie HDCz lub fondaparynuks zamiast HFN. HNF zalecane jest w przypadku niewydolności nerek. Zaleca się wczesne leczenie inhibitorami witaminy K (np. tego samego dnia, gdy rozpoczynane jest pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe). Pozajelitowe leczenie przeciwkrzepliwe powinno być kontynuowane przez co najmniej 5 dni do momentu ustalenia wskaźnika INR  $\geq 2,0$  przez co najmniej dobę.

**Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe zatorowości płucnej**

U pacjentów z ZP związaną zabiegiem chirurgicznym lub przejściowym czynnikiem ryzyka, oraz u których występuje niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia zaleca się 3 mies. leczenie przeciwkrzepliwe.

U pacjentów z niesprowokowanym ZP, rekomenduje się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe. Jeżeli występuje wysokie ryzyko krwawienia zaleca się skrócenie czasu terapii do 3 miesięcy.

U pacjentów z ZP i chorobą nowotworową zaleca się długotrwałe leczenie przeciwkrzepliwe.

Rekomendowane jest leczenie przeciwkrzepliwe antagonistami witaminy K zamiast HDCz w terapii długotrwałej. U pacjentów nie leczonych antagonistami witaminy K, preferuje się długotrwałe leczenie HDCz nad rywaroksabanem lub dabigatranem. U pacjentów z chorobą nowotworową preferowane jest leczenie HDCz zamiast antagonistami witaminy K. U pacjentów z chorobą nowotworową nie leczonych HDCz preferuje się długotrwałe leczenie antagonistami witaminy K nad dabigatranem lub rywaroksabanem.<sup>2</sup>

## 2.6 Rokowanie

Rozpoznanie i leczenie ZP zmniejsza śmiertelność w ostrym epizodzie od 2 do 8%. Ryzyko zgonu w przeciągu 90 dni u pacjentów z rozpoznaną masywną zatorowością płucną wynosi około 50%.<sup>20</sup> U pacjentów nie leczonych śmiertelność szacowana jest na około 30%.<sup>21,22</sup> Stosowanie leczenia trombolitycznego może zmniejszyć ryzyko zgonu u pacjentów z ZP wysokiego ryzyka. Odległe rokowanie zależy od przyczyn ZP oraz skuteczności profilaktyki wtórnej. Ryzyko nawrotu ZP zależy od indywidualnej charakterystyki chorego i po zaprzestaniu profilaktyki wtórnej waha się od 3 do 15% rocznie.

---

<sup>2</sup> Autorzy wytycznych wskazują, że leczenie ŻChZZ dabigatranem i rywaroksabanem jest mniej uciążliwe dla pacjentów i może okazać się związane z lepszymi efektami zdrowotnymi w porównaniu z antagonistami witaminy K i HDCz. W momencie przygotowywania wytycznych (październik 2011) nie były dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa rywaroksabanu i dabigatranu po wprowadzeniu produktów do obrotu. Biorąc pod uwagę niepełne dane autorzy przeglądu dali słabą rekomendację na korzyść antagonistów witaminy K i HDCz nad dabigatranem i rywaroksabanem. [źródło: Kearon C. et al. Chest. 2012 Feb;141 (2 Suppl): e419S-94S]

### 3 Interwencja – rywaroksaban (Xarelto®)

Opis rywaroksabanu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xarelto®,<sup>23</sup>

Nazwa międzynarodowa	Rivaroxaban
Nazwa handlowa	Xarelto®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki przeciwzakrzepowe (B01AX06)
Postać	Tabletki powlekane
Dawka	10 mg, 15 mg, 20 mg
Data dopuszczenia do obrotu	30.09.2008
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022; EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023; EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024;
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu.

#### 3.1 Wskazania

Wskazania do stosowania rywaroksabanu przedstawiono w Tab. 5.

**Tab. 5**  
**Wskazania do stosowania rywaroksabanu w zależności od dawki leku.**

Dawka	Wskazanie
10 mg	Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.
15 mg i 20 mg	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 $\geq 75$ lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie.  Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

### 3.2 Dawkowanie

Zalecana dawka początkowego leczenia ostrej ZŻG lub ZP to 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie 20 mg raz na dobę do kontynuacji leczenia i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP, jak wskazano poniżej.

	Schemat dawkowania	Maksymalna dawka dobową
Dzień 1-21	15 mg dwa razy na dobę	30 mg
Dzień 22 i następne	20 mg raz na dobę	20 mg

Czas trwania leczenia należy dostosować indywidualnie po dokładnej ocenie korzyści leczenia w stosunku do ryzyka wystąpienia krwawienia. Krótki okres leczenia (co najmniej 3 miesiące) powinien być oparty na przemijających czynnikach ryzyka (np. niedawno przebyty zabieg chirurgiczny, uraz, unieruchomienie), dłuższy okres leczenia na stałych czynnikach ryzyka lub idiopatycznej ZŻG lub ZP.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem dwa razy na dobę (dzień 1-21) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć dawkę leku w celu zapewnienia przyjęcia maksymalnej dawki produktu Xarelto na dobę. Następnego dnia pacjent powinien kontynuować regularne zalecone dawkowanie.

W przypadku pominięcia dawki w trakcie fazy leczenia ze schematem jeden raz na dobę (dzień 22 i następne) pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Xarelto i następnego dnia kontynuować zalecane dawkowanie raz na dobę.

### 3.2.1 Dawkowanie w przypadku szczególnych grup pacjentów

#### 1. Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) nie ma potrzeby zmiany dawki leku. 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 ZŻG, leczenia ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP: pacjenci powinni być leczeni 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Następnie 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 w sytuacji gdy ocenione u pacjenta ryzyko krwawień przewyższa ryzyko nawrotowej ZŻG i ZP.

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi, zatem należy zachować ostrożność stosując Xarelto w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min

#### 2. Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie Xarelto 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.

#### 3. Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xarelto u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Produkt Xarelto nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18. lat

## 3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania rywaroksabanu (Xarelto) są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nieprawidłowości i stany znacznego ryzyka poważnych krwawień takie jak czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub

okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żylaków przełyku, żylna-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych;

- jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, dabigatran, apiksaban, itp.) z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na rywaroksaban 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.

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

W czasie leczenia rywaroksabanem zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego.

#### **1. Ryzyko krwotoku**

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący rywaroksaban powinni być monitorowani pod kątem objawów krwawienia. Dodatkowo oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogą być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto jeśli wystąpi poważny krwotok.

#### **2. Zaburzenia czynności nerek**

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

#### **3. Interakcje z innymi produktami leczniczymi**

Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w

związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy i inhibitory agregacji płytek krwi.

#### 4. Inne czynniki ryzyka krwotoku

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

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi,
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi,
- czynnym owrzodzeniem w obrębie przewodu pokarmowego,
- retinopatią naczyniową,
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie.

#### 5. Szczególne grupy pacjentów

Rywaroksaban nie jest zalecany w zastępstwie heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii oraz u pacjentów z protezami zastawek serca.

### 3.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach fazy III z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban w dawkach 5mg, 10mg, 20 mg i/lub 30 mg na dobę.

Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania rywaroksabanu przedstawiono w tabeli poniżej według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) i częstości występowania. Częstości zdefiniowano jako: często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) lub częstość nieznana - częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy



lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

Dla produktu Xarelto zgłaszano stwierdzone wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji.

**Tab. 6**  
**Działania niepożądane związane z terapią rywaroksabanem zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy.**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)
Niezbyt często	Nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi) <sup>A</sup>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	Reakcja alergiczna, alergiczne zapalenie skóry
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często	Krwotok mózgowy i śródczaszkowy, omdlenie
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	Tachykardia
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Niedociśnienie tętnicze, krwiak
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Krwawienie z nosa, krwioplucie

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie <sup>A</sup> , biegunka, wymioty <sup>A</sup>
Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	Zaburzenie czynności wątroby
Rzadko	Żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	Świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny
Niezbyt często	Pokrzywka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	Ból kończyny <sup>A</sup>
Niezbyt często	Wylew krwi do stawu
Rzadko	Krwawienie domięśniowe
Częstość nieznana	Zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często	Krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe <sup>B</sup> ), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi) <sup>A</sup>
Częstość nieznana	Niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Gorączka <sup>A</sup> , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)
Niezbyt często	Złe samopoczucie (w tym niemoc),
Rzadko	Obrzęk zlokalizowany <sup>A</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	Zwiększenie, aktywności aminotransferaz
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej <sup>A</sup> , zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) <sup>A</sup> , zwiększenie aktywności lipazy <sup>A</sup> , zwiększenie aktywności amylazy <sup>A</sup> , zwiększenie aktywności GGT <sup>A</sup>
Rzadko	Zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności AlAT)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Często	Krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany <sup>A</sup>
Rzadko	Tętniak rzekomy <sup>C</sup>
<p>A: obserwowane w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.</p> <p>B: obserwowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotów jako bardzo częste u kobiet w wieku &lt; 55 lat</p> <p>C: obserwowane niezbyt często w profilaktyce zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przeszko-rnym)</p>	

### 3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu (Xarelto®) w terapii zatorowości płucnej

W wyniku wstępnego wyszukiwania baz MEDLINE, EMBASE i Cochrane oraz rejestru badań klinicznych (clinicaltrials.gov) odnaleziono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej – badanie EINSTEIN-Pulmonary Embolism (EINSTEIN-PE). Do badania włączono pacjentów z potwierdzoną zatorowością płucną z lub bez zakrzepicy żył głębokich. Terapię rywaroksabanem porównano ze standardowym leczeniem tj. heparyną drobnocząsteczkową (enoksaparyną) w połączeniu z lekami przeciwkrzepliwymi (warfaryną lub acenokumarolem).

Dodatkowo odnaleziono badanie EINSTEIN-EXT porównujące skuteczność rywaroksabanu z placebo u pacjentów z potwierdzoną zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną leczonych wcześniej od 6 do 12 miesięcy acenokumarolem, warfaryną lub rywaroksabanem. Opublikowane wyniki przedstawione są dla łącznej populacji chorych, co uniemożliwia analizę danych tylko pacjentów z zatorowością płucną.

Ponadto w rejestrze badań klinicznych odnaleziono jedno nieopublikowane badanie dotyczące stosowania rywaroksabanu w przedmiotowym wskazaniu w populacji japońskiej. Badanie to jest obecnie w toku, a wyniki częściowe nie zostały opublikowane.

Charakterystykę odnalezionych badań zestawiono w Tab. 7.

Tab. 7

Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.

Badanie	Liczebność populacji (N)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania
EINSTEIN-PE <sup>24</sup>	4832	ostra, objawowa zatorowość płucna, z lub bez ZŻG	<b>rywaroksaban:</b> 15 mg BID przez pierwsze 3 tyg., a następnie 20 mg SID (N=2420)	<b>terapia standardowa:</b> enoksaparyna 1 mg/kg BID* oraz warfaryna lub acenokumarol** w dawce dostosowanej do wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0 (N=2413)	otwarte, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	równoległe
EINSTEIN-EXT <sup>25,26</sup>	1197	pacjenci z potwierdzoną objawową ZŻG lub ZP, którzy leczeni byli przez 6 lub 12 mies. warfaryną, acenokumarolem lub rywaroksabanem	<b>rywaroksaban:</b> 15 mg BID przez pierwsze 3 tyg., a następnie 20 mg SID (N=602)	<b>placebo</b> (N=595)	podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	równoległe
NCT01516814 <sup>27</sup>	40	ostra, objawowa zatorowość płucna, z lub bez ZŻG	<b>rywaroksaban:</b> 15 mg BID przez pierwsze 3 tyg., a następnie 15 mg SID	<b>heparyna niefrakcjonowana warfaryna</b>	otwarte, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne	równoległe
<p>* leczenie enoksaparyną przerywano gdy wartość wskaźnika INR <math>\geq 2</math> przez co najmniej 2 kolejne dni oraz gdy pacjenci byli leczeni enoksaparyną przez co najmniej 5 dni  ** leczenie warfaryną lub acenokumarolem rozpoczynano w przeciągu 48 godzin od randomizacji</p>						

## 4 Komparatory

Zgodnie z „Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1”, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>28</sup> Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

We wstępnie odnalezionym badaniu klinicznym rywaroksaban porównano z enoksaparyną (heparyną drobnocząsteczkową) i warfaryną lub acenokumarolem (antagonistą witaminy K). Według wytycznych praktyki klinicznej schemat leczenia zastosowany w badaniu EINSTEIN-PE (Tab. 7) jest zgodny ze standardami postępowania w przypadku zatorowości płucnej (rozdz. 2.5.1). Zalecany przez wytyczne fondaparynuks nie jest refundowany w chwili obecnej w przedmiotowym wskazaniu.

Zalecenia dotyczące leczenia ZP dotyczą całej grupy leków tj. nie wyróżniają żadnej z heparyn drobnocząsteczkowych, co wskazuje na ich porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo.

Wobec powyższego zasadnym jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu z enoksaparyną i warfaryną lub acenokumarolem w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.

## 4.1 Enoksaparyna

Opis enoksaparyny oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Clexane®.<sup>29</sup>

Nazwa międzynarodowa	Enoxaparinum natricum
Nazwa handlowa	Clexane®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Heparyny i pochodne (B01AB05)
Postać	Roztwór do wstrzykiwań
Dawka	40 mg raz na dobę, 12 godzin przed zabiegiem (u pacjentów przed chirurgicznym zabiegiem ortopedycznym)
Data dopuszczenia do obrotu	30.10.1990 (20mg/0,2 ml I 40 mg/0,4 ml) 26.06.1998 (60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml I 100 mg/1 ml)
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	R/0483 (20 mg/0,2 ml) R/0484 (40 mg/0,4 ml)  7748 (60 mg/0,6 ml) 7750 (80 mg/0,8 ml) 7749 (100 mg/1 ml)
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis

Enoksaparyna jest heparyną drobnocząsteczkową o masie około 500 daltonów. Jej działanie przeciwkrzepliwe jest przede wszystkim wynikiem aktywności przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi. Enoksaparyna wykazuje również małą aktywność przeciw czynnikowi IIa.

### 4.1.1 Wskazania

Wskazaniami do stosowania enoksaparyny są:

- zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, ogólnym i onkologicznym,
- zapobieganie żylnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń takich jak ostra niewydolność serca, ostra niewydolność oddechowa, ciężkie infekcje oraz zaostrzenie chorób reumatycznych powodujące unieruchomienie pacjenta,

- leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź nie powikłanej zatorowością płucną,
- leczenie niestabilnej choroby wieńcowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu kwasem acetylosalicylowym,
- zapobieganie tworzeniu skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.

#### 4.1.2 Dawkowanie

Enoksaparynę można podawać podskórnie, zarówno raz na dobę w dawce 1,5 mg/kg mc., jak i 2 razy na dobę w dawce 1 mg/kg mc. Zalecana dawka u pacjentów z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi to 1 mg/kg mc. podskórnie 2 razy na dobę.

Zwykle leczenie trwa przynajmniej 5 dni. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozpocząć, gdy jest to właściwe, a leczenie enoksaparyną należy kontynuować do chwili osiągnięcia skuteczności przeciwzakrzepowej.

#### 4.1.3 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania dabigatranu należą:

- nadwrażliwość na enoksaparynę, heparynę lub jej pochodne, w tym heparyny drobnocząsteczkowe,
- ostre bakteryjne zapalenie wsierdza,
- ciężkie zaburzenia krzepnięcia krwi,
- duże krwawienia,
- trombocytopenia u pacjentów z dodatnim wynikiem testu agregacji płytek krwi in vitro w obecności enoksaparyny,
- czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy,
- udar (z wyłączeniem udaru powstałego w wyniku zatoru),
- zwiększone ryzyko krwotoku.

#### 4.1.4 Działania niepożądane

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zgłaszanymi działaniami niepożądanymi enoksaparyny podczas leczenia zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź nie zatorowością płucną były krwotok taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego. Ponadto bardzo często obserwowano trombocytozę i często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) trombocytopenię. Inne działania niepożądane niezależnie od wskazań enoksaparyny dotyczyły:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych,
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): reakcji alergicznych, pokrzywki, świądu, rumienia, krwiaka w miejscu wstrzyknięcia, bólu i innych reakcji w miejscu wstrzyknięcia.



## 4.2 Warfaryna

Opis warfaryny oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Warfin®<sup>30</sup>

Nazwa międzynarodowa	wafarinum natricum
Nazwa handlowa	Warfin®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe B01A A03
Postać	tabletki powlekane
Dawka	3 mg 5 mg
Data dopuszczenia do obrotu	6 października 2006
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	12463 (Warfin 3 mg) 12464 (Warfin 5 mg)
Podmiot odpowiedzialny	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia

Warfaryna jest lekiem przeciwzakrzepowym hamującym zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia. Skuteczność oparta jest na zdolności warfaryny do hamowania redukcji i działania witaminy K w szlaku produkcji czynników krzepnięcia II, VII, IX, oraz X. W dawkach terapeutycznych warfaryna hamuje produkcję czynników krzepnięcia w zakresie od 30% do 50%, zmniejszając również ich aktywność biologiczną. Pełne działanie uzyskuje się w ciągu 2 do 7 dni, podczas których eliminowane są czynniki krzepnięcia już obecne w krążeniu.

### 4.2.1 Wskazania

Wskazaniami do stosowania warfaryny są:

- 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 zawałe 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.

#### 4.2.2 Dawkowanie

Dawkowanie podczas doustnego leczenia przeciwzakrzepowego dostosowane w taki sposób by utrzymać docelowy zakres wartości INR:

- w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po protezowaniu zastawek serca: INR 2,5-3,5,
- w innych wskazaniach: INR 2,0-3,0.

U pacjentów z prawidłową masą ciała i samoistną wartością INR poniżej 1,2 dawkowanie wynosi 10 mg warfaryny przez trzy kolejne dni.

W leczeniu ambulatoryjnym, u pacjentów z wrodzonym niedoborem białka C lub białka S, zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg warfaryny przez trzy kolejne dni.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 lub u pacjentów z zaburzeniem bądź otrzymujących leki wpływające na skuteczność leczenia, zalecaną dawką początkową jest 5 mg warfaryny przez dwa kolejne dni.

Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z Tab. 8, w oparciu o wynik oznaczenia INR wykonanego w trzecim dniu leczenia.

**Tab. 8**  
**Dawkowanie warfaryny w kolejnych dniach terapii.**

Dzień	INR	Dawka warfaryny, mg/dobę
1.	-	10 lub 5
2.	-	10 lub 5
3.	<2,0 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,4 3,5 do 4,0 >4,0	10 lub 5 5 3 2,5 1,5 przerwa jedna doba
4. - 6.	<1,4 1,4 do 1,9 2,0 do 2,4 2,5 do 2,9 3,0 do 3,9 4,0 do 4,5 >4,5	10 7,5 5 4,5 3 przerwa jedna doba, następnie 1,5 przerwa dwie doby, następnie 1,5

Dzień	INR	Dawka warfaryny, mg/dobę
7.	1,1 do 1,4 1,5 do 1,9 2,0 do 3,0 3,1 do 4,5 >4,5	<u>Tygodniowa dawka warfaryny:</u> zwiększyć o 20% zwiększyć o 10% utrzymać dawkę zmniejszyć o 10% opuszczać dawki do czasu INR < 4,5, następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%

Oznaczenia INR wykonuje się codziennie do chwili uzyskania stabilnej wartości docelowej, zwykle wymaga to 5 do 6 dni od chwili rozpoczęcia podawania. Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi oznaczeniami INR ulegają wydłużeniu, docelowo osiągając 4-tygodniowe odstępy. Jeśli w wartościach wskaźnika INR występują duże wahania lub gdy u pacjenta występuje choroba wątroby lub zaburzenia wpływające na wchłanianie witaminy K, odstępy pomiędzy kolejnymi pomiarami muszą być krótsze aniżeli 4 tygodnie. Dołączenie nowych leków lub odstawienie dotychczas stosowanych wymaga częstszej kontroli wskaźnika INR.

#### 4.2.3 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania warfaryny należą:

- ciąża,
- tendencja do krwawień (choroba von Willebranda, hemofilie, małopłytkowość, zaburzenia czynności płytek),
- ciężka niewydolność wątroby oraz marskość wątroby,
- nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- ostatnio przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe, stany predysponujące do krwawień wewnątrzczaszkowych takie, jak tętniaki tętnic mózgowych,
- tendencja do częstych upadków spowodowanych stanem neurologicznym lub inną zmianą zdrowotną,
- zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub oka,
- stany predysponujące do krwawień z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, np. powikłania związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłka lub choroby nowotworowe w wywiadzie,
- infekcyjne zapalenie wsierdzia lub wysięk osierdziowy,
- otępienie, psychozy, alkoholizm oraz inne stany, w których przestrzeganie zaleceń przez pacjenta może nie być satysfakcjonujące oraz gdy leczenie przeciwzakrzepowe nie może być bezpiecznie podawane,
- nadwrażliwość na warfarynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.2.4 Działania niepożądane

Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (1-10%) w trakcie leczenia warfaryną były powikłania związane z krwawieniem. Ogólny odsetek krwawień wynosi około 8% na rok dla wszystkich krwawień, z wyróżnieniem mniej ciężkich krwawień (6% rocznie), ciężkich krwawień (1% rocznie) oraz krwawień śmiertelnych (0,25% rocznie). Najczęstszym czynnikiem ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego jest nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo krwawienia zwiększa się wraz ze znaczącym zwiększeniem wskaźnika INR ponad docelowy zakres terapeutyczny. Jeśli wystąpi krwawienie, podczas gdy INR znajduje się w zakresie docelowym, zwykle istnieje przyczyna współistniejąca, której należy poszukiwać.

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych warfaryny wraz z częstością ich występowania zestawiono w Tab. 9.

**Tab. 9**  
**Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów podczas badań klinicznych warfaryny.**

Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
często ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	krwawienie, nudności, wymioty, biegunka
niezbyt często ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	-
rzadko lub bardzo rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ )	martwica kumarynowa naskórka, zespół purpurowego palucha
bardzo rzadko ( $< 1/1000$ )	zapalenie naczyń, zwapnienie tchawicze, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestatyczne zapalenie wątroby, przemijające łysienie, wysypka, priapizm, reakcje alergiczne (objawiające się zwykle wysypką)

## 4.3 Acenokumarol

Opis acenokumarolu oparto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Acenocumarol WZF® (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa).<sup>31</sup>

Nazwa międzynarodowa	acenocumarolum
Nazwa handlowa	Acenocumarol WZF®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe (B01A A07)
Postać	tabletki
Dawka	1 mg 4 mg
Data dopuszczenia do obrotu	30 kwietnia 2004 17 maja 1989
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	10750 (Acenocumarol WZF 1 mg) R0557 (Acenocumarol WZF 4 mg)
Podmiot odpowiedzialny	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Polska

Acenokumarol należy do doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, pochodnych kumaryny. Witamina K<sub>1</sub> jest niezbędna do  $\gamma$ -karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w pobliżu terminalnych części czynników krzepnięcia krwi II (protrombiny), VII, IX i X, jak i białka C i jego kofaktora białka S. Po podaniu acenokumarolu zostaje zaburzona reakcja  $\gamma$ -karboksylacji tych białek przez witaminę K i w osoczu krążą ich nieaktywne postacie.

W zależności od wielkości dawki początkowej, acenokumarol powoduje przedłużenie czasu tromboplastynowego w ciągu 36-72 godzin. Po odstawieniu leku, czas tromboplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach. Pełna skuteczność działania leku występuje po 3-5 dniach leczenia, gdyż przez pewien czas krążą jeszcze w osoczu wcześniej wytworzone aktywne czynniki zespołu protrombiny.

### 4.3.1 Wskazania

Acenokumarol jest wskazany w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczeniu.

### 4.3.2 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania acenokumarolu są:

- ciąża,
- nadwrażliwość na acenokumarol, związki o podobnej budowie lub którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu,
- stosowanie u osób, z którymi jest ograniczona możliwość kontaktu (np. pozbawieni opieki i nadzoru pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą alkoholową, osoby z zaburzeniami psychicznymi),
- przypadki, w których istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku: skaza krwotoczna, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, ostre zapalenie osierdzia, płyn w jamie osierdziowej, zapalenie wsierdzia, ciężkie nadciśnienie tętnicze, uszkodzenie wątroby i nerek znacznego stopnia, krwawienia śródczaszkowe, nasiloną fibrynoliza, np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie płuc, ośrodkowego układu nerwowego, gruczołu krokowego, pęcherza moczowego, uprzednio występujące krwawienia po różnego rodzaju zabiegach chirurgicznych.

### 4.3.3 Dawkowanie

Przed rozpoczęciem przyjmowania preparatu oraz w trakcie leczenia należy wykonać badania laboratoryjne krzepnięcia krwi, aby dostosować dawkę do stanu pacjenta. Jeśli wykonanie tych badań jest niemożliwe, nie należy stosować preparatu. Preparat należy przyjmować w jednej dawce, o tej samej porze dnia. Pełne działanie przeciwzakrzepowe otrzymuje się po 3-5 dniach leczenia.

Dawkowanie acenokumarolu u dorosłych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 10**  
**Dawkowanie acenokumarolu.**

Dzień	Dawka acenokumarolu, mg/dobę
1.	4 mg do 12 mg – 1 raz na dobę
2.	4 mg do 8 mg – 1 raz na dobę
3. i następne	zależnie od wyniku laboratoryjnej kontroli leczenia, zazwyczaj stosowane dawki podtrzymujące mieszczą się w zakresie 1 mg do 8 mg na dobę

W leczeniu podtrzymującym dawka ustalana jest indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań laboratoryjnych czasu krzepnięcia.

Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się stanu krzepnięcia w optymalnym zakresie, należy codziennie w szpitalu określać czas trombotoplastynowy (kaolinowo-kefalinowy), później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można prze-

dłużać. Optymalne działanie przeciwzakrzepowe, gdy INR mieści się pomiędzy 2,0 a 4,5 – u większości pacjentów nie obserwuje się wtedy nawrotów zakrzepicy oraz ciężkich powikłań krwotocznych. Zazwyczaj po odstawieniu preparatu nie ma niebezpieczeństwa wystąpienia reaktywnej nadkrzepliwości i dlatego nie ma potrzeby stopniowego obniżania dawki, przy zamierzonym zakończeniu leczenia.

#### 4.3.4 Działania niepożądane

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym acenokumarolu są krwawienia o różnym stopniu nasilenia takie jak: niewyjaśnione krwawienia z nosa lub krwawienie z dziąseł, niewyjaśnionego pochodzenia siniaki; obfite krwawienie lub sączenie po skaleczeniu lub z rany; niezwykle obfite lub nieoczekiwane krwawienie miesiączkowe; nieoczekiwane krwawienie z dróg moczopłciowych; krew w moczu; krwiste lub czarne, smoliste stolce; kaszel z odpluwaniem krwistej plwociny lub krwiste wymioty; podbiegnięcia krwawe w skórze, z pęcherzami, bliznami lub bez, krwiaki podskórne. Występowanie krwotoków jest zależne od dawki produktu, wieku pacjenta i rodzaju zasadniczej choroby, ale nie od czasu leczenia. Poniżej (Tab. 11) przedstawiono działania niepożądane zestawione według częstości ich występowania (często:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; rzadko:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10000$ ), uszeregowane zgodnie z klasyfikacją narządów i układów.

**Tab. 11**

**Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów podczas badań klinicznych acenokumarolu.**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	krwotok
zaburzenia żołądka i jelit	rzadko	utrata apetytu, nudności, wymioty
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	uszkodzenie wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	reakcje alergiczne w postaci pokrzywki i innych osutek, zapalenie skóry, przemijająca utrata włosów (alopecia)
	bardzo rzadko	krwotoczna martwica skóry, zazwyczaj skojarzona z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S, zapalenie naczyń

## 5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych dotyczących rywaroksabanu w terapii zatorowości płucnej skuteczność leku oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- objawowa, nawracająca zakrzepica żylna, zdefiniowana jako zatorowość płucna prowadząca bądź nie do zgonu lub zakrzepica żył głębokich,
- zatorowość płucna zakończona zgonem,
- zatorowość płucna niezakończona zgonem,
- nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej,
- nawrót zakrzepicy żył głębokich,
- złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żylna lub krwawienie duże (korzyść kliniczna netto).

W ocenie bezpieczeństwa w odnalezionym badaniu rywaroksabanu punktami końcowymi były:

- złożony punkt końcowy: krwawienie duże lub klinicznie istotne,
- poważne krwawienie,
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny,
- zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, przemijający atak niedokrwienny lub zator systemowy),
- pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych RCT.



## 6 Dotychczasowe finansowanie

Rywaroksaban (Xarelto®) uzyskał pozytywną rekomendację AOTM w październiku 2009 roku w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.<sup>32</sup> Ponadto w 2012 roku rywaroksaban oceniany był we wskazaniu leczenia ZZG oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i ZP po ostrej ZZG u dorosłych oraz we wskazaniu profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych z migotaniem przedsionków. W obu powyższych wskazaniach nie otrzymał rekomendacji AOTM co do finansowania ze środków publicznych.<sup>33,34</sup> Rekomendacje AOTM wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

Rywaroksaban znajduje się na wykazie leków refundowanych we wskazaniu profilaktyka żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.<sup>35</sup>

Leki przeciwkrzepliwe objęte refundacją we wskazaniu leczenia zatorowości płucnej to:

- heparyny drobnocząsteczkowe: enoksaparyna (Clexane®), delteparyna (Fragmin®), nadroparyna (Fraxiparine®, Fraxodi®),
- antagoniści witaminy K: warfaryna (Warfin®), acenokumarol (Acenocumarol WZF®).

Dane refundacyjne dla wymienionych wyżej leków zestawiono w Tab. 13.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban) w ramach wykazu leków stosowanych we wskazaniu opisanym w raporcie tj. w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej.

**Tab. 12**  
**Rekomendacje AOTM dotyczące finansowania Xarelto® ze środków publicznych.**

Dokument	Rekomendacja	Uzasadnienie
Stanowisko nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto®) w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych.	Rywaroksaban charakteryzuje się wyższą skutecznością od enoksaparyny i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych w iniekcjach podskórnych, rywaroksaban podawany jest doustnie, co ułatwia jego stosowanie w praktyce klinicznej i może zwiększać stosowanie się do zaleceń.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Rada uważa za niezasadne zakwalifikowania leku Xarelto® (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZŻG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.	Uzasadnienie 1. lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, 2. jest mało przebadany, 3. jest bardzo drogi.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), 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 krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego	Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym.

Tab. 13

Dane refundacyjne dotyczące rywaroksabanu i produktów leczniczych porównywanych z rywaroksabanem. (źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.)<sup>35</sup>

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka opakowanie	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
rywaroksaban	Xarelto®	10 mg 10 tabl.	Żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna	ryczałt	115,76	53,11	65,85
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.-strz.a 0,2 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	60,14	53,11	10,23
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.-strz.a 0,4 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	115,48	106,23	12,45
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.-strz.a 0,6 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	159,34	159,34	3,2
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.-strz.a 1 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	299,79	265,57	39,55
enoksaparyna	Clexane®	100 mg/ml 10 amp.-strz.a 0,8 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	202,92	202,92	4,27

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka opakowanie	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
enoksaparyna	Clexane®	120 mg/0,8ml 10 amp.-strz.a 0,8 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	329,29	318,68	17,01
enoksaparyna	Clexane®	150 mg/ml 10 amp.-strz.a 1 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	388,07	388,07	8
dalteparyna	Fragmin®	2500 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml 10 amp.-strz.a 0,2 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	56,33	53,11	6,42
dalteparyna	Fragmin®	5000 j.m. (anty-Xa) / 0,2ml 10 amp.-strz.a 0,2 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	110,82	106,23	7,79
dalteparyna	Fragmin®	10000 j.m. (anty-Xa)/ml 10 amp.a 1 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	202,93	202,93	4,27
dalteparyna	Fragmin®	10000 j.m. (anty-Xa) / 4ml 10 amp.a 4 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	202,93	202,93	4,27
dalteparyna	Fragmin®	7500 j.m. (anty-Xa) / 0,3ml 10 amp.-strz.a 0,3 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	161,84	159,34	5,7
dalteparyna	Fragmin®	12500 j.m. (anty-Xa) / 0,5ml 5 amp.-strz.a 0,5 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	134,67	132,78	5,09

*Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej  
- analiza problemu decyzyjnego*

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa leku</b>	<b>Dawka opakowanie</b>	<b>Wskazania objęte refundacją</b>	<b>Poziom odpłatności</b>	<b>Cena detaliczna [zł]</b>	<b>Limit [zł]</b>	<b>Wysokość dopłaty pacjenta [zł]</b>
dalteparyna	Fragmin®	15000 j.m. (anty-Xa) / 0,6ml 5 amp.-strz.a 0,6 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	161,84	159,34	5,7
dalteparyna	Fragmin®	18000 j.m. (anty-Xa) / 0,72ml 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	182,29	182,29	3,84
dalteparyna	Fragmin®	10000 j.m. (anty-Xa)/ 0,4 ml 5 amp.-strz.a 0,4 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	101,22	101,22	3,2
nadroparyna	Fraxiparine®	2850 j.m Axa/0,3ml 10 amp.-strz.a 0,3 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	60,14	53,11	10,23
nadroparyna	Fraxiparine®	5700 j.m. Axa/0,6ml 10 amp.-strz.a 0,6 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	122,97	106,23	19,94
nadroparyna	Fraxiparine®	9500 j.m. Axa/ml 10 amp.-strz.a 1 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	186,65	177,04	13,17
nadroparyna	Fraxiparine®	3800 j.m. Axa/0,4ml 10 amp.-strz.a 0,4 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	79,13	70,82	11,51

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka opakowanie	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
nadroparyna	Fraxiparine®	7600 j.m. Axa/0,8ml 10 amp.-strz.a 0,8 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	150,57	141,64	12,13
nadroparyna	Fraxodi®	11400 j.m. Axa/0,6ml 10 amp.-strz.a 0,6 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	212,2	212,2	4,27
nadroparyna	Fraxodi®	15200 j.m. AXa/0,8ml 10 amp.-strz.a 0,8 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	297,67	283,27	20,09
nadroparyna	Fraxodi®	19000 j.m. Axa/ml 10 amp.-strz.a 1 ml	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	346,08	346,08	7,11
acenokumarol	Acenocumarol WZF®	4 mg 60 tabl.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	11,97	11,97	5,12
warfaryna	Warfin®	3 mg 100 tabl.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	17,57	9,98	11,86
warfaryna	Warfin®	5 mg 100 tabl.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	27,78	16,63	18,26

*Rywaroksaban (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej  
– analiza problemu decyzyjnego*

Substancja czynna	Nazwa leku	Dawka opakowanie	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Cena detaliczna [zł]	Limit [zł]	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
<p>*Zakres wskazań pozarejestacyjnych enoksaparyny, deltaparyny i nadroparyny objętych refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia krążenia w tętnicach macicznych u kobiet w ciąży, opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego płodu, w leczeniu poronień nawykowych - jedynie w przebiegu zespołu antyfosfolipidowego;</li> <li>• leczenie i profilaktyka zmian zakrzepowo-zatorowych u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe u chorych z chorobami nowotworowymi;</li> <li>• diagnostyka niedoboru białka C i białka S;</li> <li>• diagnostyka zespołu antyfosfolipidowego;</li> <li>• zespół antyfosfolipidowy ze współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy;</li> <li>• terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową;</li> <li>• ostre zespoły wieńcowe - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL;</li> <li>• schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadawalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA;</li> <li>• terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne;</li> <li>• unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej);</li> <li>• profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży;</li> <li>• krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)</li> </ul> <p>Ponadto enoksaparyna refundowana jest we wskazaniu Zespół antyfosfolipidowy w ciąży.</p>							

## 7 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu i profilaktyce nawrotowej zatorowości płucnej w porównaniu ze standardową terapią. Tab. 14 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 14 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Dorośli pacjenci z ostrą, objawową zatorowością płucną oraz współistniejącą zakrzepicą żył głębokich lub bez niej
Interwencja	Rywaroksaban (Xarelto®)
Komparatory	Standardowa terapia (heparyna drobnocząsteczkowa i/lub antagonisty witaminy K)
Punkty końcowe	<p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), zdefiniowanej jako zatorowość płucna prowadząca bądź nieprowadząca do zgonu lub zakrzepica żył głębokich,</li> <li>zatorowość płucna zakończona zgonem,</li> <li>zatorowość płucna niezakończona zgonem,</li> <li>nawrót zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej,</li> <li>nawrót zakrzepicy żył głębokich,</li> <li>złożony punkt końcowy: objawowa, nawracająca zakrzepica żylna lub krwawienie duże (korzyść kliniczna netto).</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>złożony punkt końcowy: poważne krwawienie lub klinicznie istotne mniejsze krwawienie,</li> <li>poważne krwawienie,</li> <li>zgon z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, przemijający atak niedokrwienny lub zator systemowy),</li> <li>pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych RCT.</li> </ul>



## SPIS TABEL

Tab. 1. Klasyfikacja pacjentów z zatorowością płucną na podstawie oceny ryzyka wczesnego zgonu wg, zaleceń ESC. ....	11
Tab. 2. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej według skali Wellsa.....	13
Tab. 3. Ocena prawdopodobieństwa klinicznego zatorowości płucnej według zmodyfikowanej skali genewskiej. ....	14
Tab. 4 Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących przeciwkrzepliwego leczenia ostrej zatorowości płucnej. ....	16
Tab. 5 Wskazania do stosowania rywaroksabanu w zależności od dawki leku. ....	21
Tab. 6 Działania niepożądane związane z terapią rywaroksabanem zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy. ....	25
Tab. 7 Badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu (Xarelto®) w leczeniu zatorowości płucnej.....	29
Tab. 8 Dawkowanie warfaryny w kolejnych dniach terapii.....	34
Tab. 9 Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów podczas badań klinicznych warfaryny.....	36
Tab. 10 Dawkowanie acenokumarolu.....	38
Tab. 11 Zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów podczas badań klinicznych acenokumarolu.....	39
Tab. 12 Rekomendacje AOTM dotyczące finansowania Xarelto® ze środków publicznych.....	42
Tab. 13 Dane refundacyjne dotyczące rywaroksabanu i produktów leczniczych porównywanych z rywaroksabanem. (źródło: obwieszczenie ministra zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.) <sup>34</sup> .....	43
Tab. 14 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	48

---

## PIŚMIENNICTWO

---

- 1 Zawilska K. Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo- zatorowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych. *Hematologia*, 2010, tom 1, nr 2, 109–118.
- 2 Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. i wsp. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007;98:756–764.
- 3 Szczeklik A. (red.) Interna Szczeklika 2012. Medycyna Praktyczna. Kraków 2012, wyd. 4.
- 4 Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, grupa D16: zator płucny <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=I2LtzR3xUQ4%3d> [dostęp: 22.10.2012]
- 5 Niżankowski R. Komentarz do „Wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej” (Med. Prakt. 5/2002, Suppl). *Med. Prakt.* 2002;5:100-101.
- 6 Kasztelowicz P. ZATOROWOŚĆ PŁUCNA. Toruń 1998. Praca do specjalizacji w zakresie chorób wewnętrznych napisana pod kierunkiem dra Pawła Kasztelowicza. Źródło: [www.am.torun.pl/~pekasz/zator.pdf](http://www.am.torun.pl/~pekasz/zator.pdf) [dostęp: 12.02.2012]
- 7 Windyga J, Podolak-Dawidziak M, Chojnowski K. Zasady rozpoznawania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. *Hematologia* 2010;1(2):93–101.
- 8 Zawilska K, Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych - aktualizacja 2012 (cz. I). *Medycyna Praktyczna* 2012;10:38-57.
- 9 Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S. i wsp. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2008;29:2276–315.
- 10 Kostrubiec M, Pruszczyk P. Zasady leczenia wstępnego i wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej w zatorze tętnicy płucnej. *Hematologia* 2010;1(2):126–35.
- 11 Goncerz G. Rozpoznanie i leczenie ostrej zatorowości płucnej według wytycznych European Society of Cardiology (2008). *Medycyna Praktyczna* 2009/01.
- 12 Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416–20.
- 13 Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144:165–71.
- 14 Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych: „Konsensus Polski”. *Acta Angiol.* 2011; 17(Suppl. A).
- 15 Zawilska K, Bała M, Błędowski P, Chmielewski DW, Dobrowolski Z, Frączek M et al. Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych - aktualizacja 2012 (cz. II). *Medycyna Praktyczna* 2012;11:25-47.
- 16 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 122). <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf> [dostęp: 18.10.2012]
- 17 National Clinical Guideline Centre (NCGC). Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. June 2012. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13767/59711/59711.pdf> dostęp 30.10.2012]

18 National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination. Rivaroxaban for treating pulmonary embolism and preventing recurrent venous thromboembolism. Issue date: April 2013.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13655/63630/63630.pdf> [dostęp 25.04.2013]

19 Kearon C, Akl EA, Comerota A, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):419S-94S.

20 Kucher, N., Rossi, E., De Rosa, M. and Goldhaber, S.Z. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006;113(4):577-82.

21 Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002;162:1245-48.

22 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.

23 Xarelto®. Charakterystyka produktu leczniczego.

24 Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.

25 Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012;107(6):1035-43.

26 The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

27 Randomized, Open-label, Parallel-group, Active-controlled Study of Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism, With or Without Symptomatic Deep Vein Thrombosis. (NCT01516814). Źródło: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01516814> [dostęp: 12.10.2012]

28 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

29 Clexane®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl> [dostęp: 18.10.2012]

30 Warfrin®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://leki-informacje.pl> [dostęp: 18.10.2012]

31 Acenocumarol WZF®. Charakterystyka produktu leczniczego. <http://www.urpl.gov.pl> [dostęp: 18.10.2012]

32 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.

33 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.

34 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.

35 OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. <http://www.mz.gov.pl> [dostęp: 25.04.2013]