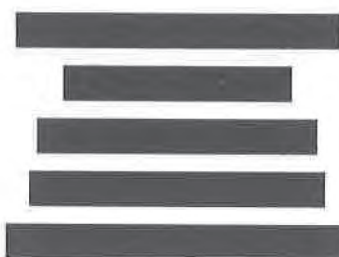




**Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



kwiecień-czerwiec 2014

### LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	[Redacted]		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	SERVIER POLSKA Sp. z o.o. ul. Jana Kazimierza 10 01-248 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	7
STRESZCZENIE .....	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	12
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	13
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	13
2.2. KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....	14
2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....	15
2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO .....	16
2.5. ROKOWANIE .....	20
2.6. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO.....	20
2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO .....	25
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	30
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	39
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	39
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	40
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	43
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	44
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO .....	45
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	45
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	46
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE .....	48
7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA OCENIANEJ TECHNOLOGII .....	48
7.2. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO TERTENS-AM® .....	50
7.3. SPOSÓB FINANSOWANIA I KOSZT STOSOWANIA OPCJONALNYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH.....	52
7.4. RYNEK SPRZEDAŻY TECHNOLOGII OPCJONALNEJ.....	54
8. BIBLIOGRAFIA .....	58
9. SPIS TABEL, WYKRESÓW .....	62
10. ANEKS .....	63
10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO .....	63
10.2. MOŻLIWE POŁĄCZENIA KLAS LEKÓW HIPOTENSYJNYCH.....	65



## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>11 <math>\beta</math>-HSD</b>	ang. <i>11<math>\beta</math>-Hydroxysteroid Dehydrogenase</i> ; 11 $\beta$ -Dehydrogenaza hydroksysteroidowa
<b>ABPM</b>	ang. <i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i> ; Ambulatoryjny (24-godzinny) pomiar ciśnienia tętniczego
<b>ACCF</b>	ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i> ; Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego
<b>ACE</b>	ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Enzym konwertujący angiotensynę
<b>ACEI</b>	ang. <i>Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme</i> ; Inhibitor konwertazy angiotensyny
<b>AHA</b>	ang. <i>American Heart Association</i> ; Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne
<b>AHQR</b>	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej
<b>AHS</b>	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>ARB</b>	ang. <i>Angiotensin Receptors Blockers</i> ; Antagoniści receptora angiotensyny II
<b>ASH</b>	ang. <i>American Society of Hypertension</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>AT1</b>	Angiotensyna 1
<b>ATG</b>	Angiotensynogen
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>BMI</b>	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
<b>BSH</b>	ang. <i>British Hypertension Society</i> ; Brytyjskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChSN</b>	Choroba sercowo-naczyniowa
<b>CREST</b>	ang. <i>Clinical Resource Efficiency Support Team</i> ; Zespół Wsparcia ds. Wydajności Zasobów Klinicznych
<b>DBP</b>	ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i> ; Rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EKG</b>	ang. <i>Electrocardiography</i> ; Elektrokardiografia
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
<b>ERS</b>	ang. <i>European Respiratory Society</i> ; Europejskie Towarzystwo Chorób Płuc

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
<b>ESC</b>	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>ESH</b>	ang. <i>European Society of Hypertension</i> ; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>FC</b>	ang. <i>Free-Combinations</i> ; Stosowanie oddzielnych leków (politerapia)
<b>FDA</b>	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FGF1</b>	ang. <i>Fibroblast Growth Factor 1</i> ; Czynnik wzrostu fibroblastów typu 1
<b>GAIN</b>	ang. <i>Guidelines &amp; Audit Implementation Network</i> ; Sieć Wytycznych i Wdrażania Audytu
<b>GIN</b>	ang. <i>Guidelines International Network</i> ; Sieć Międzynarodowych Wytycznych
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HDL</b>	ang. <i>High-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o dużej gęstości
<b>HI</b>	ang. <i>HealthInsite</i> ; Witryna Zdrowia
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
<b>ISH</b>	ang. <i>International Society of Hypertension</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>ISHLT</b>	ang. <i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Transplantacji Serca i Płuc
<b>JBS</b>	ang. <i>Joint British Societies</i> ; Połączone Brytyjskie Towarzystwa Naukowe
<b>JNC</b>	ang. <i>Joint National Committee</i> ; Narodowy Komitet do Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego działający w ramach Amerykańskiego Departamentu Zdrowia
<b>KCE</b>	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijskie Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej
<b>LDL</b>	ang. <i>Low-density Lipoprotein</i> ; Lipoproteiny o małej gęstości
<b>MDRD</b>	ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> ; Wzór służący do obliczania filtracji kłębuszkowej
<b>mm Hg</b>	Milimetry słupa rtęci
<b>NATPOL</b>	Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyka Chorób Układu Krążenia
<b>NHANES III</b>	ang. <i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i> ; Akronim badania dotyczącego częstości występowania nadciśnienia tętniczego w populacji amerykańskiej
<b>NHMRC</b>	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ;



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NIHR</b>	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
<b>NZGG</b>	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i> ; Nowozelandzka grupa ekspertów tworząca wytyczne praktyki klinicznej
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
<b>POLKARD</b>	Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego
<b>PP400M</b>	Polski Projekt 400 Miast
<b>Ptkardio</b>	Polskie Towarzystwo Kardologiczne
<b>PTNT</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>RAA</b>	ang. <i>Renin Angiotensin Aldosterone System</i> ; Układ renina-angiotensyna-aldosteron
<b>RTG</b>	Rentgenografia
<b>SBP</b>	ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> ; Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SIGN</b>	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>SPC</b>	ang. <i>Single-Pill Combinations</i> ; Produkty złożone
<b>SUN</b>	Subkliniczne uszkodzenia metaboliczne
<b>Technologia wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
<b>TRIP</b>	ang. <i>Turning Research Into Practice database</i> ; Medyczna baza danych
<b>UPRL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
<b>WLR</b>	Wykaz leków refundowanych
<b>WOBASZ Senior</b>	Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności w podeszłym wieku
<b>ZM</b>	Zespół metaboliczny

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
<b>Porównanie</b>	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.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	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 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	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

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w odniesieniu do produktu złożonego: indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup>, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, stosujący indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, co produkt złożony: indapamid + amlodypina,

**(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie produktu złożonego: indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup>, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu),

**(C) komparator** (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), który stanowi podanie indapamid i amlodypiny w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej (politerapii), co produkt złożony: indapamid + amlodypina,

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej (średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych, odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi: skurczowe ciśnienie tętnicze

<140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg, stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia, odpowiedź na leczenie: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: działań niepożądanych oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych).

### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako podwyższone ciśnienie krwi (skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg) w układzie tętnicznym krążenia dużego [25] ([10], [12]), [56]. W zależności od etiologii choroba nadciśnieniowa dzieli się na postać pierwotną (samoistne nadciśnienie) i wtórną. Pierwotne nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, spowodowanego szeregiem różnych genetycznych i środowiskowych czynników, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego i stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [56]. Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, a w konsekwencji zwiększonego ryzyka zgonu [64]. Szacuje się, że u ponad 25% ludności świata występuje nadciśnienie tętnicze [61] i charakteryzuje się wyraźną tendencją wzrostową [76]. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych (około 1/3) przyczyn zgonów na świecie obok palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [61], [66], co odpowiada 17 milionom zgonów rocznie w populacji światowej [68]. **W Polsce problem nadciśnienia tętniczego dotyczył blisko 9,5 mln osób (32%) w 2011 roku** [71]. Wzrost liczby zachorowań na nadciśnienie tętnicze wiąże się przyczynowo ze zwiększaniem się liczby osób w podeszłym wieku, skuteczniejszym leczeniem, wcześniejszym rozpoznaniem choroby i niekorzystnym stylem życia (nadwaga i otyłość, duże spożycie soli, niska aktywność



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

fizyczna, dieta z małą zawartością potasu, spożywanie alkoholu [26], [76].

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu ryzyka naczyniowo-sercowego, czyli uzyskanie i utrzymanie docelowych i rekomendowanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, wydłużenie czasu życia oraz poprawa jakości życia pacjentów [11], [26], [64], [67]. Do podstawowych metod leczenia nadciśnienia tętniczego zalicza się postępowanie mające na celu zmianę stylu życia (normalizacja masy ciała, zmniejszenie obwodu pasa, odpowiednia dieta, zaprzestanie palenia tytoniu, zwiększenie aktywności fizycznej [11], [25] ([10], [12]), [58]), zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowanie leczenia farmakologicznego [56], [64]. W ramach leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego wyróżnić można 5 głównych grup leków: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki ( $\beta$ -blokery), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), leki blokujące receptor angiotensyny (ARB) [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [21], [22], [57], [23]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego może być stosowana monoterapia lub leczenie skojarzone (politerapia) [25] ([10], [12]), [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [21], [22], [57], [23], [56], jednak większość pacjentów wymaga połączenia co najmniej dwóch leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi, a 15-30% co najmniej trzech leków [11], [25] ([10], [12]), [56], [98], [99].

Produkt leczniczy Tertens-AM® zawiera połączenie diuretyka tiazydopochodnego - indapamidu oraz antagonisty kanału wapniowego - amlodypiny. **Indapamid oraz amlodypina są substancjami o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz redukcji ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa** [4], [9], [41], [42], [103]. Obecnie na rynku leków w Polsce [39] i w Europie [38] nie ma produktów złożonych składających się z połączenia diuretyka tiazydopochodnego i antagonisty kanału wapniowego.

Wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie terapii skojarzonej (politerapii), w przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [21], [22], [57], [23], również w postaci preparatów złożonych [11], [25] ([10], [12]), [26]. Ponadto, **najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wśród preferowanych kombinacji leków te z zastosowaniem leku z grupy diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych** (np. indapamid lub chlortalidon) **i z grupy antagonistów kanału wapniowego** (pochodne dihydropirydyny np. amlodypina) **w terapii nadciśnienia tętniczego** [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [22], [57], [97], ponieważ połączenie to należy do skutecznych metod leczenia, jednak jest rzadko stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ renina-angiotensyna [26]. Wytyczne podkreślają, że stosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów. Ponadto, stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną, a jednocześnie minimalizuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zależnych od wielkości dawki tych leków [11].

Do chwili obecnej (stan na: maj 2014 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji** w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu złożonego: indapamid + amlodypina w analizowanym wskazaniu [3].

Jedynie francuska agencja HAS wydała **pozytywną rekomendacją** w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu złożonego: indapamid + amlodypina w analizowanym wskazaniu [102]. Pozostałe światowe agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC [48], kanadyjskie CADTH [49], brytyjskie NICE [50], szkockie SMC [51], walijskie AWMSG [52], niemieckie IQWiG [54] oraz szwedzkie SBU [55] **nie oceniały** do tej pory (stan na: maj 2014 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych produktu złożonego: indapamid + amlodypina w analizowanym wskazaniu. Należy zaznaczyć, że produkt złożony indapamid +

amlodypina jest aktualnie obecny zgodnie z wnioskiem refundacyjnym jedynie w Austrii, Holandii i na Łotwie.

**WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW  
REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY  
PROBLEMU DECYZYJNEGO**

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony indapamidu i amlodypiny) ze środków w publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

- potraktowanie produktu Tertens-AM<sup>®</sup>, jako jedynego odpowiednika produktu złożonego indapamidu i amlodypiny i utworzenie odrębnej grupy limitowej,
- potraktowanie produktu Tertens-AM<sup>®</sup> jako kolejnego odpowiednika indapamidu i związane z tym włączenie go do istniejącej grupy limitowej 36.0.

Wynikający z obecności amlodypiny dodatkowy efekt związany ze stosowaniem produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> w miejsce monoterapii indapamidem, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [91], może świadczyć o braku zasadności kwalifikacji ocenianego produktu złożonego jako kolejnego odpowiednika indapamidu.

Na tej podstawie w ramach podstawowej analizy ekonomicznej oraz w wariantach podstawowym analizy wpływu na budżet uwzględniono wpisanie produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> do nowej, osobnej grupy limitowej, z odpłatnością 30% świadczeniobiorcy określoną zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji [91].

Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> wynoszą: [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio za opakowanie 1,5 mg + 5 mg oraz 1,5 mg + 10 mg (indapamid + amlodypina, 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu).

Koszt dziennej dawki produktu Tertens-AM<sup>®</sup> został ustalony na poziomie:

- [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego w sytuacji współfinansowania w nowej, osobnej grupie limitowej,

- [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy w sytuacji współfinansowania w nowej, osobnej grupie limitowej,
- [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego w sytuacji współfinansowania w grupie limitowej 36.0,
- [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy w sytuacji współfinansowania w grupie limitowej 36.0.

Ustalono, że stosowanie składników terapii skojarzonej stanowiącej komparator dla produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina) jest współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków [5].

Koszt dziennej dawki terapii skojarzonej amlodypiny (5 lub 10 mg/d) z indapamidem (1,5 mg/d) obecnie wynosi 0,3546 PLN oraz 0,5253 PLN z perspektywy płatnika publicznego odpowiednio w przypadku amlodypiny podawanej w dawce 5 mg oraz 10 mg. Koszt ten z perspektywy świadczeniobiorcy wyniósł odpowiednio 0,3418 PLN oraz 0,4007 PLN.

Dzienny koszt terapii produktem Tertens-AM<sup>®</sup> jest niższy od dziennego kosztu politerapii indapamidem i amlodypiną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy, bez względu na uwzględniony sposób refundacji produktu Tertens-AM<sup>®</sup> - w ramach nowej, osobnej grupy limitowej lub w ramach grupy limitowej 36.0.

Maksymalna dostępność rynkowa tabletek amlodypiny i indapamidu o zawartości jak w produkcie złożonym (1,5 mg indapamid oraz 5 mg lub 10 mg amlodypina), tj. maksymalny, hipotetyczny rynek dla produktu złożonego, został określony na poziomie 388 221 728 dziennych dawek, czyli około 13 mln opakowań produktu złożonego zawierającego 30 tabletek.

Jeżeli wszyscy pacjenci stosujący obecnie amlodypinę w dawce 5 lub 10 mg na dobę przyjmowali by również indapamid w dawce 1,5 mg na dobę, wydatki z budżetu płatnika publicznego i z portfeli świadczenioborców na finansowanie politerapii składnikami produktu złożonego Tertens-AM<sup>®</sup> wyniosłyby odpowiednio 177 mln PLN i 146 mln PLN.

W ramach wstępnej analizy kosztów wykazano, że stosowanie produktu złożonego przy uwzględnieniu jego

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

finansowania w ramach osobnej grupy limitowej jest tańsze od stosowania politerapii osobnymi preparatami o około [ ] z perspektywy płatnika publicznego oraz [ ] z perspektywy świadczeniobiorcy.

Realizacja pełnego potencjału rynkowego przez produkt złożony Tertens-AM® wiązałoby się z oszczędnościami dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców na poziomie odpowiednio [ ] i [ ], przy założeniu takiego samego zużycia dziennych dawek w ramach obydwu porównywanych schematów terapeutycznych.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu złożonego: indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM®, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) w analizowanym wskazaniu.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to wybór odpowiednich komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania produktu złożonego: indapamid + amlodypina w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w analizowanym wskazaniu, jak również pozwoli określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu).

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 Tertens-AM®, produkt złożony: indapamid + amlodypina, w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,

Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących produktu złożonego: indapamid + amlodypina oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## **2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM**

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt złożony: indapamid + amlodypina, produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup>, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu), stanowią pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach [4].

### **2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA**

Nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego [56]. Za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego skurczowego <140 mm Hg oraz rozkurczowego <90 mm Hg, (wartości optymalne ciśnienia tętniczego wynoszą odpowiednio <120 i <80 mm Hg) [25] (polskie tłumaczenie wytycznych [10], [12]), [56].

W zależności od etiologii choroba nadciśnieniowa dzieli się na postać pierwotną (samoistne nadciśnienie) i wtórną. Pierwotne nadciśnienie tętnicze definiowane jest jako trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowanego szeregiem różnych genetycznych i środowiskowych czynników, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. Natomiast, nadciśnienie wtórne charakteryzuje się znaną przyczyną. Do najważniejszych przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: choroby nerek, choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, koarktacja aorty, stan przedzucawkowy lub zrzucawka, ostry stres, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zwiększoną objętość płynu wewnątrznaczyniowego, choroby układu nerwowego, substancje toksyczne oraz niektóre leki [56].

Należy podkreślić, że nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z najbardziej rozpowszechnionych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Utrzymujące się dłuższy czas wysokie wartości ciśnienia

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego (APD)
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym



tętniczego prowadzą do powikłań narządowych i rozwoju choroby wieńcowej, niewydolności serca, nerek oraz udarów mózgu, a w konsekwencji zwiększonego ryzyka zgonu [64].

## 2.2. KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego została opracowana przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Hypertension*; ESH) oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) [25] i przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [12] oraz Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio) [10]. Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w poniższej tabeli wartość progowa do rozpoznania nadciśnienia tętniczego wynosi 140/90 mm Hg [25] ([10], [12]), [56]. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*; WHO) i Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *International Society of Hypertension*; ISH) również uznały wartość ciśnienia tętniczego krwi 140/90 mm Hg za granicę oddzielającą ciśnienie prawidłowe od podwyższonego [23].

Tabela 1. Klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego według zaleceń *European Society of Hypertension* i *European Society of Cardiology* (ESH/ESC), przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [25] ([10], [12]), [56].

Kategoria	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]
Ciśnienie optymalne	<120	I	<80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	I/ lub	80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/ lub	85-89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia (łagodne)	140-159	i/ lub	90-99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia (umiarkowane)	160-179	i/ lub	100-109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia (ciężkie)	≥180	i/ lub	≥110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥140	I	<90

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego opracowaną przez Narodowy Komitet do Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego działający w ramach Amerykańskiego Departamentu Zdrowia (ang. *Joint National Committee*; JNC) na podstawie VII raportu [72].

Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według *Joint National Committee* (JNC) [72].

Kategoria	Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]
Ciśnienie prawidłowe	<120	I	<80
Stan przednadciśnieniowy	120-139	lub	80-89
Stopień 1. nadciśnienia	140-159	lub	90-99
Stopień 2. nadciśnienia	≥160	lub	≥100

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

### 2.3. ETIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Nadciśnienie tętnicze zalicza się do grupy schorzeń o niejednorodnej etiologii [58]. Blisko w 95% przypadków tego schorzenia nie udaje się ustalić przyczyny jego wystąpienia i wówczas określa się je mianem nadciśnienia pierwotnego (samoistnego) [58]. Pierwotne nadciśnienie tętnicze uznawane jest za chorobę cywilizacyjną [61], [62]. Może występować osobno lub towarzyszyć innym chorobom takim jak: hiperlipidemia, otyłość trzewna, nietolerancja glukozy lub cukrzyca typu II [62], [64]. Za prawdopodobne przyczyny rozwoju choroby można uznać genetyczne uwarunkowania, bądź środowiskowe zaburzenia działania jednego lub kilku układów biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi [56].

Zaledwie u około 5% pacjentów zaburzenia ciśnienia spowodowane są określonym procesem chorobowym, w tym przypadku mówimy o wtórnym nadciśnieniu tętniczym. Do przyczyn powstania wtórnego nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: obturacyjny bezdech senny, choroby mięszu nerek, przeszczep nerek, zwężenie tętnic/tętnicy nerkowej, pierwotny hiperaldosteronizm (choroba Conna), leki i środki chemiczne (niesteroidowe leki przeciwzapalne, cyklosporyna, doustne leki antykoncepcyjne, glikokortykoidy), a także w mniejszym stopniu inne schorzenia np.: nadczynność tarczycy, niedokrwistość, niedomykalność aortalna [63].

Do najważniejszych czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: czynniki genetyczne oraz modyfikowalne czynniki stylu życia takie jak: nadmierne spożycie soli oraz nasyconych kwasów tłuszczowych, niskie spożycie potasu, magnezu i wapnia, nadwaga i otyłość, mała aktywność fizyczna, nadmierne spożycie alkoholu i kofeiny, palenie tytoniu, nadmierny stres [56], [61], [64].

**Czynniki genetyczne:** Wysokość ciśnienia tętniczego zależy od wielu genów, z których każdy z osobna wywiera niewielki wpływ na ostateczny fenotyp. Do genów biorących udział w mechanizmach regulacji ciśnienia krwi, które mogą odpowiadać za predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą między innymi geny kodujące różne składowe układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), receptory AT<sub>1</sub> oraz angiotensyny II [56]. Dodatkowo, wpływ na powstanie nadciśnienia tętniczego może mieć mutacja zachodząca w obrębie genu 11β-HSD2, mutacje receptora mineralokortykosteroidów, zaburzenia genu czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 (FGF1), mutacje genu angiotensynogenu (ATG), rodzinny hiperaldosteronizm typu I i II, zespół Gordona, substytucje metioniny w pozycji 235 w łańcuchu polipeptydowym angiotensynogenu, gen kodujący konwertazę angiotensyny [60].

**Czynniki środowiskowe:** modyfikacja stylu życia w postaci: zmiany diety, zwiększenia aktywności fizycznej, normalizacji masy ciała pozwala na obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz redukcję



stosowanych dawek leków hipotensyjnych [61]. Występująca nadwaga i otyłość sprzyja powstawaniu nadciśnienia tętniczego. Tkanka tłuszczowa jest ważnym organem endokrynnym, wytwarzającym m.in. hormony presyjne. Nadmierna masa ciała wpływa także na rozwój zaburzeń metabolicznych (m.in.: insulinooporności, hiperinsulinomii), zaburzeń lipidowych i cukrzycy [64].

Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają takie czynniki jak [56]:

- układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – poprzez działanie angiotensyny II i aldosteronu następuje wpływ na układ sercowo-naczyniowy, gospodarkę wodno-elektrolitową oraz ośrodkowy układ nerwowy; wszystkie składowe elementy układu RAA konieczne do wytwarzania angiotensyny II znajdują się w nerkach oraz w ścianie serca i naczyń mózgu, tkance tłuszczowej oraz innych tkankach,
- układ współczulny – należy do grupy układów, które są odpowiedzialne za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego; układ współczulny wpływa również na wysokość ciśnienia długoterminowo; wzmożona działalność układu współczulnego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego w wyniku zwiększenia między innymi pojemności minutowej serca, oporu obwodowego, wolemii, wydzielania reniny i aktywności układu RAA,
- peptydowe hormony natriuretyczne – hormony te wytwarzane są między innymi w sercu, nerkach, naczyniach czy mózgu; efektem działania peptydów natriuretycznych jest utrzymywanie się stałej wysokości ciśnienia krwi poprzez przeciwdziałanie różnym mechanizmom powodującym jego wzrost: rozkurcz naczyń, zwiększenie filtracji kłębuszkowej, nadmierne wydalanie sodu i wody oraz hamowanie działania angiotensyny II i aldosteronu,
- substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyniowy – komórki śródbłonka uwalniają substancję, które rozszerzają (tlenek azotu) i kurczą (endoteliny) naczynia.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że działania przedstawionych powyżej czynników ryzyka są ze sobą ściśle powiązane na zasadach sprzężeń zwrotnych ulegających zaburzeniu w przebiegu nadciśnienia tętniczego, co w efekcie prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie [56].

#### **2.4. DIAGNOSTYKA, ROZPOZNIANIE I OBJAWY NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO**

Postępowanie diagnostyczne pierwotnego nadciśnienia tętniczego obejmuje [56]:

- określenie wysokości ciśnienia tętniczego krwi,
- ustalenie przyczyny występującego nadciśnienia – pierwotne lub wtórne,
- ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego,
- wykrycie ewentualnie występujących powikłań narządowych wraz z oceną ich stopnia zaawansowania,
- zdiagnozowanie ewentualnych chorób współistniejących,



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

- określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (u chorych na nadciśnienie tętnicze zaleca się korzystanie z karty ryzyka opracowanej przez ESH i ESC – patrz tabela 3).

**Tabela 3. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego opracowana przez ESH i ESC [25] (za [56]).**

Inne czynniki ryzyka, SUN lub choroba	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]				
	Prawidłowe SBP 120-129 i/ lub DBP 80-84	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 i/ lub DBP 85-89	Stopień 1. SBP 140-159 i/ lub DBP 90-99	Stopień 2. SBP 160-179 i/ lub DBP 100-109	Stopień 3. SBP $\geq$ 180 i/ lub DBP $\geq$ 110
<b>Bez innych czynników ryzyka</b>	Ryzyko przeciętne	Ryzyko przeciętne	Małe ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane
<b>1-2 czynniki ryzyka</b>	Małe ryzyko dodane	Małe ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Umiarkowane ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane
<b><math>\geq</math>3 czynników ryzyka, ZM, SUN lub cukrzyca</b>	Umiarkowane ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane	Duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane
<b>Potwierdzona ChSN lub choroba nerek</b>	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane	Bardzo duże ryzyko dodane

ChSN – choroba sercowo-naczyniowa; DBP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe; SBP – ciśnienie tętnicze skurczowe; SUN – subkliniczne uszkodzenie narządowe; ZM – zespół metaboliczny.

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy opierać na co najmniej 2 pomiarach ciśnienia krwi, które wykonywane są podczas 2-3 wizyt zaplanowanych w odstępach kilku miesięcy (w przypadku nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia) lub kilku tygodni lub dni (w przypadku, gdy wartości ciśnienia są znacznie podwyższone, stwierdzono powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże) [56], [58]. Gdy wyniki pomiaru odbiegają bardzo od siebie (ponad 10 mm Hg) należy dokonać trzeciego pomiaru, a wyniki uśrednić. Różnice w pomiarach ciśnienia tętniczego krwi są szczególnie zauważalne u osób z zaburzeniem rytmu serca np. migotaniem przedsionków [66].

Pomiar ciśnienia krwi może być dokonywany tradycyjnie w gabinecie lekarskim, w domu lub metodą automatycznego 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (ang. *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, ABPM) [65].

**Tabela 4. Nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów ciśnienia przeprowadzanych o różnych porach dnia i w różnych miejscach, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]).**

Kategoria		Ciśnienie skurczowe [mm Hg]		Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
<b>Pomiar ciśnienia w gabinecie lub przychodni</b>		$\geq$ 140	i/ lub	$\geq$ 90
<b>Ambulatoryjny pomiar ciśnienia</b>	<b>w ciągu dnia (lub czuwania)</b>	$\geq$ 135	i/ lub	$\geq$ 85
	<b>w nocy (lub w czasie snu)</b>	$\geq$ 120	i/ lub	$\geq$ 70
	<b>średnia w ciągu doby</b>	$\geq$ 130	i/ lub	$\geq$ 80
<b>Domowy pomiar ciśnienia</b>		$\geq$ 135	i/ lub	$\geq$ 85



Należy również pamiętać o tzw. „nadciśnieniu białego fartucha” – izolowanym nadciśnieniu tętniczym w gabinecie lekarskim – przejawiającym się wyższymi wartościami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w warunkach szpitalnych niż w warunkach domowych oraz o tzw. „nadciśnieniu zamaskowanym” – izolowanym nadciśnieniu tętniczym w pomiarze ambulatoryjnym – przejawiającym się prawidłowymi wartościami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi w gabinecie lekarskim, a nieprawidłowymi poza warunkami klinicznymi [25] ([10], [12]), [58], [65].

Badanie podmiotowe (wywiady) powinno uwzględniać: moment pierwszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego, wartości ciśnienia tętniczego obecnie i w przeszłości, a także leki hipotensyjne stosowane obecnie i w przeszłości. Szczególną uwagę należy zwracać na informacje mogące wskazywać na wtórne postaci nadciśnienia. Kobiety należy pytać o nadciśnienie związane z ciążą. Nadciśnienie prowadzi do zwiększonego ryzyka powikłań nerkowych i sercowo-naczyniowych, zwłaszcza jeżeli występują choroby współistniejące, dlatego u wszystkich pacjentów należy zbierać dokładne wywiady dotyczące chorób układu sercowo-naczyniowego, umożliwiające ocenę globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem chorób współistniejących, takich jak: cukrzyca, objawów klinicznych lub wywiadów niewydolności serca, choroby wieńcowej lub choroby tętnic obwodowych, wad zastawkowych serca, kołatań serca, incydentów omdleń, a także zaburzeń neurologicznych, zwłaszcza udarów mózgu i incydentów przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, rodzaj i czas trwania choroby nerek. Należy oceniać stosowanie nikotyny i występowanie zaburzeń lipidowych. Wywiady rodzinne wskazujące na przedwczesne występowanie nadciśnienia tętniczego i/lub chorób układu sercowo-naczyniowego są ważnym pierwszym wskaźnikiem rodzinnej (uwarunkowanej genetycznie) predyspozycji do nadciśnienia i chorób układu sercowo-naczyniowego, mogącym skłonić do przeprowadzenia klinicznie wskazanych testów genetycznych [25] ([10], [12]).

Badanie przedmiotowe obejmuje ustalenie lub potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego, określenie aktualnej wartości ciśnienia tętniczego, przesiewową ocenę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia i pogłębienie szacunkowej oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. U wszystkich pacjentów należy osłuchiwać tętnice szyjne, serce i tętnice nerkowe. Stwierdzenie szmeru powinno skłaniać do dalszej diagnostyki (ultrasonografia tętnic szyjnych, echokardiografia lub ultrasonografia tętnic nerkowych w zależności od umiejscowienia szmeru). U pacjenta w pozycji stojącej należy ocenić wzrost, masę ciała i obwód pasa, a następnie obliczyć wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index; BMI). Badanie palpacyjne tętna i osłuchiwanie serca może ujawnić zaburzenia rytmu. U wszystkich pacjentów należy zmierzyć częstość rytmu serca w spoczynku, ponieważ jej zwiększona wskazuje na podwyższone ryzyko choroby serca. Niemiarowe tętno powinno nasuwać podejrzenie migotania przedsionków, które może być nieme klinicznie [25] ([10], [12]).

Dodatkowo, badania pomocnicze wykorzystywane przy diagnostyce i rozpoznaniu nadciśnienia tętniczego obejmują [25] ([10], [12]), [56]:

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- badania rutynowe:
  - morfologia krwi obwodowej (stężenie hemoglobiny i/lub hematokryt),
  - stężenie w surowicy: sodu, potasu, glukozy (na czczo), kreatyniny (oszacowanie przesączania kłębuszkowego za pomocą wzoru MDRD), kwasu moczowego, cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (ang. *High-density Lipoprotein*) i LDL (ang. *Low-density Lipoprotein*) oraz trójglicerydów,
  - badanie ogólne moczu (badanie mikroskopowe, badanie białka w moczu za pomocą testu paskowego, mikroalbuminuria),
  - EKG – może ujawnić cechy przerostu i przeciążenia lewej komory,
- badania uzupełniające (w zależności od wywiadów, wyników badania przedmiotowego i wyników rutynowych badań dodatkowych):
  - stężenie hemoglobiny glikowanej (jeżeli stężenie glukozy w osoczu > 5,6 mmol/l (102 mg/dl) lub wcześniejsze rozpoznanie cukrzycy),
  - ilościowa ocena białkomoczu (jeżeli dodatni wynik testu paskowego), stężenie potasu i sodu w moczu oraz ich stosunek,
  - domowe i ambulatoryjne pomiary ciśnienia,
  - echokardiografia, monitorowanie holterowskie w przypadku zaburzeń rytmu serca,
  - ultrasonografia tętnic szyjnych, ultrasonografia tętnic obwodowych/jamy brzusznej,
  - pomiar prędkości fali tętna, pomiar wskaźnika kostkowo-ramiennego,
  - badanie dna oka,
- rozszerzona diagnostyka:
  - dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, obowiązkowe w przypadku nadciśnienia opornego lub powikłanego,
  - poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, jeżeli wskazują na to wywiady, badanie przedmiotowe lub wyniki rutynowych bądź uzupełniających badań dodatkowych.

Obraz kliniczny niepowikłanego pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie tętnicze przez okres wielu lat ma charakter bezobjawowy [56]. Podejrzenie wystąpienia nadciśnienia tętniczego mogą nasuwać występujące objawy takie jak: poranne bóle głowy, zwłaszcza w okolicy potylicy, nudności, wymioty, nadmierna nerwowość, bezsenność, łatwe męczenie się [56], [59]. Dodatkowo do objawów sugerujących wystąpienie nadciśnienia tętniczego można zaliczyć: kołatanie serca, objawy wieńcowe (ból i pieczenie za mostkiem), zawroty głowy, zaczerwienienie twarzy, szyi lub klatki piersiowej. Głównym objawem nadciśnienia tętniczego są podwyższone wartości ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego powyżej 139 mm Hg, a rozkurczowego powyżej 89 mm Hg [59].



## 2.5. ROKOWANIE

Nadciśnienie tętnicze jest chorobą przewlekłą i może mieć różny przebieg. U części chorych przez długi okres czasu choroba ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, natomiast u innych pacjentów od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do wielu następstw [56]. Jeżeli nadciśnienie tętnicze jest rozpoznane odpowiednio wcześnie i jest odpowiednio leczone, ryzyko powikłań nie jest duże. W przeciwnym przypadku może dojść do rozwoju powikłań, z których najgroźniejszymi są udar mózgu oraz zawał mięśnia sercowego. Nielezione lub nieodpowiednio leczone nadciśnienie tętnicze przyspiesza rozwój miażdżycy, może powodować uszkodzenie nerek i ich niewydolność. Nadciśnienie tętnicze uszkadza także narząd wzroku, może spowodować nawet jego utratę [9]. Podwyższone ciśnienie tętnicze powoduje zwiększone ryzyko zgonu z powodu naczyniowego. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mm Hg/ rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z około 2 krotnie większym ryzykiem zgonu. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet w niewielkim stopniu) ściśle koreluje ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu [56].

## 2.6. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Szacuje się, że ponad 25% ludności świata ma ciśnienie tętnicze równe lub przekraczające wartości 140/90 mm Hg, co stanowi kryterium rozpoznania nadciśnienia tętniczego [61]. Nadciśnienie tętnicze występuje bisko u 30% populacji osób dorosłych i charakteryzuje się wyraźną tendencją wzrostową w ostatnich latach w wielu krajach uprzemysłowionych [76]. Nadciśnienie pierwotne (samoistne) nie posiadające jednoznacznej przyczyny, spowodowane różnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [56]. W 2000 roku nadciśnienie tętnicze notowano u 26,6% dorosłych w całej populacji [66], natomiast w 2008 roku nadciśnienie tętnicze występowało u 40% osób powyżej 25. roku życia [68]. Oszacowano, iż do 2025 roku liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym wzrośnie do 29% dorosłych osób z populacji ogólnej [66]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej waha się między 30-45% i ulega zwiększeniu wraz z wiekiem [25] ([10], [12]). Należy podkreślić, że powyższe różnice w częstości występowania nadciśnienia tętniczego wynikają z różnych źródeł informacji. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych (około 1/3) przyczyn zgonów na świecie obok palenia tytoniu oraz hipercholesterolemii [61], [66], co odpowiada 17 milionom zgonów rocznie w populacji światowej [68].

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

### 2.6.1. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO W POLSCE

**Na podstawie danych pochodzących z wyników badania o akronimie NATPOL (Ogólnopolskie Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Rzyka Chorób Układu Krążenia) określono, że w Polsce problem nadciśnienia tętniczego dotyczył blisko 9 mln osób (29-30%) w 2002 roku [61], [66], [71] i wzrósł do 9,5 mln osób (32%) w 2011 roku [71].** Badania populacyjne przeprowadzone w ramach programu o akronimie POLKARD (Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego) w 2009 roku potwierdziły, że nadciśnienie tętnicze występuje u 30% osób w Polsce [70]. Należy wspomnieć, że blisko 30% chorych żyje w nieświadomości istnienia choroby nadciśnieniowej [70], [71]. Inne dane mówią o tym, że w Polsce z nadciśnieniem tętniczym żyje około 42% populacji między 35. a 64. rokiem życia. Powyżej 60. roku życia odsetek ten waha się na poziomie 60% populacji, a powyżej 80. roku życia wynosi ponad 70% ogółu społeczeństwa w podeszłym wieku [76]. W badaniu o akronimie WOBASZ Senior (Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności) u osób powyżej 74. roku życia nadciśnienie tętnicze stwierdzono u 80% przebadanych osób [70]. Wyniki badania PolSenior, które przeprowadzono na reprezentatywnej grupie prawie 6 tys. Polaków powyżej 64. roku życia wykazały, że nadciśnienie tętnicze rozpoznawane na podstawie wywiadu oraz podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego krwi ( $\geq 140/90$  mm Hg), stwierdza się u 76% starszych osób (78% kobiet i 72% mężczyzn). Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego stwierdzono u osób w wieku 70–74 lat, u których nadciśnienie obserwowano u 82% kobiet i 75% mężczyzn. W starszych grupach wiekowych częstość nadciśnienia tętniczego stopniowo malała, ale nawet u osób powyżej 89. roku życia odsetek chorych na nadciśnienie był wysoki (67% kobiet i 58% mężczyzn). Trzy czwarte osób w wieku podeszłym z nadciśnieniem tętniczym jest świadomych swojej choroby, a 70% tej grupy jest leczonych hipotensyjnie. Skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego poprawiła się i aktualnie prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego krwi stwierdza się u 25% starszych osób z nadciśnieniem tętniczym, nieco częściej u kobiet niż mężczyzn (26% vs 21%). Szacuje się, że w ciągu najbliższej dekady występowanie nadciśnienia tętniczego wzrośnie u mężczyzn o około 9%, a u kobiet nawet o 13% [26].

Wzrost liczby zachorowań na nadciśnienie tętnicze wiąże się przyczynowo ze zwiększaniem się liczby osób w podeszłym wieku, skuteczniejszym leczeniem i coraz wcześniejszą wykrywalnością choroby w jej początkowych etapach [26], [76]. Znaczenie ma też niekorzystny styl życia związany z takimi czynnikami jak: epidemia nadwagi i otyłości, duże spożycie soli, niska aktywność fizyczna, dieta z małą zawartością potasu, spożywanie alkoholu. Do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi z wiekiem przyczynia się także proces starzenia naczyń, charakteryzujący się zwiększeniem sztywności dużych tętnic, wzrostem oporu obwodowego, pogorszeniem funkcji śródbłonna. Istotne znaczenie ma także pogorszenie funkcji nerek oraz wzrost insulinooporności [26]. Na podstawie raportu Europejskiego



Biura Regionalnego Światowej Organizacji Zdrowia, w Polsce w 2003 roku z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego zmarło 2,5 razy więcej osób niż w krajach ówczesnej Unii Europejskiej [83]. Choroby sercowo-naczyniowe są nadal głównym zagrożeniem zdrowia w Polsce [70].

W Polskim Projekcie 400 Miast (PP400M) realizowanym w latach 2003-2005 uczestniczyło 2 900 osób pochodzących z 311 polskich miast i otaczających je wsi (liczących do 8 000 mieszkańców). U 62,5% pacjentów obserwowano wartość ciśnienia tętniczego krwi: skurczowego  $\geq 140$  mm Hg i rozkurczowego  $\geq 90$  mm Hg (podczas pierwszej wizyty). Dodatkowo, nowo zdiagnozowani pacjenci z nadciśnieniem tętniczym stanowili 30,5% wszystkich uczestników, częściej nadciśnienie tętnicze rozpoznano u mężczyzn. Niemal połowa analizowanych mężczyzn (49%) należała do grupy podwyższonego ryzyka z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, wśród kobiet odsetek ten był ponad 4-krotnie mniejszy (11%). Potencjalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u wszystkich osób z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego skurczowego do 139 mm Hg mogłoby obniżyć odsetek mężczyzn z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych do 38%, a kobiet do 1%. Wyniki badania wskazują, iż większość z analizowanych pacjentów po próbie modyfikacji stylu życia będzie wymagała również farmakoterapii [80], [81].

W badaniu NATPOL 2011 wykazano, że w Polsce nadciśnienie tętnicze jest skutecznie leczone u 26%, leczone nieskutecznie u 36%, rozpoznane i nieleczone u 9% oraz nierozpoznane u 30% osób. W porównaniu do roku 2002 zanotowano dwukrotny wzrost liczby osób leczonych skutecznie (z 12% do 26%), spadek liczby osób leczonych nieskutecznie, rozpoznanych i nieleczonych przypadków nadciśnienia tętniczego, a także nierozpoznanych przypadków nadciśnienia tętniczego [71]. Ponadto wykazano, że w grupie chorych z rozpoznanym i leczonym nadciśnieniem tętniczym skuteczność kontroli ciśnienia tętniczego krwi wzrosła z 22% do 42%, a odsetek osób leczonych nieskutecznie obniżył się z 78% do 58% [69]. W 2011 roku w porównaniu do 2002 roku odnotowano również zbliżony odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym (odpowiednio: 32% vs 30%). Podsumowując, Autorzy badania zauważyli znaczną poprawę skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce [71].

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania leczenia skojarzonego w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego [11], [25] ([10], [12]). W badaniu o akronimie DETENT wykazano, że w Polsce 90,3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosuje co najmniej 2 leki [98], a u co najmniej 15-30% chorych niezbędne jest stosownie co najmniej 3 leków hipotensyjnych [56], [99]. Niewątpliwie **poprawa skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce jest związana z dynamicznym rozwojem rynku farmaceutycznego, a w szczególności szerszym stosowaniem hipotensyjnych preparatów złożonych**. Jak wynika z danych *Information Management System* od 2008 roku do roku 2011 obserwuje się dynamiczny wzrost stosowania hipotensyjnych produktów złożonych. W 2011 roku sprzedaż roczna wyniosła 7,6 miliona

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

opakowań [69]. Warto również podkreślić, że **złożone produkty hipotensyjne zdobywają coraz większą popularność w terapii leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce ze względu na dodatkowe korzyści jakie przynoszą m.in. w zakresie wytrwałości terapeutycznej, poprawy współpracy chorego z lekarzem, uproszczenia schematu leczenia, zmniejszenia liczby stosowanych tabletek, wzmocnienia efektu hipotensyjnego i addycyjnego/synergistycznego, ograniczenia działań niepożądanych oraz niższych kosztów terapii** [67], [100], [101].

## 2.6.2. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO NA ŚWIECIE

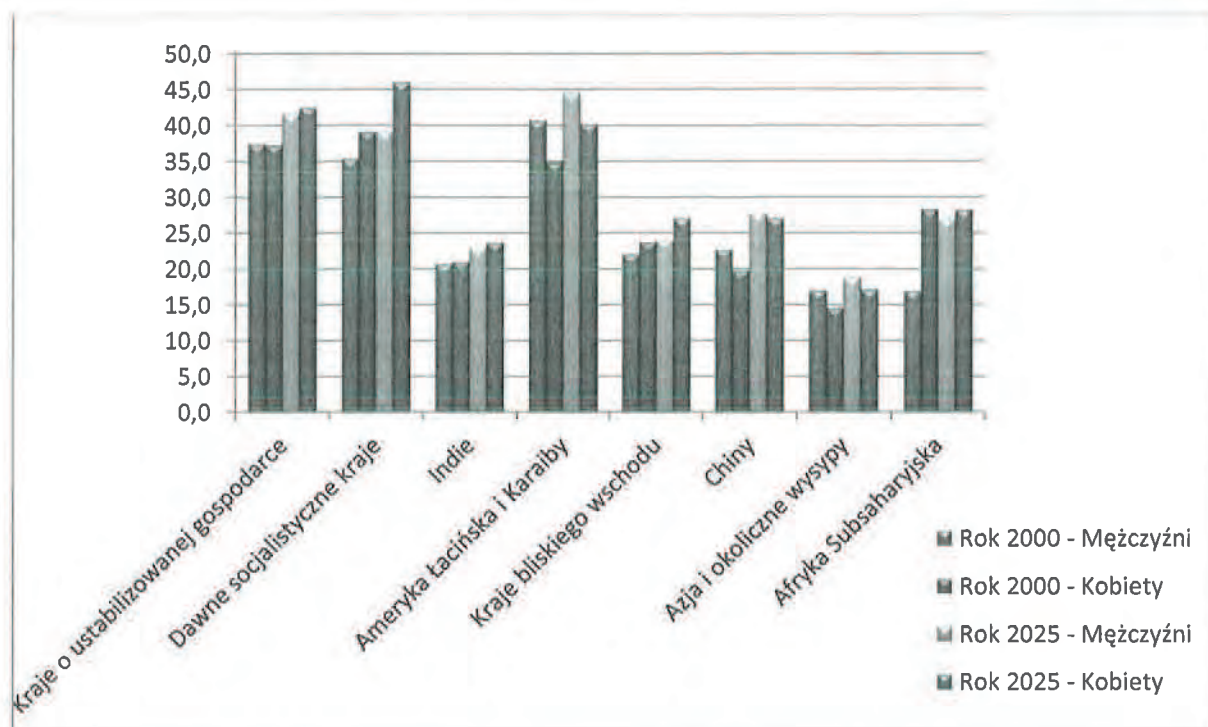
Nadciśnienie tętnicze występuje w populacji z różną częstością w zależności od regionu geograficznego. Na obszarze Azji i Afryki nadciśnienie tętnicze występuje u około 7-15% populacji, natomiast w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej u 15-30% dorosłych [66].

Kraje uprzemysłowione, takie jak: Stany Zjednoczone, Kanada czy Australia, charakteryzują się wysoką częstością występowania nadciśnienia tętniczego, dotyczącą 25-50% ogólnej populacji. Równie wysokie wskaźniki zachorowalności na nadciśnienie tętnicze obserwuje się w Japonii, w krajach Afryki Zachodniej i Południowej. Tak duże rozpowszechnienie tej choroby w powyższych rejonach może świadczyć o predyspozycjach genetycznych mieszkańców tych regionów do występowania nadciśnienia tętniczego krwi. Jednocześnie wśród takich krajów jak Chiny, państwa Afryki Wschodniej, czy niektóre kraje Pacyfiku obserwuje się niską częstość występowania nadciśnienia tętniczego [83].

Z powodu wzrostu liczby ludności świata i jej starzenia się, liczba osób z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym wzrosła z 600 mln (1980 rok) do blisko 1 mld w 2008 roku [84]. Inne dane mówią o 1 mld chorych na nadciśnienie tętnicze w roku 2000, a według szacunków liczba ta w 2025 roku może sięgnąć 1,56 mld ludności świata [85].

Analiza przeprowadzona przez WHO wykazała, że występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi jest najwyższe w Afryce i wynosi 46% populacji ogólnej. Na terenie obu Ameryk, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi dotyczy 35% populacji, a nadciśnienie tętnicze częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (odpowiednio 39% i 32%) [84].

Poniżej na wykresie zaprezentowano częstość występowania nadciśnienia tętniczego u osób w wieku 20 lat i starszych, z podziałem na regiony świata i płeć w roku 2000 i prognozowaną na 2025 rok [87].



Wykres 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w 2000 roku i jego prognozyka w 2025 roku z podziałem na płeć i różne regiony świata [87].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w poszczególnych krajach europejskich kształtuje się na różnym poziomie. Największą częstość występowania nadciśnienia tętniczego odnotowano w Niemczech (55% - 1997-1999 rok), Finlandii (49% - 1997 rok), Hiszpanii (47% - 1990 rok), Wielkiej Brytanii (42% - 1998), Szwecji (1990 rok) oraz we Włoszech (1998 rok) (po 38%). Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Stanach Zjednoczonych (28% - 1988-1994 rok) i Kanadzie (27% - 1986-1992 rok) była prawie o połowę niższa niż w Niemczech. Średnia częstość występowania nadciśnienia tętniczego wyniosła 44,2% w przypadku krajów europejskich i 27,6% w przypadku krajów Ameryki Północnej. Średnie ciśnienie tętnicze krwi skurczowe i rozkurczowe wśród osób w wieku 35-74 lat było również wyższe w krajach europejskich (136/83 mm Hg), niż w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych (127/77 mm Hg) [73], [74], [87]. Rozpowszechnienie występowania nadciśnienia tętniczego w Wielkiej Brytanii w latach 2010-2011 raportowane było na poziomie 13,6% [88].

Badanie o akronimie NHANES III (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey III*) przeprowadzone w latach 2007-2008 miało na celu określenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego w populacji amerykańskiej [75], [86]. Wyniki tego potwierdzają, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem: 18-39 lat (7,2%), 40-59 lat (30,1%), powyżej 59. roku życia (65,4%). Związek ten wynika z narastającej wraz z wiekiem sztywności dużych naczyń. Szacunkowe dane oparte na wynikach powyższego badania wskazują, że w Stanach Zjednoczonych nadciśnienie tętnicze dotyczy 56 mln osób dorosłych [75], [86]. Podobne badania przeprowadzone na



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

terenie Europy i Kanady wykazały, że rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego (zdefiniowane jako wartości ciśnienia tętniczego skurczowego 140 mm Hg lub więcej) wynosi 22-55% [86].

Należy pamiętać, że wartość ciśnienia tętniczego krwi zwłaszcza skurczowego wzrasta wraz z wiekiem i zazwyczaj do 55. roku życia jest wyższa u mężczyzn, a powyżej tego wieku u kobiet. Nadciśnienie tętnicze rzadko występuje jako izolowane schorzenie. Ponad 80% osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze charakteryzuje się występowaniem innych zaburzeń, takich jak: zaburzenia gospodarki lipidowej (zwłaszcza hipertriglicydemia, zwiększone stężenie lipoprotein o małej gęstości – LDL), zaburzenia gospodarki węglowodanowej, otyłość, rodzinne obciążenie chorobami układu krążenia, powikłania sercowo-naczyniowe i nerkowe [82].

## 2.7. CEL I SPOSOBY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu ryzyka naczyniowo-sercowego, czyli uzyskanie i utrzymanie docelowych i rekomendowanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, wydłużenie czasu życia oraz poprawa jakości życia pacjentów [11], [26], [64], [67]. Istotnym elementem terapii hipotensyjnej jest także zapobieganie powstawaniu i hamowanie rozwoju powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego [67]. O sposobie leczenia i wdrażanym postępowaniu w nadciśnieniu tętniczym decyduje się na podstawie pomiarów wysokości ciśnienia tętniczego krwi, rodzaju występujących powikłań narządowych, wieku chorego oraz chorób towarzyszących. Do podstawowych metod leczenia nadciśnienia tętniczego zalicza się postępowanie mające na celu zmianę stylu życia, zwalczanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz stosowanie leczenia farmakologicznego [56], [64].

**Tabela 5. Zalecenia dotyczące rozpoczęcia leczenia nadciśnienia tętniczego, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]).**

Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 lub DBP 85-89	Nadciśnienie 1. stopnia SBP 140-159 lub DBP 90-99	Nadciśnienie 2. stopnia SBP 160-179 lub DBP 100-109	Nadciśnienie 3. stopnia SBP $\geq 180$ lub DBP $\geq 110$
<b>Bez innych czynników ryzyka</b>	Bez interwencji dotyczącej ciśnienia tętniczego krwi.	Zmiany stylu życia przez kilka miesięcy. Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel $<140/90$ ).	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni. Następnie dołączyć leki hipotensyjne (cel $<140/90$ ).	Zmiany stylu życia. Niezwłoczna farmakoterapia hipotensyjna (cel $<140/90$ ).
<b>1-2 czynniki ryzyka</b>	Zmiany stylu życia. Bez interwencji dotyczącej ciśnienia tętniczego krwi.	Zmiany stylu życia przez kilka tygodni. Następnie dołączyć leki	Zmiany stylu życia. Leki hipotensyjne (cel $<140/90$ ).	
<b><math>\geq 3</math> czynników ryzyka</b>				

Inne czynniki ryzyka, bezoobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130-139 lub DBP 85-89	Nadciśnienie 1. stopnia SBP 140-159 lub DBP 90-99	Nadciśnienie 2. stopnia SBP 160-179 lub DBP 100-109	Nadciśnienie 3. stopnia SBP ≥180 lub DBP ≥110
		hipotensyjne (cel <140/90).		
<b>Powikłania narządowe, przewlekła choroba nerek 3. stopnia lub cukrzyca</b>		Zmiany stylu życia. Leki hipotensyjne (cel <140/90).		
<b>Objawowa choroba układu sercowo-naczyniowego, przewlekła choroba nerek ≥4. stopnia lub cukrzyca z powikłaniami narządowymi/ czynnikami ryzyka</b>				

### Leczenie niefarmakologiczne

Odpowiednie zmiany stylu życia stanowią podstawę prewencji nadciśnienia tętniczego, opóźnienia wdrożenia farmakoterapii, są również ważne jako element leczenia, umożliwiając redukcję ciśnienia tętniczego krwi u osób już stosujących farmakoterapię [25] ([10], [12]). Leczenie niefarmakologiczne powinno być stosowane u wszystkich pacjentów bez względu na stopień i czas trwania schorzenia [58]. Zapobiegnięcie dalszemu rozwojowi nadciśnienia tętniczego jest możliwe dzięki zastosowaniu niefarmakologicznych metod leczenia, takich jak: normalizacja masy ciała, zmniejszenie obwodu pasa, odpowiednia dieta (np. ograniczenie spożycia soli, alkoholu, tłuszczów, zwiększenie spożycia owoców i warzyw), zaprzestanie palenia tytoniu oraz zwiększenie aktywności fizycznej [11], [25] ([10], [12]), [58].

### Leczenie farmakologiczne

W ramach leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego wyróżnić można 5 głównych grup leków: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki ( $\beta$ -blokery), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) oraz leki blokujące receptor angiotensyny (ARB) [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [21], [22], [57], [23]. W leczeniu nadciśnienia tętniczego może być stosowana monoterapia uwzględniająca leki hipotensyjne, które pozwalają na uzyskanie pełnego efektu leczenia po okresie kilkutygodniowej terapii [56]. Leczenie nadciśnienia tętniczego może również opierać się na leczeniu skojarzonym (politerapii) [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [21], [22], [57], [23]. Monoterapia może spowodować skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi tylko u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a większość osób wymaga połączenia co najmniej dwóch leków w celu uzyskania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi. Wśród pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także u tych osób, u których ciśnienie tętnicze krwi jest początkowo znacznie podwyższone, rozważyć należy rozpoczynanie leczenia od razu od terapii skojarzonej [25] ([10], [12]).

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

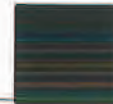
### Leczenie skojarzone (politerapia)

Zdecydowana większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga stosowania leczenia skojarzonego [11], [25] ([10], [12]). W badaniu o akronimie DETENT wykazano, że w Polsce 90,3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosuje  $\geq 2$  leki [98], a u co najmniej 15-30% chorych niezbędne jest stosownie  $\geq 3$  leków hipotensyjnych [56], [99]. Rozpoczęcie leczenia dwoma lekami w małych dawkach dotyczy pacjentów, u których obserwuje się wartość ciśnienia tętniczego krwi przekraczającą o 20/30 mm Hg wartości optymalne (pacjenci z 2. i 3. stopniem nadciśnienia tętniczego). Stosowanie leczenia skojarzonego niesie za sobą korzyści wynikające z różnych mechanizmów działania poszczególnych leków, co zwiększa skuteczność przy mniejszych działaniach niepożądanych. Dodatkową korzyścią stosowania leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią jest możliwość stosowania mniejszych dawek leków [11], [56]. Terapia skojarzona pozwala również szybciej uzyskać odpowiedź na leczenie, co jest szczególnie korzystne u pacjentów z grupy dużego ryzyka [25] ([10], [12]).

**Do podstawowych, preferowanych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [22], [57]:**

- ACEI + antagonistą kanału wapniowego,
- ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + antagonistą kanału wapniowego,
- **antagonista kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.**

Połączenia: antagonistą kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy i beta-adrenolityk + antagonistą kanału wapniowego (pochodna dihydropirydyny), choć skuteczne hipotensyjnie, stosowane są rzadziej, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA [11]. W terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) powszechnie stosowane jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) i beta-adrenolityku [11]. Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ może to powodować hiperkaliemię [11]. Niezalecane jest połączenie dwulekowe beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, a także ze względu na mniej efektywną prewencję ryzyka sercowo-naczyniowego [11], chociaż połączenie to może być przydatne z pewnymi ograniczeniami [25] ([10], [12]). Nie zaleca się także połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) i sartanu (ARB) ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści [11], [25] ([10], [12]). Antagoniści kanału wapniowego (werapamil i



diltiazem) w połączeniu z beta-adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z alfa-adrenolitykami - hipotonii ortostatycznej [11]. Z beta-adrenolitykami należy łączyć tylko antagonistów kanału wapniowego z grupy pochodnych dihydropirydyny [25] ([10], [12]).

Preferowane połączenie trzylekowe obejmuje ACEI lub ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny [14] i [96], [18], [19], [22].

W leczeniu skojarzonym w celu zwiększenia skuteczności leczenia wykorzystywane są **preparaty złożone**, stanowiące stałe połączenie dwóch leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, które w długoterminowej terapii nadciśnienia tętniczego jest istotnym problemem, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi [11], [25] ([10], [12]), [67]. Brak świadomości osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego na temat przewlekłego charakteru schorzenia i jego następstw powoduje, że pacjenci wielokrotnie przerywają terapię hipotensyjną po normalizacji ciśnienia tętniczego. Ponadto zaobserwowano, że systematyczność stosowania zaleconych leków ściśle wiąże się z liczbą przyjmowanych tabletek [67].

Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Preparaty złożone są polecane zamiast monoterapii, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi, kiedy korzystne jest jednoczesne działanie obu składowych [11]. Obecnie stosuje się skojarzenia leków o dłuższym czasie działania i korzystniejszym profilu metabolicznym. Przy wyborze preparatu złożonego obowiązuje, podobnie jak podczas monoterapii, indywidualizacja leczenia hipotensyjnego [67].

Diuretyki tiazydowe/ tiazydopodobne (leki moczopędne) należą do podstawowych leków w monoterapii lub terapii złożonej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po przebytym udarze, przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca [26]. Wywierają hipotensyjny wpływ poprzez zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i pojemności minutowej serca oraz poprzez spadek oporu obwodowego. Do najważniejszych działań niepożądanych tiazydów należą zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia), zaburzenia lipidowe, pogarszanie tolerancji glukozy, hiperurykemia oraz zaburzenia potencji. Leki moczopędne, nawet w małych dawkach, nasilają działanie innych leków hipotensyjnych, dlatego przynoszą szczególne korzyści jako element leczenia skojarzonego i niemal zawsze powinny być składnikiem kombinacji wielolekowych [89]. **Wśród diuretyków preferowanymi lekami powinny być preparaty tiazydopodobne, takie jak indapamid lub**

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

**chlortalidon, w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych (np. hydrochlorotiazyd), ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny i korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego [9], [11], [25] ([10], [12]), [14] i [96].**

*Indapamid* jest pochodną sulfonamidową zawierająca pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe. Indapamid w dawce 1,5 mg jest dostarczany w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu dzięki systemowi macierzy, w której substancja czynna jest utrzymywana we wnętrzu tabletki w rozproszeniu, co zapewnia powolne uwalnianie indapamidu. Część indapamidu uwalnia się szybko i jest całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki występuje po około 12 godzinach, wielokrotne podawanie dawek zmniejsza różnice w stężeniach występujących w surowicy pomiędzy dwiema dawkami. Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Stan stacjonarny jest osiągnięty po 7 dniach. Wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji. Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów [4], [41].

*Blokery kanału wapniowego* działają hipotensyjnie poprzez hamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń, co prowadzi do rozszerzenia tętniczek i zmniejszenia oporu obwodowego. Do antagonistów kanału wapniowego można zaliczyć leki o różnych właściwościach farmakologicznych: pochodne dihydropirydyny, diltiazem, werapamil. Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, która powoduje, że leki te są szczególnie przydatne w terapii chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej lub węglowodanowej [11], [26], [89]. Zalecane jest stosowanie antagonistów wapnia u chorych ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych, dławicą piersiową, dną moczanową lub zespołem Raynauda i kobiet w ciąży. Do działań niepożądanych po zastosowaniu antagonistów kanału wapniowego zaliczono: ból głowy, zaczerwienienie twarzy, obrzęki wokół kostek oraz zaparcia. Antagoniści wapnia są również ważnymi lekami w terapii skojarzonej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [89]. Bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania takich antagonistów receptora wapniowego, jak werapamil i diltiazem, jest niewydolność serca i blok przedsionkowo-komorowy stopnia II lub III [26]. **Wśród antagonistów kanałów wapniowych preferowane są długodziałające pochodne dihydropirydyny (np. amlodypina)**, które wykazują skuteczność i bezpieczeństwo zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc lub astmą oskrzelową [11], [26]. Należy podkreślić, że w większości badań



klinicznych z zastosowaniem antagonistów kanałów wapniowych podawano pacjentom amlodypinę [97]. **Antagoniści kanałów wapniowych (np. amlodypina) skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze krwi oraz zmniejszają ryzyko chorobowości i umieralności z przyczyn serowo-naczyniowych** [9], [103].

*Amlodypina* jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dawka amlodypiny jest dostępna w postaci o natychmiastowym uwalnianiu. Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane z moczem. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym podawanie amlodypiny raz na dobę zapewnia istotne klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego krwi (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego krwi [4], [42].

Jednoczesne podanie indapamidu i amlodypiny nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podania tych substancji oddzielnie. Dodatkowo indapamid i amlodypina charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po indapamidzie i amlodypinie podawanych oddzielnie to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, opuchnięcie kostek, obrzęk i zmęczenie [4].

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

Znajomość standardów postępowania klinicznego wspomaga proces leczenia farmakologicznego. Standardy oparte są o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych schorzeniach. Należy jednak podkreślić, że brak zaleceń dotyczących poszczególnych sposobów leczenia nie oznacza braku efektywności danego sposobu, a wskazuje jedynie, że jego efektywność mogła nie zostać dotychczas oceniona (np. z powodu innowacyjności terapii). Standardy i rekomendacje są pomocne w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu leczenia i jego rodzaju, zmianie stosowanych leków, zakończeniu

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

farmakoterapii, jak również pomagają w prowadzeniu leczenia w poszczególnych subpopulacjach pacjentów. 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 tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.

Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stan na: maj 2014 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Org: nizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
[7]			2007	Zidentyfikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Ptkardio) wytyczne zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) [25] (wersja z 2007 roku [7] została zaktualizowana w 2013 roku [10]; obie wersje są polskimi tłumaczeniami oryginalnych wytycznych [25]), w terapii nadciśnienia tętniczego zalecają między innymi stosowanie leków hipotensyjnych z następujących grup: beta-adrenolityki, diuretyki tiazydowe i tiazydopochodne (chlortalidon i indapamid), antagonisty kanału wapniowego, inhibitory reniny, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagonisty receptora angiotensyny II (ARB, sartany). <b>Wśród diuretyków chlortalidon i indapamid powinny być preferowane</b> w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych (np. hydrochlorotiazydu). Dodatkowo, wytyczne poruszają kwestię leczenia skojarzonego oraz stosowania hipotensyjnych preparatów złożonych. <b>W odniesieniu do leczenia skojarzonego, jak i preparatów złożonych, wytyczne rekomendują stosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego dwóch różnych leków hipotensyjnych z dwóch różnych grup wymienionych wyżej (połączenia preferowane):</b> diuretyk tiazydowy + inhibitor ACE, diuretyk tiazydowy + ARB, antagonistę kanału wapniowego + inhibitor ACE, antagonistę kanału wapniowego + ARB, <b>antagonista kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy</b> , beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy (przydatne połączenie z pewnymi ograniczeniami).
[8]			2008	
[9]			2012	
[10]	Polska	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (Ptkardio)	2013	Rysunek 4 przedstawiający schemat możliwych połączeń klas leków hipotensyjnych zamieszczono w Aneksie. Zidentyfikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (Ptkardio) wytyczne z 2008 roku [8], zaktualizowane w 2012 roku [9], zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) i Inne Towarzystwa Naukowe ds. Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej, zawierają one zalecenia z zakresu zapobiegania chorobom serca i naczyń, z uwzględnieniem wpływu nadciśnienia tętniczego na ich rozwój.
[11]		Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)	2011	Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) w leczeniu nadciśnienia tętniczego zalecane jest stosowanie terapii hipotensyjnej w oparciu o następujące leki: <b>diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopochodne)</b> , beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne), <b>antagoniści kanału wapniowego (preferowane dihidropirydynowe)</b> , inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonisty receptora angiotensyny II (ARB). Wytyczne dodatkowo poruszają kwestię zastosowania terapii skojarzonej. Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą: ACEI + antagonistę kanału wapniowego, ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopochodny, ARB + diuretyk tiazydowy, ARB + antagonistę kanału wapniowego. W terapii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi zalecane jest połączenie ACEI + beta-



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym
[12]			2013	<p>adrenolityk. Zastosowanie dwóch pozostałych kombinacji: <b>antagonisty kanału wapniowego + diuretyk tiazydowy</b> oraz beta-adrenolityk + antagonistą kanału wapniowego (<b>pochozna dihidropirydyny</b>), są <b>dopuszczalne i skuteczne hipotensyjnie, jednak stosowane są rzadziej, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA</b>. Preferowanymi lekami wśród diuretyków tiazydowych powinny być preparaty tiazydopodobne: indapamid i chlortalidon, ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny i korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego. Wśród antagonistów kanałów wapniowych podkreślona została skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihidropirydyny, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Dodatkowo, wytyczne podkreślają, że zastosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków.</p> <p>Zidentyfikowane na stronie internetowej Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) wytyczne zostały opracowane przez Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) [25] (publikacja [12] jest polskim tłumaczeniem oryginalnych wytycznych [25]), w leczeniu nadciśnienia tętniczego zalecają między innymi stosowanie leków hipotensyjnych z następujących grup: beta-adrenolityki, diuretyki (tiazydowe i tiazydopodobne jak chlortalidon i indapamid), antagoniści kanału wapniowego, inhibitory reniny, inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny II (ARB). Dodatkowo wytyczne poruszają kwestię politerapii oraz stosowania hipotensyjnych preparatów złożonych. W odniesieniu do politerapii, jak i preparatów złożonych, wytyczne mówią o możliwości stosowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego dwóch różnych leków hipotensyjnych z dwóch różnych grup wymienionych wyżej. <b>Do jednej z zalecanych kombinacji należy połączenie diuretyka tiazydowego i antagonisty kanału wapniowego. Wśród diuretyków chlortalidon i indapamid powinny być preferowane w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych (np. hydrochlorotiazyd).</b> Dodatkowo, <b>wytyczne zalecają stosowanie połączeń dwóch leków hipotensyjnych w stałej proporcji dawek w jednej tabletkie</b>, ponieważ zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów, które w nadciśnieniu tętniczym jest niewielkie, a także zwiększa częstość uzyskiwania odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Autorzy wytycznych wspominają, że jedyną niezalecaną kombinacją leków na podstawie wyników badań jest zastosowanie dwóch różnych inhibitorów RAA (ACEI, ARB oraz inhibitor reniny).</p> <p>Rysunek 4 przedstawiający schemat możliwych połączeń klas leków hipotensyjnych zamieszczono w Aneksie.</p>
[26]		Kolegium Lekarzy Rodzinnych w	2012	<p>Zidentyfikowane wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego w populacji osób w podeszłym wieku. <b>Wytyczne rekomendują rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego od następujących leków:</b></p>

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym															
[13]		Polsce	2004	<p><b>diuretyków tiazydowych/ tiazydopodobnych, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (sartanów) i antagonistów kanału wapniowego, beta-blokery</b> zalecane są jedynie w przypadku istnienia indywidualnych wskazań. <b>W leczeniu skojarzonym szczególnie korzystne jest połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) z antagonistą kanału wapniowego oraz diuretyku tiazydopodobnego z antagonistą kanału wapniowego</b> lub z inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI) lub z antagonistą receptora angiotensyny II (sartanem). <b>Wśród antagonistów kanałów wapniowych podkreślona została skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny</b>, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Nie należy kojarzyć inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) z antagonistą receptora angiotensyny II (sartanem) ze względu na ryzyko hipotonii, niewydolności nerek i hiperkalemii oraz beta-blokerów z niedyhydropirydynowymi antagonistami kanału wapniowego ze względu na ryzyko bradykardii, a inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistę receptora angiotensyny II (sartanem) w skojarzeniu z antagonistami aldosteronu mogą zwiększać ryzyko niewydolności nerek lub hiperkalemii.</p>															
[14], [96]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2011	<p>Zidentyfikowane wytyczne są aktualizacją wytycznych NICE z roku 2004 [13]. Rekomendacje zalecają stosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego leków hipotensyjnych u pacjentów poniżej 80. roku życia. Wytyczne zalecają stosowanie leków hipotensyjnych jeżeli jest to możliwe raz dziennie. <b>Wytyczne rekomendują stosowanie leków hipotensyjnych według niżej przedstawionego algorytmu:</b></p> <table border="1"> <tr> <td>Etap</td> <td>Poniżej 55. roku życia</td> <td>Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej niezależnie od wieku</td> </tr> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.</td> </tr> </table> <p>Wytyczne podkreślają, że nie należy łączyć ze sobą kombinacji leków w postaci: ACEI + ARB. Rekomendacje nie zalecają stosowania dodatkowo beta-blokerów w pierwszej linii leczenia nadciśnienia tętniczego. <b>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym na III etapie leczenia w analizowanym wskazaniu. Wśród diuretyków preferowane powinny być chlortalidon lub indapamid.</b></p>	Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej niezależnie od wieku	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)	II	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny		III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny		IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.	
Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej niezależnie od wieku																	
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny (chlortalidon i indapamid)																	
II	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny																		
III	ACEI/ARB + antagonistę kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny																		
IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.																		
[15]			2013	<p>Wytyczne poruszają kwestie dotyczące standardów postępowania między innymi w terapii nadciśnienia</p>															

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym															
[16]		<i>National Institute for Health and Research (NIHR)</i>	-	tętniczego w podstawowej opiece zdrowotnej. Wytyczne zalecają stosowanie leczenia hipotensyjnego w terapii nadciśnienia tętniczego, jednak nie przedstawiają, żadnych dokładniejszych informacji dotyczących schematów leczenia przy zastosowaniu leków hipotensyjnych. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii zastosowania wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.</b>															
[17]		<i>British Hypertension Society (BSH)</i>	-	Na stronie towarzystw zidentyfikowano wytyczne NICE z 2011 roku [14], które zalecają stosowanie leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. <b>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym na III etapie leczenia w analizowanym wskazaniu. Wśród diuretyków preferowane powinny być chlortalidon lub indapamid.</b>															
[18]		<i>Joint British Societies (JBS)</i>	2005	<p>Rekomendacje zalecają w terapii nadciśnienia tętniczego stosowanie następujących leków hipotensyjnych: beta-adrenolityków, <b>diuretyków, antagonistów kanału wapniowego</b>, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagonistów receptora angiotensyny II (ARB). Dodatkowo, <b>wytyczne zalecają stosowanie leków hipotensyjnych według niżej przedstawionego algorytmu:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Poniżej 55. roku życia</th> <th>Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydowym/ tiazydopodobnym na III etapie leczenia w analizowanym wskazaniu.</b></p> <p>Wytyczne rekomendują stosowanie u każdej osoby z nadciśnieniem tętniczym dwóch lub więcej leków hipotensyjnych przy zastosowaniu połowy dawki, w celu osiągnięcia dodatkowego obniżenia ciśnienia krwi przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. <b>Rekomendacje zalecają stosowanie leków hipotensyjnych według algorytmu przedstawionego poniżej opartego na wytycznych JBS</b></p>	Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	II	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)		III	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)		IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.	
Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej																	
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)																	
II	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)																		
III	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)																		
IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.																		
[19]	Szkocja	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i>	2007	<p>[18]:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etap</th> <th>Poniżej 55. roku życia</th> <th>Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej												
Etap	Poniżej 55. roku życia	Powyżej 55. roku życia lub rasy czarnej																	

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym												
				<table border="1"> <tr> <td>I</td> <td>ACEI/ARB</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny</td> <td></td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny</td> <td></td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td colspan="2">                     Dodatkowo:                      - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub                      - alfa-bloker lub                      - beta-bloker.                 </td> </tr> </table> <p><b>Wytyczne rekomendują zastosowanie połączenia antagonisty kanału wapniowego z diuretykiem tiazydopodobnym na III etapie leczenia wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.</b></p>	I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny	II	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny		III	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny		IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.	
I	ACEI/ARB	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk tiazydopodobny														
II	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego lub ACEI/ARB + diuretyk tiazydopodobny															
III	ACEI/ARB + antagonistą kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny															
IV	Dodatkowo: - dodatkowe leczenie przy zastosowaniu diuretyków lub - alfa-bloker lub - beta-bloker.															
[20]		<i>American College of Cardiology Foundation (ACCF)</i>	-	<p>Zidentyfikowane wytyczne odnaleziono na stronie Fundacji Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (ang. <i>American College of Cardiology Foundation, ACCF</i>) zostały opisane i przedstawione w ramach wytycznych Agencji Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ</i>) [21].</p>												
[21]	Stany Zjednoczone	<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	2010	<p>Zidentyfikowane wytyczne zalecają w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowanie leków diuretycznych, jako podstawowej terapii w przypadku pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Leki diuretyczne zalecane są również w przypadku chorób współistniejących, zwłaszcza w przypadku zespołu metabolicznego. U pacjentów nietolerujących diuretyków rekomenduje się stosowanie: inhibitorów konwertazy angiotensyn (ACE), antagonistów receptora angiotensyn II (ARB, sartany), beta-blokerów. Autorzy wytycznych podkreślają, że ARB są również skuteczne, co ACE w obniżaniu nadciśnienia tętniczego, jednak nie są zalecane ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych. Dodatkowo, wytyczne poruszają kwestie zastosowania politerapii lekami hipotensyjnymi, która w przypadku części pacjentów może być niezbędna w celu ustabilizowania nadciśnienia tętniczego. <b>Wytyczne nie poruszają kwestii zastosowania wnioskowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.</b></p>												
[22]		<i>American Society of Hypertension (ASH)</i>	2013	<p><b>Rekomendacje zalecają stosowanie leków hipotensyjnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</b> W przypadku populacji osób białych, u których nie występują choroby współistniejące poza nadciśnieniem tętniczym wytyczne rekomendują stosowanie:</p> <table border="1"> <tr> <td>Rasa biała</td> <td>I Etap</td> <td>II Etap</td> <td>III Etap</td> </tr> <tr> <td>&lt;60 lat</td> <td>ARB lub ACEI</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> <td>Kombinacja antagonisty kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny) +</td> </tr> <tr> <td>&gt;60 lat</td> <td>Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)</td> <td>ARB lub ACEI (lub antagonistą kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny), jeżeli ACEI lub ARB były</td> <td></td> </tr> </table>	Rasa biała	I Etap	II Etap	III Etap	<60 lat	ARB lub ACEI	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	Kombinacja antagonisty kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny) +	>60 lat	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	ARB lub ACEI (lub antagonistą kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny), jeżeli ACEI lub ARB były	
Rasa biała	I Etap	II Etap	III Etap													
<60 lat	ARB lub ACEI	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	Kombinacja antagonisty kanału wapniowego + diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny) +													
>60 lat	Antagonista kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny)	ARB lub ACEI (lub antagonistą kanału wapniowego lub diuretyk (tiazydowy/ tiazydopodobny), jeżeli ACEI lub ARB były														





Zidentyfikowane **wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego krwi leków hipotensyjnych: diuretyków, beta-adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), inhibitorów reniny.** W przypadku niedostatecznej skuteczności monoterapii, która jest użyteczna jedynie u ograniczonej liczby pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, **zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej (politerapii)** [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [21], [22], [57], [23], również **w postaci preparatów złożonych** [11], [25] ([10], [12]), [26]. **Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują wśród preferowanych kombinacji leków w terapii nadciśnienia tętniczego te z zastosowaniem leku z grupy diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i antagonisty kanału wapniowego (Rysunek 4, Aneks)** [11], [25] ([10], [12]), [26], [14] i [96], [18], [19], [22], [57]. Połączenie to jest skuteczne i bezpieczne, jednak jest rzadko stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do przyjmowania leków blokujących układ renina–angiotensyna (ang. *Renin Angiotensin Aldosterone System*; RAA) [26]. **Preferowanymi lekami wśród diuretyków tiazydowych powinny być preparaty tiazydopodobne, takie jak: indapamid lub chlortalidon,** ze względu na korzystniejszy profil metaboliczny i korzyści w zakresie prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego [11], [25] ([10], [12]), [14] i [96]. Natomiast, **wśród antagonistów kanałów wapniowych podkreślona została skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny,** zwłaszcza u osób w podeszłym wieku i u pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym [11], [26]. Warto podkreślić, że **większość badań klinicznych z antagonistami kanałów wapniowych oparta była na amlodypinie** [97]. Dodatkowo wytyczne podkreślają, że **zastosowanie preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych.** Stosowanie preparatów złożonych w mniejszych dawkach zwiększa skuteczność hipotensyjną preparatu złożonego, a jednocześnie mniejsze dawki minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków [11].

Dodatkowo przeszukano zasoby bazy TRIP, ale nie zidentyfikowano w niej wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego wskazania [36]. Przeszukano również strony: kanadyjskiej organizacji wydającej wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Services*; AHS) [27], Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (ang. *International Society of Heart and Lung Transplantation*; ISHLT) [28], Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. *American Heart Association*; AHA) [29], Belgijskiego Centrum Wiedzy ds. Opieki Zdrowotnej (ang. *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre*; KCE) [30], Nowozelandzkiej grupy ekspertów tworzącej wytyczne praktyki klinicznej (ang. *New Zealand Guidelines Group*; NZGG) [31], Witryny Zdrowia (ang. *HealthInsite*; HI) [32], Narodowej Rady Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *National Health and Medical Research Council*; NHMRC) [33], Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ang. *European*

Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

*Respiratory Society; ERS*) [34] oraz sieci międzynarodowych wytycznych (ang. *Guidelines International Network; GIN*) [35], na których nie zidentyfikowano wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego wskazania.

Należy jednak podkreślić, że produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) [4] jest stosunkowo nowym preparatem, został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency; EMA*) w listopadzie 2013 roku [4], [6]. Nie odnaleziono informacji dotyczących statusu rejestracyjnego analizowanego produktu leczniczego na terenie Stanów Zjednoczonych, na stronach Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration; FDA*) [37]. Obecnie na polskim rynku nie jest dostępny żaden preparat złożony z indapamidu i amlodypiny [5]. Ponadto, na rynku leków w Polsce [39], jak i w Europie [38], brak jest dostępnych produktów złożonych składających się z połączenia diuretyka tiazydopochodnego i antagonisty kanału wapniowego.

### **3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA**

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie produktu złożonego: indapamid + amlodypina w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup>).

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

### **4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - produkt złożony: indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup>, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) – wskazanej w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach [4], brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności



finansowania danego preparatu oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych w Polsce (udział danego leku w rynku sprzedaży produktów leczniczych – na podstawie danych refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia). Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

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

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Na tej podstawie wstępnie jako potencjalne komparatory dla produktu złożonego: indapamid + amlodypina wskazanego w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach [4], wybrano wszystkie leki hipotensyjne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu: diuretyki, beta-adrenolityki, antagoniści kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), inhibitory reniny.

W skład produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> wchodzi dwie substancje czynne: indapamid należący do grupy diuretyków tiazydowych/ tiazydopochodnych i amlodypina należąca do grupy antagonistów kanału wapniowego (do grupy dihydropirydyny). W związku z powyższym, **z puli potencjalnych komparatorów dla ocenianego produktu leczniczego wykluczono leki z innych grup niż diuretyki tiazydowe/tiazydopochodne oraz antagoniści kanału wapniowego, ze względu na odmienny mechanizm działania:** beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), inhibitory reniny.

**Za podstawowy komparator** (technologią opcjonalną) **dla produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina) uznano politerapię (terapię skojarzoną) złożoną z indapamidem i amlodypiną podawanych w oddzielnych produktach** w analizowanym wskazaniu. Takie podejście jest zasadne ze względu na wskazanie rejestracyjne dla produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup>, w którym populację docelową stanowią pacjenci z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach [4]. Dodatkowo, **obecnie** (stan na: kwiecień 2014 rok) **na światowym rynku leków**



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

### **brak jest zarejestrowanych złożonych produktów leczniczych stanowiących połączenie diuretyku i antagonisty kanału wapniowego.**

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy przeprowadzić porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [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].

Obecnie (stan na: maj 2014 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 marca 2014 roku [5], znajdują się następujące produkty lecznicze **diuretyków tiazydowych/ tiazydopochodnych:**

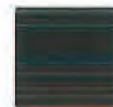
- indapamid (Indapamide KRKA® [41], Apo-Indap®, Diuresin SR®, Indapamide SR®, Indapamidum 123ratio®, Indapen®, Indapen SR®, Indapres®, Indipam SR®, Indix SR®, Ipres long 1,5®, Opamid®, Rawel SR®, Symapamid SR®, Tertensif SR®),
- furosemid (Furosemidum Polpharma® [40], Furosemidum Polfarmex®),
- spironolakton (Verospiron® [47], Spironol®, Finospir®),
- klopamid (Clopamid VP® [78]),
- amiloryd + hydrochlorotiazyd (Tialorid® [79], Tialorid mite®),

oraz **antagonistów kanału wapniowego:**

- amlodypina (Adipine® [42], Agen®, Aldan®, Almeta®, Amlaxopin®, Amlodipine Bluefish®, Amlodipinum 123ratio®, Amlomyl®, Amlonor®, Amlopin®, Amlozek®, Apo-Amlo®, Cardilopin®, Finamlox®, Normodipine®, Tenox®, Vilpin®),
- nitrendypina (Nitrendypina EGIS® [43]),
- diltiazem (Dilzem Retard® [44], Oxycardil®),
- werapamil (Staveran® [45]),
- felodypina (Plendil® [46]),
- lacydypina (Lacipil® [77]).

Dodatkowo, jako potencjalne komparatory uznano wszystkie nierefundowane substancje wchodzące w skład grupy diuretyków tiazydopochodnych:

- chlortalidon,
- ksypamid.



W pierwszej kolejności z **puli potencjalnych komparatorów wykluczono produkty lecznicze wchodzące w skład grupy diuretyków tiazydopochodnych**: chlortalidon i ksypamid, ze względu na brak finansowania wyżej wymienionych leków ze środków publicznych w Polsce [5].

W przypadku leków pochodzących z grupy antagonistów kanału wapniowego lub diuretyków, **wykluczono również substancje**, które:

- mają inną budowę chemiczną niż pochodne dihydropirydyny w przypadku antagonistów kanału wapniowego:
  - diltiazem oraz werapamil: diltiazem oraz werapamil wykazują budowę niedihydropirydynową i silniej oddziałują na kanały wapniowe w naczyniach wieńcowych (kardioselektywność), a także powodują zmniejszenie kurczliwości serca (silne, ujemne działanie inotropowe i chronotropowe w przypadku werapamilu oraz ujemne działanie chronotropowe w przypadku diltiazemu, aż do bradykardii włącznie); z kolei pochodne dihydropirydynowe (np. amlodypina, nitrendypina, felodypina) silniej oddziałują na kanały wapniowe w naczyniach zbudowanych z mięśni gładkich, czyli w naczyniach obwodowych, w minimalnym stopniu wpływają na kurczliwość serca (powodują tylko rozkurcz naczyń obwodowych [42], [44], [45]),
- należą do innej grupy diuretyków niż diuretyki tiazydopochodne:
  - furosemid oraz spironolakton: furosemid należy do grupy diuretyków (leków moczopędnych) pętlowych o bardzo silnym działaniu, działa we wstępującej części pętli Henlego, gdzie hamuje resorpcję zwrotną jonów chlorkowych i wtórne wchłanianie jonów sodowych w tym odcinku nefronu [40]; z kolei spironolakton należy do grupy antagonistów aldosteronu [47], działa pierwotnie przez konkurencje łącznie z receptorami w miejscach wymiany sodu-potasu zależnych od aldosteronu w dystalnej części pętli kanalika nerkowego; analogi tiazydu, w tym indapamid, działają poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki [41],
  - amiloryd + hydrochlorotiazyd: amiloryd należy do grupy antagonistów aldosteronu [79],
- wykazują duże różnice w okresie półtrwania, czasie działania, selektywności względem substancji będących składowymi produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina) [4]:
  - nitrendypina: bloker II generacji, w przeciwieństwie do amlodypiny działa średnio o połowę krócej (okres półtrwania nitrendypiny około 11 godzin); amlodypina ma zmodyfikowaną budowę (III generacja) i okres jej półtrwania wynosi 35-50 godzin, stąd różnice w ilości tabletek/ dawek przyjmowanych na dobę (amlodypina 1x na dobę, nitrendypina może wymagać częstszego dawkowania); ponadto, nitrendypina charakteryzuje się mniejszą selektywnością względem mięśniówki naczyń niż amlodypina [4], [43],

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

- o felodypina: lek o przedłużonym uwalnianiu [46],
- o lacydypina: bloker III generacji podobnie jak amlodypina, jednak substancje te charakteryzuje inny okres półtrwania (lacydypina 13-19 godzin, amlodypina 35-50 godzin), a także inna biodostępność (odpowiednio 10% i 64-80%) [4], [77],
- o klopamid: należy do grupy diuretyków tiazydopochodnych, jak indapamid, ale charakteryzuje się innym czasem półtrwania (klopamid 6 godzin, indapamid 14-24 godziny) [4], [41], [78].

Ponadto, **indapamid i amlodypina podawane w monoterapii zostały wykluczone jako potencjalne komparatory** dla produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina). Założono jednak możliwość dokonania porównania interwencji wnioskowanej z indapamidem i amlodypiną stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego.

#### **4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPparatorów (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)**

**Za odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, wybrano: indapamid i amlodypinę podawane w ramach terapii skojarzonej (politerapii).**

Dodatkowo, założono również możliwość porównania produktu złożonego: indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM®) z indapamidem i amlodypiną stosowanymi w monoterapii w analizowanym wskazaniu. Porównanie takie wydaje się istotne przede wszystkim ze względu na możliwość oceny stopnia wzajemnego oddziaływania substancji składowych analizowanego produktu złożonego mogącego wywołać efekt addycji lub synergizmu w zakresie działania hipotensyjnego. Ponadto, podejście takie dostarcza niezbędnych argumentów dla zakwalifikowania produktu złożonego do grupy limitowej wspólnej z indapamidem lub amlodypiną, albo osobnej. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że **indapamid i amlodypina stosowane w monoterapii nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.**

4.2. Podsumowanie wyboru komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu)

5. Wyniki zdrowotne (oceniane punkty końcowe)

Proponowane komparatory stanowią standard leczenia w świetle opublikowanych, zarówno polskich, jak i światowych, wytycznych praktyki klinicznej. Są to również preparaty stosowane w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych. Należy mieć na uwadze, że zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, jedynym komparatorem dla analizowanego produktu leczniczego powinna być terapia skojarzona (politerapia) oddzielnymi preparatami indapamidu i amlodypiny [90].

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nadciśnienie tętniczego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi względem wartości początkowych,
  - odsetek pacjentów, którzy uzyskali kontrolę ciśnienia tętniczego krwi zdefiniowaną następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg,
  - stosowanie się pacjentów do zaleceń leczenia,
  - odpowiedź na leczenie zdefiniowana następująco: skurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <140 mm Hg i rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi w pozycji leżącej <90 mm Hg i/lub spadek rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >10 mm Hg i/lub spadek skurczowego ciśnienia tętniczego krwi w pozycji leżącej >20 mm Hg,
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
  - działań niepożądanych,
  - nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi i moczu,
  - rezygnacje z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

## 6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

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

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Dodatkowo, uwzględniono rekomendacje dotyczące możliwych połączeń diuretyka tiazydopochodnego i antagonisty kanału wapniowego innych niż indapamid i amlodypina.

Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (stan na: maj 2014 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
<b>Produkt złożony: Indapamid + amlodypina (produkt leczniczy Tertens-AM®) [interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
<b>Indapamid i amlodypina podawane w ramach politerapii [komparator]</b>	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].
<b>Chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina [inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonista kanału wapniowego]</b>	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].	Brak opinii [3].



## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych wybranych światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) oraz komparatorów (politerapia indapamidem i amlodypiną) wskazanych w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej. Dodatkowo, uwzględniono rekomendacje dotyczące możliwych połączeń diuretyka tiazydopochodnego i antagonisty kanału wapniowego innych niż indapamid i amlodypina.

**Tabela 8. Ocenia interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (stan na: maj 2014 rok).**

Agencja	Rodzaj interwencji: substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [48].	-
	<u>Komparator:</u> indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [48].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistę kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [48].	-
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [49].	-
	<u>Komparator:</u> indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [49].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistę kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [49].	-
<b>The National Institute for Health and Clinical</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [50].	-
	<u>Komparator:</u> indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [50].	-

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Agencja	Rodzaj interwencji: substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<b>Excellence (NICE)</b>	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistą kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [50].	-
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [51].	-
	<u>Komparator:</u> indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [51].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistą kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [51].	-
<b>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [52].	-
	<u>Komparator:</u> indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [52].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistą kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [52].	-
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	<b>Pozytywna rekomendacja</b> [102]: poziom refundacji 65%.	2014
	<u>Komparator:</u> indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [53].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistą kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [53].	-
<b>Institut für Qualität und</b>	<u>Analizowana interwencja:</u> produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [54].	-

6.2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji światowych agencji oceny technologii medycznych

7.1. Wnioskowany sposób finansowania ocenianej technologii



Agencja	Rodzaj interwencji: substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
<b>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	<u>Komparator</u> : indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [54].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistą kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [54]	-
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	<u>Analizowana interwencja</u> : produkt złożony indapamid + amlodypina (Tertens-AM®)	Brak rekomendacji [55].	-
	<u>Komparator</u> : indapamid i amlodypina (politerapia)	Brak rekomendacji [55].	-
	<u>Inne produkty złożone: diuretyk tiazydopochodny + antagonistą kanału wapniowego:</u> chlortalidon + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; indapamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina; klopamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/isradypina/ felodypina/ lacydypina; ksypamid + amlodypina/ nifedypina/ nitrendypina/ diltiazem/ werapamil/ isradypina/ felodypina/ lacydypina	Brak rekomendacji [55].	-

Należy zaznaczyć, że produkt złożony indapamid + amlodypina (tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) jest aktualnie obecny zgodnie z wnioskiem refundacyjnym jedynie w Austrii, Holandii i na Łotwie.

## 7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

### 7.1. WNIOSKOWANY SPOSÓB FINANSOWANIA OCENIANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami produkt leczniczy Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina) może być wykorzystywany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach [4]. Ponieważ produkt leczniczy Tertens-AM® zarejestrowany jest tylko we wskazaniu, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku przyjęto, że lek będzie finansowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, o której mowa w art. 11 pkt. 1 Ustawy [91].



Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Aktualnie jedynym dostępnym na rynku preparatem złożonym zawierającym indapamid i amlodypinę jest produkt leczniczy Tertens-AM<sup>®</sup>. Produkt ten w chwili obecnej nie jest refundowany (czerwiec 2014 roku).

Produkty lecznicze zawierające indapamid lub amlodypinę współfinansowane są ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [5].

Produkty lecznicze indapamidu współfinansowane są ze środków publicznych w grupie limitowej 36.0, *Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe*, przy uwzględnieniu kategorii dostępności refundacyjnej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz przy uwzględnieniu 30% odpłatności świadczeniobiorcy do wysokości limitu finansowania.

We wspomnianej grupie limitowej współfinansowane są również złożone preparaty zawierające amiloridum z hydrochlorotiazidem oraz preparat klopamidu [5].

Produkty lecznicze zawierające amlodypinę współfinansowane są ze środków publicznych w ramach grupy limitowej nr 41.0, *Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny* przy uwzględnieniu kategorii dostępności refundacyjnej: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz przy uwzględnieniu poziomu odpłatności świadczeniobiorcy w wysokości 30% limitu finansowania.

We wspomnianej grupie limitowej współfinansowane są również preparaty zawierające felodypinę, lacydypinę oraz nitrendypinę [5].

W opracowaniu rozważono finansowanie produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony indapamid i amlodypiny) ze środków w publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” przy uwzględnieniu następujących wariantów:

- potraktowanie produktu Tertens-AM<sup>®</sup> jako jedynego odpowiednika produktu złożonego indapamid i amlodypiny i utworzenie odrębnej grupy limitowej dla ocenianego produktu,
- potraktowanie produktu Tertens-AM<sup>®</sup> jako kolejnego odpowiednika indapamid i związane z tym włączenie go do istniejącej grupy limitowej 36.0.

7.1. Wnioskowany sposób finansowania ocenianej technologii

7.2. Kalkulacja cen i wysokości limitu finansowania produktu leczniczego Tertens-AM®



W analizie nie uwzględniono możliwości refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy 41.0, w której współfinansowany jest tańszy składnik produktu złożonego – amlodypina. Zgodnie z art. 5. Ustawy [91] w przypadku, gdy lek zawiera więcej niż jedną substancję czynną za podstawę obliczeń (związanych z limitem finansowania, poziomem odpłatności świadczeniobiorcy i tym samym kwalifikacji do odpowiedniej grupy limitowej) przyjmuje się cenę DDD lub liczbę DDD substancji czynnej zawartej w tym leku o najwyższym koszcie DDD (koszt 1 DDD amlodypiny i indapamidu przedstawiono w tabeli poniżej). Powyższe podejście jest zgodne ze stanowiskiem Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawionym w analizie weryfikacyjnej dla produktu Egiramlon® [90].

**Tabela 9. Koszt 1 DDD amlodypiny i indapamid.**

Substancja czynna (grupa limitowa); DDD	Koszt DDD na poziomie urzędowej ceny zbytu* leku wyznaczającego limit w grupie [5]	Średni ważony rynkiem koszt DDD (z urzędowej ceny zbytu*) [5], [95]
<b>amlodypina (41.0); 5 mg</b>	0,1727 PLN	0,2384 PLN
<b>indapamid (36.0); 2,5 mg</b>	0,2939 PLN	0,4261 PLN

\* bez uwzględnienia marży hurtowej i marży detalicznej

Potencjalny dodatkowy efekt związany ze stosowaniem produktu leczniczego Tertens-AM® w miejsce monoterapii indapamidem, zgodnie z art. 15 ust. 2 pkt. 2 oraz ust. 3 pkt. 1 ustawy o refundacji [91], może świadczyć o braku zasadności kwalifikacji ocenianego produktu złożonego jako kolejnego odpowiednika indapamidu.

Mając na uwadze możliwość realizacji obu wymienionych sposobów finansowania wnioskowanej technologii w ramach aspektów kosztowo-refundacyjnych, jak i w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniono dwa możliwe sposoby finansowania.

W ramach podstawowej analizy ekonomicznej oraz w wariantach podstawowym analizy wpływu na budżet uwzględniono wpisanie produktu leczniczego Tertens-AM® do nowej, osobnej grupy limitowej.

## **7.2. KALKULACJA CEN I WYSOKOŚCI LIMITU FINANSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO TERTENS-AM®**

Proponowane przez Podmiot odpowiedzialny, firmę Les Laboratoires Servier, ceny zbytu netto produktu leczniczego Tertens-AM® wynoszą:

- [REDACTED] za opakowanie 1,5 mg + 5 mg, indapamid + amlodypina, 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu,
- [REDACTED] za opakowanie 1,5 mg + 10 mg, indapamid + amlodypina, 30 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

W niniejszym rozdziale przedstawiono koszty stosowania produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> w oparciu o zdefiniowane w poprzednim rozdziale warianty finansowania ocenianego preparatu złożonego ze środków publicznych tj. w ramach nowej, osobnej grupy limitowej oraz w ramach grupy limitowej 36.0.

W przypadku refundacji produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> (indapamid + amlodypina) ze środków publicznych w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, za podstawę obliczeń cen detalicznych i limitów finansowania przyjęto 1 tabletkę danego produktu leczniczego bez względu na jego skład, zgodnie z zasadami kalkulacji DDD dla leków złożonych stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego (DDD dla produktu złożonego stosowanego w nadciśnieniu to zalecana liczba tabletek na dzień [92], [93]; w przypadku ocenianego produktu leczniczego jest to 1 tabletkę na dzień niezależnie od zawartości substancji czynnych [4]).

Z uwagi na brak danych dotyczących przyszłego wykorzystania poszczególnych prezentacji produktu Tertens-AM<sup>®</sup>, w analizie założono, że podstawę limitu w przypadku współfinansowania w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, będzie stanowiła tańsza prezentacja – Tertens-AM<sup>®</sup> 1,5 mg + 5 mg, która zgodnie z prognozami przedstawionymi na etapie Analizy ekonomicznej będzie stanowiła [REDACTED] obrotu ilościowego preparatów Tertens-AM<sup>®</sup> i z wysokim prawdopodobieństwem będzie spełniała kryteria wskazane w art. 15 ust. 4 ustawy o refundacji [91] (kształt rynku określono niezależnie w ramach dwóch wariantów: na podstawie wskazanego przez ekspertów klinicznych odsetka pacjentów poddawanych politerapii amlodypina + indapamid w poszczególnych dawkach oraz na podstawie analizy rynku sprzedaży preparatów amlodypiny w 2013 roku – korelacji sprzedaży tabletek zawierających 5 i 10 mg substancji czynnej).

W przypadku współfinansowania produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> w ramach nowej, osobnej grupy limitowej zakwalifikowano go do odpłatności 30% zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 4 ustawy o refundacji [91], ponieważ wymaga on stosowania powyżej 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy 30% kategorii nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 84 PLN (5%\*1 680 PLN [94]) – brak spełnienia kryterium o którym mowa w art. 14 ust. 1 pkt 2 lit. a ustawy o refundacji [91]. Zgodnie z obliczeniami przedstawionymi poniżej miesięczny (30-dniowy) koszt leczenia produktem Tertens-AM<sup>®</sup> z perspektywy świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu 30% odpłatności wynosi od [REDACTED] do [REDACTED], w zależności od stosowanej prezentacji ocenianego produktu leczniczego.

7.2. Kalkulacja cen i wysokości limitu finansowania produktu leczniczego Tertens-AM®

7.3. Sposób finansowania i koszt stosowania opcjonalnych technologii lekowych

Obliczenia uwzględniające współfinansowanie ocenianej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 36.0 przeprowadzono przy założeniu, że refundacja produktu Tertens-AM® nie będzie miała wpływu na kształt grupy limitowej (brak zmiany wysokości limitu finansowania).

Tabela 10. Ceny poszczególnych prezentacji ocenianego produktu.

Parametr	Tertens-AM® 1,5 mg+5 mg	Tertens-AM® 1,5 mg+10 mg
Cena zbytu netto (PLN)		
Urzędowa cena zbytu (PLN)		
Cena hurtowa brutto (PLN)		

Tabela 11. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Tertens-AM®.

Parametr	Osobna grupa limitowa		Grupa limitowa 36.0	
	Tertens-AM® 1,5 mg+5 mg	Tertens-AM® 1,5 mg+10 mg	Tertens-AM® 1,5 mg+5 mg	Tertens-AM® 1,5 mg+10 mg
Limit hurtowy brutto (PLN)				
Marża detaliczna (PLN)				
Cena detaliczna (PLN)				
Limit finansowania (PLN)				
Kwota refundacji NFZ (PLN)				
Odpłatność pacjenta (PLN)				

Opakowanie każdej prezentacji produktu Tertens-AM® zawiera 30 tabletek.

Na tej podstawie obliczono koszt dziennej dawki produktu Tertens-AM®, który wynosi:

- (obydwie prezentacje) z perspektywy płatnika publicznego w sytuacji współfinansowania w nowej, osobnej grupie limitowej,
- (1,5 mg + 5 mg) oraz (1,5 mg + 10 mg) z perspektywy świadczeniobiorcy w sytuacji współfinansowania w nowej, osobnej grupie limitowej,
- (obydwie prezentacje) z perspektywy płatnika publicznego w sytuacji współfinansowania w grupie limitowej 36.0,
- (1,5 mg + 5 mg) oraz (1,5 mg + 10 mg) z perspektywy świadczeniobiorcy w sytuacji współfinansowania w grupie limitowej 36.0.

### 7.3. SPOSÓB FINANSOWANIA I KOSZT STOSOWANIA OPCJONALNYCH TECHNOLOGII LEKOWYCH

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 4. do grona opcjonalnych technologii lekowych zaliczono stosowanie indapamidu i amlodypiny w ramach terapii skojarzonej (podawanie dwóch osobnych preparatów).

Stosowanie składników terapii skojarzonej stanowiącej komparator dla produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina) jest współfinansowane ze środków publicznych w

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” [5].

Amlodypina współfinansowana jest ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny (30% odpłatność pacjenta do wysokości limitu), natomiast indapamid współfinansowany jest w ramach grupy limitowej 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe (30% odpłatność pacjenta do wysokości limitu) [5].

Na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych [5] oraz komunikatu NFZ w zakresie oceny wykorzystania leków w 2013 r. [95] oszacowano aktualny kształt rynku i koszt stosowania opcjonalnej technologii refundowanej. Przedstawiono koszt dziennej dawki (DD) odpowiadającej dawce produktu złożonego Tertens-AM®.

**Tabela 12. Koszt DDD opcjonalnej technologii lekowej.**

Substancja; zawartość tabletki*	Koszt DD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DD z perspektywy świadczeniobiorcy
<b>Indapamid; 1,5 mg</b>	0,1797 PLN	0,1672 PLN
<b>Amlodypina; 5 mg</b>	0,1749 PLN	0,1746 PLN
<b>Amlodypina; 10 mg</b>	0,3456 PLN	0,2335 PLN
<b>Indapamid + amlodypina; 1,5 mg + 5 mg</b>	<b>0,3546 PLN</b>	<b>0,3418 PLN</b>
<b>Indapamid + amlodypina; 1,5 mg + 10 mg</b>	<b>0,5253 PLN</b>	<b>0,4007 PLN</b>

\* przy oszacowaniach uwzględniono wyłącznie tabletki o takiej samej zawartości substancji czynnej jak w ocenianym produkcie złożonym

Koszt terapii skojarzonej indapamidem w dawce 1,5 mg oraz amlodypiną w dawce 5 mg oraz 10 mg wynosi odpowiednio:

- 0,3546 PLN oraz 0,5253 PLN z perspektywy płatnika publicznego i
- 0,3418 PLN lub 0,4007 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie dziennych kosztów stosowania produktu złożonego Tertens-AM® oraz politerapii składnikami produktu złożonego. Uwzględniono średni ważony koszt politerapii amlodypiną 5 lub 10 mg + indapamid 1,5 mg oraz średni ważony koszt terapii produktem Tertens-AM®. Do obliczenia średniego ważonego kosztu wykorzystano dane dotyczące udziału dawki 5 mg w rynku sprzedaży amlodypiny 5 oraz 10 mg (określony na podstawie wyników badania kwestionariuszowego).

7.3. Sposób finansowania i koszt stosowania opcjonalnych technologii lekowych

7.4. Rynek sprzedaży technologii opcjonalnej



**Tabela 13. Porównanie dziennego kosztu stosowania produktu złożonego i politerapii.**

Kategoria kosztu	Koszt DD z perspektywy płatnika publicznego	Koszt DD z perspektywy świadczeniobiorcy
<b>Amlodiplnum 5 mg lub 10 mg + indapamidum 1,5 mg</b>	██████████	██████████
<b>Tertens-AM 1,5mg+10mg lub 1,5mg+5mg (nowa grupa limitowa)</b>	██████████	██████████
<b>Tertens-AM 1,5mg+10mg lub 1,5mg+5mg (grupa limitowa 36.0)</b>	██████████	██████████

Dzienny koszt terapii produktem Tertens-AM<sup>®</sup> jest niższy od dziennego kosztu politerapii indapamidem i amlodypiną zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i świadczeniobiorcy, bez względu na uwzględniony sposób refundacji produktu Tertens-AM<sup>®</sup> - w ramach nowej, osobnej grupy limitowej lub w ramach grupy limitowej 36.0.

#### **7.4. RYNEK SPRZEDAŻY TECHNOLOGII OPCJONALNEJ**

Na podstawie danych uzyskanych z Komunikatu NFZ [95] ustalono wykorzystanie produktów wybranych jako komparatory dla produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup> tj. amlodypiny i indapamidu – składników politerapii.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Zamawiającego przyjęto brak aktualnej sprzedaży produktu leczniczego Tertens-AM<sup>®</sup>.

Wykorzystanie amlodypiny i indapamidu – składowych politerapii stanowiącej technologię opcjonalną dla Tertens-AM<sup>®</sup>, w Polsce w 2013 roku zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Przedstawiono wykorzystanie tabletek o poszczególnej mocy oraz liczbę refundowanych DDD danej substancji czynnej.

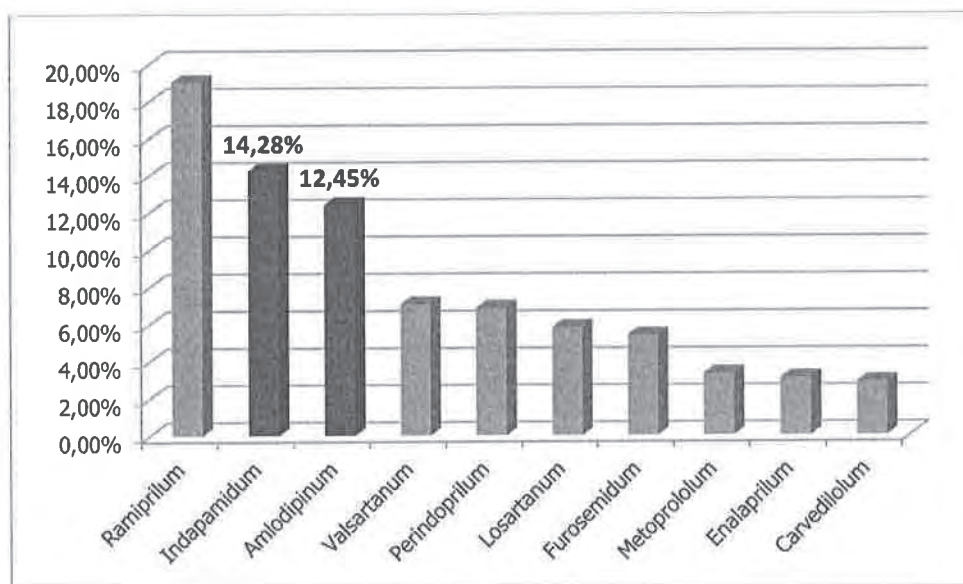
**Tabela 14. Rynek sprzedaży analizowanych produktów w Polsce w 2013 roku [95].**

Substancja czynna	Dawka	Liczba refundowanych tabletek	Liczba refundowanych DDD
<b>Amlodypina w dawce:</b>	<b>5 mg</b>	233 200 758	-
	<b>10 mg</b>	155 020 970	-
	<b>2,5 mg</b>	5 268 880	-
	<b>Suma</b>	<b>393 490 608</b>	<b>545 877 138</b>
	<b>5 mg lub 10 mg</b>	<b>388 221 728</b>	-
<b>Indapamid w dawce:</b>	<b>1,5 mg</b>	<b>444 685 944</b>	-
	<b>2,5 mg</b>	19 459 362	-
	<b>1,25 mg</b>	0	-
	<b>Suma</b>	<b>464 145 306</b>	<b>286 270 928</b>

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem [4], produkt Tertens-AM® będzie przejmował część rynku amlodypiny w dawce 5 mg i 10 mg oraz indapamidu w dawce 1,5 mg.

Indapamid i amlodypina mają bardzo duży udział w rynku sprzedaży leków przeciwnadciśnieniowych w Polsce, są w ścisłej czołówce preparatów stosowanych w tym wskazaniu [95] (por. wykres poniżej); część z tych produktów jest stosowana w ramach politerapii obejmującej podawanie indapamidu i amlodypiny, co sugeruje duży potencjał rozwoju rynku sprzedaży produktu Tertens-AM® a co za tym idzie istotne oszczędności dla budżetu płatnika publicznego i pacjentów.

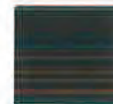


**Wykres 2. Udział substancji czynnych w rynku leków przeciwnadciśnieniowych w Polsce, na podstawie liczby sprzedanych opakowań w 2013 r. [95].**

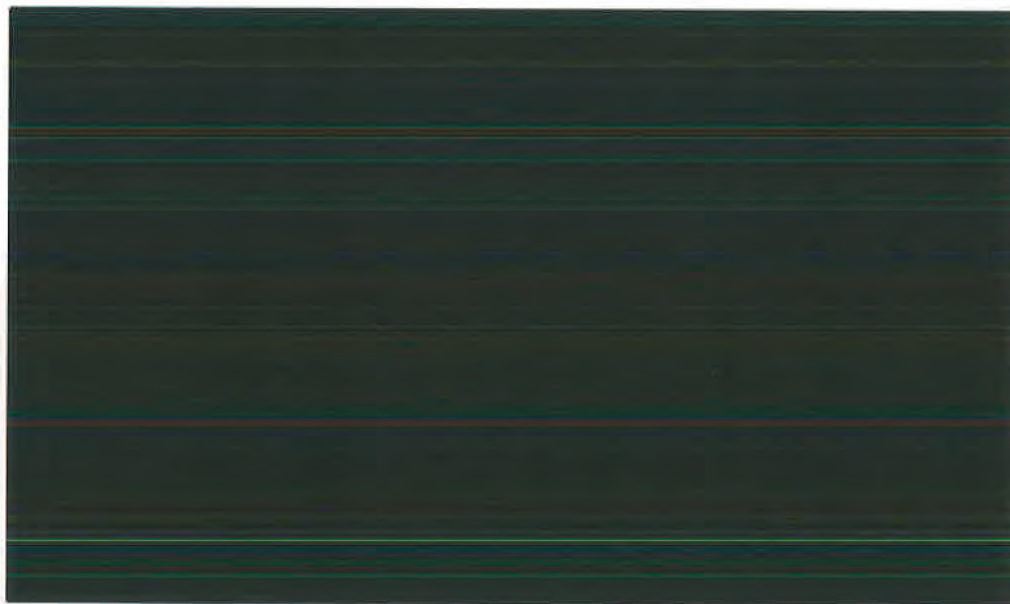
Maksymalna dostępność rynkowa tabletek składników produktu złożonego (amlodypina, indapamid) o zawartości substancji czynnej jak w produkcie złożonym (1,5 mg indapamid oraz 5 mg lub 10 mg amlodypina) – maksymalny, hipotetyczny rynek dla produktu złożonego określony na podstawie liczby refundowanych tabletek indapamidu w dawce 1,5 mg oraz tabletek amlodypiny w dawce 5 lub 10 mg – została określona na poziomie 388 221 728 dziennych dawek (minimalna wartość z liczby refundowanych tabletek składników ocenianego produktu).

Przedstawione informacje świadczą, że maksymalny potencjał rynkowy dla wnioskowanej technologii wynosi obecnie około 13 mln opakowań zawierających 30 tabletek (388 221 728 dni terapii/30 tabletek w opakowaniu).

Należy również zaznaczyć, że pomimo najnowszych wytycznych praktyki klinicznej zalecających stosowanie terapii produktami złożonymi, preparaty te są w Polsce w dalszym ciągu rzadko



stosowane. Średnie wykorzystanie produktów złożonych wśród wszystkich produktów (jednoskładnikowych i złożonych) w krajach Unii Europejskiej (z wyłączeniem Polski) wynosi średnio [REDACTED] (zakres: [REDACTED]). Udział produktów złożonych w Polsce jest znacznie poniżej wskazanej średniej i wynosi [REDACTED] (por. wykres poniżej; dane dostarczone przez Zamawiającego).



**Wykres 3. Udział produktów złożonych wśród wszystkich produktów (jednoskładnikowych i złożonych) w krajach Unii Europejskiej (dane IMS Health dostarczone przez Zamawiającego).**

Jeżeli wszyscy pacjenci stosujący amlodypinę w dawce 5 lub 10 mg na dobę przyjmowali by również indapamid w dawce 1,5 mg na dobę przedstawione informacje świadczyły by o wydatkach z budżetu płatnika publicznego i z portfeli świadczeniobiorców na poziomie odpowiednio 177 mln PLN i 146 mln PLN.

Stosowanie produktu złożonego, przy uwzględnieniu jego finansowania w ramach osobnej grupy limitowej, jest tańsze od stosowania politerapii składnikami o około [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy (obliczenia przeprowadzone przy uwzględnieniu danych przedstawionych w poprzednich rozdziałach).

Przejęcie całego przedstawionego powyżej maksymalnego rynku sprzedaży przez refundowany na ww. zasadach produkt złożony Tertens-AM® wiązałoby się z oszczędnościami dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców na poziomie odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED], przy założeniu takiego samego zużycia dziennych dawek w ramach obydwu schematów terapeutycznych.

Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na następujące fakty: część pacjentów z analizowanego rynku przyjmuje amlodypinę i indapamid w monoterapii lub w terapii skojarzonej, ale z inną substancją



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

---

czynną. Tym samym docelowy rynek sprzedaży dla ocenianego produktu złożonego będzie istotnie niższy od wskazanego powyżej.



## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarządzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf) (stan na: maj 2014).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (stan na: maj 2014).
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tertens-AM® (wersja z czerwca 2014).
- [5] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 roku.
- [6] EMA, European Medicines Agency (stan na: maj 2014 rok).
- [7] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego - 2007 rok. Nadciśnienie tętnicze. 2007; 1-107.
- [8] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące prewencji chorób sercowo-naczyniowych w praktyce klinicznej – wersja skrócona. Kardiologia Polska. 2008; 66(4): 1-48.
- [9] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Kardiologia Polska. 2012; 70(1): 1-100.
- [10] Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Kardiologia Polska. 2013; 71(3): 27-118.
- [11] PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2011 rok. Nadciśnienie tętnicze. 2011; 15(2): 55-82.
- [12] PTNT, Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Nadciśnienie tętnicze. 2013; 17(2): 69-168.
- [13] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Essential Hypertension: managing adult patients in primary care. 2004.
- [14] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Hypertension - The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127. 2011.
- [15] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Quality standard for hypertension. 2013.
- [16] NIHR, National Institute for Health and Research, <http://www.nihr.ac.uk/news/Lists/News/DispForm.aspx?ID=1207> (stan na: maj 2014 rok).
- [17] BSH, British Hypertension Society, <http://www.bhsoc.org/latest-guidelines/> (stan na: maj 2014 rok).
- [18] JBS, Joint British Societies. Heart JBS 2: Joint British Societies' Guidelines On Prevention Of Cardiovascular Disease In Clinical Practice. JBS. 2005; 91(5): 1-60.
- [19] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. 2007.
- [20] ACCF, American College of Cardiology Foundation, <http://www.guideline.gov/browse/by-organization.aspx?orgid=82> (stan na: maj 2014 rok).
- [21] AHQR, Agency for Healthcare Research and Quality. Hypertension diagnosis and treatment. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=39321> (stan na: maj 2014 rok).
- [22] ASH, American Society of Hypertension. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. Official Journal of the American Society of Hypertension. 2013.
- [23] WHO, World Health Organization. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/guidelines/hypertension/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/hypertension/en/) (stan na: maj 2014 rok).
- [24] GAIN, Guidelines & Audit Implementation Network. CREST – Guideline on the management of hypertension – FAQs. 2007.

Tertens-AM<sup>®</sup> (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

- [25] Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2159-219.
- [26] Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. *Gerontologia Polska*. 2012; 20(4): 119–47.
- [27] AHS, Alberta Health Services, <http://www.albertahealthservices.ca/default.asp> (stan na: maj 2014 rok).
- [28] ISHLT, International Society of Heart and Lung Transplantation, <http://www.isHLT.org/publications/guidelines.asp> (stan na: maj 2014 rok).
- [29] AHA, American Heart Association, <http://www.heart.org/HEARTORG/> (stan na: maj 2014 rok).
- [30] KCE, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, <http://kce.fgov.be/> (stan na: maj 2014 rok).
- [31] NZGG, New Zealand Guidelines Group, <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group> (stan na: maj 2014 rok).
- [32] HI, HealthInsite, <http://www.healthinsite.gov.au/> (stan na: maj 2014 rok).
- [33] NHMRC, National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications> (stan na: maj 2014 rok).
- [34] ERS, European Respiratory Society, <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx> (stan na: maj 2014 rok).
- [35] GIN, Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/> (stan na: maj 2014 rok).
- [36] TRIP, <http://www.tripdatabase.com/> (stan na: maj 2014 rok).
- [37] FDA, Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/> (stan na: maj 2014 rok).
- [38] EMA, European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/> (stan na: maj 2014 rok).
- [39] UPRL, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, <http://leki.urpl.gov.pl/> (stan na: maj 2014 rok).
- [40] Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma<sup>®</sup>.
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego Indapamide KRKA<sup>®</sup>.
- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Adipine<sup>®</sup>.
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitrendypina EGIS<sup>®</sup>.
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dilzem retard<sup>®</sup>.
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran<sup>®</sup>.
- [46] Charakterystyka Produktu Leczniczego Plendil<sup>®</sup>.
- [47] Charakterystyka Produktu Leczniczego Verospiron<sup>®</sup>.
- [48] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/> (stan na: maj 2014 rok).
- [49] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://www.cadth.ca/> (stan na: maj 2014 rok).
- [50] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (stan na: maj 2014 rok).
- [51] SMC, Scottish Medicines Consortium, <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (stan na: maj 2014 rok).
- [52] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (stan na: maj 2014 rok).
- [53] HAS, Haute Autorité de Santé, <http://www.has-sante.fr/> (stan na: maj 2014 rok).
- [54] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/> (stan na: maj 2014 rok).
- [55] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/> (stan na: maj 2014 rok).
- [56] Gajewski P, red. *Interna Szczekilka 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna. 2013.
- [57] James PA, Oparil S, Carter BL, i wsp. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure for adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(15): 507-20.
- [58] Skrzypiec-Spring M, Chlebda E, Spring A, i wsp. Nadciśnienie tętnicze – od rozpoznania do leczenia. *Przewodnik Lekarza*. 2005; 4: 28-34.
- [59] Bała B, Cicha M. Nadciśnienie tętnicze. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej*. 2011; 11: 14.



- [60] Kosobudzki M, Bortkiewicz A. Genetyczne uwarunkowania chorób układu krążenia. *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2012; 6(1): 1-13.
- [61] Knieć M, Kujawska-Łuczak M. Wpływ stylu życia na występowanie nadciśnienia tętniczego u dorosłych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych*. 2012; 3(1): 14-23.
- [62] Dobrek Ł, Thor Piotr J. Postępy w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Część 1. Patofizjologia nadciśnienia tętniczego i obecne standardy leczenia. *Farmacja Polska*. 2012; 68(1): 18-23.
- [63] Gaciong Z, Lewandowski J, Siński M, i wsp. Jak rozpoznać wtórne postacie nadciśnienia tętniczego? *Forum Medycyny Rodzinnej*. 2008; 2(5): 341-48.
- [64] Lewandowski J, Siński M. Zasady leczenia nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2007; 8: 16-26.
- [65] Siński M, Lewandowski J. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego. *Przewodnik Lekarza*. 2007; 8: 10-5.
- [66] Lewandowski J. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego oraz badanie chorego na nadciśnienie tętnicze. *Przewodnik Lekarza*. 2010; 3(4): 30-5.
- [67] Wożakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Czarnecka D, i wsp. Miejsce leków złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego – aktualne problemy w Polsce. *Kardiologia Polska*. 2013; 4: 433-8.
- [68] WHO, World Health Organization, A global brief on Hypertension - Silent killer, global public health crisis.
- [69] Widecka K. Jaką rolę odegrały złożone leki hipotensyjne w poprawie skuteczności leczenia nadciśnienia w Polsce? *Nadciśnienie Tętnicze*. 2012; 16(4): 187-93.
- [70] Minister Zdrowia. Narodowy Program Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na rok 2009, POLKARD. Warszawa 2009.
- [71] Zdrojewski T, Rutkowski, Bandosz P. Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce – badanie NATPOL 2011, IV Konferencja „Tytoń albo Zdrowie” im. Prof. F. Venuleta, Warszawa, 09.12.2011.
- [72] Chobanian AV, Barkis GL, Black HR, i wsp. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JCN 7 Report. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 289(19): 2560-71.
- [73] Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2007; 11(5): 377-83.
- [74] Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, i wsp. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and United States. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 289(18): 2363-9.
- [75] Grodzicki T, Gryglewska B, Dubiel J. Nadciśnienie Tętnicze. *Kardiologia u osób w wieku podeszłym*. *Via Medica*. 2003: 5-17.
- [76] Bachórzewska-Gajewska H, Łagoda K, Myszkowska A, i wsp. Analiza przyczyn hospitalizacji i rodzaju leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2009; 13(1): 11-21.
- [77] Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacipil®.
- [78] Charakterystyka Produktu Leczniczego Clopamid VP®.
- [79] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tialorid®.
- [80] Zarzeczna-Baran MA, Zdrojewski T, Pęgiel-Kamrat J, i wsp. Polski projekt 400 miast – strategia i oczekiwania. *Zdrowie Publiczne*. 2004; 114(2): 219-23.
- [81] Wierucki Ł, Zdrojewski T, Mogilnaya I, i wsp. Polski projekt 400 miast – wyniki badań pilotażowych. *Nadciśnienie tętnicze*. 2004; 8(5): 307-17.
- [82] Polakowska M, Piotrowski W, Włodarczyk P, i wsp. Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych — badanie PENT Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2002; 6(3): 157-66.
- [83] Wassel A. Rola farmaceuty w monitorowaniu terapii pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze. Ocena farmakoekonomiczna kosztów leczenia. Poznań 2012.
- [84] WHO, World Health Organization, [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/) (stan na: kwiecień 2014 rok).

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

- [85] JAPI, Journal of Association of Physicians of India. Epidemiology of Hypertension. 2013; Suppl. 61: 12-3.
- [86] Kaplan NM. The prevalence and control of hypertension. 2013, <http://www.uptodate.com/contents/the-prevalence-and-control-of-hypertension> (stan na: kwiecień 2014 rok).
- [87] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–23.
- [88] Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, i wsp. Coronary heart disease statistics. A compendium of health statistics 2012 edition. British Heart Foundation: London.
- [89] Jędrusik P. Ogólne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego i wyboru leków hipotensyjnych. Przewodnik Lekarza. 2010; 3(4): 19-29.
- [90] Analiza Weryfikacyjna AOTM Egiramlon. AOTM-DS.-4350-06/2012.
- [91] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [92] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
- [93] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo, 2011.
- [94] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. Dz.U. 2013 poz. 1074.
- [95] Komunikat DGL Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26.03.2014 r.: Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [96] NICE. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. 2011.
- [97] Tykarski A, Widecka K, Filipiak KJ. Zalecenia ESH/ESC 2013 dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Próba komentarza na temat zmian i różnic w porównaniu z zaleceniami PTNT 2011. Nadciśnienie tętnicze. 2013; 17: 1-45.
- [98] Szczepaniak-Chichef L, Tykarski A. Decyzje terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki badania DETENT. Arteria Hypertension. 2008; 12(6): 408-18.
- [99] Mamcarz A. Prawdziwe odporne nadciśnienie tętnicze. Nowości w kardiologii. 2013.
- [100] Pupek-Musialik D, Musialik K. Leki złożone w terapii nadciśnienia tętniczego – najnowsze standardy terapii Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Forum Zaburzeń Metabolicznych. 2011; 2(3): 159-68.
- [101] Woźnicka L, Posadzy-Mańczyńska A. Rola preparatów złożonych w terapii nadciśnienia tętniczego. Przewodnik Lekarza. 2009; 3: 58-69.
- [102] HAS, Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis. 2014.
- [103] De la Sierra A. Amlodipine in the prevention and treatment of cardiovascular disease. European Cardiology Review. 2007 ; 3(1) : 66-8.



## 9. SPIS TABEL, WYKRESÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja wartości ciśnienia tętniczego według zaleceń <i>European Society of Hypertension</i> i <i>European Society of Cardiology</i> (ESH/ESC), przyjęta w Polsce przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) [25] ([10], [12]), [56]... 14	14
Tabela 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według <i>Joint National Committee</i> (JNC) [72]..... 14	14
Tabela 3. Karta ryzyka sercowo-naczyniowego opracowana przez ESH i ESC [25] (za [56])..... 17	17
Tabela 4. Nadciśnienie tętnicze na podstawie pomiarów ciśnienia przeprowadzanych o różnych porach dnia i w różnych miejscach, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]). ..... 17	17
Tabela 5. Zalecenia dotyczące rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego, opracowane przez ESH i ESC [25] ([10], [12]). 25	25
Tabela 6. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stan na: maj 2014 rok). ..... 32	32
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (stan na: maj 2014 rok). ..... 45	45
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego (stan na: maj 2014 rok). ..... 46	46
Tabela 9. Koszt 1 DDD amlodypiny i indapamid. .... 50	50
Tabela 10. Ceny poszczególnych prezentacji ocenianego produktu. .... 52	52
Tabela 11. Ceny i limity finansowania produktu leczniczego Tertens-AM®..... 52	52
Tabela 12. Koszt DDD opcjonalnej technologii lekowej..... 53	53
Tabela 13. Rynek sprzedaży analizowanych produktów w Polsce w 2013 roku [95]. ..... 54	54
Tabela 14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina)..... 63	63

### Spis wykresów/ rysunków

Wykres 1. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w 2000 roku i jego prognozyka w 2025 roku z podziałem na płeć i różne regiony świata [87]. ..... 24	24
Wykres 2. Udział substancji czynnych w rynku leków przeciwnadciśnieniowych w Polsce, na podstawie liczby sprzedanych DDD w 2013 r. [95]..... 55	55
Wykres 3. Udział produktów złożonych wśród wszystkich produktów (jednoskładnikowych i złożonych) w krajach Unii Europejskiej (dane IMS Health dostarczone przez Zamawiającego)..... 56	56
Rysunek 4. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Linie ciągłe zielone – połączenia preferowane. Linia przerywana zielona – przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami). Linia przerywana czarna – możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia. Linia ciągła czerwona – połączenie niezalecane [25] ([10], [12]), ..... 65	65

Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

## 10. ANEKS

### 10.1. CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W tabeli poniżej zestawiono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla technologii wnioskowanej wskazanej w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Tabela 15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) produkt złożony: indapamid + amlodypina (Tertens-AM®) [4] Interwencja wnioskowana
<b>Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia i leki moczopędne/ kod ATC: C08GA02.
<b>Mechanizm działania</b>	<p><i>Indapamid</i> jest pochodną sulfonamidową zawierająca pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do cięższych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.</p> <p><i>Amlodypina</i> jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapnia) i hamuje przyzbytłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<b>W leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach</b>
<b>Populacja</b>	<b>Dorośli. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tertens-AM® u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych.</b>
<b>Dawkowanie</b>	<p><b>Dawkowanie:</b> Jedna tabletki na dobę, przyjmowana w pojedynczej dawce, najlepiej rano. Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie określić dawkę poszczególnych substancji czynnych. Pacjenci z zaburzeniem z zaburzeniem czynności nerek: W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniem z zaburzeniem czynności wątroby:</b> U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, zalecenia dotyczące dawkowania amlodypiny nie zostały ustalone, z tego powodu należy ostrożnie określić dawkę oraz rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania. Pacjenci w podszłym wieku: Pacjenci w podszłym wieku mogą być leczeni produktem Tertens-AM® w zależności od czynności.</p>

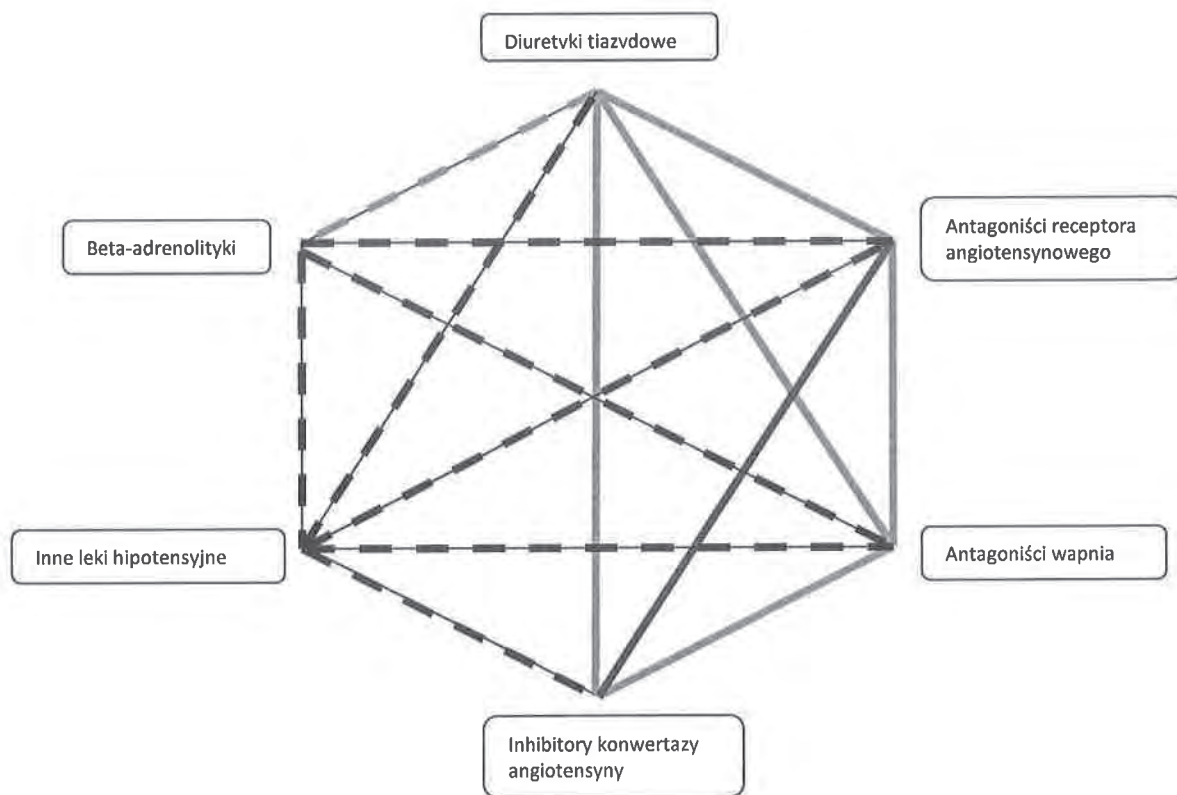
## 10.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Cecha	<p style="text-align: center;"><b>Substancja czynna (nazwa handlowa)</b></p> <p style="text-align: center;"><b>produkt złożony: Indapamid + amlodypina (Tertens-AM®) [4]</b> <b>Interwencja wnioskowana</b></p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	<p><b>Sposób podania:</b> Tabletkę należy połknąć w całości, bez rozgryzania, popijając wodą.</p> <p><b>Doustna/ tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu:</b> 1,5 mg + 5 mg, 1,5 mg + 10 mg.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nadwrażliwość na substancje czynne, którykolwiek sulfonamid, pochodne dihydropirydyny lub na którykolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),</li> <li>- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby,</li> <li>- Hipokaliemia,</li> <li>- Laktacja,</li> <li>- Ciężkie niedociśnienie tętnicze,</li> <li>- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny,</li> <li>- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia),</li> <li>- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.</li> </ul>
Działania niepożądane	<p>Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Tertens-AM® (produkt złożony: Indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej [redacted] (rozdział dotyczący dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa).</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p style="text-align: center;">Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>1,5 mg + 5 mg: 21557 1,5 mg + 10 mg: 21558</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	<p style="text-align: center;">4 listopad 2013 rok</p>



Tertens-AM® (produkt złożony: indapamid + amlodypina, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu) stosowany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

## 10.2. MOŻLIWE POŁĄCZENIA KLAS LEKÓW HIPOTENSYJNYCH



Rysunek 4. Możliwe połączenia klas leków hipotensyjnych. Linie ciągłe zielone – połączenia preferowane. Linia przerywana zielona – przydatne połączenie (z pewnymi ograniczeniami). Linia przerywana czarna – możliwe, ale mniej dokładnie zbadane połączenia. Linia ciągła czerwona – połączenie niezalecane [25] ([10], [12]).