



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie w sprawie oceny efektywności
produktów leczniczych w populacji osób
powyżej 75 roku życia**

Nr: OT.434.25.2016

Data ukończenia: 6 lipca 2016

Wykaz wybranych skrótów

AAO	American Academy of Ophthalmology
ACCF/AHA	American College of Cardiology Foundation/American Heart Association
ACE	enzym konwertujący angiotensynę (angiotensin-converting enzyme)
ACP	<i>American College of Physicians</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality & Robert Wood Johnson Foundation
AOA	American Optometric Association
ASA	kwas acetylosalicylowy (acetylosalicylic acid)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	American Thoracic Society
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDA	<i>Canadian Diabetes Association</i>
CDB	cena detaliczna brutto
CHB	cena hurtowa brutto
ChNS	choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChSN	choroby sercowo-naczyniowe
ChTKD	choroby tętnic kończyn dolnych
ChTO	choroba tętnic obwodowych
ChW	choroba wieńcowa
COS	Canadian Ophthalmological Society
CZN	cena zbytu netto
DALY	<i>disability-adjusted life years</i>
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DVT	zakrzepicę żył głębokich (ang. deep vein thrombosis)
EAU	European Association of Urology
EGS	European Glaucoma Society
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESC/EAS	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HA	Nadciśnienie tętnicze (hypertensio arterialis)

HAS	Haute Autorité de Santé
HDL-C	cholesterol HDL (ang. high density lipoprotein – lipoproteiny o wysokiej gęstości)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IAS	<i>International Atherosclerosis Society</i>
IAS	International Atherosclerosis Society
ICO	International Council of Ophthalmology
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IDSA	Infectious Diseases Society of America
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JPOK	Jaskra pierwotna otwartego kąta
LDL-C	cholesterol LDL (ang. low density lipoprotein – lipoproteiny o niskiej gęstości)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MRSA	gronkowiec złocisty oporny na metycylinę
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPH	insulina izofanowa (<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
NPOA	Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
OAG	jaskra otwartego kąta przesączania (ang. open angle glaucoma)
OOZN	ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. PAD – peripheral artery disease)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PDD	prescribed daily dose
PE	zator tętnicy płucnej (ang. pulmonary embolism)
PFP	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PO	poziom odpłatności
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTK/PGR	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/Polska Grupa Robocza
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
PZP	pozaszpitalne zapalenie płuc

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ciśnienie tętnicze
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLT	selektywna trabekuloplastyka laserowa (ang. selective laser trabeculoplasty)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOS	Sweden Ophthalmological Society
TC	cholesterol całkowity
TG	triglicerydy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VTE	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	5
1. Przedmiot i historia zlecenia	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Charakterystyka populacji docelowej	8
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+	9
2.3. Metodologia opracowania	16
3. Problemy zdrowotne	18
3.1. Cukrzyca	18
3.1.1. Opis choroby	18
3.1.2. Rekomendacje kliniczne	19
3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta	26
3.2. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	28
3.2.1. Opis choroby	28
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	29
3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta	33
3.3. Miażdżyca i dyslipidemie	34
3.3.1. Opis choroby	34
3.3.2. Rekomendacje kliniczne	36
3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta	47
3.4. Niewydolność serca	56
3.4.1. Opis choroby	56
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	56
3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta	60
3.5. Arytmia	63
3.5.1. Opis choroby	63
3.5.2. Rekomendacje kliniczne	64
3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta	68
3.6. Nadciśnienie tętnicze	69
3.6.1. Opis choroby	69
3.6.2. Rekomendacje kliniczne	70
3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta	77
3.7. Zakażenia bakteryjne	94
3.7.1. Opis choroby	94
3.7.2. Rekomendacje kliniczne	99
3.7.3. Dostępność leków dla pacjenta	109
3.8. Zapalenie infekcyjne oka	110
3.8.1. Opis choroby	110

3.8.2.	Rekomendacje kliniczne	112
3.8.3.	Dostępność leków dla pacjenta	114
3.9.	Jaskra	115
3.9.1.	Opis choroby	115
3.9.2.	Rekomendacje kliniczne	116
3.9.3.	Dostępność leków dla pacjenta	123
3.10.	Zaburzenia lękowe i depresje	124
3.10.1.	Opis choroby	124
3.10.2.	Rekomendacje kliniczne	126
3.10.3.	Dostępność leków dla pacjenta	134
3.11.	Choroba Parkinsona	140
3.11.1.	Opis choroby	140
3.11.2.	Rekomendacje kliniczne	140
3.11.3.	Dostępność leków dla pacjenta	144
3.12.	Choroba Alzheimera	147
3.12.1.	Opis choroby	147
3.12.2.	Rekomendacje kliniczne	148
3.12.3.	Dostępność leków dla pacjenta	152
3.13.	Osteoporoza	157
3.13.1.	Opis choroby	157
3.13.2.	Rekomendacje kliniczne	158
3.13.3.	Dostępność leków dla pacjenta	160
3.14.	Choroba zwyrodnieniowa stawów	162
3.14.1.	Opis choroby	162
3.14.2.	Rekomendacje kliniczne	162
3.14.3.	Dostępność leków dla pacjenta	168
3.15.	Ból	172
3.15.1.	Opis choroby	172
3.15.2.	Rekomendacje kliniczne	174
3.15.3.	Dostępność leków dla pacjenta	176
3.16.	Astma i POChP	177
3.16.1.	Opis choroby	177
3.16.2.	Rekomendacje kliniczne	179
3.16.3.	Dostępność leków dla pacjenta	184
4.	Źródła	187
5.	Załączniki	193

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 18.05.2016, znak IK551348 (data wpływu do AOTMiT 24.05.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opracowania AOTMiT, opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 poz. 581, z późn. zm.) w przedmiocie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia pacjenta chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta - w skali od 0 do 1;
- skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.

Listę leków z załącznika, wraz z uwzględnionymi wskazaniem przedstawiono w rozdz. 2.2

Załącznik do zlecenia stanowi lista leków wskazana wg kodów ATC.

2. Problem decyzyjny

2.1. Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową opracowania stanowią obywatele Polski w wieku powyżej 75 lat. Ograniczenie wiekowe zlecenia wynika z treści ustawy z dnia 18 marca 2016 r. *o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw*. Powyższa populacja została również uwzględniona w ustawie z dnia 28 listopada 2003 r. *o świadczeniach rodzinnych* (Dz.U. 2003 Nr 228 poz. 2255). Zgodnie z nią osoby w wieku powyżej 75 lat kwalifikują się do otrzymywania zasiłku pielęgnacyjnego.

Populacja osób starszych cechuje się pewnymi odrębnościami zarówno jeśli chodzi o diagnostykę jak i leczenie specyficznych jednostek chorobowych. Istotnym elementem leczenia jest prawidłowa relacja pomiędzy pacjentem a lekarzem, która warunkuje zrozumienie i akceptację, a co za tym idzie prawidłowe wypełnianie zaleceń leczniczych. Zalecenia muszą być formułowane w sposób możliwie prosty i jasny aby zminimalizować ryzyko pomyłki czyli niewłaściwego zastosowania leku lub zapomnienia czyli zaniechania dalszego leczenia.

Chorzy geriatryczni często mają utrwalone nawyki dotyczące leczenia i stasowania określonych środków co wynika z przyzwyczajenia dającego poczucie bezpieczeństwa. Dogłębne wyjaśnienie bieżącego problemu zdrowotnego oraz możliwości terapii pozwala uniknąć prób wymuszania na lekarzu przepisywania określonych środków lub prób „samoleczenia” przy pomocy już posiadanych leków lub preparatów dostępnych bez recepty. Lekarze wchodzący w skład zespołu geriatrycznego muszą również umieć odróżnić objawy procesu chorobowego od zmian związanych ze starzeniem się organizmu. W wielu przypadkach nie jest to łatwe, np.: spowolnienie reakcji, trudności w zapamiętywaniu czy zaburzenia koncentracji, które są charakterystyczne i postępują wraz ze starzeniem się organizmu mogą również wynikać z niedoczynności tarczycy czy chorób upośledzających ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego (do czego może dochodzić w zaawansowanej miażdżycy tętnic szyjnych).

Istotnym elementem utrudniającym leczenie chorego jest tzw. „wielochorobowość” wymagająca zastosowania wielu leków np. w przypadku migotania przedsionków, infekcji układu oddechowego, choroby wrzodowej żołądka i choroby zwyrodnieniowej stawów. Stwarza to ryzyko niebezpiecznych interakcji np. pomiędzy doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi i niektórymi antybiotykami czy lekami przeciwbólowymi. Należy również pamiętać, że objawy choroby w wieku podeszłym mogą się różnić w zależności od stanu ogólnego chorego czy chorób towarzyszących, a niektóre z nich mogą być wynikiem prowadzonej farmakoterapii. Specyficzną manifestacją zawału serca czy nasilenia POCHP mogą być np. upadki związane ze zmniejszonym zaopatrzeniem w tlen ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przy wprowadzaniu nowych leków należy się liczyć ze zmianami dotyczącymi zarówno farmakodynamiki jak i farmakokinetyki leku. Wielu chorych wymaga zmienionej dawki zarówno ze względu na charakterystyczne dla zaawansowanego wieku zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej i zanik tkanki mięśniowej jak i zaburzeń funkcji wątroby i nerek, a więc możliwego upośledzenia metabolizmu i eliminacji leku.

W populacji chorych geriatrycznych należy się również liczyć z wystąpieniem tzw. efektu domina, czyli postępującej dysfunkcji jednego narządu, która w konsekwencji może prowadzić do upośledzenia czynności kolejnych. Przykładem takiej sytuacji może być chory, u którego w wyniku niewydolności serca dochodzi do pogorszenia funkcji OUN, pogorszenia funkcji nerek, zaburzeń wchłaniania czy zmniejszenia sprawności ruchowej. Obok „efektu domina” występują również mechanizmy prowadzące do tzw.: kaskad czyli ciągów objawów wzajemnie z siebie wynikających i cykli, czyli mechanizmów samonapędzających się błędnych kół chorobowych. Przykładem cyklu może być sytuacja chorego niedożywionego, co powoduje zmniejszenie mobilności, co z kolei prowadzi do depresji i braku motywacji do przygotowywania posiłków. W literaturze dotyczącej opieki nad chorym geriatrycznym opisywane są również tzw. wielkie zespoły geriatryczne, które często występują jednocześnie i są ogromnym wyzwaniem podczas terapii chorego geriatrycznego. Należą do nich takie schorzenia jak nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny i osteoporoza. Powyższe zespoły geriatryczne tworzą sieć przyczynowo-skutkową co oznacza, że wystąpienie jednego z nich zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych. Nigdy jednak nie są one wynikiem jedynie zaawansowanego wieku i choć trudno poddają się leczeniu powinny być przez chorych raportowane i leczone w stopniu umożliwiającym bezpieczne funkcjonowanie.

Podejmując się opieki i leczenia chorego geriatrycznego należy również pamiętać, że osoba w wieku podeszłym nie posiada rezerw, które mogłyby uchronić ją przed nagłym pogorszeniem stanu zdrowia w reakcji na silny

stres. "Zespół słabości" (ang. *frailty syndrome*) charakteryzuje się wystąpieniem takich objawów jak niezamierzona utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, wolne tempo poruszania się i niski poziom aktywności fizycznej, które prowadzą do nasilonych zaburzeń homeostazy i stwarzają ryzyko wystąpienia ciężkiej niesprawności.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

Cechy charakterystyczne populacji docelowej:

- lekceważenie potrzeb zdrowotnych (doprowadza do wystąpienia powikłań) lub nadmierne skupienie na dolegliwościach co skutkuje „wymuszaniem leczenia” i samoleczeniem (polipragmazja);
- konieczność leczenia kilku jednostek chorobowych jednocześnie – wielochorobowość i wielolekowość (interakcje);
- niespecyficzność objawów chorobowych;
- trudności w odróżnieniu zmian chorobowych od zmian będących konsekwencją starzenia się;
- wysokie ryzyko wystąpienia „efektu domina”: dysfunkcja jednego narządu może prowadzić do uszkodzenia kolejnych;
- ryzyko wystąpienia kaskad (ciągi objawów wzajemnie z siebie wynikających) i cykli (mechanizmy samonapędzających się błędnych kół) objawowych;
- zespół słabości (ang. *frailty syndrome*): wyczerpywanie się rezerw w reakcji na stres co może prowadzić do załamania homeostazy i niesprawności;
- konieczność zmiany dawkowania leków (niewydolność nerek, wątroby – zmiany w eliminacji);
- nieprawidłowe przyjmowanie leków, brak zrozumienia zaleceń;
- zaburzenia wchłaniania i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego;
- zmiany w farmakokinetyce leków (niedokrwistość, hipoalbuminemia);
- problemy lokomocyjne, transportowe i logistyczne (utrudniony dojazd/dostęp do lekarza);
- feminizacja i singularyzacja starości;
- nierówny (w skali kraju) dostęp do świadczeń zdrowotnych (niewystarczająca ilość geriatrów);
- „wielkie zespoły geriatryczne” opisywane w literaturze: nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny, osteoporoza.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+

W populacji geriatrycznej często wystąpienie jednej jednostki chorobowej zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju innych schorzeń. Poniżej przedstawiono zestawienie najczęściej występujących chorób oraz ich przyczyn i czynników ryzyka:

- nadciśnienie tętnicze: dyslipidemie, cukrzyca, złe nawyki żywieniowe (spożywanie sodu, tłuszcze nasycone, alkohol), leczenie hormonalne;
- choroba niedokrwienna serca: miażdżyca (hiperlipidemia);
- niewydolność serca: choroba niedokrwienna serca (miażdżyca), choroby obejmujące mięsień serca, zastawki i układ przewodzący;
- udar mózgu: miażdżyca naczyń mózgowych, choroba zakrzepowo-zatorowa;

- choroba zakrzepowo-zatorowa: uszkodzenie śródbłonka naczyniowego, zaburzenia przepływu krwi (żylaki), zaburzenia w składzie krwi (choroby hematologiczne);
- astma: procesy zapalne u osób podatnych, ze zwiększoną reaktywnością dróg oddechowych na bodźce;
- POCHP (przewlekła obturacyjna choroba płuc, obejmuje przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę): nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe cząstki i gazy, które skutkuje postępującym, nie w pełni odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- cukrzyca: zmniejszenie wydzielania insuliny, insulinooporność, zmniejszenie masy mięśniowej;
- depresja, przyczyny endogenne (choroba afektywna), psychologiczne (depresje reaktywne) i somatyczne (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, operacje, urazy);
- otępienie: zmiany zwyrodnieniowe typu alzheimerowskiego, choroby naczyniowe (miażdżyca), choroba Parkinsona;

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

Opracowanie odnosi się do oceny poszczególnych leków tylko w zakresie wybranych, najistotniejszych wskazań do stosowania w populacji osób starszych, tj. nie wszystkie wskazania do stosowania leków wymienionych w załączniku do zlecenia zostały uwzględnione w raporcie. Jest to uzasadnione ze względu na zapisy ustawy, zgodnie z którymi sporządzona zostanie lista leków wydawanych bezpłatnie, bez dopłat pacjenta, niezależnie od wskazań, których dotyczą.

Dobór problemów zdrowotnych omówionych w niniejszym opracowaniu został wykonany na podstawie zarejestrowanych wskazań refundacyjnych produktów leczniczych znajdujących się w załączniku do przedmiotowego zlecenia. Przede wszystkim oceniono jednostki chorobowe charakterystyczne dla populacji osób starych i mające znaczący wpływ na jakość ich życia. W przypadku leków stosowanych z odpłatnością ryczałtową dla pacjenta, zgodnie z poleceniem MZ (pismo nr IK 628612) pomijano te wskazania.

Listę ocenionych substancji wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Lista leków wraz z przypisanymi im kodami ATC i uwzględnionymi wskazaniami

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie	Komentarz
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10A	Insulinum detemirum	Cukrzyca	Typowa dla wieku starszego jest cukrzyca typu II
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10A	Insulinum glargine	Cukrzyca	
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Doustne leki hipoglikemizujące	A10B	Acarbosum	Cukrzyca	
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Doustne leki hipoglikemizujące	A10B	Metforminum	Stan przedcukrzycowy	Z odpłatnością 30% tylko w tym wskazaniu
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01A	Apixabanum	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	-
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01A	Clopidogrelum	Miażdżyca i dyslipidemie	-
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01A	Dabigatranum etexilatum	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	-
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01A	Rivaroxabanum	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	-

Anatomiczn a grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie	Komentarz
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwwzakrzepowe	Leki przeciwwzakrzepowe	B01A	Ticlopidinum	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki adrenolityczne działające ośrodkowo	C02A	Clonidinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki adrenolityczne działające obwodowo	C02C	Doxazosinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki moczopędne	Diuretyki o szybko spłaszczającej się krzywej zależności dawka-efekt (z wyłączeniem tiazydów)	C03B	Clopidamidum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki moczopędne	Diuretyki o szybko spłaszczającej się krzywej zależności dawka-efekt (z wyłączeniem tiazydów)	C03B	Indapamidum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki moczopędne	Leki moczopędne oszczędzające potas	C03D	Spironolactonum	Niewydolność serca	Lek wymieniany przede wszystkim w wytycznych dot. niewydolności serca
Układ sercowo- naczyniowy	Leki moczopędne	Leki moczopędne w połączeniu z lekami oszczędzającymi potas	C03E	Amiloridum + Hydrochlorothiazid um	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki beta- adrenolityczne	Leki beta- adrenolityczne	C07A	Carvedilolum	Niewydolność serca	Lek refundowany w niewydolności serca
Układ sercowo- naczyniowy	Leki beta- adrenolityczne	Leki beta- adrenolityczne	C07A	Sotalolum	Arytmia	-
Układ sercowo- naczyniowy	Antagoniści wapnia	Selektywni antagoniści kanałów wapniowych działających bezpośrednio na mięsień sercowy	C08C	Amlodipinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Antagoniści wapnia	Selektywni antagoniści kanałów wapniowych działających bezpośrednio na mięsień sercowy	C08C	Felodipinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Antagoniści wapnia	Selektywni antagoniści kanałów wapniowych działających bezpośrednio na mięsień sercowy	C08C	Lacidipinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Antagoniści wapnia	Antagoniści wapnia w połączeniach z lekami moczopędnymi	C08G	Indapamidum + Amlodipinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Inhibitory konwertazy angiotensyny w połączeniach	C09B	Ramiprilum + Amlodipinum	Nadciśnienie	-

Anatomiczn a grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie	Komentarz
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II	C09C	Candesartanum cilexetilum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II	C09C	Eprosartanum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II	C09C	Irbesartanum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II	C09C	Losartanum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II	C09C	Telmisartanum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II	C09C	Valsartanum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II w połączeniach	C09D	Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazid um	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II w połączeniach	C09D	Losartanum + Amlodipinum	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II w połączeniach	C09D	Losartanum + Hydrochlorothiazid um	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II w połączeniach	C09D	Telmisartanum + Hydrochlorothiazid um	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki działające na układ renina- angiotensyna	Antagoniści angiotensyny II w połączeniach	C09D	Valsartanum + Hydrochlorothiazid um	Nadciśnienie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Atorvastatinum	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Ciprofibratum	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Ezetim bum	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Fenofibratum	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Lovastatinum	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Rosuvastatin	Miażdżycy i dyslipidemie	-
Układ sercowo- naczyniowy	Leki zmniejszające stężenie lipidów	Leki zmniejszające stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi	C10A	Simvastatinum	Miażdżycy i dyslipidemie	-

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie	Komentarz
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Leki urologiczne	Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego	G04C	Terazosinum	Nadciśnienie	Lek stosowany w nadciśnieniu; w przeroście gruczołu krokowego wydawany na ryczałt
Leki stosowane w zakażeniach	leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego o właściwościach bakteriobójczych	Chinolony	J01M	Ciprofloxacinum	Zakażenia bakteryjne	-
Leki stosowane w zakażeniach	leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego o właściwościach bakteriobójczych	Chinolony	J01M	Norfloxacinum	Zakażenia bakteryjne	Lek zarejestrowany tylko w zakażeniach układu moczowego
Leki stosowane w zakażeniach	leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego o właściwościach bakteriobójczych	Chinolony	J01M	Ofloxacinum	Zakażenia bakteryjne	-
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Diclofenacum	Choroba Zwrodnieniowa Stawów	Podstawowa jednostka chorobowa u chorych w wieku starszym
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Diclofenacum + Lidocainum	Choroba Zwrodnieniowa Stawów	
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Ketoprofenum	Choroba Zwrodnieniowa Stawów	
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Meloxicamum	Choroba Zwrodnieniowa Stawów	
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Nabumetonum	Choroba Zwrodnieniowa Stawów	
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Naproxenum	Choroba Zwrodnieniowa Stawów	
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne	M01A	Nimesulidum	Ból ostry	-
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki stosowane w chorobach układu kostnego	Leki wpływające na mineralizację kości	M05B	Acidum alendronicum	Osteoporoza	-
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki stosowane w chorobach układu kostnego	Leki wpływające na mineralizację kości	M05B	Denosumabum	Osteoporoza	-
Układ mięśniowo-szkieletowy	Leki stosowane w chorobach układu kostnego	Leki wpływające na mineralizację kości	M05B	Risedronatum natricum	Osteoporoza	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwbólowe	Leki przeciwmigrenowe	N02C	Ergotaminum	Ból migrenowy i klastrowy	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwparkinsonowe	Preparaty przeciwocholinergiczne	N04A	Biperidenum	Choroba Parkinsona	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwparkinsonowe	Leki dopaminergiczne	N04B	Amantadinum	Choroba Parkinsona	-

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie	Komentarz
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwparkinsonowe	Leki dopaminergiczne	N04B	Piribedilum	Choroba Parkinsona	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwparkinsonowe	Leki dopaminergiczne	N04B	Ropinirolum	Choroba Parkinsona	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki psycholeptyczne	Leki przeciwpyszotyczne	N05A	Chlorprothixenum	Psychozy*	We wskazaniu psychozy lek wydawany na rycał. Wskazanie na 30% dotyczy innych wskazań niecharakterystycznych dla wieku starszego.
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki psycholeptyczne	Anksjolityki	N05B	Buspironum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Fluoxetinum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Fluoxaminum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Mianserinum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Moclobemidum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Paroxetinum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Sertralinum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Tianeptinum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Trazodonum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciwdepresyjne	N06A	Venlafaxinum	Zaburzenia lękowe i depresje	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciw otępieniu starczemu	N06D	Donepezilum	Choroba Alzheimerera	-
Ośrodkowy układ nerwowy	Psychoanaleptyki	Leki przeciw otępieniu starczemu	N06D	Rivastigminum	Choroba Alzheimerera	-
Układ oddechowy	Leki przeciwastrymatyczne	Leki adrenergiczne podawane drogą wziewną	R03A	Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Astma i POChP	-
Układ oddechowy	Leki przeciwastrymatyczne	Leki adrenergiczne podawane drogą wziewną	R03A	Indacaterolum	Astma i POChP	-

Anatomiczn a grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie	Komentarz
Układ oddechowy	Leki przeciwastmatyczne	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną	R03B	Budesonidum	Astma i POChP	-
Układ oddechowy	Leki przeciwastmatyczne	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną	R03B	Glycopyrronii bromidum	Astma i POChP	-
Układ oddechowy	Leki przeciwastmatyczne	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych podawane drogą wziewną	R03B	Tiotropii bromidum	Astma i POChP	-
Układ oddechowy	Leki przeciwastmatyczne	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego	R03D	Montelukastum	Astma i POChP	-
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Leki stosowane w zakażeniach oczu	S01A	Aciclovirum	Zapalenia infekcyjne oka	W postaci ocznej wskazanie dotyczy opryszczkowego zapalenia rogówki
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Leki stosowane w zakażeniach oczu	S01A	Gentamicinum	Zapalenia infekcyjne oka	-
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice	S01E	Betaxololum	Jaskra	-
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice	S01E	Pilocarpinum	Jaskra	-
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice	S01E	Tafluprostum	Jaskra	-
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Leki stosowane w jaskrze i zwężające źrenice	S01E	Timololum	Jaskra	-

*Chlorotyksen z odpłatnością 30% refundowany jest w innych wskazaniach niż psychozy tj. w premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi oraz w zapobieganiu wymiotom pooperacyjnym co nie jest typową jednostką chorobową populacji 75+

W przypadku problemów zdrowotnych, między którymi występują bezpośrednie i silne powiązania przyczynowo-skutkowe oraz (np.: dyslipidemie i mieżdżycy) zostały one omówione w ramach jednego rozdziału.

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu problemy zdrowotne można podzielić na jednostki chorobowe o charakterze przewlekłym i nieuleczalnym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta oraz jednostki chorobowe, w których farmakoterapia jest stosowana tymczasowo.

Choroby przewlekłe i nieuleczalne: cukrzyca typu I (typu II również, chyba, że przyczyną jest tylko otyłość i uda się zredukować masę oraz kontrolować chorobę dietą), nadciśnienie tętnicze pierwotne (przy wtórnym, np. związanym ze zwężeniem tętnic nerkowych, po zabiegu usuwającym przyczynę leczenie może być zmodyfikowane lub odstawione), zaburzenia lipidowe (raczej wymagają leczenia, rzadko przyczyną jest tylko niewłaściwa dieta), choroba zwyrodnieniowa stawów, osteoporoza, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera, astma, POChP, jaskra, depresja.

Choroby potencjalnie wyleczalne: zakrzepica, zapalenie oka, opryszczkowe zapalenie rogówki, bóle głowy, zakażenia bakteryjne.

W przypadku części jednostek chorobowych nie jest możliwe jednoznaczne przyporządkowanie do jednej kategorii. W zależności od czasu rozpoznania, stopnia nasilenia oraz indywidualnych cech każdego chorego mogą się kwalifikować do jednej bądź drugiej kategorii: depresja lub zaburzenia lękowe, miażdżycy lub dyslipidemie, POChP lub astma. W związku z tym rozdziały te połączono.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

2.3. Metodologia opracowania

Opracowanie sporządzono z podziałem na poszczególne jednostki chorobowe, których wybór wskazano w rozdziale powyżej.

W zakresie **kategorii A** wskazanej w zleceniu, tj. *uwzględnienie znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 75 r.ż.*, starano się (w miarę dostępu odpowiednich danych) odnaleźć informacje na temat obciążenia chorobą w populacji docelowej. W tym celu przeszukano podręczniki medyczne, w szczególności poświęcone populacji geriatrycznej oraz inną literaturę fachową.

W opracowaniu przedstawiono wartość wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY). Parametr ten wyraża łącznie: lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową (ang. *years of life lost*, YLL) oraz lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową (ang. *years lost due to disability*, YLD). Wskaźnik ten pozwala na pomiar obciążenia danej populacji określoną jednostką chorobową. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, którego przyczyną może być przedwczesna śmierć lub inwalidztwo. Wskaźnik ten jest wykorzystywany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) oraz inne instytucje z obszaru zdrowia publicznego do szacowania wpływu danej jednostki chorobowej na zdrowie społeczeństwa.

Jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DALY, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości dotyczą populacji polskiej w wieku powyżej 60 lat.

W opracowaniu przedstawiono również wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (ang. *disability weights*, DW). Parametr ten odzwierciedla dotkliwość danej choroby/stanu zdrowia w skali od 0 (pełne zdrowie) do 1 (odpowiednik śmierci). W uzasadnionych przypadkach (szczególnie w przypadku braku wartości *disability weight* dla danej jednostki chorobowej ogółem) przedstawiono również wartość DW dla powikłań określonej jednostki chorobowej.

Podobnie jak w przypadku DALY, jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DW, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości zostały oszacowane dla populacji ogólnej.

W odniesieniu do **kategorii B** zlecenia, tj. *skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku*, ocena została wykonana na podstawie informacji z rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej.

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz kadrowymi Agencji, nie było możliwe przeprowadzenie pełnego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań. Wyszukiwania zostały ograniczone do najnowszych polskich i/lub międzynarodowych rekomendacji i wytycznych, odnoszących się do zastosowania wskazanych substancji czynnych w danym problemie zdrowotnym, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia populacji geriatrycznej. W pierwszej kolejności skoncentrowano się na opracowaniach, w których przedstawiono siłę rekomendacji oraz jakość dowodów, na podstawie których została wydana. W przypadku gdy nie odnaleziono rekomendacji dotyczących bezpośrednio danej substancji leczniczej, przedstawiono zalecenia dotyczące zastosowania danej grupy leków. W trakcie wyszukiwania starano się odnaleźć opracowania dotyczące wszystkich substancji leczniczych/grup leków objętych przedmiotowym zleceniem.

W opisach rekomendacji szczególną uwagę zwrócono na informacje dotyczące umiejscowienia ocenianej substancji czynnej/grupy leków w stosunku do innych opcji terapeutycznych zalecanych w tym wskazaniu.

W opracowaniu przedstawiono również informacje o wydanych przez Agencję rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących ocenianych substancji w uwzględnionych wskazaniach.

Ponadto, w rozdziałach dotyczących rekomendacji klinicznych zamieszczono dodatkowe informacje z ChPL (o ile takie informacje były podane), dotyczące stosowania analizowanych leków w populacji osób w podeszłym wieku.

Kategorię C zlecenia, tj. *dostępność dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii*, wyznaczono poprzez wskazanie wielkości dopłat pacjentów do wymienionych leków w wybranych jednostkach chorobowych.

W opracowaniu uwzględniono produkty lecznicze, które znalazły się na liście refundacyjnej, obowiązującej od 1 maja 2016 roku i których poziom odpłatności był inny niż bezpłatny oraz ryczałt.

Wartość dopłaty świadczeniobiorcy (WŚD) w przeliczeniu na DDD/PDD obliczono wg poniższego wzoru:

$$\frac{WDS}{\text{ilość DDD}} = \frac{WDS}{\frac{\text{dawka} \times \text{liczba dawek}}{DDD}}$$

przy czym, zawsze gdzie było to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD. W przypadku braku określonej wartości DDD oraz gdy w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) nie znaleziono PDD, za PDD uznano wartość obliczoną na podstawie długości okresu przydatności produktu leczniczego do użycia. W przypadku produktów złożonych, po przeanalizowaniu poszczególnych ChPL, jako PDD przyjęto 1 tabletkę.

Zawsze gdy należało rozstrzygnąć, którą wartość do oszacowania uwzględnić (np. jeżeli PDD było wyrażone zakresem stosowanych dawek), przyjmowano założenie konserwatywne (tj. uwzględniając większe zużycie leku). Założenie to jest na korzyść dla pacjenta, ponieważ większe koszty leczenia z perspektywy pacjenta oznaczają większą potrzebę refundacji leku w analizowanej populacji pacjentów.

W przypadku kropli do oczu stosowanych w leczeniu jaskry, PDD obliczono na podstawie danych z charakterystyk produktów leczniczych, przyjmując za wielkość jednej kropli 0,05ml, zgodnie z informacjami podanymi przez WHO (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S01EA05&showdescription=yes). Przy wyznaczaniu PDD kropli ocznych innych niż stosowane w jaskrze, objętość jednej kropli przyjęto analogicznie jako 0,05 ml. Opierając się na danych dotyczących dawkowania maści do oczu stosowanych w jaskrze, przedstawionych na stronie WHO, przyjęto takie same założenia dla preparatów stosowanych w innych chorobach narządu wzroku.

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubieniem zaznaczono te produkty, które stanowią podstawę limitu w swoich grupach. Należy zwrócić uwagę, że nie zawsze oznacza to, że stanowią podstawę limitu dla wszystkich produktów, zawierających daną substancję czynną, ze względu np. na odmienną drogę podania.

3. Problemy zdrowotne

3.1. Cukrzyca

3.1.1. Opis choroby

Współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- epizod choroby: 0,015 (0,012 – 0,018);
- stopa cukrzycowa: 0,133 (0,130 – 0,136);
- neuropatia cukrzycowa: 0,072 (0,066 – 0,076);
- retinopatia/ślepotą: 0,552 (0,511 – 0,595);
- amputacja: 0,102 (0,086 – 0,151).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla cukrzycy wynosi: 42.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Zgodnie z definicją przyjętą przez WHO, cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Wśród głównych typów cukrzycy wyróżnia się cukrzycę typu 1, typu 2, cukrzycę o znanej etiologii oraz cukrzycę ciążową.

Ze względu na fakt, że w populacji ludzi starszych cukrzyca typu 1 zazwyczaj nie występuje [Young 2009], opracowanie ograniczono do cukrzycy typu 2., która wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinoodporności.

[Źródła: Szczeklik 2012]

Stan przedcukrzycowy to stan zwiększonego ryzyka cukrzycy. Rozpoznaje się na podstawie przynajmniej jednej z poniższych nieprawidłowości:

- nieprawidłowa glikemia na czczo: 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl); jest wskazaniem do wykonania testu doustnego obciążenia glukozy;
- nieprawidłowa tolerancja glukozy – glikemia o wartości 7,8-110 mmol/l (140-199 mg/dl), w 120. min po wykonaniu testu doustnego obciążenia glukozy za pomocą 75g glukozy.

[Źródła: Szczeklik 2012]

Epidemiologia

Z badań chorobowości z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2010-2014 przeprowadzonych na podstawie sprawozdań rozliczeniowych, których jako główną przyczynę interwencji medycznej świadczeniodawcy wskazali kody ICD-10 związane z cukrzycą wynika, że odsetek osób wskazanych jako chore na cukrzycę w latach 2010-2014 wyniósł 4,47% (\pm 0,09%). Odsetek ten w kolejnych latach sukcesywnie wzrastał z 4,39% w 2010 roku do 4,61% w 2014. Chorobowość jest zróżnicowana w poszczególnych województwach.

Chorobowość na cukrzycę typu 2 w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5%. Zapadalność w Polsce szacuje się na około 200/100 000. Zachorowania występują zazwyczaj powyżej 30 roku życia, przy czym zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 roku życia. Umieralność wynosi \sim 15/100 000, a w grupie >75 . r.ż. - $>120/100$ 000. 70% zgonów następuje z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

[Źródła: Szczeklik 2012, Walicka 2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Osoby starsze należą do grupy zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych, związanych ze wszystkimi elementami leczenia tj. dietą, wysiłkiem fizycznym oraz przyjmowanymi preparatami farmakologicznymi. Ponadto znajdują się w grupie z wyższym ryzykiem wystąpienia następujących odległych powikłań: choroba sercowo-naczyniowa, nefropatia, schyłkowa niewydolność nerek, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, retinopatia i ślepotą. Choroba sercowo-naczyniowa jest wymieniana jako główna przyczyna chorobowości i śmiertelności osób z cukrzycą typu 2. Ponadto cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i ma tendencję do współwystępowania z innymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi. Wśród chorych, u których wystąpiła neuropatia cukrzycowa i zaburzenia czucia, upośledzone gojenie ran związane z chorobą naczyń obwodowych 10-krotnie zwiększa ryzyko amputacji kończyn. Powikłania te mają istotną rolę dla pacjentów geriatrycznych. Poprzez, spowodowane chorobą serca, zmniejszenie tolerancji wysiłku wpływa na codzienną aktywność fizyczną pacjentów. Z kolei zniekształcenia stawów i amputacje związane z neuropatią obwodową i chorobą naczyń obwodowych ograniczają ruchomość i stabilność stawów. Dodatkowo pogorszenie ostrości wzroku w wyniku wystąpienia retinopatii cukrzycowej oraz zmniejszenie czucia obwodowego, spowodowane neuropatią, mogą być powodem izolacji osób starszych oraz różnego rodzaju zagrożeń np. wyższego ryzyka upadku. Osłabienie ostrości wzroku na skutek retinopatii cukrzycowej może również przeszkodzić w samokontroli choroby (np. pomiary glikemii, prawidłowe wykonywanie iniekcji insuliny czy kłopoty z odczytywaniem nazw leków). Cukrzyca typu 2. u osób starszych wiąże się również z osłabieniem funkcji poznawczych, co powinno być uwzględnione w planowanym leczeniu. Powikłaniem cukrzycy u osób w podeszłym wieku jest także nietrzymanie moczu, co może mieć wieloczynnikową etiologię. W tej grupie pacjentów ponadto występuje wyższe ryzyko nieketonowej śpiączki hiperosmolalnej, która zazwyczaj jest wynikiem niekontrolowanej hiperglikemii w połączeniu z niewystarczającą podażą płynów.

[Źródła: Pączek 2009].

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Grupa chorych po 65 r.ż. jest niejednorodna ze względu na zaawansowanie cukrzycy i schorzeń współistniejących. Mogą to być zarówno pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą niemający jej późnych powikłań, jak również chorzy z wieloletnią cukrzycą, ze współistniejącymi zmianami narządowymi. Zatem sposób leczenia tej grupy chorych musi uwzględniać specyfikę wieku (choroby współistniejące, zmniejszenie sprawności fizycznej, spadek rezerwy fizjologicznej). Terapia u stabilnych pacjentów w podeszłym wieku z cukrzycą typu 2. powinna, w ramach integralnej części opieki, uwzględniać edukację samokontroli choroby. Celem leczenia cukrzycy jest prewencja dekomensacji metabolicznej i kontrola czynników zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Kontrola glikemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, a także zaprzestanie palenia papierosów są kluczowymi punktami w planie opieki nad ludźmi starszymi z cukrzycą. W długoterminowej terapii należy uwzględnić przewidywaną długość życia pacjenta, istniejące powikłania i współistniejące choroby, w tym zaburzenia neuropsychiatryczne, a także zaangażowanie pacjenta/opiekuna do przestrzegania zaproponowanego leczenia.

Podstawą leczenia stanu przedcukrzycowego są interwencje środowiskowe i behawioralne: ścisła dieta, ćwiczenia fizyczne i rzucenie palenia.

[Źródła: Kostka 2009, Pączek 2009].

3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)*,
- amerykańskie: *American Diabetes Association (ADA)*,
- kanadyjskie: *Canadian Diabetes Association (CDA)*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- szkockie: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
- amerykańskie: *American College of Physicians (ACP)*,
- amerykańskie i europejskie: *American Diabetes Association i European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)*,
- międzynarodowe: *International Diabetes Federation (IDF)*,
- a także strony Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* oraz innych zagranicznych organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-9.06.2016. Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 5 lat i wyłącznie tych wytycznych, w których określano siłę rekomendacji oraz jakość dowodów. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Cukrzyca	
PTD 2016 (Polska)	<p>Rekomendacje dla osób z cukrzycą powyżej 65. roku życia</p> <p>Doustne leki hipoglikemiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> — metformina — należy postępować tak jak w 1 etapie leczenia cukrzycy typu 2, należy także uwzględnić choroby współistniejące, zwiększające ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej; szczególną ostrożność należy zachować u chorych, u których eGFR wynosi $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; — leczenie należy rozpoczynać od małych dawek ze względu na ryzyko hipoglikemii; — nie istnieją specyficzne przeciwwskazania do stosowania tych leków dla osób > 65. roku życia, leki te mogą być szczególnie korzystne w tej grupie wiekowej ze względu na znikome ryzyko hipoglikemii. Nie należy stosować agonisty PPAR (np. fibratu) u osób z nawet niewielką niewydolnością serca. <p>Insulinoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> — nie istnieją specyficzne wskazania lub przeciwwskazania w zakresie insulinoterapii u osób w starszym wieku; — nie należy zwlekać z rozpoczynaniem stosowania insuliny, jeżeli są wskazania; — rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię, należy wybierać te preparaty, które charakteryzują się jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii; — wiek > 65 lat nie jest przeciwwskazaniem do stosowania intensywnej insulinoterapii; — u części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek preparatów krótkodziałających insuliny lub szybko działających analogów przed głównymi posiłkami, bez jednoczesnego stosowania insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej); — w sytuacjach, gdy nieprzewidywalna jest objętość posiłku (np. chorzy z brakiem apetytu, zaawansowanymi zmianami otępiennymi) wskazane może być podawanie szybko działającego analogu insuliny bezpośrednio po spożytym posiłku w dostosowanej do niego dawce.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
CDA, 2013 (Kanada)	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy u osób starszych (powyżej 65 r.ż.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cele dotyczące pożądanego stężenia glukozy we krwi, ciśnienia krwi i stężenia lipidów są takie same jak u osób młodych z cukrzycą [siła rekomendacji D, konsensus]. • U wątłych starszych osób, powinno się unikać objawów hiperglikemii, ale celem jest HbA1c 8,5%, oraz stężenia glukozy (na czczo i przedposiłkowe) 5,0-12,0 mmol/l, w zależności od wagi pacjenta. Zapobieganie hipoglikemii powinno mieć pierwszeństwo przed osiągnięciem celów glikemicznych, ponieważ ryzyko hipoglikemii jest większe w tej populacji pacjentów [siła rekomendacji D, konsensus]. • U starszych osób z zaburzeniami poznawczymi, powinno się stosować strategie zapobiegające hipoglikemii, w tym terapie przeciwhiperglikemiczne i mniej rygorystyczny cel HbA1c [siła rekomendacji D, konsensus]. • Detemir i glargine mogą być stosowane zamiast NPH lub ludzkiej insuliny 30/70 w celu zmniejszenia częstości występowania epizodów hipoglikemii [siła rekomendacji B, poziom 2]. • U starszych ludzi, jeżeli wymagane jest mieszanie insuliny, powinno się stosować wstępnie zmieszane insuliny i peny insulinowe w celu zapobiegania błędom w dawkowaniu [siła rekomendacji, poziom 2]. • Test rysowania zegara może być użyty do przewidywania, które osoby starsze będą miały trudności w nauce wstrzykiwania insuliny [siła rekomendacji D, Poziom 4]. • Brak badań dotyczących skuteczności leczenia starszych pacjentów metforminą, ale doświadczenie kliniczne wskazuje na jej skuteczność. Metformina może zapobiegać nowotworom u osób starszych. • Akarboza może być stosowana w prewencji u starszych osób w stanie przedcukrzycowym, inhibitory alfa-glikozydazy mogą być też stosowane u chorych na cukrzycę, ale ich skuteczność jest umiarkowana i znacząca liczba chorych nie toleruje ich ze względu na działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. <p><u>Siła rekomendacji</u> A: najlepsze dowody były na poziomie 1 B: najlepsze dowody były na poziomie 2 C: najlepsze dowody były na poziomie 3 D: najlepsze dowody były na poziomie 4 lub konsensus</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Poziom 1A Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości badań RCT a) Kompleksowe poszukiwanie dowodów b) Autorzy unikał <i>bias</i> w wyborze artykułów do włączenia c) Autorzy oceniali każdy artykuł d) Sprawozdaje jednoznaczne wnioski, które są potwierdzone przez dane i odpowiednie analizy lub Odpowiednio zaprojektowane RCT o mocy odpowiedniej, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy a) pacjentów przydzielono losowo do grup terapeutycznych b) co najmniej 80% ukończyło <i>follow-up</i> c) podwójne zaślepienie (pacjent i badacz) d) pacjenci byli analizowani w grupach terapeutycznych, do których zostali przypisani e) wielkość próby była wystarczająco duża dla danych punktów końcowych</p> <p>Poziom 2 RCT lub przegląd systematyczny który nie spełnia kryteriów poziomu 1</p> <p>Poziom 4 Inne badania niż na poziomie 1a, 1b (badania nierandomizowane lub kohortowe o bezdyskusyjnych wynikach), 2, 3 (badania nierandomizowane lub kohortowe, przegląd systematyczny lub metaanaliza oparta na tych badaniach)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ADA 2016 i 2015 (USA)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy u osób starszych (powyżej 65 r.ż.)</p> <p>W ustalaniu celów i sposobów leczenia należy wziąć pod uwagę aspekty medyczne, funkcjonalne, psychiczne i socjalne. (E)</p> <p>Powinno się unikać hipoglikemii u osób starszych chorych na cukrzycę poprzez ustalenie docelowych wartości glikemii i interwencje farmakologiczne. (B)</p> <p>Starsi dorośli, którzy nie doświadczają problemów poznawczych i funkcjonalnych oraz mają znaczną oczekiwaną długość życia mogą otrzymać opiekę diabetologiczną o podobnych celach do tych, opracowanych dla młodszych dorosłych. (E)</p> <p>Docelowe wartości glikemii dla niektórych osób starszych mogą być racjonalnie złagodzone, ale objawowa hiperglikemia lub ryzyko ostrych powikłań hiperglikemii powinny być unikaniane u wszystkich pacjentów. (E)</p> <p>Ordynacja i monitorowanie farmakoterapii u starszych osób wymaga szczególnej opieki. Koszty odgrywają ważną rolę, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że starsi pacjenci często przyjmują wiele leków.</p> <p>Metformina jest lekiem pierwszej linii u osób starszych ale może być przeciwwskazana ze względu na niewydolność nerek lub znaczącą niewydolność serca.</p> <p>Inhibitory alfa-glukozydazy mogą być używane w specyficznych sytuacjach ale ogólnie nie są wskazane.</p> <p>Stosowanie insuliny wymaga od pacjentów lub ich opiekunów dobrego wzroku i funkcji motorycznej oraz zdolności poznawczych (ADA 2015).</p> <p>Insuliny bazowe mogą być stosowane u pacjentów w opiece paliatywnej jeśli zachodzi taka potrzeba.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> B - dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych, dowody z dobrze przeprowadzonych badań prospektywnych badań kohortowych lub rejestrów, dowody z dobrze przeprowadzonych metaanaliz badań kohortowych, dowody z dobrze przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych E - Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>
<p>NICE 2015 i 2008 (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 (brak specyficznych rekomendacji co do leczenia farmakologicznego osób starszych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA_{1c} 6,5%) leczenie metforminą, • akarboza może być stosowana u pacjentów u których nie można stosować innych doustnych leków przeciwiglikemicznych, jeśli była wcześniej stosowana zaleca się kontynuację po rozpoczęciu insulinoterapii (NICE 2008) <p>insulinoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ insulinoterapię zaleca się rozpocząć od: <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby, ▪ alternatywnie zaleca się rozważyć wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny – wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę, • tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii, • chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru, ○ zaleca się rozważyć zmianę insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób które: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nie osiągnęły docelowej wartości HbA_{1c} ze względu na znaczącą hipoglikemię, ▪ doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliny NPH bez względu na poziom HbA_{1c}, ▪ nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny, ▪ wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków. <p>Grupa ds. Tworzenia Wytycznych uznaje, że mogą mieć one zastosowanie również u osób starszych ale potrzebna jest elastyczność aby zaspokoić specyficzne potrzeby osób starszych (przyjmowanie wielu leków, choroby współistniejące, status socjalny).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
SIGN, 2010 (akt. 2013) (Szkocja)	<p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 (brak specyficznych rekomendacji co do leczenia farmakologicznego osób starszych)</p> <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustna terapia metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika powinny być kontynuowane w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji A). • Inhibitory alfa-glukozydazy mogą być używane w monoterapii jeśli są tolerowane przez pacjentów. • Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA_{1c} nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji A). • Podawanie insuliny NPH raz dziennie (przed snem) zalecane jest podczas dodania insuliny do terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Analogi insuliny bazowej należy rozważyć jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji A). <p><u>Stopień rekomendacji:</u> A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1+++ do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1+**, do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej oraz charakteryzujące się spójnością wyników * wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badań RCT z bardzo niskim ryzykiem <i>bias</i> ** dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub badania RCT z niskim ryzykiem <i>bias</i></p>															
ACP 2012 – terapie doustne (USA)	<p>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy u osób starszych (powyżej 65 r.ż.)</p> <p>ACP zaleca stosowanie monoterapii z metforminą jako początkowej terapii farmakologicznej (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>ACP zaleca stosowanie drugiego leku z metforminą u pacjentów, u których hiperglikemia utrzymuje się po wprowadzeniu zmian w stylu życia (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości).</p> <p>Brak możliwości stwierdzenia jednoznacznych różnic między poszczególnymi populacjami pacjentów, w tym między pacjentami powyżej 65 roku życia, ze względu na brak wystarczającej siły dowodów.</p> <table border="1" data-bbox="403 1021 1393 1227"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 1021 563 1115">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="563 1021 1090 1115">Korzyści jasno przeważają nad ryzykiem i wpływem stanu chorobowego lub ryzyko i wpływ stanu chorobowego jasno przeważają nad korzyściami</th> <th data-bbox="1090 1021 1393 1115">Korzyści delikatnie zrównoważone przez ryzyko i wpływ stanu chorobowego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1115 563 1144">Wysoka</td> <td data-bbox="563 1115 1090 1144">Silna</td> <td data-bbox="1090 1115 1393 1144">Słaba</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1144 563 1173">Umiarkowana</td> <td data-bbox="563 1144 1090 1173">Silna</td> <td data-bbox="1090 1144 1393 1173">Słaba</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1173 563 1202">Niska</td> <td data-bbox="563 1173 1090 1202">Silna</td> <td data-bbox="1090 1173 1393 1202">Słaba</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="403 1202 1393 1227">Niewystarczające dowody aby zidentyfikować korzyści i ryzyko</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Korzyści jasno przeważają nad ryzykiem i wpływem stanu chorobowego lub ryzyko i wpływ stanu chorobowego jasno przeważają nad korzyściami	Korzyści delikatnie zrównoważone przez ryzyko i wpływ stanu chorobowego	Wysoka	Silna	Słaba	Umiarkowana	Silna	Słaba	Niska	Silna	Słaba	Niewystarczające dowody aby zidentyfikować korzyści i ryzyko		
Jakość dowodów	Korzyści jasno przeważają nad ryzykiem i wpływem stanu chorobowego lub ryzyko i wpływ stanu chorobowego jasno przeważają nad korzyściami	Korzyści delikatnie zrównoważone przez ryzyko i wpływ stanu chorobowego														
Wysoka	Silna	Słaba														
Umiarkowana	Silna	Słaba														
Niska	Silna	Słaba														
Niewystarczające dowody aby zidentyfikować korzyści i ryzyko																
Stan przedcukrzycowy																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ADA 2016 (USA)	<p>U pacjentów z stanem przedcukrzycowym jest zalecane wdrożenie programu prewencyjnego, w skład którego powinna wchodzić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intensywne diety – zalecana jest utrata ~7% masy ciała; • ćwiczenia fizyczne o umiarkowanej intensywności – minimum 150 min/tyg. <p>[poziom dowodów A]</p> <p>W celu długoterminowego utrzymania uzyskanego efektu profilaktycznego pacjenci powinni mieć możliwość stałego udziału w programie prewencyjnym [poziom dowodów B].</p> <p>Aby program prewencyjny był kosztowo-efektywny powinien być finansowany przez podmioty zewnętrzne (ang. <i>third-party payers</i>) [poziom dowodów B].</p> <p>W ramach działań prewencyjnych można rozważyć zastosowanie metforminy u :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjentów z poziomem BMI > 35 kg/m²; • pacjentów w wieku < 60 lat; • kobiet z występującą wcześniej cukrzycą ciążową; <p>[poziom dowodów A]</p> <p>Badanie diagnostyczne w celu monitorowania rozwoju cukrzycy powinno być wykonywane co najmniej raz do roku [poziom dowodów E].</p> <p>Zalecane jest prowadzenie skriningu i leczenie modyfikowalnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [poziom dowodów B].</p> <p>U pacjentów z stanem przedcukrzycowym powinny uczestniczyć w programach edukacyjnych dzięki którym będą mogli wypracować zachowania pomagające w zapobieganiu i opóźnianiu rozwoju cukrzycy [poziom dowodów B].</p> <p>Nowoczesne rozwiązania techniczne takie jak: internetowe aplikacje społecznościowe, zdalna nauka, materiały na DVD i aplikacje mobilne, mogą być skutecznym elementem pomagającym w zapobieganiu i opóźnianiu rozwoju cukrzycy [poziom dowodów B].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> A – dowody z dobrze przeprowadzonych badań RCT B - dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych, dowody z dobrze przeprowadzonych badań prospektywnych badań kohortowych lub rejestrów, dowody z dobrze przeprowadzonych metaanaliz badań kohortowych, dowody z dobrze przeprowadzonych badań kliniczno-kontrolnych E - Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne</p>

Podsumowanie rekomendacji

Cukrzyca

Z wytycznych wynika, że leczenie cukrzycy u osób starszych nie różni się znacząco od leczenia młodszych dorosłych, należy jednak zwrócić uwagę na specyficzne problemy osób starszych, takie jak przyjmowanie wielu leków, inne schorzenia, które mogą być przeciwwskazaniem do przyjmowania metforminy oraz problemy funkcjonalne i poznawcze.

Insuliny bazowe są wymienione jako opcja terapeutyczna w większości rekomendacji (SIGN 2010 - stopień rekomendacji A). Należy jednak zwrócić uwagę, że w odniesieniu do **stosowania ocenianych insulin długodziałających (detemir oraz glargine) u osób starszych rekomendacje nie są jednoznaczne**. PTD 2016 zaznacza, że u części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek preparatów krótkodziałających insuliny lub szybko działających analogów, bez jednoczesnego stosowania insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej). Z kolei w rekomendacji NICE 2015 wskazuje się na zasadność terapii długodziałającymi analogami insuliny (detemir, glargine), ze względu na potencjalne ograniczenie możliwości samodzielnego i bezpiecznego wykonywania wstrzyknięć przez osoby starsze.

Leczenie **akarbozą** w wytycznych nie jest rekomendowane jako podstawa leczenia cukrzycy. Rekomendacja ADA wskazuje, że Inhibitory alfa-glukozydazy mogą być używane w specyficznych sytuacjach ale ogólnie nie są wskazane. NICE wskazuje, że można je rozważyć w terapii osób, u których niemożliwe jest zastosowanie innych środków obniżających poziom glukozy, przy czym rekomendacja ta nie wyszczególnia zaleceń dla osób starszych.

Stan przedcukrzycowy

Metformina jest wskazana w leczeniu stanu przedcukrzycowego jedynie u osób w wieku < 60 lat, w związku z czym jej stosowanie nie jest rekomendowane w populacji docelowej opracowania.

Odnaleziono również informacje z przeglądu Kirkman 2012, gdzie stwierdzono, że w wielu badaniach klinicznych u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (zwłaszcza z upośledzoną tolerancją glukozy), rozwój choroby może zostać powstrzymany przez zmianę stylu życia i leki. W największym

opublikowanym dotychczas badaniu dot. prewencji rozwoju cukrzycy, gdzie ok 20% populacji badanej było powyżej 60 r.ż., w tej grupie wiekowej uzyskano większą skuteczność farmakoterpii niż u osób młodych, lecz jednocześnie stosowanie **metforminy** było u nich korzystne.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Akarboza** – brak rekomendacji;
- **Insulina detemir** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2013 r. dla produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH;
- **Insulina glargine** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2014 r. dla produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) we wskazaniach: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną, cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO). Jednocześnie została wydana rekomendacja negatywna dla powyższej technologii we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu II;
- **Metformina** – brak rekomendacji.

Źródła: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/REK/RP_92_2013_Levemir.pdf,

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf,

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Akarboza** poprawia wrażliwość na insulinę u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy oraz u pacjentów w podeszłym wieku chorych na cukrzycę;
- **Insulina detemir** – u osób w podeszłym wieku kontrolowanie poziomu glukozy powinno być częstsze, a dawka insuliny dostosowana do indywidualnych potrzeb.
- **Insulina glargine** – u osób w podeszłym wieku zmiany w funkcjonowaniu nerek mogą prowadzić do stałego spadku w zapotrzebowaniu na insulinę. W tej grupie osób trzeba zwrócić szczególną uwagę na ryzyko hipoglikemii, ze względu na możliwość zmian w poziomie i sposobie odczuwania jej objawów.
- **Metformina** - Z uwagi na możliwość wystąpienia zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, dawkę metforminy należy dostosować na podstawie parametrów czynności nerek. Podczas leczenia konieczna jest regularna ocena ich czynności. Przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w czasie leczenia należy oznaczać klirens kreatyniny.

3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 3. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Insulinum detemirum									
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	208,92	219,37	178,86	30%	236,08	110,88	40 U	2,96
Insulinum glargine									
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	320,76	336,80	357,72	30%	357,72	107,32	40 U	1,43
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	172,80	181,44	178,86	30%	198,15	72,95	40 U	1,95
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	172,80	181,44	178,86	30%	198,15	72,95	40 U	1,95
Acarbosum									
Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	5,19	5,45	7,15	30%	7,55	2,55	0,3 g	0,51
Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	10,15	10,66	14,29	30%	14,29	4,29	0,3 g	0,43
Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	13,28	13,94	14,29	30%	17,57	7,57	0,3 g	0,76
Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	10,26	10,77	7,15	30%	12,87	7,87	0,3 g	1,57
Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	32,94	34,59	21,44	30%	39,29	24,28	0,3 g	1,62
Metforminum*									
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	3,40	3,57	3,76	30%	4,75	2,12	2 g	0,28
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	5,71	6,00	7,51	30%	8,27	3,01	2 g	0,20

*Metformina jest refundowana z poziomem odpłatności 30% we wskazaniu „nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy)”. We wskazaniu cukrzyca preparaty metforminum finansowane są z poziomem odpłatności ryczałt.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Insulinum detemirum 2,96 zł
- Insulinum glargine: 1,43 zł - 1,95 zł
- Acarbosum: 0,43 zł - 1,62 zł
- Metforminum: 0,20 zł - 0,28 zł.

3.2. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

3.2.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) dla najbardziej zbliżonego stanu klinicznego:

- ostry zawał serca; 0,439 (0,405 – 0,477).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla wszystkich chorób sercowo-naczyniowych wynosi: 734.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Mianem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ang. *venous thromboembolism*, VTE) określa się zakrzepicę żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*, DVT) oraz wnikającą ją zator tętnicy płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE). Choroba ta polega na formowaniu się wewnątrz żył głębokich skrzeplin (zakrzepów) uniemożliwiających lub utrudniających prawidłowy przepływ krwi. Najczęściej występuje w żyłach głębokich kończyn dolnych, ale dotyczy również miednicy i kończyn górnych. Zaleganie zakrzepów w żyłach powoduje z czasem degenerację ściany żylną i destrukcję zastawek żylnych. Świeże skrzepliny mogą ulec oderwaniu i przemieszczeniu się do naczyń płucnych, powodując zator płucny. Najczęściej występującymi objawami zatoru płucnego są duszność i ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym. Dodatkowo mogą im towarzyszyć ból zamostkowy, krwioplucie, kaszel, gorączka, sinica, zasłabnięcie oraz objawy sugerujące zakrzepicę żylną.

[Źródło: White 2003]

Epidemiologia

VTE występuje przede wszystkim u osób w podeszłym wieku. Zapadalność na VTE rośnie wykładniczo z wiekiem i wynosi ok. 450–600 przypadków na 100 000 osobolat wśród osób powyżej 80. roku życia (przy ogólnej zapadalności wynoszącej 70–113 przypadków na 100 000 osobolat).

[Źródło: White 2003]

Rokowanie i skutki następstw choroby

VTE wiąże się z ryzykiem przedwczesnego zgonu. Wyniki badania kohortowego Heit 1999 wskazują na 7-dniowe, 30-dniowe i 1-letnie przeżycie pacjentów, u których zdiagnozowano VTE, wynoszące odpowiednio 74,8%, 72,0% i 63,6%. Ryzyko zgonu jest ok. 2-krotnie wyższe w przypadku wystąpienia PE niż przy samej DVT. Istotnym czynnikiem prognostycznym jest wiek powyżej 70. roku życia (HR zgonu: 1,6, 95% CI: 1,1–2,3).

[Źródło: Goldhaber 1999, Heit 1999].

Do głównych powikłań VTE należą zastój żylny i owrzodzenie żylakowate (przy czym ryzyko wzrasta z wiekiem), a w przypadku wystąpienia PE – upośledzenie czynności serca i płuc. [Heit 1999, Medycyna Praktyczna 2012]

Po wyleczeniu pierwszego epizodu, nawrót choroby występuje u ok. 30% pacjentów w ciągu 10 lat, przy czym większość nawrotów ma miejsce w ciągu 6–12 miesięcy.

Ryzyko nawrotu VTE w przypadku niepodjęcia terapii po pierwszym epizodzie samoistnej DVT wynosi 18% w ciągu dwóch lat, 25% w ciągu 5 lat oraz 30% w ciągu 8 lat.

[Źródło: Heit 1999, mp.pl (<http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.33.1>, dostęp 16.06.2016 r.)]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Osoby z DVT/PE wymagają długotrwałego leczenia lekiem przeciwkrzepliwym, aby zapobiegać powiększeniu się zakrzepu, nawrotom zakrzepicy lub wystąpieniu zatorowości płucnej. Skuteczna terapia przeciwkrzepliwą powoduje wzrost szansy na rozpuszczenie zakrzepu i zmniejszenie ryzyka powikłań, w tym nawrotu DVT o 90% w pierwszych 3 miesiącach.

Do głównych celów leczenia ostrej DVT zalicza się ograniczenie narastania skrzepliny i redukcję ryzyka zatoru tętnicy płucnej (potencjalnie śmiertelnego). W leczeniu wykorzystuje się głównie leki przeciwkrzepliwe. Leczenie wstępne należy kontynuować stosując wtórną profilaktykę przeciwzakrzepową (zapobieganie nawrotom DVT).

[Źródło: mp.pl (<http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.33.1>), Szczeklik 2015, Windyga 2010]

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pod kątem stosowania następujących substancji czynnych:

- heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych:
 - apiksaban,
 - eteksylan dabigatranu,
 - rywaroksaban.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Medline (via Pubmed);
- National Guideline Clearinghouse;
- NICE;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14–15.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
-----------------------------------	---------------------------

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Medycyna Praktyczna 2012 (Polska)</p>	<p><u>Profilaktyka u pacjentów poddawanych planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego</u></p> <p>W pierwszej kolejności (zalecenie słabe, niska jakość dowodów), niezależnie od stosowania ucisku pneumatycznego kończyn dolnych, zaleca się stosowanie przez 10–14 dni inhibitora czynnika Xa (apiksabanu lub rywaroksabanu) lub dabigatranu (zalecenie silne, średnia jakość dowodów). Inne opcje stanowią heparyna (drobnocząsteczkowa lub niefrakcjonowana), fondaparynuks oraz antagoniści witaminy K (zalecenie silne, średnia jakość dowodów).</p> <p><u>Profilaktyka u pacjentów ze świeżym niedokrwinnym udarem mózgu</u></p> <p>Zaleca się stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej) lub ucisku pneumatycznego kończyn dolnych (zalecenie słabe, średnia jakość dowodów).</p> <p><u>Profilaktyka u pacjentów ze świeżym krwotocznym udarem mózgu</u></p> <p>Zaleca się stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej) lub ucisku pneumatycznego kończyn dolnych (zalecenie słabe, niska jakość dowodów).</p> <p><u>Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)</u></p> <p>Chorzy z VTE wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub PE.</p> <p>W terapii DVT zaleca się stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej), fondaparynuksu (zalecenie silne, wysoka jakość dowodów) lub rywaroksabanu (zalecenie silne, średnia jakość dowodów).</p> <p>W leczeniu PE zalecane jest stosowanie heparyny lub fondaparynuksu (zalecenie silne, wysoka jakość dowodów).</p> <p><u>Definicje jakości dowodów:</u></p> <p>wysoka – dowody z RCT bez ograniczeń lub badań obserwacyjnych wskazujących na bardzo duży efekt interwencji; średnia – dowody z RCT z ograniczeniami lub badań obserwacyjnych wskazujących na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki; niska – dane z badań obserwacyjnych bez dodatkowych zalet lub z RCT ze znacznymi ograniczeniami.</p> <p><u>Definicje siły zaleceń:</u></p> <p>silne – członkowie Grupy Roboczej są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania; słabe – członkowie Grupy Roboczej nie są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania.</p>
<p>CHEST 2016 (USA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą terapii przeciwzakrzepowej w VTE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z proksymalną DVT lub PE zalecana jest długoterminowa (3-miesiące) terapia przeciwkrzepliwa (1B). • W długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej wytyczne wskazują na wyższość stosowania debigratranu (2B), rywaroksybanu (2B) apiksabanu (2B) lub edoksabanu (2B) nad stosowaniem antagonistów witaminy K oraz wyższość stosowania antagonistów witaminy K nad stosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (2C). • W przypadku współistnienia choroby nowotworowej wskazana jest wyższość stosowania heparyny drobnocząsteczkowej nad antagonistami witaminy K (2B), debigratranem (2C), rywaroksybanem (2C) apiksabanem (2C) lub edoksabanem (2C). <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna 2 – słaba</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>A – wysoka B – średnia C – niska</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>International Consensus Statement* 2013 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Profilaktyka u pacjentów poddawanych planowanej operacji stawu biodrowego</u></p> <p>Zalecane opcje: heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynuks, antagoniści witaminy K, rywaroksaban, apiksaban, dabigatran, desirudyna (wysoka jakość dowodów). Heparyna powinna być stosowana łącznie z uciskiem pneumatycznym kończyny.</p> <p><u>Profilaktyka u pacjentów poddawanych planowanej operacji stawu kolanowego</u></p> <p>Zalecane opcje: heparyna drobnocząsteczkowa, warfaryna, rywaroksaban, apiksaban, dabigatran, desirudyna (wysoka jakość dowodów). Alternatywną opcję stanowi ucisk pneumatyczny kończyny (średnia jakość dowodów ze względu na małą wielkość próby w badaniu). Heparyna powinna być stosowana w połączeniu z uciskiem pneumatycznym kończyny (wysoka jakość dowodów).</p> <p><u>Leczenie zakrzepicy żyłnej</u></p> <p>Początkowe leczenie: heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa, lub fondaparynuks (wysoka jakość dowodów). Od początku należy też podawać antagonistę witaminy K. Alternatywną opcję stanowią rywaroksaban i dabigatran (wysoka jakość dowodów). U pacjentów z historią nowotworów początkowe leczenie stanowi heparyna.</p> <p>Leczenie przeciwzakrzepowe powinno trwać co najmniej 3 miesiące. W przypadku niewykrzycia czynnika ryzyka, leczenie można kontynuować przez nieograniczony czas (wysoka jakość dowodów). Leczenie należy kontynuować przez nieograniczony czas w przypadku wystąpienia drugiego epizodu zakrzepicy. W długotrwałej prewencji, po zakończeniu 3–12 miesięcy standardowej terapii, można rozważyć stosowanie rywaroksabanu lub dabigatranu.</p> <p><u>Zalecenia specyficzne dla populacji geriatrycznej</u></p> <p>Pacjenci powyżej 60. roku życia poddawani dużym zabiegom chirurgicznym stanowią grupę wysokiego ryzyka i powinni otrzymywać profilaktycznie heparynę lub fondaparynuks (wysoka jakość dowodów). Leki te mogą być skojarzone z metodami mechanicznymi (jakość dowodów: wysoka lub niska w zależności od rodzaju operacji).</p> <p>Pacjenci z ostrym stanem chorobowym powyżej 75. roku życia, u których występuje paraliż dolnej kończyny lub ograniczona ruchliwość, powinni być poddani leczeniu profilaktycznemu. Rekomendowane opcje to heparyna lub fondaparynuks (jakość dowodów: wysoka).</p> <p><u>Definicje jakości dowodów</u></p> <p>wysoka – dane z 1 RCT o odpowiedniej metodologii i dużej mocy statystycznej lub spójne wyniki > 1 RCT, lub dane z przeglądu systematycznego; średnia – dane z RCT gorszego metodologicznie lub cechującego się niższą mocą statystyczną, lub niespójne wyniki > 1 RCT; niska – dane z badań obserwacyjnych.</p>

* International Union of Angiology, Central European Vascular Forum; VTE - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; DVT – zakrzepica żył głębokich; PE - zator tętnicy płucnej.

Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne polskie (Medycyna Praktyczna 2012) rekomendują **apiksaban, dabigatran i rywaroksaban** w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE), natomiast w leczeniu zakrzepicy żył głębokich zalecają stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej), fondaparynuksu lub **rywaroksabanu**.

W wytycznych International Consensus Statement (2013) również wymienione są wszystkie trzy oceniane substancje jako zalecane do stosowania w profilaktyce VTE oraz **dabigatran i rywaroksaban** jako alternatywne opcje dla heparyny (niefrakcjonowanej/drobnocząsteczkowej) lub fondaparynuksu w leczeniu tej jednostki chorobowej (wysoka jakość dowodów).

Natomiast najnowsze wytyczne CHEST 2016 wskazują w przypadku długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej na wyższość **apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu** (siła rekomendacji 2, jakość dowodów B) nad stosowaniem antagonistów witaminy K oraz drobnocząsteczkowych heparyn (słaba rekomendacja, dowody średniej jakości).

W specyficznych zaleceniach dla populacji geriatrycznej (ICS 2013) nie uwzględniono żadnego z ocenianych leków (powinni otrzymywać profilaktycznie heparynę lub fondaparynuks).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Apiksaban** – brak rekomendacji.
- **Dabigatran** – pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji z 2014 r. dla produktu leczniczego Pradaxa (eteksylan dabigatranu) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (Rekomendacja nr 150/2014) oraz w leczeniu

zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz prewencji nawrotów zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u dorosłych (Rekomendacja nr 238/2014).

- **Riwaroksaban** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2013 r. dla produktu leczniczego Xarelto (rywaroksaban) we wskazaniu: u chorych z zatorowością płucną (ZP) oraz w profilaktyce nawrotowej zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i ZP u dorosłych z przeciwwskazaniami do heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonistów witaminy K oraz chorych z niestabilną antykoagulacją antagonistami witaminy K. Jednocześnie została wydana rekomendacja negatywna dla powyższej technologii we wskazaniu: leczenie ZP oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych.

Źródła: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/065/REK/RP_150_2014_pradaxa.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/226/REK/RP_238_2014_Pradaxa.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/117/REK/RP_97_2013_xarelto.pdf

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Apiksaban** – Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko krwotoku. Pacjenci powyżej 65 roku życia wykazują większe stężenie leku we krwi niż pacjenci młodszy.
- **Dabigatran** – Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat). Podczas leczenia tych pacjentów należy zachować ostrożność. Zalecana dawka wynosi 150 mg, podawana raz na dobę w 2 kapsułkach po 75 mg. Ze względu na zmiany w funkcjonowaniu nerek, zaleca się badanie ich czynności przed rozpoczęciem leczenia.
- **Riwaroxaban** – wraz z wiekiem wzrasta ryzyko krwotoku. Nie ma potrzeby zmiany dawkowania wraz z wiekiem.

3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 5. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Apixabanum									
Eliquis, tabl. powł., 2,5 mg	20 tabl.	91,99	96,59	52,64	30%	105,84	68,99	10 mg	13,80
Dabigatranum etexilatium*									
Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 szt.	135,00	141,75	78,97	30%	153,37	98,09	0,3 g	8,92
Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg	30 kaps.	135,84	142,63	107,66	30%	155,97	80,61	0,3 g	5,37
Rivaroxabanum									
**Xarelto, tabl. powł., 15 mg	14 szt.	128,82	135,26	110,55	30%	148,74	71,36	20 mg	6,80
**Xarelto, tabl. powł., 15 mg	42 szt.	386,47	405,79	331,65	30%	425,76	193,61	20 mg	6,15
Xarelto, tabl. powł., 20 mg	14 szt.	128,82	135,26	147,40	30%	150,40	47,22	20 mg	3,37

*Pradaxa 7,5 mg refundowana jest na ryczałt

**Xarelto w dawce 15 mg wg ChPL stosuje się przez 21 dni.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Apixabanum: 13,80 zł
- Dabigatranum etexilatium: 5,37 zł - 8,92 zł
- Rivaroxabanum: 3,37 zł - 6,80 zł.

3.3. Miażdżyca i dyslipidemie

3.3.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla miażdżycy. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych. Współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- dusznica bolesna: 0,124 (0,105 – 0,141);
- ostry zawał serca; 0,439 (0,405 – 0,477);
- pierwszy wylew (choroby naczyń mózgowych): 0,920;
- stopa cukrzycowa: 0,133 (0,130 – 0,136);
- amputacja (w przebiegu cukrzycy): 0,102 (0,086 – 0,151);

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla choroby niedokrwiennej serca wynosi: 339.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Miażdżyca

Definicja

Miażdżyca to choroba tętnic, prowadząca do zwężenia ich światła. Przyczyną zwężenia jest blaszka miażdżycowa zbudowana głównie z cholesterolu, która wyrasta ze ściany tętnicy, doprowadzając do zmniejszenia przepływu krwi (niedokrwienia), skutkującego niedotlenieniem narządów. Miażdżyca jest przewlekłą odpowiedzią zapalną na uszkodzenia śródbłonna tętnic, połączona ze stresem oksydacyjnym, odkładaniem się cholesterolu, zwiększonym wykrzepianiem i procesem fibroproliferacyjnym.

Miażdżyca może dotyczyć tętnic mózgowych, szyjnych, wieńcowych, nerkowych i obwodowych a także aorty.

Miażdżyca rozwijająca się w tętnicy zaopatrującej w krew kończynę dolną może powodować chromanie przestankowe - następstwo stopniowego zwężania się tętnic doprowadzających krew do kończyn dolnych, w wyniku powstawania blaszek miażdżycowych.

[Źródła: Cybulska 2011, Pasiński 2011, Szczekliki 2015]

Epidemiologia

Miażdżyca naczyń obwodowych staje się coraz częstsza, a jest to związane z wydłużeniem czasu przeżycia. U około 20% pacjentów w wieku 65-75 lat występuje osłabienie tętna na kończynach dolnych.

Rokowanie i skutki następstw choroby

Blaszki miażdżycowe zaczynają się odkładać w tętnicach jeszcze w wieku młodzieńczym i nie są związane z występowaniem objawów klinicznych. Objawy pojawiają dopiero w późniejszym okresie (między 50. a 60. rokiem życia), gdy choroba przechodzi w fazę zaawansowaną. Występują one nagle i są wynikiem pęknięcia blaszki miażdżycowej. W konsekwencji może dojść do zawału serca (miażdżyca naczyń wieńcowych), udaru mózgu (miażdżyca tętnic mózgowych) lub nagłego zgonu.

Miażdżyca jest podstawowym procesem patologicznym leżącym u podłoża choroby niedokrwiennej serca. Objawy choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub choroby niedokrwiennej mózgu mogą także rozwijać się stopniowo. Dotyczy to także miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Początkowo u większości chorych nie występują żadne dolegliwości lub są one niewielkie. Zazwyczaj pacjenci zgłaszają się do lekarza ze względu na chromanie przestankowe tj. regularnie występujący ból po wykonaniu określonej pracy mięśniowej. Ból lokalizuje się w mięśniach poniżej miejsca zwężenia lub niedrożności tętnicy i ustępuje po krótkim odpoczynku. Wraz z narastaniem zwężeń i niedrożności pojawia się ból spoczynkowy. Skrajne niedokrwienie prowadzi do martwicy i bolesnych owrzodzeń podatnych na zakażenia.

Zmniejszenie wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *Body Mass Index*), kontrola cukrzycy, i nadciśnienia tętniczego oraz kontrola wartości lipidów może poprawić rokowanie w tej jednostce chorobowej. Podobnie jak wpływ na sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka może opóźnić początek choroby i występowanie jej objawów. Wdrożenie leczenia statynami, redukuje 5-letnie ryzyko wystąpienia incydentu naczyniowego o 20%.

U pacjentów z miażdżycą naczyń obwodowych stwierdza się sześciokrotnie większe ryzyko zgonu w ciągu 10 lat w porównaniu z pacjentami bez tej choroby.

[Źródła: Cybulska 2011, Pasierski 2011, Szczeklik 2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Cele leczenia są podobne niezależnie od wieku pacjentów.

Profilaktyka miażdżycy realizowana jest przez strategię populacyjną (adresowaną do całego społeczeństwa), strategię podwyższonego ryzyka (ukierunkowana na pacjentów z nasilonymi endogennymi czynnikami ryzyka), oraz profilaktykę wtórną. Dwie pierwsze strategie obejmują w głównej mierze zaprzestanie palenia tytoniu, codzienną aktywność fizyczną i dietę.

Czynniki ryzyka miażdżycy, takie jak palenie tytoniu, cukrzyca, hipercholesterolemia, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zwiększają ryzyko wystąpienia choroby tętnic kończyn dolnych (ChTKD); choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub choroby niedokrwiennej mózgu.

Profilaktyka wtórna (farmakoterapia) ma na celu zapobieganie ponownemu zawałowi serca, udarowi mózgu lub dalszemu rozwojowi miażdżycy tętnic obwodowych. Realizowana jest poprzez wyżej omówione zasady oraz dodatkowo stosowanie leków przeciwplatek, przeciwzkrzepowych, beta-adrenolitycznych i inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę.

[Źródło: Cybulska 2011, Pasierski 2011, Szczeklik 2011]

Dyslipidemie

Definicja

Dyslipidemia (ICD-10 E78 Zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie) to stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu krwi przekraczają wartości uznane za prawidłowe. W praktyce klinicznej wyróżnia się następujące typy dyslipidemii:

- Hipercholesterolemia - stężenie cholesterolu całkowitego - TC (total cholesterol) ≥ 5 mmol/l (≥ 190 mg/dl) i (lub) stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) $\geq 3,0$ mmol/l (≥ 115 mg/dl),
- Hipertriglicerydemia - stężenie triglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (≥ 150 mg/dl), ciężka hipertriglicerydemia (TG > 10 mmol/l; > 900 mg/dl)
- Małe stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) - stężenie HDL-C < 1 mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (< 45 mg/dl) u kobiet,
- Hiperlipidemia mieszana.

[Źródło: Szczeklik 2015, PFP 2012, PTK/PGR 2012]

Epidemiologia

W badaniu prowadzonym w Polskiej populacji (osoby dorosłe) zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego (TC) wykazano u 67% mężczyzn i u 64% kobiet. Zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) u 60% mężczyzn i 55% kobiet, natomiast hipertriglicerydemię odpowiednio u 32% i 20%. Niskie stężenie cholesterolu HDL występowało u mężczyzn i kobiet odpowiednio w 15% i 17% przypadków. Według innego badania hipercholesterolemia (LDL-C $\geq 3,0$ mmol/l) występowała u 57,8% dorosłych Polaków w wieku 18-79 lat. Według innych doniesień prawie 25% mężczyzn i 42% kobiet powyżej 65 lat charakteryzowało się stężeniem TC > 6 mmol/l ($> \sim 240$ mg/dl), a hipertriglicerydemia występowała u około 1/3 osób dorosłych (TG $> 1,7$ mmol/l / > 150 mg/dl).

Wyniki polskiego badania WOBASZ-SENIOR przeprowadzonego w populacji osób w wieku podeszłym (> 74 r.ż.) wykazały:

- występowanie hipercholesterolemii (TC ≥ 190 mg/dl) u 43% mężczyzn i 62% kobiet;

- wysokie stężenie LDL-C (> 115 mg/dl) występowało u 51% mężczyzn i 42% kobiet;
- obniżone stężenie HDL-C (≤ 40 mg/dl u mężczyzn i ≤ 50 mg/dl u kobiet) u 23% mężczyzn i 39% kobiet;
- hipertriglicerydemia (TG ≥ 150 mg/dl) u 10% mężczyzn i 22% kobiet.

[Źródło: PFP 2012, Szczeklik 2015, ESC/EAS 2011, Bellwon 2009, WOBASZ-SENIOR 2007]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Hiperlipidemia należy do głównych czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej niezależnie od wieku, ale wraz z wiekiem zwiększa się ryzyko bezwzględne jej wystąpienia. Ponad 80% osób umierających z powodu choroby wieńcowej jest w wieku powyżej 65 lat. Według dostępnych danych osoby w podeszłym wieku stanowią grupę wysokiego ryzyka, dla której odpowiednie leczenie obniżające stężenie lipidów mogłoby przynosić istotne korzyści – redukcja chorobowości i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych (ChSN).

Do czynników ryzyka należy także, oprócz wieku, małe stężenie HDL-C i wysokie stężenie triglicerydów (TG). Hipertriglicerydemia jest także jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (10% wszystkich przypadków).

[Źródło: ESC/EAS 2011, PFP 2012]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie dyslipidemii ma na celu kontrolę wszystkich głównych czynników ryzyka ChSN. Przed rozpoczęciem leczenia, w szczególności farmakoterapii, należy wykluczyć wtórne przyczyny zaburzenia¹. Głównym celem leczenia jest zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, ponieważ wykazano silną korelację pomiędzy zmniejszeniem TC i LDL-C a zapobieganiem ChSN. Obniżenie LDL-C o każde 1,0 mmol/l redukuje umieralność z powodu ChSN i częstość występowania nieprzewodzących do zgonu zawałów serca o 20-25%. Głównym celem w leczeniu zaburzeń lipidowych jest obniżanie LDL-C. W niektórych przypadkach udaje się to osiągnąć poprzez zmianę stylu życia pacjenta (odpowiednia dieta, aktywność fizyczna), jednak u osób obciążonych ryzykiem choroby wieńcowej, w celu osiągnięcia odpowiedniego stężenia LDL-C należy zastosować leczenie farmakologiczne. Wśród grup leków stosowanych w tym wskazaniu wymienić można statyny, fibraty czy ezetymib, zmniejszający wchłanianie cholesterolu w jelitach.

Leczenie obniżające stężenie lipidów powinno być bardziej korzystne u osób starszych, ponieważ z wiekiem dochodzi do znacznego zwiększenia bezwzględnego ryzyka choroby niedokrwiennej serca. W badaniach opisanych w książce Rosenthal (2009) udowodniona została skuteczność obniżania stężenia cholesterolu po 6 miesiącach trwania terapii. W jednym z badań wykazano zmniejszenie śmiertelności m.in. z powodu choroby niedokrwiennej serca, poważnych epizodów wieńcowych oraz liczby rewaskularyzacji. Jedno z opisanych badań, do którego włączono osoby pomiędzy 65. a 75. r.ż. wykazało redukcję liczby hospitalizacji (z przyczyn związanych z ChSN) oraz epizodów wieńcowych w tej grupie pacjentów. Inne doniesienie dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (65 – 75 r.ż.) z hiperlipidemią wykazało, iż w starszej grupie pacjentów korzyści z leczenia hipolipemizującego były większe. Również badanie w grupie osób z czynnikami ryzyka choroby naczyń w wieku 70 – 82 lata potwierdziło, iż leczenie hipolipemizujące wpłynęło na obniżenie ryzyka zgonu z przyczyn wieńcowych, zawału serca i udaru mózgu.

[Źródło: Rosenthal 2009, PFP 2012, ESC/EAS 2011, ESC/EAS 2012]

3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia między innymi, dyslipidemii oraz ich powikłań po kątem stosowania następujących substancji czynnych:

- leki przeciwpłytkowe:

¹ Możliwe przyczyny dyslipidemii wtórnej: niedoczynność tarczycy, żółtaczką zastoinową, pierwotna marskość wątroby, przewlekła choroba nerek, a alkoholizm, cukrzyca, otyłość, szpiczak mnogi, jądłowstręt psychiczny, bulimia, lipodystrofia oraz stosowanie diuretyków tiazydowych, kortykosteroidów, cyklosporyny, estrogenów, progestagenów, retinoidów i inhibitorów proteazy.

- Klopidoogrel,
- Tiklopidina,
- leki zmniejszające stężenie lipidów:
 - Atorwaastatyna (inhibitory reduktazy HMG-CoA),
 - Ciprofibrat (fibraty),
 - Ezetymib (leki hamujące wchłanianie cholesterolu z przewodu pokarmowego),
 - Fenofibrat (fibraty),
 - Lowastatyna (inhibitory reduktazy HMG-CoA),
 - Rosuwastatyna (inhibitory reduktazy HMG-CoA).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence*, Wielka Brytania,
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, Szwecja,
- *Agency for Healthcare Research and Quality & Robert Wood Johnson Foundation*,
- *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*, USA,
- www.tripdatabase.com,
- strony internetowe towarzystw naukowych: IAS (*International Atherosclerosis Society*), PFP (Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia), ESC/EAS (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe), PTK (Polskie Towarzystwo Kardiologiczne)
- oraz strony internetowe polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej oraz Termedii.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13-15.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Miażdżyca	
<p>Medycyna Praktyczna 2011 (Polska) Na podstawie wytycznych European Society of Cardiology 2011</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia objawowej choroby tętnic szyjnych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U wszystkich chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej należy przewlekłe stosować: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwplatekcyjne [I/A] • statynę [I/B]. 2. U chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej wynoszącym 70–99% zaleca się wykonanie endarterektomii szyjnej (ang. <i>carotid endarterectomy</i>, CEA) w celu zapobiegania ponownemu udarowi mózgu [I/A]. 3. U chorych z objawowym zwężeniem tętnicy szyjnej wewnętrznej wynoszącym 50–69% należy rozważyć wykonanie CEA w celu zapobiegania ponownemu udarowi mózgu, uwzględniając charakterystykę pacjenta [IIa/A]. <p>Zalecenia dotyczące leczenia bezobjawowej choroby tętnic szyjnych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U wszystkich chorych z bezobjawowym zwężeniem tętnicy szyjnej należy stosować przewlekłe: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwplatekcyjne [I/B] • statynę [I/C]. 2. U bezobjawowych chorych ze zwężeniem tętnicy szyjnej $\geq 60\%$ należy rozważyć CEA, jeśli okołooperacyjne ryzyko udaru lub zgonu wynosi $< 3\%$, a spodziewany czas przeżycia pacjenta przekracza 5 lat [IIa/A]. 3. U bezobjawowych chorych mających wskazania do rewaskularyzacji szyjnej można rozważyć stentowanie tętnicy szyjnej (ang. <i>carotid artery stenting</i>, CAS) jako alternatywę dla CEA w ośrodkach, gdzie wykonuje się dużo takich zabiegów, a udokumentowane ryzyko zgonu lub udaru mózgu wynosi $< 3\%$ [IIb/B]. <p>Zalecenia dotyczące leczenia choroby tętnic kończyn górnych</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z objawami zaleca się rewaskularyzację [I/C]. 2. Jeśli wskazana jest rewaskularyzacja, zaleca się jako metodę z wyboru leczenie wewnątrznaczyniowe [I/C]. 3. Leczenie operacyjne należy rozważyć u chorych obciążonych małym ryzykiem operacyjnym, u których leczenie wewnątrznaczyniowe się nie powiodło [IIa/C].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
	<p>Zalecenia dotyczące leczenia choroby tętnic kończyn dolnych – leczenie zachowawcze</p> <p>Celem leczenia zachowawczego chorych z chromaniem przestankowym jest wydłużenie dystansu chromania i poprawa jakości życia. Do wydłużenia dystansu chromania obecnie stosuje się ćwiczenia fizyczne (ważna jest regularna aktywność fizyczna) i farmakoterapię.</p> <p>Spośród licznych leków stosowanych w celu wydłużenia dystansu chromania przestankowego najlepiej udokumentowana jest skuteczność cilostazolu i naftydrofurylu. Cilostazol jest inhibitorem fosfodiesterazy typu 3, który, wydłuża dystans chromania, stwierdzono także poprawę jakości życia. Naftydrofuryl jest antagonistą 5-hydroktryptaminy typu II, który zmniejsza agregację erytrocytów i płytek krwi. Wykazano, że wydłuża on dystans chromania i poprawia jakość życia.</p> <p>Pentoksyfina – inhibitor fosfodiesterazy, poprawia odkształcalność krwinek czerwonych i białych, a tym samym zmniejsza lepkość krwi. Lek ten wydłuża maksymalny dystans chromania przestankowego.</p> <p>Karnityna i propionyl-L-karnityna mają poprawiać metabolizm niedokrwnych mięśni. Lek ten wydłuża maksymalny dystans chromania przestankowego i poprawia jakość życia.</p> <p>Buflomedil może hamować agregację płytek i poprawiać odkształcalność erytrocytów; wykazuje także działanie α_1- i α_2-adrenolityczne. Ze względu na potencjalne poważne skutki uboczne (drgawki) i niepewne korzyści został wycofany z rynku w niektórych krajach europejskich.</p> <p>Statyny poza korzystnym wpływem na rokowanie sercowo-naczyniowe u chorych na ChTKD również wydłużają dystans chromania przestankowego.</p> <p>Wpływ inhibitorów ACE na dystans chromania przestankowego jest niepewny.</p> <p>Stosowanie leków przeciwplatek u chorych na ChTKD jest wskazane w celu poprawy rokowania, natomiast dane na temat korzystnego wpływu tych leków na objawy kliniczne są skąpe.</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia chorych na ChTKD ze współistniejącą chorobą wieńcową</p> <p>W przypadku ChTKD u chorych ze stabilną chorobą wieńcową (ChW) należy rozważyć stosowanie klopidogrelu jako alternatywy dla kwasu acetylosalicylowego (ASA) w przewlekłej terapii przeciwplatekowej [IIa/B]</p> <p>Klasa (siła) zalecenia i stopień wiarygodności danych</p> <table border="1" data-bbox="405 1084 1461 1485"> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: <i>zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję – przyp. red.</i>)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością (co oznacza: <i>należy rozważyć stosowanie – przyp. red.</i>)</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (co oznacza: <i>można rozważyć stosowanie – przyp. red.</i>)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (co oznacza: <i>zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji – przyp. red.</i>)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, lub z badań retrospektywnych bądź rejestrów</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rekomendacja opracowana na podstawie: <i>ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC).</i></p>	I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: <i>zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję – przyp. red.</i>)	II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne	IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością (co oznacza: <i>należy rozważyć stosowanie – przyp. red.</i>)	IIb	użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (co oznacza: <i>można rozważyć stosowanie – przyp. red.</i>)	III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (co oznacza: <i>zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji – przyp. red.</i>)	A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz	B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji	C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, lub z badań retrospektywnych bądź rejestrów
I	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: <i>zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję – przyp. red.</i>)																
II	dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonego postępowania diagnostycznego lub leczniczego nie są zgodne																
IIa	dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością lub skutecznością (co oznacza: <i>należy rozważyć stosowanie – przyp. red.</i>)																
IIb	użyteczność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie (co oznacza: <i>można rozważyć stosowanie – przyp. red.</i>)																
III	dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze nie jest użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe (co oznacza: <i>zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji – przyp. red.</i>)																
A	dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz																
B	dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji																
C	uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań, lub z badań retrospektywnych bądź rejestrów																
<p>Medycyna Praktyczna 2006 (Polska) na podstawie American College of Cardiology i American Heart Association</p>	<p>Zalecenia dotyczące miażdżycy jako głównej przyczyny Choroby Tętnic Obwodowych (ChTO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich chorych na ChTO zaleca się leczenie statynami w celu zmniejszenia stężenia frakcji LDL (<i>low-density lipoprotein</i>) cholesterolu poniżej 100 mg/dl (stopień wiarygodności danych: B) (klasa I) • W przypadku chorych z ChTO kończyn dolnych obciążonych bardzo dużym ryzykiem wystąpienia niedokrwienia leczenie statynami należy prowadzić tak, aby stężenie cholesterolu LDL było mniejsze niż 70 mg/dl (stopień wiarygodności danych: B) (klasa IIa) • Leczenie hipotensyjne (beta-blokery oraz inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin-converting enzyme - ACE)) • Leczenie cukrzycy • Zaprzestanie palenia tytoniu <p>Najskuteczniejsze w zmniejszaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych jest zastosowanie kwasu acetylosalicylowego (acetylosalicylic acid - ASA) w dawkach 75-150 mg/d (Antithrombotic Trialists' Collaboration [ATC]). Klopidogrel, w porównaniu z ASA, zmniejszał ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn naczyniowych o 23,8% (badanie CAPRIE). Nie wydaje się, by leczenie skojarzone ASA z klopidogrelem przynosiło dodatkową korzyść w porównaniu z monoterapią pojedynczym lekiem</p>																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																									
	<p>przeciwpłytkowym u chorych na ChTO kończyn dolnych. Nie zaleca się natomiast podawania chorym na ChTO na tle miażdżycy pochodnych warfaryny (w Polsce acenokumarolu - przyp. autora rekomendacji).</p> <p>Zalecane jest raczej stosowanie klopidogrelu niż tiklopidyny. Klopidogrel ma lepszy profil bezpieczeństwa niż tiklopidyna, ponieważ rzadziej wywołuje działania niepożądane. Tiklopidyna w początkowym okresie leczenia może spowodować wystąpienie neutropenii lub małopłytkowości.</p> <p>Poziom dowodów i rekomendacji Klasa I – leczenie powinno zostać zastosowane. Korzyści znacznie przewyższają ryzyko. I/A – rekomendacja oparta na licznych badaniach randomizowanych oraz przeglądach systematycznych z metaanalizą (liczna populacja badana, oceniane różne subpopulacje). I/B – rekomendacja oparta na pojedynczych badaniach randomizowanych lub badaniach nierandomizowanych (ograniczona populacja badana). Klasa IIa – zasadne może być zastosowanie wskazanego leczenia. Korzyści przewyższają ryzyko. IIa/B – brak pełnej zgodności w wynikach z dostępnymi dowodami naukowymi (badania randomizowane, przeglądy systematyczne z metaanalizą). IIa/C – rekomendacja oparta jedynie na opiniach ekspertów, opisach przypadków lub zgodnie z praktyką lekarską (oceniana populacja – bardzo ograniczona). Klasa IIb – można rozważyć leczenie. Korzyści przewyższają lub są równe ryzyku. IIb/A – duża rozbieżność dowodów w dostępnych dowodach naukowych (uwzględnione dowody: badania randomizowane, przeglądy systematyczne z metaanalizą).</p>																									
<p>AHRQ - rekomendacja wydana na podstawie źródła z 2015 r. (USA)</p>	<p>Rekomendacje dotyczą pacjentów z chorobą tętnic obwodowych reprezentujących szerokie spektrum chorób, w tym od postaci bezobjawowej przez ciężkie niedokrwienie kończyn.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się terapię statynami, u chorych z objawową chorobą tętnic obwodowych (1A). • U pacjentów z chromaniem przestankowym w wyniku rozwoju miażdżycy, Komitet zaleca stosowanie leków przeciwzakrzepowych z aspiryną (75-325 mg/d) (1A). • Zaleca się także klopidogrel w dawce 75 mg/d jako skuteczną alternatywę dla aspiryny do leczenia przeciwpłytkowego u pacjentów z chromaniem przestankowym (1B). • Zaleca się optymalizację kontroli cukrzycy - cel HbA_{1c} < 7,0%, jeśli cel ten może być osiągnięty bez hipoglikemii (1B). • Zaleca się stosowanie beta-blokerów (np. w nadciśnieniu tętniczym, wskazaniach sercowych) (1B). • U pacjentów z chromaniem przestankowym w wyniku rozwoju miażdżycy Komitet nie zaleca stosowania warfaryny w wyłącznym wskazaniu zredukowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub niedrożności naczyń krwionośnych (1C). • Nie jest zalecane stosowanie suplementów kwasu foliowego i witaminy B₁₂ jako leczenia chromania przestankowego (2C). • U pacjentów bez zastoinowej niewydolności serca rekomendowana jest 3-miesięczna próba stosowania cilostazolu (100 mg dwa razy dziennie), aby wydłużyć dystans chodzenia bez bólu (2A). • U osób, które nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania cilostazolu zalecana jest próba zastosowania pentoksyliny (400 mg trzy razy dziennie), aby wydłużyć dystans chodzenia bez bólu (<i>improve pain-free walking</i>) (2B) <p>Siła rekomendacji i jakość dowodów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 1453 496 1503">Ocena</th> <th data-bbox="496 1453 703 1503">Opis rekomendacji</th> <th data-bbox="703 1453 906 1503">Korzyści vs. ryzyko</th> <th data-bbox="906 1453 1203 1503">Metodologiczna jakość dowodów</th> <th data-bbox="1203 1453 1460 1503">Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 1503 496 1677">1A</td> <td data-bbox="496 1503 703 1677">Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości</td> <td data-bbox="703 1503 906 1677">Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie</td> <td data-bbox="906 1503 1203 1677">Randomizowane badania kliniczne bez istotnych ograniczeń, lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych</td> <td data-bbox="1203 1503 1460 1677">Silna rekomendacja, może być stosowana w odniesieniu do większości pacjentów, w większości przypadków, bez ograniczeń</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1677 496 1852">1B</td> <td data-bbox="496 1677 703 1852">Silna rekomendacja, dowody średniej jakości</td> <td data-bbox="703 1677 906 1852">Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie</td> <td data-bbox="906 1677 1203 1852">Randomizowane badania kliniczne z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, błędy metodologiczne lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych)</td> <td data-bbox="1203 1677 1460 1852">Silna rekomendacja, może być stosowana w odniesieniu do większości pacjentów, w większości przypadków, bez ograniczeń</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1852 496 1973">1C</td> <td data-bbox="496 1852 703 1973">Silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości</td> <td data-bbox="703 1852 906 1973">Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie</td> <td data-bbox="906 1852 1203 1973">Badania obserwacyjne lub serie przypadków</td> <td data-bbox="1203 1852 1460 1973">Silna rekomendacja, ale może ulec zmianie, kiedy dowody lepszej jakości będą dostępne</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1973 496 2020">2A</td> <td data-bbox="496 1973 703 2020">Słaba rekomendacja,</td> <td data-bbox="703 1973 906 2020">Korzyści są równe ryzyku</td> <td data-bbox="906 1973 1203 2020">Randomizowane badania kliniczne bez istotnych</td> <td data-bbox="1203 1973 1460 2020">Słaba rekomendacja, efekt zastosowania</td> </tr> </tbody> </table>	Ocena	Opis rekomendacji	Korzyści vs. ryzyko	Metodologiczna jakość dowodów	Znaczenie	1A	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie	Randomizowane badania kliniczne bez istotnych ograniczeń, lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja, może być stosowana w odniesieniu do większości pacjentów, w większości przypadków, bez ograniczeń	1B	Silna rekomendacja, dowody średniej jakości	Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie	Randomizowane badania kliniczne z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, błędy metodologiczne lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych)	Silna rekomendacja, może być stosowana w odniesieniu do większości pacjentów, w większości przypadków, bez ograniczeń	1C	Silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silna rekomendacja, ale może ulec zmianie, kiedy dowody lepszej jakości będą dostępne	2A	Słaba rekomendacja,	Korzyści są równe ryzyku	Randomizowane badania kliniczne bez istotnych	Słaba rekomendacja, efekt zastosowania
Ocena	Opis rekomendacji	Korzyści vs. ryzyko	Metodologiczna jakość dowodów	Znaczenie																						
1A	Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie	Randomizowane badania kliniczne bez istotnych ograniczeń, lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja, może być stosowana w odniesieniu do większości pacjentów, w większości przypadków, bez ograniczeń																						
1B	Silna rekomendacja, dowody średniej jakości	Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie	Randomizowane badania kliniczne z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyników, błędy metodologiczne lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych)	Silna rekomendacja, może być stosowana w odniesieniu do większości pacjentów, w większości przypadków, bez ograniczeń																						
1C	Silna rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Korzyści jasno przewyższają ryzyko lub odwrotnie	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Silna rekomendacja, ale może ulec zmianie, kiedy dowody lepszej jakości będą dostępne																						
2A	Słaba rekomendacja,	Korzyści są równe ryzyku	Randomizowane badania kliniczne bez istotnych	Słaba rekomendacja, efekt zastosowania																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
		dowody wysokiej jakości		ograniczeń, lub bardzo silne dowody z badań obserwacyjnych	może się różnić w zależności od okoliczności lub pacjenta lub czynn ków społecznych
	2B	Słaba rekomendacja, dowody średniej jakości	Korzyści są równe ryzyku	Randomizowane badania kliniczne z istotnymi ograniczeniami (niespójność wyn ków, błędy metodologiczne), lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych	Słaba rekomendacja, efekt zastosowania może się różnić w zależności od okoliczności lub pacjenta lub czynn ków społecznych
	2C	Słaba rekomendacja, dowody niskiej lub bardzo niskiej jakości	Niepewność w szacunku korzyści i ryzyka. Korzyści mogą być równe ryzyku	Badania obserwacyjne lub serie przypadków	Bardzo słaba rekomendacja, zastosowanie innych alternatyw może być uzasadnione
ACCF/AHA 2011 (USA)	<p>Rekomendacje dla postępowania w chorobie tętnic kończyn dolnych na podłożu miażdżycy</p> <p>U chorych na chorobę tętnic kończyn dolnych na podłożu miażdżycy wskazane jest zastosowanie leczenia przeciwplatekowego w celu zmniejszenia ryzyka zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym osób z chromaniem przestankowym lub krytycznym niedokrwieniem kończyny przed rewaskularyzacją lub przed amputacją kończyny dolnej [I/A] – kwasu acetylosalicylowego w dawce 75–325 mg/d [I/B] lub klopidogrelu (75 mg/d) jako leku alternatywnego wobec ASA (p. komentarz – przyp. red.) [I/B]. Ponadto u chorych, którzy dodatkowo nie są w grupie zwiększonego ryzyka krwawienia i jednocześnie są w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego można zastosować kombinację składającą się z kwasu acetylosalicylowego i klopidogrelu (IIa/B).</p> <p>Leczenie przeciwplatekowe, może być stosowane w celu redukcji ryzyka zawału serca, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z wartością wskaźnika kostkowo-ramiennego (<i>ankle-brachial index</i> – ABI) poniżej lub równą 0,90 (IIa/C) (przydatność leczenia p/platekowego u osób z wartością wskaźnika ABI między 0,91 a 0,99 nie została dobrze poznana (IIb/A)).</p> <p>Poziom dowodów i rekomendacji</p> <p>Klasa I – leczenie powinno zostać zastosowane. Korzyści znacznie przewyższają ryzyko.</p> <p>I/A – rekomendacja oparta na licznych badaniach randomizowanych oraz przeglądach systematycznych z metaanalizą (liczna populacja badana, oceniane różne subpopulacje).</p> <p>I/B – rekomendacja oparta na pojedynczych badaniach randomizowanych lub badaniach nierandomizowanych (ograniczona populacja badana).</p> <p>Klasa IIa – uzasadnione może być zastosowanie wskazanego leczenia. Korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>IIa/B – brak pełnej zgodności w wynikach z dostępnych dowodów naukowych (badania randomizowane, przeglądy systematyczne z metaanalizą).</p> <p>IIa/C – rekomendacja oparta jedynie na opiniach ekspertów, opisach przypadków lub zgodnie z praktyką lekarską (oceniąca populacja – bardzo ograniczona).</p> <p>Klasa IIb – można rozważyć leczenie. Korzyści przewyższają lub są równe ryzyku.</p> <p>IIb/A – duża rozbieżność w dostępnych dowodach naukowych (uwzględnione dowody: badania randomizowane, przeglądy systematyczne z metaanalizą).</p>				
NICE 2010 (Anglia i Szkocja) [TA 2010]	<p>Rekomendacje dotyczą pacjentów z okluzyjnymi zdarzeniami naczyniowymi lub ze zdiagnozowaną chorobą tętnic obwodowych</p> <p>Klopidogrel jest rekomendowany w celu uniknięcia okluzyjnych zdarzeń naczyniowych, u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • którzy mieli udar niedokrwienności lub chorobę tętnic obwodowych lub wielopoziomową miażdżycę tętnic, • lub u chorych, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego, w przypadku gdy aspiryna jest przeciwwskazana lub nietolerowana. <p>Siła dowodów: brak danych</p>				
Dyslipidemie					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK/PGR 2012 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania w dyslipidemii</p> <p>Głównym celem leczenia w dyslipidemiach jest zmniejszenie stężenia LDL-C do wartości docelowych (I, A).</p> <p><u>Hipercholesterolemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekami I wyboru są statyny. Najsilniejszą z dostępnych statyn jest rozuwastatyna, kolejną atorwastatyna, do najczęściej stosowanych statyn należy także simwastatyna (w rekomendacji wspomniana jest także lowastatyna – przyp. analityka). <p>Rekomendacje podkreślają także znaczenie terapii niefarmakologicznej u pacjentów z dyslipidemią.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako lek II wyboru zalecany jest ezetymib w skojarzeniu ze statyną (gdy nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny). Stosowanie ezetymibu zalecane jest także w przypadku, gdy terapia statynami jest przeciwwskazana (IIb, C). <p>W leczeniu hipercholesterolemii stosuje się również leki wiążące kwasy żółciowe oraz kwas nikotynowy. Leki te nie są powszechnie dostępne w Polsce.</p> <p><u>Podwyższanie niskiego HDL-C</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Najskuteczniejszym dostępnym lekiem w przypadku niskiego stężenia HDL-C jest kwas nikotynowy. Stężenie HDL-C nie jest jednak celem terapii hipolipemizującej (III, C). • Pierwszorzędowym celem leczenia dyslipidemii mieszanej pozostaje zmniejszenie stężenia LDL-C, a lekiem I wyboru statyna. <p><u>Hipertriglicydemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne należy rozważać tylko u osób z TG > 200 mg/dl, u których zmiana stylu życia okazała się niewystarczająca. • Głównym celem jest osiągnięcie docelowego stężenia LDL-C. • Do dostępnych opcji leczenia farmakologicznego należą: statyny, fibraty, kwas nikotynowy i kwasy tłuszczowe omega-3. Przy współwystępującym wysokim stężeniu LDL-C zalecane są atorwastatyna i rozuwastatyna, które wykazują istotne działanie obniżające stężenie TG. • U osób z TG ≥ 500 mg/dl zaleca się rozpoczęcie terapii od fibratu (fenofibrat) i w razie potrzeby dołączenie kwasów omega-3. <p><u>Osoby starsze</u></p> <p>U osób w wieku podeszłym szczególną uwagę przywiązuje się do bezpieczeństwa i działań niepożądanych powodowanych przez statyny, ze względu na występujące często w tym wieku choroby współistniejące. Należy brać pod uwagę interakcje, które mogą zachodzić pomiędzy statynami a innymi lekami, ze względu na możliwe działania niepożądane takie jak bóle mięśniowe, miopatia i rzadko występująca rabdomioliza. U osób starszych leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, stopniowo je zwiększając w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C.</p> <p>Siła rekomendacji (na podstawie ESC/EAS 2012)</p> <p>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (zalecane/wskazane)</p> <p>Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</p> <p>Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością (powinno się rozważyć)</p> <p>Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)</p> <p>Klasa III - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)</p> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <p>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</p> <p>Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</p> <p>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">PFP 2012 (Polska)</p> <p style="text-align: center;">Wytyczne Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia</p>	<p>Głównym celem leczenia jest redukcja stężenia LDL-C.</p> <p>Hipercholesterolemia – monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory reduktazy HMG CoA (statyny) – leki pierwszego wyboru, • żywice anionowymienne (rezyny) – ograniczają występowanie często pojawiających się działań niepożądanych terapii statynami • selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). <p>Zarówno żywice anionowymienne, jak i selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib) w mniejszym stopniu zmniejszają stężenie LDL-C niż statyny. Rzadko stosuje się je w monoterapii (w przypadku nietolerancji statyn), mogą wspomagać stosowanie statyn w obniżaniu LDL-C.</p> <p>W przypadku ciężkiej hipercholesterolemii (rodzinnej) konieczne może być pozaustrojowe usuwanie LDL-C - LDL afereza.</p> <p>Hipertriglicerydemia – głównym celem terapii jest zmniejszenie ryzyka ChSN. W leczeniu stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fibraty, • kwas n. kotynowy, • statyny, • estry kwasów tłuszczowych omega-3. <p>Sposób leczenia zależy od stężenia TG:</p> <p>2,3-5,6 mmol/l (200-499 mg/dl):</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyny, przy zbyt wysokim LDL-C, • fibraty lub kwas nikotynowy, jeśli stężenie LDL-C jest odpowiednie. <p>≥ 5,6 mmol/l (≥ 500 mg/dl):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fibraty (fenofibrat) lub kwas nikotynowy (jeśli jest taka potrzeba łącznie z kwasami tłuszczowymi omega-3 w celu prewencji ostrego zapalenia trzustki), • jeśli LDL-C będzie wyższe niż docelowe należy dodać statynę. <p>Stężenie 1,7-2,3 mmol/l (150-199 mg/dl) nie jest bezpośrednim celem podawania leków. Priorytetowe jest uzyskanie prawidłowego stężenia LDL-C za pomocą statyn w celu zmniejszenia ryzyka ChSN. Dodatkowo w leczeniu obowiązuje zakaz spożywania alkoholu oraz ścisła dieta niskotłuszczowa (jeśli test zimnej flotacji jest dodatni).</p> <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka hipercholesterolemia – jeśli leczenie statyną nie prowadzi do osiągnięcia odpowiedniego LDL-C, należy rozważyć dodanie ezetymibu (możliwe dodatkowe zmniejszenie stężenia LDL C o 18-20%) lub żywicy anionowymiennej, • hiperlipidemia mieszana – po zastosowaniu statyn można do niej dodać fibrat lub kwas nikotynowy, jako leki trzeciego rzutu można zastosować kwasy tłuszczowe omega-3, • zespół chylomikronemii – rekomendowane jest połączenie fibratu z kwasami tłuszczowymi omega-3 (w ilości 2-4 g/dzień). <p>Dodatkowo zalecana w leczeniu dyslipidemii jest zmiana stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej, zmniejszenie masy ciała, abstynencja tytoniowa).</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																									
<p align="center">NICE 2014 (Anglia i Szkocja) [CG 181; dodatkowo: TA 385 (2016)]</p>	<p>Zalecenia dotyczą prewencji ChSN, w tym modyfikacji lipidów</p> <p>W prewencji ChSN zaleca się: stosowanie kardioprotekcyjnej diety (niska zawartość tłuszczów, w tym nasyconych oraz wzbogacenie diety o tłuszcze nienasycone), uprawianie regularnej aktywności fizycznej, kontrolę masy ciała oraz unikanie spożycia alkoholu, a także zaprzestanie palenia tytoniu.</p> <p>Leczenie farmakologiczne w prewencji pierwotnej ChSN obejmuje terapię statynami. Zaleca się stosowanie atorwastatyny 20 mg u pacjentów, u których 10-letnie ryzyko rozwinięcia się ChSN wynosi $\geq 10\%$. W prewencji wtórnej zalecane jest leczenie statynami (atorwastatyna 80 mg), które należy rozpocząć jak najszybciej.</p> <p>W przypadku nietolerancji statyn rekomendowane jest stosowanie statyny w najwyższej tolerowalnej przez pacjenta dawce. Należy sprawdzić, czy zdarzenia niepożądane związane są z leczeniem. Należy również rozważyć obniżenie dawki bądź zmianę statyny na mniej aktywną (patrz tabela poniżej).</p>																																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Redukcja LDL-C</th> </tr> <tr> <th>Dawka (mg/dzień)</th> <th>5</th> <th>10</th> <th>20</th> <th>40</th> <th>80</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fluwastatyna</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>21%¹</td> <td>27%¹</td> <td>33%²</td> </tr> <tr> <td>Prawastatyna</td> <td>-</td> <td>20%¹</td> <td>24%¹</td> <td>29%¹</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Symwastatyna</td> <td>-</td> <td>27%¹</td> <td>32%²</td> <td>37%²</td> <td>42%^{3,4}</td> </tr> <tr> <td>Atorwastatyna</td> <td>-</td> <td>37%²</td> <td>43%³</td> <td>49%³</td> <td>55%³</td> </tr> <tr> <td>Rozuwastatyna</td> <td>38%²</td> <td>43%³</td> <td>48%³</td> <td>53%³</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ 20 – 30% - niska aktywność; ² 31 – 40% - średnia aktywność; ³ >40% - wysoka aktywność; ⁴ stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem występowania miopatii;</p> <p>U osób z pierwotną hipercholesterolemią należy rozważyć zastosowanie ezetymibu (w monoterapii jest zalecany jako alternatywa dla leczenia podstawowego (heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych, u których początkowe leczenie statyną jest przeciwwskazane lub nietolerowane) (NICE TA 385). Ezetymib może być stosowany także w terapii skojarzonej ze statyną.</p> <p>Stosowanie fibratów, kwasu nikotynowego oraz żywic anionowymiennych i kwasów omega-3 (zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym ze statyną) u pacjentów objętych profilaktyką pierwotną i wtórną oraz u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego nie jest rekomendowane.</p> <p>Osoby starsze</p> <p>U osób starszych po 85 r.ż. należy rozważyć podawanie 20 mg atorwastatyny. Może to być korzystne w redukcji ryzyka niezakończonego zgonem zawału serca. Należy jednak mieć świadomość czynników, które mogą sprawić, że taka terapia będzie nieodpowiednia.</p> <p>Kilka badań oceniających osoby po 80 r.ż. sugeruje, iż ze względu na ważny wpływ wieku na ryzyko ChSN, wszystkie osoby w tym wieku powinny otrzymywać statyny. Jednak brak jest dowodów na temat korzyści oraz występowania działań niepożądanych związanych z terapią statynami w tej grupie pacjentów (takich jak wpływ na mięśnie i funkcje nerek).</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>	Redukcja LDL-C						Dawka (mg/dzień)	5	10	20	40	80	Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²	Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-	Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}	Atorwastatyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³	Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³
Redukcja LDL-C																																										
Dawka (mg/dzień)	5	10	20	40	80																																					
Fluwastatyna	-	-	21% ¹	27% ¹	33% ²																																					
Prawastatyna	-	20% ¹	24% ¹	29% ¹	-																																					
Symwastatyna	-	27% ¹	32% ²	37% ²	42% ^{3,4}																																					
Atorwastatyna	-	37% ²	43% ³	49% ³	55% ³																																					
Rozuwastatyna	38% ²	43% ³	48% ³	53% ³	-																																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>IAS 2014 (Międzynarodowa)</p>	<p>Międzynarodowe zalecenia postępowania w dyslipidemii.</p> <p>Leczeniem I rzutu są statyny. Jeżeli nie zostanie osiągnięty docelowy poziom LDL-C, należy rozważyć dodatkowe zastosowanie żywic wiążących kwasy żółciowe lub ezetymib. Jeśli poziom triglicerydów jest wysoki (pomimo obniżenia stężenia LDL-C), można rozważyć zastosowanie niacyny, fibratów lub wysokich dawek wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (ang. <i>polyunsaturated fatty acids</i>, PUFA) z rodziny n-3.</p> <p>Statyny są skuteczne w obniżaniu stężenia LDL-C (obniżają LDL-C o 25-55%). Są bezpieczne dla większości pacjentów (najczęstsze działanie niepożądane to bóle mięśniowe).</p> <p>Kolejnym lekiem obniżającym stężenie LDL-C jest ezetymib (obniża stężenie LDL-C o 15-25%). Jest zalecany do stosowania u osób z nietolerancją na statyny lub jako leczenie skojarzone ze statyną (np. u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną).</p> <p>Fibraty są zalecane do stosowania w celu obniżania stężenia TG. Stosowane w ciężkiej hipertriglicydemii zapobiegają wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki. Kombinacja statyna + fibrat jest zalecana w mieszanej hiperlipidemii.</p> <p>Niacyna efektywnie zmniejsza stężenie TG i umiarkowanie podnosi poziom HDL-C oraz umiarkowanie zmniejsza poziom LDL-C.</p> <p>U pacjentów wykazujących nietolerancję na statyny dostępnymi opcjami terapeutycznymi są: zamiana statyny na inną, obniżenie jej dawki lub częstości przyjmowania, zastąpienie ezetymibem, żywicą wiążącą kwasy żółciowe, lub niacyną (w monoterapii lub terapii skojarzonej), zmiana stylu życia. Leczenie skojarzone (np. statyna + inny lek obniżający cholesterol: ezetymib/żywice wiążące kwasy żółciowe) jest wskazane u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (osoby z LDL-C ≥ 190 mg/dl pomimo zmiany stylu życia).</p> <p>Osoby starsze</p> <p>Leczenie statynami u osób starszych powinno być poprzedzone oszacowaniem ryzyka ChSN.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji</p>
<p>ESC/EAS 2012 (Europa)</p>	<p>Wszyscy pacjenci z hipercholesterolemią rodzinną muszą być traktowani jak chorzy z grupy dużego ryzyka i należy stosować u nich leczenie hipolipemizujące (I,A)</p> <p>Do zalecanych leków obniżających stężenie lipidów należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyny – jako leki pierwszego wyboru u pacjentów z hipercholesterolemią i hiperlipidemią mieszaną • fibraty, • leki wiążące kwasy żółciowe (żywice jonowymienne), • niacyna (kwas nikotynowy), • selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib). <p>Selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu nie są zalecane w monoterapii. Leki wiążące kwasy żółciowe obniżają TC i LDL-C, natomiast mogą podwyższać stężenie TG.</p> <p>W celu redukcji stężenia TG stosuje się głównie fibraty (zwłaszcza fenofibrat) – leczenie w wyborze w ciężkiej hipertriglicydemii, niacynę (również w celu podwyższenia HDL-C) oraz oleje rybne. U pacjentów z ciężką hipertriglicydemią może być konieczne całkowite wyeliminowanie alkoholu i znaczne ograniczenie spożycia tłuszczów.</p> <p>Rekomendacje podkreślają także znaczenie terapii nefarmakologicznej u pacjentów z dyslipidemią.</p> <p>W przypadku współwystępowania z zaburzeniami lipidowymi innych chorób (np. ChSN, cukrzyca) konieczne może być leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> • statyna + lek wiążący kwasy żółciowe lub • statyna + ezetymib • statyna + niacyna – połączenie zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza TG • statyna + fibraty (fenofibrat) – obniżanie TG i zwiększenie HDL-C + dodatkowa redukcja LDL-C <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że stosowane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (zalecane/wskazane)</p> <p>Klasa II - Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżności opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</p> <p>Klasa IIa - Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością (powinno się rozważyć)</p> <p>Klasa IIb - Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć)</p> <p>Klasa III - Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się)</p> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <p>Poziom A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</p> <p>Poziom B - Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</p> <p>Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</p>

Podsumowanie rekomendacji

Rekomendacje odnoszące się do leczenia miażdżycy oraz prewencji jej powikłań w celu zmniejszenia ryzyka ChSN w pierwszej kolejności zalecają zastosowanie **statyn** (siła zaleceń I/A i I/B) oraz **klopidogrel** lub ogólnie **leków p/płytkowych** jako alternatywy dla kwasu acetylosalicylowego lub w skojarzeniu z nim (siła zaleceń

przeważnie I/B (I/A – zalecenia ESC 2011, przy czym zaznaczono, że dane na temat korzystnego wpływu leków p/płytkowych na objawy kliniczne są skąpe, a w przypadku ChTKD u chorych ze stabilną chorobą wieńcową siła zaleceń dla kłopidogrelu Ila/B)).

Spośród odnalezionych rekomendacji dot. leczenia zaburzeń lipidowych zalecenia NICE 2014, IAS 2014 oraz PTK/PGR 2012 wyróżniają populację osób starszych. Rekomendacja NICE 2014 wskazuje, że w tej grupie chorych należy rozważyć podanie **atorwastatyny** w celu zmniejszenia ryzyka zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (brak określenia siły zaleceń). Międzynarodowa rekomendacja IAS 2014 zaznacza, że leczenie statynami osób starszych powinno być poprzedzone oszacowaniem ryzyka ChSN, a PTK/PGR 2012 zwraca uwagę na interakcje, które mogą zachodzić pomiędzy **statynami** a innymi lekami w populacji geriatrycznej, ze względu na możliwe działania niepożądane takie jak bóle mięśniowe, miopatia i rzadko występująca rhabdomyoliza. Rekomendacje te jednocześnie zalecają aby u osób starszych leczenie rozpoczynać od małych dawek, stopniowo je zwiększając w celu osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C.

Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują zastosowanie **statyn** jako I linii leczenia hipercholesterolemii (PTK/PGR 2012, PFP 2012, NICE 2014, IAS 2014, ESC/EAS 2012). **Ezetymib** wskazywany jest w większości wymienionych rekomendacji jako druga opcja leczenia możliwa do zastosowania w monoterapii w przypadku braku tolerancji na leczenie statynami lub jako leczenie skojarzone ze statyną w celu osiągnięcia większej redukcji LDL-C (np. w ciężkiej postaci hipercholesterolemii).

Do leków najskuteczniej obniżających poziom TG w hipertriglicydemii w powyższych rekomendacjach zaliczane są głównie **fibraty** (najczęściej wymienianym jest **fenofibrat**). Kombinacja statyna + fibrat jest zalecana w mieszanej hiperlipidemii (IAS 2014). W rekomendacji NICE 2014 zwrócono uwagę, że u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego fibraty nie są rekomendowane.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Tiklopidyna** – brak rekomendacji.
- **Kłopidogrel** – brak rekomendacji.
- **Ciprofibrat** – brak rekomendacji.
- **Fenofibrat** – brak rekomendacji.
- **Ezetymib** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2010 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia Ezetrol (ezetymib) w leczeniu hipercholesterolemii LDL-c powyżej 130 mg/dl, utrzymującej się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.
- **Rosuwastatyna** – brak rekomendacji.
- **Atorwastatyna** – brak rekomendacji.
- **Lowastatyna** – brak rekomendacji.
- **Simwastatyna** – brak rekomendacji.

Źródła: http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R56-2010-ezetymib_Ezetrol/R_36_2010_Ezetrol.pdf

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Tiklopidyna** - u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zachować ostrożność. Wartość klirensu w stanie równowagi u pacjentów w podeszłym wieku (średnio około 70 lat) jest w przybliżeniu 2 razy mniejsza niż u pacjentów młodszych.
- **Ciprofibrat** – Ryzyko wystąpienia miopatii, jako działania niepożądanego może być większe powyżej 70 r. życia.
- **Fenofibrat** - U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność.
- **Ezetymib** - Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku, osób z niewydolnością nerek lub z łagodną niewydolnością wątroby.

- **Rosuwastatyna** - Zalecana dawka początkowa u pacjentów >70 lat wynosi 5 mg. Rosuwastatynę, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy. Do czynników tych zaliczają wiek powyżej 70 lat.
- **Simwastatyna** – U pacjentów w podeszłym wieku należy oznaczyć referencyjną wartość wyjściową aktywności kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia. Podeszły wiek jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia rabdomioliz.

3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Miażdżyca									
Clopidogrelum									
Agregex, tabl. powl., 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	19,44	20,41	25,63	30%	25,93	7,99	75 mg	0,29
Agregex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	17,23	18,09	23,61	30%	23,61	7,08	75 mg	0,25
Areplex, tabl. powl., 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	27,00	28,35	25,63	30%	33,87	15,93	75 mg	0,57
Carder, tabl. powl., 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	16,71	17,55	23,07	30%	23,07	6,92	75 mg	0,25
Clopidix, tabl. powl., 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,15	20,11	25,63	30%	25,63	7,69	75 mg	0,27
Clopidogrel Apotex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	19,55	20,53	25,63	30%	26,05	8,11	75 mg	0,29
Clopidogrel Genoptim, tabl. powl., 75 mg	28 tabl.	15,76	16,55	22,07	30%	22,07	6,62	75 mg	0,24
Clopidogrel KRKA, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	18,34	19,26	24,78	30%	24,78	7,43	75 mg	0,27
Clopidogrel Teva, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	17,99	18,89	24,41	30%	24,41	7,32	75 mg	0,26
Grepid, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	15,71	16,50	22,02	30%	22,02	6,61	75 mg	0,24
Pegorel, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	15,75	16,54	22,05	30%	22,05	6,62	75 mg	0,24
Plavocorin, tabl. powl., 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,98	20,98	25,63	30%	26,50	8,56	75 mg	0,31
Trombex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	15,71	16,50	22,02	30%	22,02	6,61	75 mg	0,24
Vixam, tabl., 75 mg	30 szt.	21,49	22,56	27,46	30%	28,29	9,07	75 mg	0,30
Zyllt, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	19,44	20,41	25,63	30%	25,93	7,99	75 mg	0,29
Ticlopidinum									
Aclotin, tabl. powl., 0,25 g	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	27,00	28,35	33,66	30%	34,91	11,35	0,5 g	0,38
Aclotin, tabl. powl., 0,25 g	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	9,13	9,59	11,22	30%	12,80	4,95	0,5 g	0,50
Apo-Clodin, tabl. powl., 250 mg	60 szt. (1 but.po 60 szt.)	25,81	27,10	33,66	30%	33,66	10,10	0,5 g	0,34
Apo-Clodin, tabl. powl., 250 mg	30 szt. (1 but.po 30 szt.)	12,91	13,56	16,83	30%	17,77	5,99	0,5 g	0,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Iclopid, tabl. powl., 250 mg	60 szt.	27,43	28,80	33,66	30%	35,36	11,80	0,5 g	0,39
Iclopid, tabl. powl., 250 mg	20 szt.	9,16	9,62	11,22	30%	12,83	4,98	0,5 g	0,50
Ifapidin, tabl. powl., 250 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	27,86	29,25	33,66	30%	35,81	12,25	0,5 g	0,41
Ifapidin, tabl. powl., 250 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	9,07	9,52	11,22	30%	12,72	4,87	0,5 g	0,49
Dyslipidemie									
Atorvastatinum									
Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	7,94	8,34	4,09	30%	9,64	6,78	20 mg	0,45
Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	14,74	15,48	8,18	30%	17,94	12,21	20 mg	0,41
Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	26,68	28,01	16,36	30%	32,13	20,68	20 mg	0,34
Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	23,81	25,00	12,27	30%	28,44	19,85	20 mg	0,44
Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	32,72	34,36	24,54	30%	39,77	22,59	20 mg	0,25
Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	21,60	22,68	16,36	30%	26,79	15,34	20 mg	0,26
Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	46,12	48,43	32,72	30%	54,85	31,95	20 mg	0,27
Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	75,60	79,38	49,08	30%	87,76	53,40	20 mg	0,30
Atoris, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	14,36	15,08	12,27	30%	18,52	9,93	20 mg	0,22
Atoris, tabl. powl., 30 mg	60 tabl.	28,62	30,05	24,54	30%	35,47	18,29	20 mg	0,20
Atoris, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	34,56	36,29	24,54	30%	41,71	24,53	20 mg	0,27
Atoris, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	45,36	47,63	32,72	30%	54,05	31,15	20 mg	0,26
Atoris, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	7,94	8,34	4,09	30%	9,64	6,78	20 mg	0,45
Atoris, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	10,91	11,46	8,18	30%	13,92	8,19	20 mg	0,27
Atoris, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	22,68	23,81	16,36	30%	27,92	16,47	20 mg	0,27
Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	7,78	8,17	8,18	30%	10,62	4,89	20 mg	0,16
Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	15,55	16,33	16,36	30%	20,44	8,99	20 mg	0,15
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	3,56	3,74	4,09	30%	5,04	2,18	20 mg	0,15
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	6,38	6,70	8,18	30%	9,16	3,43	20 mg	0,11
Atorvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	12,31	12,93	16,36	30%	17,04	5,59	20 mg	0,09
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	7,07	7,42	8,18	30%	9,88	4,15	20 mg	0,14
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	3,54	3,72	4,09	30%	5,02	2,16	20 mg	0,14
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	14,14	14,85	16,36	30%	18,96	7,51	20 mg	0,13

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 tabl.	25,68	26,96	32,72	30%	33,38	10,48	20 mg	0,09
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	3,08	3,23	4,09	30%	4,53	1,67	20 mg	0,11
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	6,16	6,47	8,18	30%	8,93	3,20	20 mg	0,11
Atorvastatin Vitama, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	12,31	12,93	16,36	30%	17,04	5,59	20 mg	0,09
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	4,27	4,48	4,09	30%	5,78	2,92	20 mg	0,19
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	7,77	8,16	8,18	30%	10,62	4,89	20 mg	0,16
Atorvastatinum 123ratio, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	16,18	16,99	16,36	30%	21,10	9,65	20 mg	0,16
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	7,99	8,39	4,09	30%	9,69	6,83	20 mg	0,46
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	15,98	16,78	8,18	30%	19,24	13,51	20 mg	0,45
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	31,97	33,57	16,36	30%	37,68	26,23	20 mg	0,44
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	28,26	29,67	32,72	30%	36,09	13,19	20 mg	0,11
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,34	7,71	4,09	30%	9,01	6,15	20 mg	0,41
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,42	13,04	8,18	30%	15,50	9,77	20 mg	0,33
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	23,22	24,38	16,36	30%	28,49	17,04	20 mg	0,28
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,03	6,33	4,09	30%	7,63	4,77	20 mg	0,32
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,88	12,47	8,18	30%	14,93	9,20	20 mg	0,31
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	23,76	24,95	16,36	30%	29,06	17,61	20 mg	0,29
Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	32,83	34,47	32,72	30%	40,89	17,99	20 mg	0,15
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	60 tabl.	6,38	6,70	8,18	30%	9,16	3,43	20 mg	0,11
Atrox 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,75	8,14	4,09	30%	9,44	6,58	20 mg	0,44
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	12,77	13,41	16,36	30%	17,52	6,07	20 mg	0,10
Atrox 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,05	12,65	8,18	30%	15,11	9,38	20 mg	0,31
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	25,53	26,81	32,72	30%	33,23	10,33	20 mg	0,09
Atrox 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	24,17	25,38	16,36	30%	29,49	18,04	20 mg	0,30
Corator, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	7,14	7,50	4,09	30%	8,80	5,94	20 mg	0,40
Corator, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,04	12,64	8,18	30%	15,10	9,37	20 mg	0,31
Corator, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,49	21,51	16,36	30%	25,62	14,17	20 mg	0,24
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	4,86	5,10	4,09	30%	6,40	3,54	20 mg	0,24
Lambrinex, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	7,77	8,16	8,18	30%	10,62	4,89	20 mg	0,16

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	15,53	16,31	16,36	30%	20,42	8,97	20 mg	0,15
Larus, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,19	6,50	4,09	30%	7,80	4,94	20 mg	0,33
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,66	6,99	8,18	30%	9,45	3,72	20 mg	0,12
Larus, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,04	19,99	16,36	30%	24,10	12,65	20 mg	0,21
Pharmastatin, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	16,20	17,01	16,36	30%	21,12	9,67	20 mg	0,16
Pharmastatin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	8,64	9,07	8,18	30%	11,53	5,80	20 mg	0,19
Pharmastatin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	4,32	4,54	4,09	30%	5,84	2,98	20 mg	0,20
Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	4,15	4,36	4,09	30%	5,66	2,80	20 mg	0,19
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	8,19	8,60	8,18	30%	11,06	5,33	20 mg	0,18
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	16,58	17,41	16,36	30%	21,52	10,07	20 mg	0,17
Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	32,83	34,47	32,72	30%	40,89	17,99	20 mg	0,15
Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	40,40	42,42	32,72	30%	48,84	25,94	20 mg	0,22
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,86	8,25	4,09	30%	9,55	6,69	20 mg	0,45
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,34	11,91	8,18	30%	14,37	8,64	20 mg	0,29
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,98	20,98	16,36	30%	25,09	13,64	20 mg	0,23
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	59,94	62,94	49,08	30%	71,32	36,96	20 mg	0,21
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,29	7,65	4,09	30%	8,95	6,09	20 mg	0,41
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,34	11,91	8,18	30%	14,37	8,64	20 mg	0,29
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,44	20,41	16,36	30%	24,52	13,07	20 mg	0,22
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,99	8,39	4,09	30%	9,69	6,83	20 mg	0,46
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	15,98	16,78	8,18	30%	19,24	13,51	20 mg	0,45
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	23,76	24,95	12,27	30%	28,39	19,80	20 mg	0,44
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	8,18	30%	16,07	10,34	20 mg	0,34
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	23,22	24,38	16,36	30%	28,49	17,04	20 mg	0,28
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	34,02	35,72	24,54	30%	41,14	23,96	20 mg	0,27
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	16,42	17,24	16,36	30%	21,35	9,90	20 mg	0,17
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	60 tabl.	28,27	29,68	32,72	30%	36,10	13,20	20 mg	0,11
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	90 tabl.	42,40	44,52	49,08	30%	52,90	18,54	20 mg	0,10
Tulip 80 mg, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	51,80	54,39	32,72	30%	60,81	37,91	20 mg	0,32

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Lovastatinum									
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	12,85	13,49	3,39	30%	14,57	12,20	45 mg	0,98
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	13,93	14,63	3,39	30%	15,71	13,34	45 mg	1,07
Lovastin, tabl., 20 mg	28 szt.	11,99	12,59	3,39	30%	13,67	11,30	45 mg	0,91
Rosuvastatinum									
Ridlip, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	4,75	4,99	3,82	30%	6,21	3,54	10 mg	0,25
Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	8,08	8,48	7,64	30%	10,81	5,46	10 mg	0,20
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	15,75	16,54	15,27	30%	20,47	9,78	10 mg	0,17
Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	23,22	24,38	30,54	30%	30,54	9,16	10 mg	0,08
Romazic, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	12,42	13,04	16,36	30%	17,15	5,70	10 mg	0,10
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	2,89	3,03	3,82	30%	4,25	1,58	10 mg	0,11
Rosutrox, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	5,80	6,09	7,64	30%	8,42	3,07	10 mg	0,11
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5,80	6,09	7,64	30%	8,42	3,07	10 mg	0,11
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	11,60	12,18	15,27	30%	16,12	5,43	10 mg	0,10
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	11,61	12,19	15,27	30%	16,13	5,44	10 mg	0,10
Rosutrox, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	23,19	24,35	30,51	30%	30,51	9,15	10 mg	0,08
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	23,22	24,38	30,54	30%	30,54	9,16	10 mg	0,08
Rosutrox, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	46,40	48,72	58,10	30%	58,10	17,43	10 mg	0,08
Roswera, tabl., 5 mg	28 szt.	7,94	8,34	3,82	30%	9,56	6,89	10 mg	0,49
Roswera, tabl., 10 mg	28 szt.	13,50	14,18	7,64	30%	16,51	11,16	10 mg	0,40
Roswera, tabl., 15 mg	28 szt.	14,31	15,03	11,45	30%	18,27	10,26	10 mg	0,24
Roswera, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	27,00	28,35	22,91	30%	33,51	17,47	10 mg	0,21
Roswera, tabl., 20 mg	28 szt.	19,44	20,41	15,27	30%	24,35	13,66	10 mg	0,24
Roswera, tabl., 30 mg	28 szt.	26,89	28,23	22,91	30%	33,39	17,35	10 mg	0,21
Roswera, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	54,00	56,70	45,81	30%	64,68	32,61	10 mg	0,19
Roswera, tabl., 40 mg	28 szt.	38,88	40,82	30,54	30%	46,98	25,60	10 mg	0,23
Suvaradio, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	5,81	6,10	7,64	30%	8,43	3,08	10 mg	0,11
Suvaradio, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	11,61	12,19	15,27	30%	16,13	5,44	10 mg	0,10

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	12,96	13,61	15,27	30%	17,55	6,86	10 mg	0,12
Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	22,68	23,81	29,97	30%	29,97	8,99	10 mg	0,08
Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	6,74	7,08	7,64	30%	9,41	4,06	10 mg	0,15
Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	13,45	14,12	15,27	30%	18,06	7,37	10 mg	0,13
Simvastatinum									
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,43	6,75	2,73	30%	7,62	5,71	30 mg	0,57
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,39	11,96	5,45	30%	13,7	9,89	30 mg	0,49
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,9	19,85	10,91	30%	22,96	15,32	30 mg	0,38
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	6,05	6,35	5,09	30%	7,97	4,41	30 mg	0,24
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	12,1	12,71	10,18	30%	15,65	8,52	30 mg	0,23
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	2,38	2,5	4,23	30%	4,23	1,27	30 mg	0,06
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	4,75	4,99	8,1	30%	8,1	2,43	30 mg	0,06
Simgal, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5,94	6,24	2,54	30%	7,05	5,27	30 mg	0,56
Simgal, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	11,88	12,47	5,09	30%	14,09	10,53	30 mg	0,56
Simgal, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	23,76	24,95	10,18	30%	27,89	20,76	30 mg	0,56
Simorion, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	3,62	3,8	2,54	30%	4,61	2,83	30 mg	0,30
Simorion, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	10,8	11,34	10,18	30%	14,28	7,15	30 mg	0,19
Simorion, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	5,94	6,24	5,09	30%	7,86	4,3	30 mg	0,23
Simorion, tabl. powl., 20 mg	98 szt.	18,36	19,28	17,81	30%	23,62	11,15	30 mg	0,17
Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5,94	6,24	2,54	30%	7,05	5,27	30 mg	0,56
Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	11,88	12,47	5,09	30%	14,09	10,53	30 mg	0,56
Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	22,68	23,81	10,18	30%	26,75	19,62	30 mg	0,53
SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,32	6,64	2,73	30%	7,51	5,6	30 mg	0,56
SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,64	13,27	5,45	30%	15,01	11,2	30 mg	0,56
SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,6	22,68	10,91	30%	25,79	18,15	30 mg	0,45
Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5,86	6,15	2,54	30%	6,96	5,18	30 mg	0,56
Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,8	11,34	5,09	30%	12,96	9,4	30 mg	0,50
Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	22,03	23,13	10,18	30%	26,07	18,94	30 mg	0,51
Simvachol, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	3,67	3,85	2,54	30%	4,65	2,87	30 mg	0,31

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Simvachol, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	7,34	7,71	5,09	30%	9,33	5,77	30 mg	0,31
Simvachol, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	14,69	15,42	10,18	30%	18,36	11,23	30 mg	0,30
Simvacor, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,4	5,67	2,73	30%	6,54	4,63	30 mg	0,46
Simvacor, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,8	11,34	5,45	30%	13,08	9,27	30 mg	0,46
Simvagamma 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,1	4,31	2,73	30%	5,18	3,27	30 mg	0,33
Simvagamma 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,1	8,51	5,45	30%	10,25	6,44	30 mg	0,32
Simvagamma 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,82	18,71	10,91	30%	21,82	14,18	30 mg	0,35
Simvagen 20, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5,35	5,62	5,09	30%	7,24	3,68	30 mg	0,20
Simvagen 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,69	11,22	10,18	30%	14,16	7,03	30 mg	0,19
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	3,19	3,35	2,54	30%	4,16	2,38	30 mg	0,26
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	4,86	5,1	5,09	30%	6,72	3,16	30 mg	0,17
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5,18	5,44	5,45	30%	7,18	3,37	30 mg	0,17
Simvastatin Bluefish, tabl. powł., 40 mg	28 tabl.	9,61	10,09	10,18	30%	13,03	5,9	30 mg	0,16
Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5,4	5,67	5,09	30%	7,29	3,73	30 mg	0,20
Simvastatin Genoptim, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	10,85	11,39	10,18	30%	14,33	7,2	30 mg	0,19
Simvastatin Krka, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5,29	5,55	2,54	30%	6,36	4,58	30 mg	0,49
Simvastatin Krka, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	11,72	12,31	5,09	30%	13,93	10,37	30 mg	0,56
Simvastatinum 123ratio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	5,29	5,55	5,09	30%	7,17	3,61	30 mg	0,19
Simvastatinum 123ratio, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	10,64	11,17	10,18	30%	14,11	6,98	30 mg	0,19
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	1,57	1,65	2,46	30%	2,46	0,74	30 mg	0,08
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 10 mg	100 szt.	3,6	3,78	6,45	30%	6,45	1,94	30 mg	0,06
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	2,16	2,27	3,89	30%	3,89	1,17	30 mg	0,06
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 20 mg	100 szt.	7,19	7,55	11,95	30%	11,95	3,59	30 mg	0,05
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	4,32	4,54	7,48	30%	7,48	2,24	30 mg	0,06
Simvastatinum Accord, tabl. powł., 40 mg	100 szt.	14,4	15,12	21,97	30%	21,97	6,59	30 mg	0,05
Simvasterol, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	6,05	6,35	2,54	30%	7,16	5,38	30 mg	0,58
Simvasterol, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	12,1	12,71	5,09	30%	14,33	10,77	30 mg	0,58
Simvasterol, tabl. powł., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	24,19	25,4	10,18	30%	28,34	21,21	30 mg	0,57
Vasilip, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	5,29	5,55	2,54	30%	6,36	4,58	30 mg	0,49

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	11,72	12,31	5,09	30%	13,93	10,37	30 mg	0,56
Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	18,25	19,16	10,18	30%	22,1	14,97	30 mg	0,40
Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5,27	5,53	2,54	30%	6,34	4,56	30 mg	0,49
Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,67	11,2	5,09	30%	12,82	9,26	30 mg	0,50
Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,69	11,22	5,09	30%	12,84	9,28	30 mg	0,50
Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,83	6,12	2,73	30%	6,99	5,08	30 mg	0,51
Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,45	12,02	5,45	30%	13,76	9,95	30 mg	0,50
Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,01	19,96	10,91	30%	23,07	15,43	30 mg	0,39
Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	9,5	9,98	2,54	30%	10,79	9,01	30 mg	0,97
Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	15,52	16,3	5,09	30%	17,92	14,36	30 mg	0,77
Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	23,98	25,18	10,18	30%	28,11	20,98	30 mg	0,56
Ezetim bum									
Ezetrol, tabl., 10 mg	28 szt.	122,67	128,80	143,74	30%	143,74	43,12	10 mg	1,54
Ciprofibratum									
Lipantor, kaps., 100 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	21,01	22,06	19,45	30%	26,62	13,01	0,1 g	0,43
Fenofibratum									
Apo-Feno 200 M, kaps. twarde, 200 mg	30 szt.	14,67	15,40	19,45	30%	19,96	6,35	0,2 g	0,21
Biofibrat, kaps. twarde, 200 mg	30 szt.	15,55	16,33	19,45	30%	20,89	7,28	0,2 g	0,24
Biofibrat, kaps. twarde, 267 mg	30 szt.	20,95	22,00	25,97	30%	27,56	9,38	0,2 g	0,23
Fenardin, kaps. twarde, 267 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,06	22,11	25,97	30%	27,67	9,49	0,2 g	0,24
Fenardin, kaps. twarde, 160 mg	30 szt. (3 blist.po 10)	17,39	18,26	19,45	30%	22,82	9,21	0,2 g	0,38
Grofibrat, kaps., 100 mg	50 szt.	8,10	8,51	12,56	30%	12,56	3,77	0,2 g	0,15
Grofibrat 200, kaps., 200 mg	30 szt.	14,04	14,74	19,30	30%	19,30	5,79	0,2 g	0,19
Grofibrat S, tabl. powl., 215 mg	30 tabl.	19,44	20,41	25,97	30%	25,97	7,79	0,2 g	0,24
Grofibrat S, tabl. powl., 160 mg	30 tabl.	14,58	15,31	19,45	30%	19,87	6,26	0,2 g	0,26
Lipanthyl 200M, kaps., 200 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	20,22	21,23	19,45	30%	25,79	12,18	0,2 g	0,41
Lipanthyl 267M, kaps., 267 mg	30 szt.	26,99	28,34	25,97	30%	33,90	15,72	0,2 g	0,39
Lipanthyl 267M, kaps. twarde, 267 mg	30 szt.	27,00	28,35	25,97	30%	33,91	15,73	0,2 g	0,39

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Lipanthyl Supra 160, tabl. powł., 160 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,22	21,23	19,45	30%	25,79	12,18	0,2 g	0,51
Lipanthyl Supra 215 mg, tabl. powł., 215 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	26,99	28,34	25,97	30%	33,90	15,72	0,2 g	0,49

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Clopidogrelum: 0,24 zł - 0,57 zł;
- Ticlopidinum: 0,34 zł - 0,50 zł;
- Atorvastatinum: 0,09 zł - 0,46 zł;
- Lovastatinum: 0,91 zł - 1,07 zł;
- Rosuvastatinum: 0,08 zł - 0,49 zł;
- Simvastatinum: 0,05 zł - 0,97 zł;
- Ezetimibum: 1,54 zł;
- Ciprofibratum: 0,43 zł;
- Fenofibratum: 0,15 zł - 0,51 zł.

3.4. Niewydolność serca

3.4.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć):

- zastoinowa niewydolność serca: 0,201 (0,186 – 0,206).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla choroby niedokrwiennej serca: 339.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Niewydolnością serca (NS) określa się stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania. Wyróżnia się dwie postaci niewydolności serca: skurczową i rozkurczową. Typową dla chorych w starszym wieku jest niewydolność rozkurczowa.

[Źródła: Kostka 2009]

Epidemiologia

Częstość niewydolności serca niezależnie od płci wzrasta z wiekiem i jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród pacjentów w starszym wieku. Częstość występowania niewydolności serca w populacji ogólnej szacuje się na 0,4-2%, natomiast u osób powyżej 80 r.ż. na ok. 10%. Badania wskazują, że w populacji polskiej częstość niewydolności serca u osób powyżej 65. r. ż. sięga 53%.

[Źródła: Kostka 2009, Pączek 2009]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Przewlekła niewydolność serca to zespół objawów klinicznych, w którym dochodzi (na skutek zmian strukturalnych i czynnościowych w sercu i naczyniach) do dysfunkcji lewej komory serca. Postępowanie tych zmian nasilają zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i neurohormonalnej oraz zaburzenia hemodynamiczne. W niewydolności serca oprócz następstw krążeniowych (hiperfuzja) dochodzi do aktywacji endogennych układów neurohumoralnych, wyrównujących zaburzenia hemodynamiczne. Niewydolność serca charakteryzuje się dysfunkcją redystrybucji krwi napływającej z układu żylnego do układu tętniczego. Prowadzi do objawów niedostatecznej perfuzji tkanek obwodowych, zaburzeń regulacyjnych, retencji płynów. Pacjenci zwykle odczuwają: pogorszenie tolerancji wysiłku, duszności i zmęczenie.

[Źródła: Kostka 2009]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie niewydolności serca powinno być zindywidualizowane i ściśle monitorowane. Rozpoczęcie terapii należy poprzedzić biochemiczną oceną funkcji wątroby, nerek oraz oceną funkcji skurczowej serca. Wczesne leczenie nieznacznych odchyłeń, jak hiponatremia niewielkiego stopnia, może zapobiec hospitalizacjom. Leki stosowane w NS mają za zadanie m.in. zmniejszyć postęp choroby, poprawić przeżywalność oraz hamować patologiczną przebudowę mięśnia sercowego.

[Źródła: Kostka 2009, Pączek 2009]

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- tripdatabase.com
- www.g-i-n.net

- www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- www.nzgg.org.nz/search
- www.sign.ac.uk/guidelines/index.html

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
ACCF/AHA 2013 (USA)	<p>Zalecenia leczenia niewydolności serca u pacjentów z strukturalną chorobą serca ale bez oznak i objawów niewydolności serca (stadium B wg. ACCF/AHA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów którzy przeszli zawał serca (ang. <i>myocardial infarction</i>, MI) z jednocześnie obniżoną frakcją wyrzutową (EF) powinno się stosować inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) lub antagonistę receptora angiotensynowego (ARB) w celu prewencji niewydolności serca (ang. <i>heart failure</i>, HF) [poziom dowodów A, siła rekomendacji I]; • u pacjentów z MI i EF w celu prewencji HF powinno się stosować beta-blokery (w tym karwedilol) dla których są naukowe dowody skuteczności [poziom dowodów B, siła rekomendacji I]; • u pacjentów z MI w celu prewencji HF powinno się stosować statyny [poziom dowodów A, siła rekomendacji I]; • w celu prewencji HF powinno się kontrolować ciśnienie krwi [poziom dowodów A, siła rekomendacji I]; • w celu prewencji HF u wszystkich pacjentów z EF powinny być stosowane inhibitory ACE [poziom dowodów A, siła rekomendacji I]; • w celu prewencji HF u wszystkich pacjentów z EF powinny być stosowane beta-blokery (w tym karwedilol) [poziom dowodów C, siła rekomendacji I]; 									
	<p>Karwedilol jest jednym z beta-blokerów stanowiących podstawę leczenia niewydolności serca.</p>									
	<p>Beta-blokery są wskazane u wszystkich pacjentów bez wyraźnych przeciwwskazań do ich stosowania u osób z niewydolnością serca z obniżeniem objętości frakcji wyrzutowej (poziom dowodów A, siła rekomendacji I).</p>									
	<p>Leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i>, MRA, w tym spironolakton) są rekomendowane w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności:</p>									
	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z objawami HF (w klasie II–IV wg NYHA) i EF \leq 35% (chyba że istnieją przeciwwskazania). U pacjentów z HF klasy II wg NYHA przed zastosowaniem MRA powinien być stwierdzony podwyższony poziomy peptydu natriuretycznego w osoczu. Poziom kreatyniny powinien wynosić \leq 2,5 mg/dL u mężczyzn i \leq 2,0 mg/dL u kobiet, natomiast poziom potasu powinien wynosić $<$ 5.0 mEq/L. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hiperkaliemii i niewydolności nerek należy od samego początku monitorować stężenie potasu, funkcję nerek i dawkowanie MRA [poziom dowodu A, siła rekomendacji I]. • u pacjentów po ostrym MI z poziomem EF \leq 40% i objawami HF lub u pacjentów w przeszłości chorujących na cukrzycę (chyba że istnieją przeciwwskazania) [poziom dowodu B, siła rekomendacji I]. • Nieprawidłowe zastosowanie MRA jest potencjalnie szkodliwe z powodu zagrażającej życiu hiperkaliemii lub niewydolności nerek u pacjentów z poziomem kreatyniny w osoczu $>$ 2,5 mg/dL u mężczyzn i $>$ 2,0 mg/dL u kobiet i/lub poziomem potasu $>$ 5.0 mEq/L [poziom dowodu B, siła rekomendacji III]. 									
<p>Siła rekomendacji</p> <table border="1" data-bbox="400 1451 1460 1727"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1451 616 1509">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="616 1451 1460 1509">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1509 616 1563">Klasa I</td> <td data-bbox="616 1509 1460 1563">Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1563 616 1617">Klasa IIa</td> <td data-bbox="616 1563 1460 1617">Raczej powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1617 616 1671">Klasa IIb</td> <td data-bbox="616 1617 1460 1671">Można rozważyć stosowanie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1671 616 1727">Klasa III</td> <td data-bbox="616 1671 1460 1727">Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji	Definicja	Klasa I	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIa	Raczej powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIb	Można rozważyć stosowanie	Klasa III	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji
Siła rekomendacji	Definicja									
Klasa I	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję									
Klasa IIa	Raczej powinno się stosować daną interwencję									
Klasa IIb	Można rozważyć stosowanie									
Klasa III	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji									
<p>Jakość dowodów</p> <table border="1" data-bbox="400 1765 1460 1980"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 1765 616 1823">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="616 1765 1460 1823">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1823 616 1877">Poziom A</td> <td data-bbox="616 1823 1460 1877">Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1877 616 1930">Poziom B</td> <td data-bbox="616 1877 1460 1930">Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1930 616 1980">Poziom C</td> <td data-bbox="616 1930 1460 1980">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów		
Jakość dowodów	Definicja									
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz									
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych									
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																	
ESC 2012 (Europa)	<p>Farmakoterapia wskazana u wszystkich pacjentów z objawową (w II–IV klasie czynnościowej wg New York Heart Association (NYHA)) skurczową niewydolnością serca (ang. <i>heart failure</i>, HF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich pacjentów z frakcją wyrzutową (EF) $\leq 40\%$ zaleca się dołączenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) do beta-adrenolityku w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [klasa zaleceń I, jakość dowodów A]; • u wszystkich pacjentów z EF $\leq 40\%$ zaleca się dołączenie beta-adrenolityku do inhibitora ACE (lub antagonistę receptora angiotensynowego (ARB) przy nietolerancji inhibitora ACE) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [klasa zaleceń I, jakość dowodów A]; • u wszystkich pacjentów z utrzymującymi się objawami HF (w klasie II–IV wg NYHA) i EF $\leq 35\%$ mimo leczenia za pomocą inhibitora ACE (lub ARB przy nietolerancji inhibitora ACE) i beta-adrenolityku zaleca się antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz ryzyka przedwczesnego zgonu [klasa zaleceń I, jakość dowodów A]. <p>W rekomendacji nie przedstawiono oddzielnych zaleceń jedynie dla karwedilolu. Jest on jednym z uwzględnionych w rekomendacji beta-blokerów.</p> <p>W rekomendacji nie przedstawiono oddzielnych zaleceń jedynie dla spironolaktonu. Jest on jednym z uwzględnionych w rekomendacji antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA).</p>																	
	<p>Poziom wiarygodności danych</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="399 741 616 797">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="616 741 1461 797">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="399 797 616 846">Poziom A</td> <td data-bbox="616 797 1461 846">Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 846 616 902">Poziom B</td> <td data-bbox="616 846 1461 902">Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 902 616 958">Poziom C</td> <td data-bbox="616 902 1461 958">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów									
	Jakość dowodów	Definicja																
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																
	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																	
<p>Klasy zaleceń</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="399 994 520 1050">Klasa zaleceń</th> <th data-bbox="520 994 1243 1050">Definicja</th> <th data-bbox="1243 994 1461 1050">Zastosowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="399 1050 520 1106">Klasa I</td> <td data-bbox="520 1050 1243 1106">Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td data-bbox="1243 1050 1461 1106">Zaleca się/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1106 520 1162">Klasa II</td> <td data-bbox="520 1106 1243 1162">Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td data-bbox="1243 1106 1461 1162"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1162 520 1218">Klasa IIa</td> <td data-bbox="520 1162 1243 1218">Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td data-bbox="1243 1162 1461 1218">Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1218 520 1274">Klasa IIb</td> <td data-bbox="520 1218 1243 1274">Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td data-bbox="1243 1218 1461 1274">Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td data-bbox="399 1274 520 1350">Klasa III</td> <td data-bbox="520 1274 1243 1350">Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td data-bbox="1243 1274 1461 1350">Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa zaleceń	Definicja	Zastosowanie	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zaleca się/jest wskazane	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu		Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Należy rozważyć	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
Klasa zaleceń	Definicja	Zastosowanie																
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zaleca się/jest wskazane																
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu																	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Należy rozważyć																
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																

Podsumowanie rekomendacji

Karwedilol jest wskazany, jako jeden z beta-blokerów stosowanych u wszystkich pacjentów bez wyraźnych przeciwwskazań u osób z niewydolnością serca z obniżeniem objętości frakcji wyrzutowej (poziom dowodów A, siła rekomendacji I).

Leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, w tym **spironolakton**) są rekomendowane w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności u pacjentów z objawami HF (w klasie II–IV wg NYHA) i EF [poziom dowodu A, siła rekomendacji I] oraz u pacjentów z po ostrym MI z poziomem EF $\leq 40\%$ i objawami HF lub u pacjentów w przeszłości chorujących na cukrzycę [poziom dowodu B, siła rekomendacji I].

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Karwedilol** – brak rekomendacji.
- **Spironolakton** - brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Karwedilol** - Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działanie karwedylolu, z tego względu należy ich obserwować ze szczególną uwagą. Powinni być obserwowani, przez co najmniej 2 godziny po podaniu pierwszej dawki lub po zwiększeniu dawki, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Farmakokinetyka karwedylolu jest zależna od wieku; u osób w podeszłym wieku stężenia karwedylolu w osoczu są o około 50% większe niż u osób młodych.

- **Spironolakton** - Ryzyko hiperkaliemii jest wyższe u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy starannie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi. U osób w podeszłym wieku klirens spironolaktonu może obniżyć się, a okres półtrwania może ulegać wydłużeniu.

3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Carvedilolum									
Atram 12,5, tabl., 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	8,21	8,62	3,51	30%	9,62	7,16	37,5 mg	0,72
Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,64	11,17	7,02	30%	13,17	8,26	37,5 mg	0,41
Atram 6,25, tabl., 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	6,70	7,04	1,76	30%	7,54	6,31	37,5 mg	1,26
Avedol, tabl. powl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,70	7,04	1,76	30%	7,54	6,31	37,5 mg	1,26
Avedol, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,80	9,24	3,51	30%	10,24	7,78	37,5 mg	0,78
Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,45	12,02	7,02	30%	14,02	9,11	37,5 mg	0,46
Carvedigamma 12,5 mg, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,56	7,94	3,51	30%	8,94	6,48	37,5 mg	0,65
Carvedigamma 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,72	10,21	7,02	30%	12,21	7,30	37,5 mg	0,37
Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,32	4,54	1,76	30%	5,04	3,81	37,5 mg	0,76
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,37	6,69	1,76	30%	7,19	5,96	37,5 mg	1,19
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,32	8,74	3,51	30%	9,74	7,28	37,5 mg	0,73
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,80	11,34	7,02	30%	13,34	8,43	37,5 mg	0,42
Carvedilolum 123ratio, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,26	6,57	1,76	30%	7,07	5,84	37,5 mg	1,17
Carvedilolum 123ratio, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,78	8,17	3,51	30%	9,16	6,70	37,5 mg	0,67
Carvedilolum 123ratio, tabl., 25 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	8,75	9,19	7,02	30%	11,19	6,28	37,5 mg	0,31
Carvetrend, tabl., 3,125 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	7,34	7,71	0,88	30%	7,96	7,34	37,5 mg	2,94
Carvetrend, tabl., 6,25 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	6,80	7,14	1,76	30%	7,64	6,41	37,5 mg	1,28
Carvetrend, tabl., 12,5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	9,18	9,64	3,51	30%	10,64	8,18	37,5 mg	0,82
Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	11,34	11,91	7,02	30%	13,91	9,00	37,5 mg	0,45
Coryol, tabl., 6,25 mg	30 szt.	6,80	7,14	1,76	30%	7,64	6,41	37,5 mg	1,28

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Coryol 12,5 mg, tabl., 12,5 mg	30 szt.	8,96	9,41	3,51	30%	10,41	7,95	37,5 mg	0,80
Coryol 25 mg, tabl., 25 mg	30 szt.	11,38	11,95	7,02	30%	13,94	9,03	37,5 mg	0,45
Coryol 3,125 mg, tabl., 3,125 mg	30 szt.	7,99	8,39	0,88	30%	8,64	8,02	37,5 mg	3,21
Dilatrend, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,80	11,34	1,76	30%	11,84	10,61	37,5 mg	2,12
Dilatrend, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,20	17,01	7,02	30%	19,01	14,10	37,5 mg	0,71
Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,74	7,08	1,76	30%	7,58	6,35	37,5 mg	1,27
Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	21,82	22,91	5,85	30%	24,58	20,49	37,5 mg	1,23
Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,86	9,30	3,51	30%	10,30	7,84	37,5 mg	0,78
Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	28,79	30,23	11,70	30%	33,23	25,04	37,5 mg	0,75
Hypoten, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,34	11,91	7,02	30%	13,91	9,00	37,5 mg	0,45
Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	36,72	38,56	23,40	30%	43,40	27,02	37,5 mg	0,41
Symtrend, tabl. powl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,64	9,07	7,02	30%	11,07	6,16	37,5 mg	0,31
Symtrend, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,56	7,94	3,51	30%	8,94	6,48	37,5 mg	0,65
Symtrend, tabl. powl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,26	6,57	1,76	30%	7,07	5,84	37,5 mg	1,17
Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	14,04	14,74	7,02	30%	16,74	11,83	37,5 mg	0,59
Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	26,03	27,33	14,04	30%	30,83	21,00	37,5 mg	0,53
Vivacor, tabl., 6,25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,60	6,93	1,76	30%	7,43	6,20	37,5 mg	1,24
Vivacor, tabl., 6,25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	13,20	13,86	3,51	30%	14,86	12,40	37,5 mg	1,24
Vivacor, tabl., 12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,02	11,57	3,51	30%	12,57	10,11	37,5 mg	1,01
Vivacor, tabl., 12,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	21,60	22,68	7,02	30%	24,68	19,77	37,5 mg	0,99
Spironolactonum									
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	7,02	7,37	5,31	30%	8,95	5,23	75 mg	0,52
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	15,12	15,88	17,69	30%	20,02	7,64	75 mg	0,23
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	9,18	9,64	10,61	30%	12,51	5,08	75 mg	0,25
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	27,54	28,92	35,37	30%	35,37	10,61	75 mg	0,16
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	16,74	17,58	21,22	30%	22,24	7,39	75 mg	0,18
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	5,35	5,62	3,54	30%	6,67	4,19	75 mg	0,63
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	18,68	19,61	17,69	30%	23,75	11,37	75 mg	0,34

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	10,04	10,54	14,15	30%	14,15	4,25	75 mg	0,16
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	5,40	5,67	3,54	30%	6,72	4,24	75 mg	0,64
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	9,72	10,21	10,61	30%	13,08	5,65	75 mg	0,28
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	15,66	16,44	21,10	30%	21,10	6,33	75 mg	0,16

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Carvedilolum: 0,31zł - 3,21 zł,
- Spironolactonum: 0,16 zł do 0,64 zł.

3.5. Arytmia

3.5.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla arytmii. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonego stanu klinicznego. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- zastoinowa niewydolność serca: 0,201 (0,186 – 0,206);
- ostry zawał serca: 0,439 (0,405 – 0,477).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla wszystkich chorób sercowo-naczyniowych wynosi: 734.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Arytmie to zaburzenia rytmu serca, wśród których wyróżnia się rytmy wolne (bradyarytmie) oraz rytmy szybkie (tachyarytmie), a te z kolei dzielą się na arytmie nadkomorowe oraz arytmie komorowe. W populacji docelowej niniejszego opracowania występują głównie arytmie nadkomorowe, w związku z czym w dalszej części tego rozdziału tylko one zostały uwzględnione.

Wśród arytmii nadkomorowych wyróżnia się:

- dodatkowe pobudzenia nadkomorowe – powstają w przedsionku, żyłach uchodzących do przedsionków lub w łączu przedsionkowo-komorowym. Mogą przybierać postać pobudzeń przedwczesnych lub zastępczych. Najczęściej występują u osób zdrowych, gdzie liczba pobudzeń na dobę <100-200 (wartość ta wzrasta z wiekiem). Mogą być spowodowane czynnikami zewnętrznymi (emocje, używki) lub wewnętrznymi (zaburzenia elektrolitowe, zakażenia); częstoskurcze nadkomorowe (SVT) – jest to każdy rytm o częstotliwości >100/min powstający powyżej pęczka Hisa. W populacji ogólnej SVT występuje u 0,2-0,35% osób, a najczęściej są to częstoskurcze nawrotne w węźle AV (60%) oraz częstoskurcze nawrotne przedsionkowo-komorowe (30%);
- częstoskurcz nawrotny w węźle przedsionkowo-komorowym (AVNRT) – definiuje się go jako napadowy częstoskurcz powstający w wyniku krążenia fali pobudzenia w węźle AV poprzez drogę szybką o dłuższej refrakcji i drogę wolną o krótszej refrakcji. W populacji ogólnej AVNRT występuje u 0,2% osób, częściej u kobiet. Najczęściej jest diagnozowany u pacjentów bez choroby organicznej serca, a pierwsze objawy występują w młodości;
- zespoły preekscytacji – jest to wrodzona nieprawidłowość, polegająca na istnieniu pęczka mięśniowego, który umożliwia pobudzenie części komory poza fizjologicznym układem przewodzącym. W populacji ogólnej występuje u 0,15-0,25% (około 1,5-2 razy częściej u mężczyzn). Pierwsze objawy choroby pojawiają się dzieciństwie lub u młodych dorosłych, rzadko natomiast u osób powyżej 50. r.ż.;
- częstoskurcz przedsionkowy (AT) – napadowy lub ustawiczny częstoskurcz powstający w przedsionku poza węzłem zatokowym. Krótkie epizody AT obserwuje się w zapisach holterowskich, najczęściej u osób w podeszłym wieku. Może wystąpić w chorobach serca (zawał), ostrych i przewlekłych chorobach płuc (zapalenie płuc), zaburzeniach metabolicznych i elektrolitowych, po przedawkowaniu leków lub nadużyciu alkoholu;
- tachyarytmie zatokowe – składają się z różnych zaburzeń rytmu o odmiennym mechanizmie, przebiegu klinicznym i rokowaniu. Występują najczęściej u kobiet w średnim wieku;
- migotanie przedsionków (AF) – to najczęstsza tachyarytmia nadkomorowa, która charakteryzuje się szybką (350-700/min), nieskoordynowaną aktywacją przedsionków. Prowadzi ona do utraty efektywności hemodynamicznej skurczu z towarzyszącym niemiernym rytmem komór. Występuje u 1% do >2% osób dorosłych (częściej u mężczyzn), a około 85% chorych z AF ma >65 lat (częstość zachorowań wzrasta z wiekiem). Powyżej 10% chorych to osoby w wieku 80-89 lat. Przyczynami AF mogą być m.in.: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie, przebyte operacje serca, nadczynność tarczycy, otyłość, cukrzyca. Często przyczyną choroby u osób w podeszłym wieku jest zwłóknienie przedsionków;
- trzepotanie przedsionków (AFI) – jest to szybki, uporządkowany rytm przedsionkowy o częstotliwości 250-350/min. W populacji ogólnej AFI występuje u 0,09% osób (2 razy częściej u mężczyzn), a u ok.

50% chorych odnotowuje się współistniejące migotanie przedsionków. AFI pojawia się najczęściej u osób z istniejącą chorobą organiczną serca, a u ok. 50-60% chorych jest skutkiem ostrego procesu chorobowego, m.in. świeży zawał serca, zapalenie płuc, zabieg chirurgiczny;

Arytmie komorowe definiuje się jako zaburzenia rytmu serca powstające poniżej rozwidlenia pęczka Hisa. Można tu wyróżnić:

- idiopatyczne częstoskurcze komorowe – występują u osób bez cech choroby organicznej serca i mają najczęściej dobre rokowanie;
- komorowe zaburzenia rytmu po zawale serca – jest to powszechne zjawisko u osób po przebytych zawałach;
- komorowe zaburzenia rytmu u chorych z kardiomiopatią;
- wrodzony zespół długiego QT – uwarunkowana genetycznie choroba kanałów jonowych charakteryzująca się wydłużeniem odstępu QT, występowaniem wielokształtnego VT oraz nagłego zgonu sercowego;
- wrodzony zespół krótkiego QT – jest pierwotnym wrodzonym zespołem arytmicznym uwarunkowanym genetycznie charakteryzującym się skróceniem odstępu QTc w EKG;
- zespół Brugadów – jest to genetyczna choroba arytmogenna dziedziczona autosomalnie dominująco;
- wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin – genetyczna choroba kanału jonowego z objawami VT związanymi z aktywacją adrenergiczną osób bez nieprawidłowości strukturalnych serca;
- idiopatyczne migotanie komór – rozpoznanie odbywa się na podstawie wystąpienia spontanicznego VF bez choroby organicznej serca;
- idiopatyczna śmierć sercowa – jest to zgon z przyczyn sercowych, który poprzedza utrata przytomności.

[Źródło: Szczeklik 2015].

Epidemiologia

Częstość występowania arytmii w populacji ogólnej zależy od jej rodzaju. Najczęstszą arytmia jest migotanie przedsionków, która odpowiada za jedną trzecią hospitalizacji osób w podeszłym wieku i występuje u >10% osób w wieku 80-89 lat. Arytmie komorowe są dość powszechne i ich częstość wzrasta wraz z wiekiem i uszkodzeniem serca. U osób starszych odnotowuje się krótkie epizody częstoskurczów przedsionkowych w zapisach holterowskich. Pozostałe arytmie występują u 0,05-0,35% ogółu populacji

[Źródło: Rosenthal 2009, Szczeklik 2015].

Rokowanie i skutki następstw choroby

U osób w podeszłym wieku, schorzenia dotyczące układu sercowo-naczyniowego są w dużym stopniu odpowiedzialne za chorobowość i śmiertelność. Przyczyniają się także do zwiększonej ilości hospitalizacji, leczenia ambulatoryjnego oraz opieki. Zaburzenia rytmu serca są bardzo częste w populacji osób starszych i też często występują u osób klinicznie zdrowych.

[Źródło: Rosenthal 2009].

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Do powstania arytmii przyczyniają się inne choroby układu sercowo-naczyniowego, takie jak choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca czy też nadciśnienie tętnicze. Leczenie pacjentów powinno mieć na względzie powyższe czynniki i uwzględniać oczekiwane przeżycie oraz zakres poprawy jakości życia. W niektórych przypadkach (np. podejrzenie niedokrwiennego etiologii arytmii) pacjent powinien być skierowany do pracowni kardiologii inwazyjnej i leczenia kardiochirurgicznego.

[Źródło: Rosenthal 2009].

3.5.2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie aktualnych polskich wytycznych przeprowadzono w dniu 08.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej dot. nadkomorowych zaburzeń rytmu serca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																										
<p>American College of Cardiology, American Heart Association i European Society of Cardiology</p> <p>ACC/AHA/ESC 2006 (USA, Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w migotaniu przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>, AF).</p> <p>Kardiowersja farmakologiczna</p> <p>W celu kardiowersji farmakologicznej AF <u>nie zaleca się</u> stosowania digoksyny i sotalolu [klasa III/poziom A].</p> <p>Farmakologiczne zwiększenie skuteczności kardiowersji elektrycznej</p> <p>W celu zwiększenia skuteczności kardiowersji elektrycznej i zapobiegania nawrotom AF należy rozważyć wcześniejsze zastosowanie amiodaronu, flekainidu, ibutyliidu, propafenonu lub sotalolu [klasa IIa/poziom B]; u chorych, u których doszło do nawrotu AF po skutecznej kardiowersji, można powtórzyć zabieg po zastosowaniu leków antyarytmicznych [klasa IIa/ poziom C]</p> <p>Utrzymywanie rytmu zatokowego</p> <p>Leczenie farmakologiczne</p> <p>U chorych z samotnym AF początkowo można podjąć próbę leczenia <i>beta</i>-blokerem, ale do szczególnie skutecznych w tym przypadku należą flekainid, propafenon i sotalol.</p> <p>U chorych z sympatykotonicznym AF w pierwszej kolejności zaleca się <i>beta</i>-blokery, a następnie sotalol i amiodaron.</p> <p>Gdy leczenie pojedynczym lekiem antyarytmicznym jest nieskuteczne, można spróbować dodać drugi lek. Skuteczne bywa łączne stosowanie <i>beta</i>-blokera, sotalolu lub amiodaronu z lekiem klasy IC.</p> <p>U chorych ze stabilną chorobą wieńcową w pierwszej kolejności można rozważyć zastosowanie <i>beta</i>-blokerów. Jeśli w celu uzyskania kontroli AF u chorych po zawale serca konieczne jest zastosowanie leczenia antyarytmicznego poza <i>beta</i>-blokerami, to neutralny wpływ na przeżywalność mają sotalol, amiodaron, dofetylid i azymyлід. Sotalol wykazuje dużą aktywność blokującą receptory beta i u chorych z AF i chorobą niedokrwieną serca można go zastosować w pierwszej kolejności, z powodu słabszych od amiodaronu odległych działań toksycznych.</p> <p>Leczenie niefarmakologiczne</p> <p>Rozpoczęcie leczenia antyarytmicznego w warunkach ambulatoryjnych sotalolem może być korzystne u chorych z rytmem zatokowym, bez choroby serca lub z niewie kim jego uszkodzeniem, ze skłonnością do napadów AF, jeśli nieskorygowany wyjściowy odstęp QT jest krótszy niż 460 milisekund, stężenie elektrolitów w surowicy jest prawidłowe i nie występują czynniki ryzyka działania proarytmicznego leków klasy III [klasa IIa/poziom B].</p> <p>Pooperacyjne AF</p> <p>U chorych poddawanych operacjom serca w celu zapobiegania pooperacyjnemu AF zaleca się, o ile nie ma przeciwwskazań, doustne leczenie <i>beta</i>-blokerem [klasa I/poziom A]; u chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia pooperacyjnego AF zastosowanie amiodaronu przed operacją zmniejsza częstość występowania AF i jest właściwym sposobem profilaktyki [klasa IIa/poziom A]; można rozważyć także profilaktyczne zastosowanie sotalolu [klasa IIb/poziom B].</p> <p>U chorych na choroby płuc i AF</p> <p><u>nie zaleca się</u> m.in.stosowania <i>beta</i>-blokerów, sotalolu, propafenonu i adenozyiny u chorych na POChP [klasa I/poziom C].</p> <p>Wytyczne odnosząc się do sotalolu nie precyzowały wieku osób, dla których sotalol jest rekomendowany.</p> <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="368 1487 1461 1877"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Stany, w których określone postępowanie (diagnostyczne lub lecznicze) jest korzystne, przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia</td> <td>Zdecydowanie stosować</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Stany, w których wyniki badań lub opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania nie są zgodne</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za przydatnością lub skutecznością określonego postępowania</td> <td>Raczej stosować</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Przydatność lub skuteczność określonego postępowania jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie</td> <td>Można rozważyć zastosowanie</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Stany, w których określone postępowanie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe – na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia</td> <td>Nie stosować</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <table border="1" data-bbox="368 1917 1461 2123"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów, opisy przypadków, standardowe postępowanie</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Stany, w których określone postępowanie (diagnostyczne lub lecznicze) jest korzystne, przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia	Zdecydowanie stosować	Klasa II	Stany, w których wyniki badań lub opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania nie są zgodne		Klasa IIa	Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za przydatnością lub skutecznością określonego postępowania	Raczej stosować	Klasa IIb	Przydatność lub skuteczność określonego postępowania jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie	Można rozważyć zastosowanie	Klasa III	Stany, w których określone postępowanie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe – na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia	Nie stosować	Klasa	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z badań bez randomizacji	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów, opisy przypadków, standardowe postępowanie
Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																									
Klasa I	Stany, w których określone postępowanie (diagnostyczne lub lecznicze) jest korzystne, przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia	Zdecydowanie stosować																									
Klasa II	Stany, w których wyniki badań lub opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania nie są zgodne																										
Klasa IIa	Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za przydatnością lub skutecznością określonego postępowania	Raczej stosować																									
Klasa IIb	Przydatność lub skuteczność określonego postępowania jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie	Można rozważyć zastosowanie																									
Klasa III	Stany, w których określone postępowanie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe – na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia	Nie stosować																									
Klasa	Definicja																										
Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz																										
Poziom B	Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z badań bez randomizacji																										
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów, opisy przypadków, standardowe postępowanie																										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
<p data-bbox="135 891 339 992">American Heart Association i European Society of Cardiology</p> <p data-bbox="135 1032 339 1095">ACC/AHA/ESC 2003 (USA, Europa)</p>	<p data-bbox="368 271 1465 320">Wytyczne dotyczą postępowania u chorych z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca <u>z wyjątkiem migotania przedsionków (wytyczne odnoszące się do migotania przedsionków przedstawiono w kolejnym wierszu tabeli)</u></p>																
	<p data-bbox="368 336 549 362">Leczenie doraźne</p>																
	<p data-bbox="368 378 1465 483">Do bezpośredniego stłumienia ogniska częstoskurczu może prowadzić dożylnie podanie leków klasy Ia (prokainamid) i Ic (flekainid lub propafenon) lub III (sotalol lub amiodaron) (klasa IIa/poziom C). Leki klasy Ia i Ic można podać dożylnie chorym bez niewydolności serca, natomiast u chorych z upośledzoną czynnością lewej komory preferuje się dożylnie podanie amiodaronu.</p>																
	<p data-bbox="368 499 986 526">Leczenie doraźne częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS</p>																
	<p data-bbox="368 542 1465 613">W celu przerwania hemodynamicznie stabilnego częstoskurczu z szerokimi zespołami QRS o nieznanym mechanizmie lub częstoskurczu komorowego poleca się dożylnie podanie sotalolu, a u chorych z upośledzoną czynnością lewej komory - amiodaronu</p>																
	<p data-bbox="368 629 587 656">Leczenie długotrwałe</p>																
<p data-bbox="368 672 1465 777">W większości przypadków nie ma konieczności stosowania leków klasy III. Sotalol (klasa IIa/poziom B) lub amiodaron (klasa IIb/ poziom C) można stosować w przypadku nawracającego częstoskurczu przedsionkowo-komorowego niereagującego na beta-blokadę lub bloker kanału wapniowego, a także u chorych, którzy nie chcą się poddać ablacji przeskórnej (w tych sytuacjach stosuje się także flekainid i propafenon (klasa IIa/poziom B).</p>																	
<p data-bbox="368 792 759 819">Długotrwałe leczenie farmakologiczne</p>																	
<p data-bbox="368 835 1465 884">W zespole WPW (preekscytacja i objawowe arytmie) zaleca się flekainid, propafenon, sotalol, amiodaron lub beta-blokery (klasa IIa/ poziom C). Werapamil, diltiazem i digoksyna są przeciwwskazane (klasa III/poziom C).</p>																	
<p data-bbox="368 900 1465 972">W nawracającym częstoskurczu przedsionkowo-komorowego bez preekscytacji zaleca się flekainid, propafenon, sotalol lub amiodaron (klasa IIa/poziom C), a bo beta-blokery (klasa IIb/poziom C). Werapamil, diltiazem i digoksyna są przeciwwskazane (klasa III/poziom C).</p>																	
<p data-bbox="368 987 1465 1014">Wytyczne odnosząc się do sotalolu nie precyzowały wieku osób, dla których sotalol jest rekomendowany.</p>																	
<p data-bbox="368 1030 512 1034">Klasy zaleceń</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1050 477 1088">Klasa</th> <th data-bbox="488 1050 1150 1088">Definicja</th> <th data-bbox="1150 1050 1465 1088">Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1088 488 1167">Klasa I</td> <td data-bbox="488 1088 1150 1167">Stany, w których określone postępowanie lub leczenie jest przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań i(lub) powszechnie akceptowana opinia</td> <td data-bbox="1150 1088 1465 1167">Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1167 488 1245">Klasa II</td> <td data-bbox="488 1167 1150 1245">Stany, w których wyniki badań i(lub) opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania lub leczenia nie są zgodne</td> <td data-bbox="1150 1167 1465 1245">Raczej powinno się stosować daną interwencję</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1245 488 1361">Klasa IIa</td> <td data-bbox="488 1245 1150 1361">Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za danym postępowaniem lub leczeniem IIb przydatność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie</td> <td data-bbox="1150 1245 1465 1361"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1361 488 1456">Klasa III</td> <td data-bbox="488 1361 1150 1456">Stany, w których określone postępowanie lub leczenie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe - na co wskazują wyniki badań i(lub) powszechnie akceptowana opinia</td> <td data-bbox="1150 1361 1465 1456">Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Stany, w których określone postępowanie lub leczenie jest przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań i(lub) powszechnie akceptowana opinia	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję	Klasa II	Stany, w których wyniki badań i(lub) opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania lub leczenia nie są zgodne	Raczej powinno się stosować daną interwencję	Klasa IIa	Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za danym postępowaniem lub leczeniem IIb przydatność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie		Klasa III	Stany, w których określone postępowanie lub leczenie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe - na co wskazują wyniki badań i(lub) powszechnie akceptowana opinia	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji		
Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania															
Klasa I	Stany, w których określone postępowanie lub leczenie jest przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań i(lub) powszechnie akceptowana opinia	Zdecydowanie powinno się stosować daną interwencję															
Klasa II	Stany, w których wyniki badań i(lub) opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania lub leczenia nie są zgodne	Raczej powinno się stosować daną interwencję															
Klasa IIa	Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za danym postępowaniem lub leczeniem IIb przydatność lub skuteczność jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie																
Klasa III	Stany, w których określone postępowanie lub leczenie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe - na co wskazują wyniki badań i(lub) powszechnie akceptowana opinia	Zdecydowanie nie należy stosować danej interwencji															
<p data-bbox="368 1471 683 1498">Poziom wiarygodności danych</p>																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1514 517 1552">Klasa</th> <th data-bbox="517 1514 1465 1552">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1552 517 1608">Poziom A</td> <td data-bbox="517 1552 1465 1608">Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1608 517 1664">Poziom B</td> <td data-bbox="517 1608 1465 1664">Dane pochodzące z nielicznych badań z randomizacją, badań bez randomizacji lub rejestrów obserwacyjnych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1664 517 1713">Poziom C</td> <td data-bbox="517 1664 1465 1713">Podstawą zalecenia była zgodna opinia ekspertów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją	Poziom B	Dane pochodzące z nielicznych badań z randomizacją, badań bez randomizacji lub rejestrów obserwacyjnych	Poziom C	Podstawą zalecenia była zgodna opinia ekspertów									
Klasa	Definicja																
Poziom A	Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją																
Poziom B	Dane pochodzące z nielicznych badań z randomizacją, badań bez randomizacji lub rejestrów obserwacyjnych																
Poziom C	Podstawą zalecenia była zgodna opinia ekspertów																

Klasa I Określone postępowanie (diagnostyczne lub lecznicze) jest korzystne, przydatne i skuteczne, na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia

Klasa II Wyniki badań lub opinie co do przydatności lub skuteczności określonego postępowania nie są zgodne

Klasa IIa Wyniki badań lub panujące opinie przemawiają za przydatnością lub skutecznością określonego postępowania

Klasa IIb Przydatność lub skuteczność określonego postępowania jest słabiej potwierdzona przez wyniki badań lub panujące opinie

Klasa III Określone postępowanie jest nieprzydatne lub nieskuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe – na co wskazują wyniki badań lub powszechnie akceptowana opinia

Poziom A - Dane pochodzące z licznych badań klinicznych z randomizacją lub z metaanaliz

Poziom B - Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z badań bez randomizacji

Poziom C - Uzgodniona opinia ekspertów, opisy przypadków, standardowe postępowanie

Podsumowanie rekomendacji:

Według ACC/AHA/ESC 2007 w celu kardiowersji farmakologicznej AF nie zaleca się stosowania digoksyny i **sotalolu** [klasa III/poziom A]. W celu zwiększenia skuteczności kardiowersji elektrycznej i zapobiegania nawrotom AF należy rozważyć wcześniejsze zastosowanie amiodaronu, flekainidu, ibutyliidu, propafenonu lub sotalolu [klasa IIa/poziom B]. Sotalol wykazuje dużą aktywność blokującą receptory beta i u chorych z AF i chorobą niedokrwienną serca można go zastosować w pierwszej kolejności, z powodu słabszych od amiodaronu odległych działań toksycznych. Natomiast u chorych na choroby płuc i AF nie zaleca się stosowania sotalolu [klasa I/poziom C].

Wytyczne nie odnoszą się do populacji osób starszych.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Sotalol** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Sotalol** - U osób w podeszłym wieku okres półtrwania produktu może się wydłużyć, co zwiększa stężenie leku w osoczu.

3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Sotalolum									
Biosotal 40, tabl., 40 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	7,58	7,96	8,93	30%	10,38	4,13	0,16 g	0,28
Biosotal 80, tabl., 80 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,27	7,63	8,93	30%	10,04	3,79	0,16 g	0,25
SotaHEXAL 160, tabl., 160 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	11,34	11,91	11,90	30%	14,97	6,64	0,16 g	0,33
SotaHEXAL 40, tabl., 40 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	2,43	2,55	2,98	30%	3,40	1,31	0,16 g	0,26
SotaHEXAL 80, tabl., 80 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	6,21	6,52	5,95	30%	8,23	4,07	0,16 g	0,41

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających Sotalolum wynoszą: 0,25 zł – 0,41 zł.

3.6. Nadciśnienie tętnicze

3.6.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- 0,246 (0,201 – 0,300).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla nadciśnienia wynosi: 20.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Nadciśnienie tętnicze to podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego, które klasyfikuje się na podstawie pomiarów klinicznych. Zgodnie z wytycznymi ESH i ESC 2007 za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego skurczowego <140 mmHg i rozkurczowego <90 mmHg. Wartości optymalne ciśnienia tętniczego to odpowiednio <120 mmHg oraz <80 mmHg. Gdy wartości ciśnienia tętniczego skurczowego są ≥ 140 mmHg, zaś rozkurczowego <90 mmHg, mamy do czynienia z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Jest to najczęstsza postać nadciśnienia występującego u osób w podeszłym wieku, której przyczyną może być m.in. zwiększona sztywność aorty. Ze względu na etiologię wyróżniamy nadciśnienie tętnicze pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny, >90% przypadków) oraz wtórne (o znanej przyczynie).

[Źródło: Szczeklik 2015]

Epidemiologia

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (HA - *hypertonia arterialis*) wzrasta z wiekiem i wynosi około 70% u osób powyżej 70 r. ż., przy czym u 2/3 chorych w starszym wieku stwierdza się izolowane nadciśnienie skurczowe. Nadciśnienie skurczowo-rozkurczowe dotyczy około 30% chorych w starszym wieku, a tylko 2-5% stanowią przypadki izolowanego nadciśnienia rozkurczowego. Zgodnie z wynikami badania NATPOL III rozpowszechnienie HA w Polsce w populacji ogólnej wynosi około 30%, natomiast w populacji >65 r.ż. sięga 59%. Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w okresie całego życia szacuje się na 90%.

[Źródło: Kostka 2009, Szczeklik 2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Wg światowych badań nadciśnienie tętnicze jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka umieralności i zachorowalności. U osób w starszym wieku wiąże się z większym ryzykiem powikłań niż u osób młodszych, ze względu nie tylko na zmiany będące wynikiem HA, ale również starzenie się organizmu. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mmHg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych. Nadciśnienie stanowi podstawowy czynnik ryzyka wielu poważnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego: miażdżycy, przerostu lewej komory, przerostu błony środkowej tętnic, choroby wieńcowej, niewydolności serca, migotania przedsionków, udaru mózgu, miażdżycy zarostowej tętnic, otyłości, czy niewydolności nerek.

[Źródło: Kostka 2009, Szczeklik 2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Chorzy w podeszłym wieku z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego powinni zostać poddani starannemu leczeniu ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (u osób po 70 r.ż. ryzyko 3-krotnie wyższe niż u młodszych chorych - ok. 35 r. ż.). Cele terapii hipotensyjnej u osób starszych to głównie: prewencja powikłań, wydłużenie życia oraz poprawa jakości życia. Terapia HA u chorych w podeszłym wieku przynosi korzystne rezultaty. Udowodniono, że niezależnie od zastosowanej farmakoterapii, redukcja wartości ciśnienia tętniczego powoduje zmniejszenie ryzyka niewydolności serca o 51-55%, udaru mózgu o 25-47%, zawału serca o 13-25%, demencji o 57%. Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza śmiertelność całkowitą o 21%. Ponadto zmniejsza: śmiertelność z powodu udaru mózgu o 39%, częstość występowania niewydolności serca o 72% oraz częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 37%.

[Źródło: Kostka 2009]

3.6.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Alfa-2 adrenolityki:
 - Klonidyna
- Alfa-1 adrenolityki:
 - Terazosyna
 - Doksazosyna
- Diuretyki tiazydopodobne:
 - Klopamid
 - Indapamid
- Selektyni antagoniści kanałów wapniowych CCB:
 - Amlodypina
 - Felodypina
 - Lacidypina
- Antagoniści angiotensyny II ARB - sartany:
 - Kandesartan
 - Eprosartan
 - Irbesartan
 - Losartan
 - Telmisartan
 - Walsartan
- Antagoniści wapnia CCB w połączeniach z lekami moczopędnymi:
 - Indapamid + Amlodypina
- Inhibitory konwertazy angiotensyny ACEI w połączeniach:
 - Ramipril + Amlodypina
- Leki moczopędne w połączeniu z lekami oszczędzającymi potas:
 - Amiloryd + Hydrochlorotiazyd
- Antagoniści angiotensyny II ARB w połączeniach:
 - Kandesartan + Hydrochlorotiazyd
 - Losartan + Amlodypina
 - Losartan + Hydrochlorotiazyd
 - Telmisartan + Hydrochlorotiazyd
 - Walsartan + Hydrochlorotiazyd

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej – nadciśnienie tętnicze

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------	---------------------------

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTNT 2015 i 2011 (Polska)</p>	<p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym farmakoterapię hipotensyjną można rozpocząć od 5 głównych grup leków hipotensyjnych (tzw. leki I rzutu) o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), - beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne), - antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe), - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, - leki blokujące receptor AT1 (sartany). <p>W grupie antagonistów wapnia podkreślono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób: z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, starszych, z astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Są także preferowane w II linii leczenia u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, zespołem metabolicznym, albuminurią/białkomoczem, a także w ciąży (tylko nifedypina).</p> <p>Wytyczne wskazują, że klonidyna jest jednym z leków stosowanych w terapii hipotensyjnej u pacjentów z opornym nadciśnieniem tętniczym (klasa zaleceń: sugestia zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, oparta na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego);</p> <p>Do podstawowych połączeń 2-lekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI + antagonistą wapnia, • ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, • ARB + diuretyk tiazydowy, • ARB + antagonistą wapnia. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI + beta-adrenolityk – u pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) • leki blokujące RAA + diuretyki oszczędzające potas – możliwa hiperkaliemia • antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy oraz beta-adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydyny) – rzadziej stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA <p>Niezalecane jest połączenie dwulekowe beta-adrenolityk + diuretyk tiazydowy i ACEI + sartan. Podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego.</p> <p>Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.</p> <p>W celu zwiększenia skuteczności leczenia zaleca się zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch leków. Pozwala ona na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.</p> <p>Terapia złożona z substancji podawanych w 1 tabletkę zalecana jest zamiast terapii pojedynczą substancją u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia i/lub chorobami współistniejącymi. Wymienione cztery podstawowe skojarzenia leków (jak wyżej) posiadają dostępne w Polsce preparaty złożone.</p>
<p>AGS 2012/2015 American Geriatrics Society 2012 r. (aktualizacja 2015 r.) (USA)</p>	<p>Wytyczne odnoszą się do leków <u>niezalecanych</u> w leczeniu osób starszych (ang. <i>older adults</i>).</p> <p>W grupie leków oddziałujących na układ serowo-naczyniowy wytyczne wśród alfa1-blokerów wymieniają m.in. terazosynę. W wytycznych opisano, że terazosyna powoduje wysokie ryzyko niedociśnienia ortostatycznego i nie jest rekomendowana w rytmowym leczeniu nadciśnienia. W wytycznych opisano, iż są dostępne alternatywne leki o lepszym profilu ryzyka do korzyści.</p> <p><u>Jakość dowodów</u>: umiarkowana. Dowody są wystarczające do określenia wpływu na wyniki zdrowotne, jednakże:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba, jakość lub spójność dowodów, lub • uogólnienia w rutynowej praktyce (ang. <i>generalizability to routine practice</i>), lub • pośredni charakter dowodów wpływu na wyniki zdrowotne (≥1 wysokiej jakości badanie z >1000 uczestnikami; ≥2 wysokiej jakości badania z pewną niespójnością pomiędzy sobą, ≥2 spójne badania niskiej jakości, wiele spójnych pomiędzy sobą badań obserwacyjnych bez znaczących uchybień metodologicznych wykazujących umiarkowany efekt), ograniczają jakość dowodów. <p><u>Siła rekomendacji</u>: silna rekomendacja. Korzyści przeważają nad ryzykiem i obciążeniem pacjenta (ang. <i>burden</i>) LUB ryzyko i obciążenie pacjenta przeważają nad korzyściami.</p> <p>Terazosyna jest ponadto wymieniana w wytycznych jako lek, którego zastosowanie niesie za sobą ryzyko zapaści ze strony układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Jakość dowodów</u>: wysoka Dowody obejmują spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych badań na reprezentatywnej populacji, które bezpośrednio oceniają wpływ leczenia na uzyskany efekt zdrowotny (≥2 spójne wysokiej jakości RCT lub wiele spójnych badań obserwacyjnych bez znaczących uchybień metodologicznych wskazujących na znaczny wpływ [na efekt zdrowotny] (ang. <i>large effect</i>)).</p> <p><u>Siła rekomendacji</u>: słaba rekomendacja. Korzyści bilansują się z ryzykiem i obciążeniem pacjenta (ang. <i>burden</i>).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CHEP 2014 (Kanada)</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze samoistne: W monoterapii zaleca się zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (poziom A), beta-blokery (u osób poniżej 60 r.ż.) (poziom B), inhibitory konwertazy angiotensyny - ACEI (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych) (poziom B), antagoniści kanału wapniowego - CCB (poziom B), inhibitory receptora angiotensyny - ARB (poziom B). <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zamianę na lek z innej grupy. Nie zaleca się stosowania alfa-blokerów, jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Natomiast beta-blokery nie są zalecane u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych (poziom A). Gdy leczenie nie jest skuteczne (nie osiągnięto odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego), należy dodać drugi lek wybrany z powyższej listy. Leczenie dwoma substancjami można rozpocząć również wtedy, gdy wyjściowe wartości ciśnienia są wyższe o 20 mm Hg dla SBP lub 10 mm Hg dla DBP od wartości pożądaných. Wśród możliwych połączeń grup leków wymieniono: diuretyk tiazydowy (lub tiazydopodobny)/CCB + ACEI/ARB/beta-bloker. Zwrócono uwagę na zachowanie ostrożności przy stosowaniu połączenia CCB (niedihydropirydynowy) z beta-blokerami. Nie zaleca się stosowania połączenia ACEI z ARB.</p> <p><i>* Poziom zaleceń był oceniany na podstawie siły dowodów począwszy od klasy A (najsilniejsze dowody, na podstawie najwyższej jakości badań) do stopnia D (najsłabsze dowody, w oparciu o badania niskiej jakości lub na podstawie opinii ekspertów).</i></p>
<p>JNC 2014 (USA)</p>	<p>W populacji osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym (niepowiązany z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek), zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydopodobnego lub CCB lub ACEI lub ARB w monoterapii bądź w skojarzeniu. Według rekomendacji połączenie ACEI oraz ARB nie powinno być stosowane.</p> <p>Wskazana w wytycznych strategia leczenia zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii do maksimum przed dodaniem drugiego leku, (jeśli nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego) lub dodanie kolejnego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku lub rozpoczęcie terapii 2 lekami z różnych klas lub lekiem złożonym
<p>ASH 2013, (USA)</p>	<p>Farmakoterapia powinna być wdrożona wśród pacjentów, u których ciśnienie wynosi > 140/90 mm Hg i u których zmiana stylu życia nie przyniosła oczekiwanych efektów (1 stopień nadciśnienia).</p> <p>Zalecenia: Ciśnienie początkowe: 140-159/90-99 mmHg:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci czarnoskórzy w każdym wieku: CCB lub tiazydy (I linia); jeśli to konieczne należy dodać ACEI lub ARB (II linia), u pozostałych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> < 60 r. ż. zaleca się stosowanie ACEI lub ARB (I linia), w razie potrzeby dodając CCB lub diuretyk tiazydowy (II linia), ≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI lub ARB (I linia) lub jako leczenie II linii ARB lub ACE (lub CCB lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze). <p>W razie konieczności, w ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB + ACEI lub ARB + diuretyk tiazydowy (III linia). Natychmiastową farmakoterapię hipotensyjną należy zastosować u pacjentów, u których ciśnienie wynosi ≥160/100 mm Hg (2 stopień nadciśnienia), za pomocą kombinacji 2 leków. Ciśnienie początkowe: ≥ 160/100 mmHg:</p> <ol style="list-style-type: none"> terapię pierwszej linii stanowi kombinacja 2 leków CCB/ diuretyk tiazydowy + ACEI/ARB.
<p>ESH/ESC 2013, (Europa)</p>	<p>Zaleca się, aby leczenie nadciśnienia tętniczego rozpocząć od zmiany stylu życia w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowych. Niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii zaleca się u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi).</p> <p>Zalecane leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach (klasa zaleceń I, poziom A) nie ma dowodów naukowych na to, że należy dokonywać wyboru różnych leków w zależności od wieku, rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważać u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe (klasa zaleceń IIb, poziom C) w przypadku rozpoczęcia leczenia od monoterapii lub leczenia skojarzonego, dawki można stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<ul style="list-style-type: none"> • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> - kombinacja diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, - połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia, - kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C) • połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające. <p>Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym: przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i alfa-1-adrenolityku — doksazosyny (klasa zaleceń IIa, poziom B).</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i antagonistów wapnia (klasa zaleceń I, poziom A).</p> <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="363 748 1461 1131"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;</td> <td>Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td rowspan="3">Należy rozważyć Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <table border="1" data-bbox="363 1173 1461 1384"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć Można rozważyć	IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się	Klasa	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																							
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;	Jest zalecane/jest wskazane																							
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć Można rozważyć																							
IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością																								
IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie																								
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																							
Klasa	Definicja																								
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																								
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																								
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																								
<p>NICE 2013, (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Chorobę należy podejrzewać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 140/90 mm Hg lub wyższym.</p> <p>Docelową wartością ciśnienia jest wartość poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów 80-letnich lub młodszych oraz ciśnienie poniżej 150/90 mm Hg w populacji chorych w wieku 80 lat lub starszych.</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB - w zależności od tolerancji leku, • u osób powyżej 55 r.ż. oraz osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego w każdym wieku, w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie CCB (w przypadku, gdy podanie tego leku nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny), • nie zaleca się połączenia ACEI + ARB; • beta-blokery nie są preferowane do zastosowania w pierwszej linii leczenia. Jednakże ich podania mogą być rozważone u młodszych osób, w szczególności np. z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania ACEI oraz ARB (w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i gdy wymagane jest zastosowanie drugiego leku należy użyć CCB bądź diuretyk tiazydopodobny); <p>II linia leczenia:</p> <p>Zaleca się terapię składającą się z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACEI lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić na diuretyk tiazydowy)</p> <p>III linia leczenia:</p> <p>Zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB + CCB + diuretyki, gdy jest wymagana terapia za pomocą 3</p>																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	leków IV linia leczenia W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką ACEI lub ARB z CCB i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważenie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.

Skróty:

ACEI- (z ang. angiotensin converting enzyme inhibitors) inhibitor konwertazy angiotensyny

ARB - (z ang. angiotensin receptor blockers) inhibitory receptora angiotensyny

RAA - Układ renina-angiotensyna-aldosteron

CCB - (z ang. calcium channel blockers) antagoniści kanału wapniowego

SBP - (z ang systolic blood pressure) ciśnienie skurczowe

BP - (z ang. blood pressure) ciśnienie tętnicze

RAS - (z ang. renin-angiotensin system inhibitors) bloker układu renina-angiotensyna

Podsumowanie rekomendacji

W wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wskazuje się na 5 głównych grup leków hipotensyjnych tj.: diuretyki tiazydowe (lub **tiazydopodobne**), beta-adrenolityki, **antagoniści wapnia**, **inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę** oraz **leki blokujące receptor AT1 (sartany)**. Ponadto w celu zwiększenia skuteczności leczenia zalecane jest zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch lub trzech leków. Do czterech podstawowych połączeń w terapii skojarzonej należą: inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia; inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny; **inhibitory receptora angiotensyny + diuretyk tiazydowy**; **inhibitory receptora angiotensyny + antagonistą wapnia**. Zgodnie z rekomendacją ESH/ESC 2013 do połączeń preferowanych zalicza się: kombinację diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny; połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia; oraz kombinację antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C). W wytycznych ESH/ESC 2013 zawarto informację, iż porównania korzyści różnych schematów leczenia u pacjentów w wieku poniżej lub powyżej 65 lat nie wykazały różnic w skuteczności poszczególnych klas leków u pacjentów młodszych w porównaniu do pacjentów starszych. U pacjentów w wieku 60 lat lub starszych nie zaleca się stosowania beta-blokerów (poziom A). Nie zaleca się stosowania **alfa-blokerów**, jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. W grupie **antagonistów wapnia** podkreślono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo długodziałających pochodnych dihydropirydyny u osób m.in. z izolowanym nadciśnieniem skurczowym i starszych. Wytyczne ASH 2013 wskazują, że w terapii osób ≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie **CCB** (antagoniści kanału wapniowego) lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI lub **ARB - inhibitory receptora angiotensyny** (I linia) lub jako leczenie II linii **ARB** lub ACE (lub **CCB** lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze). Rekomendacja europejska ESH/ESC 2013 wskazuje, że u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować **diuretyki i antagonistów wapnia** (klasa zaleceń I, poziom A).

Odnaleziono informacje na temat leku kombinowanego Amiloryd + Hydrochlorotiazyd w serwisie Medycyna Praktyczna. „Amiloryd jest lekiem moczopędnym (diuretykiem) oszczędzającym potas. W niewielkim stopniu zwiększa wydalanie jonów sodowych i chlorkowych. Tak jak inne leki moczopędne działa w obrębie nerek, w dalszej części kanalika końcowego i kanalika zbiorczego. Jego działanie polega na hamowaniu zwrotnego wchłaniania sodu w kanalikach nerkowych, co prowadzi do zwiększenia wydalania jonów sodu i chloru z moczem. Amiloryd zapobiega też utracie jonów potasu. Podczas przewlekłego stosowania może zmniejszać wydalanie kwasu moczowego. Stosowany jest w skojarzeniu z lekami z grupy tiazydów albo innymi lekami moczopędnymi, które nie wykazują właściwości oszczędzania potasu u chorych z nadciśnieniem tętniczym lub obrzękami pochodzenia sercowego i wątrobowego w celu zapobiegania wystąpieniu hipokaliemii, co jest szczególnie ważne u osób otrzymujących glikozydy naparstnicy lub z poważnymi zaburzeniami rytmu serca. W Polsce dostępny wyłącznie w postaci preparatu złożonego z hydrochlorotiazydem wskazanego do stosowania w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym, zastoinowej niewydolności serca oraz marskości wątroby z wodobrzuszem i obrzękami. Należy pamiętać, że nie powinien być stosowany u osób ze zwiększonym stężeniem potasu we krwi (hiperkaliemią) ani u osób otrzymujących związki potasu.”

[Źródło: <https://bazalekow.mp.pl/leki/subst.html?id=2761>]

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Klonidina** – brak rekomendacji.
- **Terazosyna** – brak rekomendacji.

- **Doksazosyna** – brak rekomendacji.
- **Klopamid** – brak rekomendacji.
- **Indapamid** – brak rekomendacji.
- **Amlodypina** – brak rekomendacji.
- **Felodypina** – brak rekomendacji.
- **Lacidypina** – brak rekomendacji.
- **Eprosartan** – brak rekomendacji.
- **Telmisartan** – brak rekomendacji.
- **Walsartan** – brak rekomendacji.
- **Kandesartan** – brak rekomendacji.
- **Irbesartan** – brak rekomendacji.
- **Losartan** – brak rekomendacji.
- **Amiloryd + Hydrochlorotiazyd** – brak rekomendacji.
- **Indapamid + Amlodypina** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2014 r. dla produktu leczniczego Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum) we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.
- **Ramipryl + Amlodypina** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2013 r. dla produktu leczniczego Egiramlon (ramiprilum+amlodipinum) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze.
- **Losartan + Amlodypina** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2014 r. dla produktu leczniczego Alortia (losartan + amlodypina) we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji.
- **Losartan + Hydrochlorotiazyd** – brak rekomendacji.
- **Walsartan + Hydrochlorotiazyd** – brak rekomendacji.
- **Kandesartan + Hydrochlorotiazyd** – brak rekomendacji.
- **Telmisartan + Hydrochlorotiazyd** – brak rekomendacji.

[Źródła: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/141/REK/RP_205_2014_Tertens.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/131/REK/RP_27_2013_Egiramlon.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/193/REK/RP_232_2014_Alortia.pdf

Dodatkowe informacje na podacie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Terazosina** – Ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jako działania niepożądanego wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku.
- **Klopamid** –Należy zachować ostrożność, ze względu na większe ryzyko zaburzeń elektrolitowych i ryzyko odwodnienia u osób starszych.
- **Amlodypina** - U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się normalny schemat dawkowania, jednak podczas zwiększania dawki należy zachować ostrożność. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania eliminacji.
- **Felodypina** - Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od najmniejszej dostępnej dawki. U pacjentów w podeszłym wieku występują większe przeciętne stężenia felodypiny w osoczu niż u pacjentów młodszych.
- **Irbesartan** – Należy rozważyć możliwość rozpoczęcia leczenia od mniejszej dawki (75 mg).
- **Losartan** - U pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej wynoszącej 25 mg raz na dobę.

- **Amiloryd + Hydrochlorotiazyd** - U pacjentów w podeszłym wieku dawkę leku należy dobierać w zależności od stanu czynności nerek i klinicznej reakcji na leczenie.
- **Indapamid + Amlodypina** – Możliwość rozpoczęcia leczenia u osób w podeszłym wieku zależy od czynności nerek.
- **Ramipryl + Amlodypina** - Osobom w podeszłym wieku można podawać zalecane dawki amlodypiny, należy jednak zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Należy podać mniejszą dawkę początkową ramiprylu oraz wolniej dostosowywać dawkę, ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych. Nie zaleca się stosowania u pacjentów bardzo osłabionych i w bardzo podeszłym wieku.
- **Losartan + Amlodypina** - U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zazwyczaj stosowane dawkowanie, jednak należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki. Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia od dawki 25 mg losartanu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.
- **Walsartan + Hydrochlorotiazyd** – U niektórych pacjentów w podeszłym wieku występuje nieco większy całkowity wpływ walsartanu na organizm, niż u osób młodych, jednak nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne. Ograniczone dane wskazują, że u pacjentów w podeszłym wieku zarówno zdrowych, jak i z nadciśnieniem tętniczym, występuje zmniejszony układowy klirens hydrochlorotiazynu w porównaniu z młodymi, zdrowymi ochotnikami.

3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Clonidinum									
Iporel, tabl., 75 µg	50 szt.	5,94	6,24	8,61	30%	8,61	2,58	0,45 mg	0,31
Clopamidum									
Clopamid VP, tabl., 20 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	3,74	3,93	7,79	30%	7,79	2,34	10 mg	0,06
Indapamidum									
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,46	6,78	7,12	30%	8,87	3,89	2,5 mg	0,22
Indapamide KRKA, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5,25	5,51	7,12	30%	7,60	2,62	2,5 mg	0,15
Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	4,97	5,22	7,12	30%	7,31	2,33	2,5 mg	0,13
Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	4,90	5,15	7,12	30%	7,24	2,26	2,5 mg	0,13
Indapamidum 123ratio, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,87	5,11	7,12	30%	7,20	2,22	2,5 mg	0,12
Indapen, tabl. powł., 2,5 mg	20 szt.	6,48	6,80	7,91	30%	9,07	3,53	2,5 mg	0,18
Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	6,05	6,35	7,12	30%	8,44	3,46	2,5 mg	0,19
Indapres, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	6,48	6,80	9,95	30%	9,95	2,99	2,5 mg	0,10
Indipam SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5,38	5,65	7,12	30%	7,74	2,76	2,5 mg	0,15
Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5,40	5,67	7,12	30%	7,76	2,78	2,5 mg	0,15
Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,45	6,77	7,12	30%	8,86	3,88	2,5 mg	0,22
Ivipamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	4,88	5,12	7,12	30%	7,21	2,23	2,5 mg	0,12
Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,32	6,64	7,12	30%	8,73	3,75	2,5 mg	0,21
Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,29	5,55	7,12	30%	7,64	2,66	2,5 mg	0,15
Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	10,11	10,62	14,24	30%	14,24	4,27	2,5 mg	0,12
Sympamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,88	5,12	7,12	30%	7,21	2,23	2,5 mg	0,12
Tertensif SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	10,58	11,11	7,12	30%	13,20	8,22	2,5 mg	0,46

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum									
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	5,59	5,87	8,59	30%	8,59	2,58	1 tabl.	0,05
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	5,19	5,45	4,94	30%	6,93	3,47	1 tabl.F	0,07
Amlodipinum									
Adipine, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,64	9,07	12,36	30%	12,36	3,71	5 mg	0,06
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,13	5,39	6,29	30%	7,25	2,85	5 mg	0,10
Agen 10, tabl., 10 mg	60 tabl.	20,71	21,75	25,16	30%	26,97	9,36	5 mg	0,08
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,34	11,91	12,58	30%	15,20	6,39	5 mg	0,11
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	8,10	8,51	11,80	30%	11,80	3,54	5 mg	0,06
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	16,20	17,01	22,23	30%	22,23	6,67	5 mg	0,06
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	9,94	10,44	12,58	30%	13,73	4,92	5 mg	0,08
Agen 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	9,99	10,49	12,58	30%	13,78	4,97	5 mg	0,08
Agen 5, tabl., 5 mg	60 tabl.	10,36	10,88	12,58	30%	14,17	5,36	5 mg	0,09
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,72	6,01	6,29	30%	7,86	3,46	5 mg	0,12
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	4,97	5,22	6,29	30%	7,08	2,68	5 mg	0,09
Agen 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5,08	5,33	6,29	30%	7,20	2,80	5 mg	0,09
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,37	4,59	6,29	30%	6,45	2,05	5 mg	0,07
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,08	8,48	11,77	30%	11,77	3,53	5 mg	0,06
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	5,40	5,67	6,29	30%	7,53	3,13	5 mg	0,10
Alneta, tabl., 5 mg	60 tabl.	10,24	10,75	12,58	30%	14,04	5,23	5 mg	0,09
Alneta, tabl., 5 mg	90 tabl.	15,36	16,13	18,87	30%	20,43	7,22	5 mg	0,08
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	10,80	11,34	12,58	30%	14,63	5,82	5 mg	0,10
Alneta, tabl., 10 mg	60 tabl.	20,48	21,50	25,16	30%	26,72	9,11	5 mg	0,08
Alneta, tabl., 10 mg	90 tabl.	30,72	32,26	37,74	30%	38,94	12,52	5 mg	0,07
Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	4,59	4,82	6,29	30%	6,68	2,28	5 mg	0,08
Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	8,85	9,29	12,58	30%	12,58	3,77	5 mg	0,06
Amlodipine Aurobindo, tabl., 5 mg	30 szt.	3,66	3,84	5,70	30%	5,70	1,71	5 mg	0,06
Amlodipine Aurobindo, tabl., 10 mg	30 szt.	7,23	7,59	10,88	30%	10,88	3,26	5 mg	0,05

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	3,46	3,63	5,49	30%	5,49	1,65	5 mg	0,06
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	6,91	7,26	10,55	30%	10,55	3,17	5 mg	0,05
Amlodipinum 123ratio, tabl., 10 mg	30 szt.	7,55	7,93	11,22	30%	11,22	3,37	5 mg	0,06
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,32	4,54	6,29	30%	6,40	2,00	5 mg	0,07
Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,56	7,94	11,23	30%	11,23	3,37	5 mg	0,06
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	4,00	4,20	6,06	30%	6,06	1,82	5 mg	0,06
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	7,88	8,27	11,56	30%	11,56	3,47	5 mg	0,06
Amlonor, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,18	5,44	6,29	30%	7,30	2,90	5 mg	0,10
Amlonor, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,37	10,89	12,58	30%	14,18	5,37	5 mg	0,09
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,64	13,27	12,58	30%	16,56	7,75	5 mg	0,13
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	9,72	10,21	12,58	30%	13,50	4,69	5 mg	0,08
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	9,13	9,59	12,58	30%	12,88	4,07	5 mg	0,07
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	7,78	8,17	11,45	30%	11,45	3,44	5 mg	0,06
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,83	7,17	6,29	30%	9,03	4,63	5 mg	0,15
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	4,86	5,10	6,29	30%	6,96	2,56	5 mg	0,09
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	5,40	5,67	6,29	30%	7,53	3,13	5 mg	0,10
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5,13	5,39	6,29	30%	7,25	2,85	5 mg	0,10
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	10,64	11,17	6,29	30%	13,03	8,63	5 mg	0,29
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	14,90	15,65	12,58	30%	18,94	10,13	5 mg	0,17
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,91	11,46	12,58	30%	14,75	5,94	5 mg	0,10
Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 szt.	9,07	9,52	12,58	30%	12,80	3,99	5 mg	0,07
Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,45	5,72	6,29	30%	7,58	3,18	5 mg	0,11
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,10	4,31	3,15	30%	5,24	3,04	5 mg	0,20
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,13	5,39	6,29	30%	7,25	2,85	5 mg	0,10
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,26	10,77	12,58	30%	14,06	5,25	5 mg	0,09
Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	4,86	5,10	6,29	30%	6,96	2,56	5 mg	0,09
Finamlox, tabl., 10 mg	30 szt.	10,26	10,77	12,58	30%	14,06	5,25	5 mg	0,09
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	5,08	5,33	6,29	30%	7,20	2,80	5 mg	0,09
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	9,72	10,21	12,58	30%	13,50	4,69	5 mg	0,08

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Tenox, tabl., 5 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	17,50	18,38	18,87	30%	22,67	9,46	5 mg	0,11
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,83	6,12	6,29	30%	7,98	3,58	5 mg	0,12
Tenox, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,66	12,24	12,58	30%	15,53	6,72	5 mg	0,11
Felodipinum									
Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	28 szt.	10,34	10,86	5,87	30%	12,59	8,48	5 mg	0,30
Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	28 szt.	13,91	14,61	11,74	30%	17,71	9,49	5 mg	0,17
Lacidipinum									
Lacipil, tabl. powl., 6 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	19,05	20,00	8,81	30%	22,45	16,28	4 mg	0,39
Lacipil, tabl. powl., 2 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	6,35	6,67	2,94	30%	7,54	5,48	4 mg	0,39
Lacipil, tabl. powl., 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	12,70	13,34	5,87	30%	15,07	10,96	4 mg	0,39
Lacydyna, tabl. powl., 6 mg	28 tabl.	18,86	19,80	8,81	30%	22,25	16,08	4 mg	0,38
Lacydyna, tabl. powl., 4 mg	28 tabl.	12,43	13,05	5,87	30%	14,78	10,67	4 mg	0,38
Lapixen, tabl. powl., 2 mg	56 szt.	12,50	13,13	5,87	30%	14,86	10,75	4 mg	0,38
Lapixen, tabl. powl., 4 mg	56 szt.	24,95	26,20	11,74	30%	29,30	21,08	4 mg	0,38
Lapixen, tabl. powl., 6 mg	56 szt.	37,49	39,36	17,61	30%	43,46	31,13	4 mg	0,37
Lapixen, tabl. powl., 2 mg	28 szt.	6,37	6,69	2,94	30%	7,56	5,50	4 mg	0,39
Lapixen, tabl. powl., 4 mg	28 szt.	12,53	13,16	5,87	30%	14,90	10,79	4 mg	0,39
Lapixen, tabl. powl., 6 mg	28 szt.	18,90	19,85	8,81	30%	22,30	16,13	4 mg	0,38
Indapamidum + Amlodipinum									
Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+10 mg	30 tabl.	12,94	13,59	7,12	30%	15,68	10,70	1 tabl.	0,36
Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+5 mg	30 tabl.	11,86	12,45	7,12	30%	14,54	9,56	1 tabl.	0,32
Ramiprilum + Amlodipinum									
Egiramlon, kaps. twarde, 5+5 mg	30 kapsulek	10,80	11,34	6,29	30%	13,20	8,80	1 kaps.	0,29
Egiramlon, kaps. twarde, 5+10 mg	30 kapsulek	16,20	17,01	12,58	30%	20,30	11,49	1 kaps.	0,38
Egiramlon, kaps. twarde, 10+5 mg	30 kapsulek	16,20	17,01	6,29	30%	18,87	14,47	1 kaps.	0,48
Egiramlon, kaps. twarde, 10+10 mg	30 kapsulek	21,60	22,68	12,58	30%	25,97	17,16	1 kaps.	0,57
Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	60 szt.	12,07	12,67	12,58	30%	15,96	7,15	1 kaps.	0,12
Ramizek Combi, kaps., 5+5 mg	30 kaps.	6,05	6,35	6,29	30%	8,21	3,81	1 kaps.	0,13
Ramizek Combi, kaps., 10+5 mg	30 kaps.	6,05	6,35	6,29	30%	8,21	3,81	1 kaps.	0,13

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg	60 szt.	12,07	12,67	12,58	30%	15,96	7,15	1 kaps.,	0,12
Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg	60 szt.	24,15	25,36	25,16	30%	30,58	12,97	1 kaps.,	0,22
Ramizek Combi, kaps., 5+10 mg	30 kaps.	12,10	12,71	12,58	30%	16,00	7,19	1 kaps.,	0,24
Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg	60 szt.	24,15	25,36	25,16	30%	30,58	12,97	1 kaps.,	0,22
Ramizek Combi, kaps., 10+10 mg	30 kaps.	12,10	12,71	12,58	30%	16,00	7,19	1 kaps.,	0,24
Sumilar, kaps. twarde, 5+5 mg	30 kaps.	6,07	6,37	6,29	30%	8,23	3,83	1 kaps.	0,13
Sumilar, kaps. twarde, 5+10 mg	30 kaps.	12,15	12,76	12,58	30%	16,04	7,23	1 kaps.	0,24
Sumilar, kaps. twarde, 10+5 mg	30 kaps.	6,07	6,37	6,29	30%	8,23	3,83	1 kaps.	0,13
Sumilar, kaps. twarde, 10+10 mg	30 kaps.	12,15	12,76	12,58	30%	16,04	7,23	1 kaps.	0,24
Candesartanum cilexetilum									
Atacand, tabl., 8 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	16,53	17,36	6,61	30%	19,42	14,79	8 mg	1,06
Atacand, tabl., 8 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	18,09	18,99	13,22	30%	22,57	13,32	8 mg	0,48
Atacand, tabl., 16 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	29,33	30,80	26,43	30%	36,42	17,92	8 mg	0,32
Candepres, tabl., 8 mg	28 tabl.	12,15	12,76	13,22	30%	16,33	7,08	8 mg	0,25
Candepres, tabl., 16 mg	28 tabl.	24,30	25,52	26,43	30%	31,14	12,64	8 mg	0,23
Candepres, tabl., 32 mg	28 tabl.	34,55	36,28	44,94	30%	44,94	13,48	8 mg	0,12
Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	8 mg	0,20
Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	21,28	22,34	26,43	30%	27,97	9,47	8 mg	0,17
Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	21,88	22,97	26,43	30%	28,59	10,09	8 mg	0,18
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	42,55	44,68	52,86	30%	53,34	16,34	8 mg	0,15
Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	43,20	45,36	52,86	30%	54,02	17,02	8 mg	0,15
Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	9,72	10,21	13,22	30%	13,79	4,54	8 mg	0,16
Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	19,44	20,41	26,03	30%	26,03	7,81	8 mg	0,14
Kangen, tabl., 8 mg	28 szt.	8,63	9,06	12,64	30%	12,64	3,79	8 mg	0,14
Kangen, tabl., 16 mg	28 szt.	17,15	18,01	23,63	30%	23,63	7,09	8 mg	0,13
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	11,61	12,19	13,22	30%	15,77	6,52	8 mg	0,23
Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	24,19	25,40	26,43	30%	31,02	12,52	8 mg	0,22
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	23,22	24,38	26,43	30%	30,00	11,50	8 mg	0,21
Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	43,20	45,36	52,86	30%	54,02	17,02	8 mg	0,15

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	43,20	45,36	52,86	30%	54,02	17,02	8 mg	0,15
Ranacand, tabl., 16 mg	28 tabl.	23,65	24,83	26,43	30%	30,45	11,95	8 mg	0,21
Ranacand, tabl., 8 mg	28 tabl.	12,85	13,49	13,22	30%	17,07	7,82	8 mg	0,28
Eprosartanum									
Teveten, tabl. powl., 600 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	27,65	29,03	6,61	30%	31,09	26,46	0,6 g	1,89
Irbesartanum									
Ifirmasta, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	10,03	10,53	13,22	30%	14,11	4,86	0,15 g	0,17
Ifirmasta, tabl. powl., 300 mg	28 szt.	20,07	21,07	26,43	30%	26,69	8,19	0,15 g	0,15
Irprestan, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	6,65	6,98	6,61	30%	9,04	4,41	0,15 g	0,32
Irprestan, tabl. powl., 150 mg	28 szt.	13,31	13,98	13,22	30%	17,56	8,31	0,15 g	0,30
Irprestan, tabl. powl., 300 mg	28 szt.	26,61	27,94	26,43	30%	33,56	15,06	0,15 g	0,27
Losartanum									
Apo-Lozart, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	50 mg	0,20
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	12,96	13,61	13,22	30%	17,19	7,94	50 mg	0,28
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	22,12	23,23	26,43	30%	28,85	10,35	50 mg	0,18
Lakea, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,88	12,47	14,16	30%	16,20	6,29	50 mg	0,21
Loreblok, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	7,56	7,94	11,52	30%	11,52	3,46	50 mg	0,12
Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	20,47	21,49	26,43	30%	27,11	8,61	50 mg	0,15
Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	22,87	24,01	26,43	30%	29,63	11,13	50 mg	0,20
Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	25,92	27,22	34,40	30%	34,40	10,32	50 mg	0,12
Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	50 mg	0,18
Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,56	12,14	14,16	30%	15,87	5,96	50 mg	0,20
Losagen, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	7,13	7,49	11,08	30%	11,08	3,32	50 mg	0,12
Losartan Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	6,91	7,26	10,84	30%	10,84	3,25	50 mg	0,12
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	50 mg	0,18
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	11,01	11,56	14,16	30%	15,29	5,38	50 mg	0,18
Losartanum 123ratio, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	10,69	11,22	14,16	30%	14,95	5,04	50 mg	0,17
Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	50 mg	0,20
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	12,96	13,61	14,16	30%	17,34	7,43	50 mg	0,25

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Lozap 50, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	7,39	7,76	11,50	30%	11,50	3,45	50 mg	0,12
Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,64	9,07	12,80	30%	12,80	3,84	50 mg	0,13
Presartan, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	27,40	30%	27,40	8,22	50 mg	0,14
Rasoltan 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	7,13	7,49	11,08	30%	11,08	3,32	50 mg	0,12
Sarve 50 mg, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	50 mg	0,20
Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	18,79	19,73	14,16	30%	23,46	13,55	50 mg	0,45
Telmisartanum									
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	10,22	10,73	13,22	30%	14,32	5,07	40 mg	0,18
Actelsar, tabl., 80 mg	28 tabl.	20,47	21,49	26,43	30%	27,11	8,61	40 mg	0,15
Micardis, tabl., 80 mg	14 tabl.	10,22	10,73	13,22	30%	14,32	5,07	40 mg	0,18
Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	25,81	27,10	13,22	30%	30,68	21,43	40 mg	0,77
Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	20,52	21,55	13,22	30%	25,13	15,88	40 mg	0,57
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	30,24	31,75	26,43	30%	37,37	18,87	40 mg	0,34
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	13,23	13,89	13,22	30%	17,47	8,22	40 mg	0,29
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	26,46	27,78	26,43	30%	33,40	14,90	40 mg	0,27
Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	28,08	29,48	13,22	30%	33,06	23,81	40 mg	0,85
Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	32,35	33,97	26,43	30%	39,59	21,09	40 mg	0,38
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	9,40	9,87	13,22	30%	13,45	4,20	40 mg	0,15
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	18,79	19,73	25,35	30%	25,35	7,61	40 mg	0,14
Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	28 szt.	10,22	10,73	13,22	30%	14,32	5,07	40 mg	0,18
Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	28 szt.	20,52	21,55	26,43	30%	27,17	8,67	40 mg	0,15
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	10,21	10,72	13,22	30%	14,30	5,05	40 mg	0,18
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	20,41	21,43	26,43	30%	27,05	8,55	40 mg	0,15
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	18,36	19,28	24,90	30%	24,90	7,47	40 mg	0,13
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	20,41	21,43	26,43	30%	27,05	8,55	40 mg	0,15
Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	13,18	13,84	13,22	30%	17,41	8,16	40 mg	0,29
Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	26,35	27,67	26,43	30%	33,29	14,79	40 mg	0,26
Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg	28 szt.	18,82	19,76	25,38	30%	25,38	7,61	40 mg	0,14
Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg	28 szt.	9,72	10,21	13,22	30%	13,79	4,54	40 mg	0,16

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	12,42	13,04	13,22	30%	16,62	7,37	40 mg	0,26
Telmix, tabl., 40 mg	56 tabl.	20,37	21,39	26,43	30%	27,01	8,51	40 mg	0,15
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	24,84	26,08	26,43	30%	31,70	13,20	40 mg	0,24
Telmix, tabl., 80 mg	56 tabl.	40,74	42,78	51,44	30%	51,44	15,43	40 mg	0,14
Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	13,61	14,29	13,22	30%	17,87	8,62	40 mg	0,31
Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	27,00	28,35	26,43	30%	33,97	15,47	40 mg	0,28
Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	13,18	13,84	13,22	30%	17,41	8,16	40 mg	0,29
Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	26,32	27,64	26,43	30%	33,26	14,76	40 mg	0,26
Tezeo, tabl., 40 mg	56 tabl.	20,43	21,45	26,43	30%	27,07	8,57	40 mg	0,15
Tezeo, tabl., 80 mg	56 tabl.	40,87	42,91	51,57	30%	51,57	15,47	40 mg	0,14
Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	26,46	27,78	26,43	30%	33,40	14,90	40 mg	0,27
Tolura, tabl., 40 mg	84 szt.	30,62	32,15	39,33	30%	39,33	11,80	40 mg	0,14
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	52,92	55,57	52,86	30%	64,23	27,23	40 mg	0,24
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	61,24	64,30	75,04	30%	75,04	22,51	40 mg	0,13
Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	14,47	15,19	13,22	30%	18,76	9,51	40 mg	0,34
Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	26,46	27,78	26,43	30%	33,40	14,90	40 mg	0,27
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	12,42	13,04	13,22	30%	16,62	7,37	40 mg	0,26
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	22,27	23,38	26,43	30%	29,00	10,50	40 mg	0,19
Valsartanum									
Apo-Valsart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	10,48	11,00	13,22	30%	14,59	5,34	80 mg	0,19
Apo-Valsart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	21,06	22,11	26,43	30%	27,73	9,23	80 mg	0,16
Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	80 mg	0,18
Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	20,20	21,21	26,43	30%	26,83	8,33	80 mg	0,15
Axudan, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	80 mg	0,20
Axudan, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	16,20	17,01	22,63	30%	22,63	6,79	80 mg	0,12
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	80 mg	0,18
Axudan, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	32,40	34,02	42,68	30%	42,68	12,80	80 mg	0,11
Axudan, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	38,88	40,82	49,48	30%	49,48	14,84	80 mg	0,13
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	16,39	17,21	22,84	30%	22,84	6,85	80 mg	0,12

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Axudan, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	8,19	8,60	12,18	30%	12,18	3,65	80 mg	0,13
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	15,66	16,44	22,06	30%	22,06	6,62	80 mg	0,12
Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,21	10,72	13,22	30%	14,30	5,05	80 mg	0,18
Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	20,41	21,43	26,43	30%	27,05	8,55	80 mg	0,15
Diovan, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,99	20,99	13,22	30%	24,58	15,33	80 mg	0,55
Diovan, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	30,24	31,75	26,43	30%	37,37	18,87	80 mg	0,34
Diovan, tabl. powl., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	15,12	15,88	13,22	30%	19,46	10,21	80 mg	0,36
Nortivan, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	9,72	10,21	13,22	30%	13,79	4,54	80 mg	0,16
Nortivan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	18,36	19,28	24,90	30%	24,90	7,47	80 mg	0,13
Tensart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	11,34	11,91	13,22	30%	15,49	6,24	80 mg	0,22
Tensart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	19,82	20,81	26,43	30%	26,43	7,93	80 mg	0,14
Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	60 szt.	44,82	47,06	56,02	30%	56,02	16,81	80 mg	0,14
Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	90 tabl.	65,42	68,69	79,88	30%	79,88	23,96	80 mg	0,13
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	20,95	22,00	26,43	30%	27,62	9,12	80 mg	0,16
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	42,12	44,23	52,86	30%	52,89	15,89	80 mg	0,14
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	38,88	40,82	49,48	30%	49,48	14,84	80 mg	0,13
Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg	60 szt.	22,68	23,81	28,32	30%	29,66	9,84	80 mg	0,16
Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg	90 tabl.	32,71	34,35	41,87	30%	41,87	12,56	80 mg	0,14
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	10,69	11,22	13,22	30%	14,80	5,55	80 mg	0,20
Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	8,64	9,07	12,65	30%	12,65	3,80	80 mg	0,14
Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	17,28	18,14	23,76	30%	23,76	7,13	80 mg	0,13
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	8,53	8,96	12,54	30%	12,54	3,76	80 mg	0,13
Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	17,06	17,91	23,53	30%	23,53	7,06	80 mg	0,13
Valsartan Aurobindo, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	16,20	17,01	22,63	30%	22,63	6,79	80 mg	0,12
Valsartan Ranbaxy, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	8,46	8,88	12,46	30%	12,46	3,74	80 mg	0,13
Valsartan Ranbaxy, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	16,61	17,44	23,06	30%	23,06	6,92	80 mg	0,12
Valsotens, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	16,96	17,81	23,43	30%	23,43	7,03	80 mg	0,13
Valtap, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	80 mg	0,20
Valtap, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	80 mg	0,18

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	16,41	17,23	22,85	30%	22,85	6,86	80 mg	0,12
Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	34,34	36,06	44,72	30%	44,72	13,42	80 mg	0,12
Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	9,72	10,21	13,22	30%	13,79	4,54	80 mg	0,16
Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	19,44	20,41	26,03	30%	26,03	7,81	80 mg	0,14
Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	80 mg	0,20
Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	80 mg	0,18
Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg	28 tabl.	10,17	10,68	13,22	30%	14,26	5,01	80 mg	0,18
Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg	28 tabl.	20,35	21,37	26,43	30%	26,99	8,49	80 mg	0,15
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum									
Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 tabl.	10,94	11,49	13,22	30%	15,07	5,82	1 tabl.	0,21
Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 tabl.	21,88	22,97	26,43	30%	28,59	10,09	1 tabl.	0,36
Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	39,96	41,96	50,62	30%	50,62	15,19	1 tabl.	0,54
Candepres HCT, tabl., 32+25 mg	28 szt.	39,96	41,96	50,62	30%	50,62	15,19	1 tabl.	0,54
Candesartan + HCT Genoptim, tabl., 8+12,5 mg	28 tabl.	10,27	10,78	13,22	30%	14,36	5,11	1 tabl.	0,18
Candesartan + HCT Genoptim, tabl., 16+12,5 mg	28 tabl.	21,20	22,26	26,43	30%	27,88	9,38	1 tabl.	0,34
Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 tabl.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	1 tabl.	0,20
Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	56 szt.	21,28	22,34	26,43	30%	27,97	9,47	1 tabl.	0,17
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 tabl.	21,88	22,97	26,43	30%	28,59	10,09	1 tabl.	0,36
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	42,55	44,68	52,86	30%	53,34	16,34	1 tabl.	0,29
Karbicombi, tabl. powł., 8+12,5 mg	28 szt.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	1 tabl.	0,20
Karbicombi, tabl. powł., 8+12,5 mg	56 tabl.	21,77	22,86	26,43	30%	28,48	9,98	1 tabl.	0,18
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	23,22	24,38	26,43	30%	30,00	11,50	1 tabl.	0,41
Karbicombi, tabl. powł., 16+12,5 mg	56 tabl.	43,74	45,93	52,86	30%	54,59	17,59	1 tabl.	0,31
Karbicombi, tabl. powł., 32+12,5 mg	28 tabl.	48,38	50,80	52,86	30%	59,46	22,46	1 tabl.	0,80
Karbicombi, tabl. powł., 32+25 mg	28 tabl.	48,38	50,80	52,86	30%	59,46	22,46	1 tabl.	0,80
Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	84 tabl.	32,39	34,01	39,65	30%	41,19	13,44	1 tabl.	0,16
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	84 tabl.	64,78	68,02	78,76	30%	78,76	23,63	1 tabl.	0,28
Losartanum + Amlodipinum									
Alortia, tabl. powł., 50+5 mg	30 tabl.	11,88	12,47	14,16	30%	16,20	6,29	1 tabl.	0,21

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Alortia, tabl. powł., 50+5 mg	60 tabl.	23,76	24,95	28,32	30%	30,80	10,98	1 tabl.	0,18
Alortia, tabl. powł., 50+5 mg	90 tabl.	35,64	37,42	42,48	30%	44,94	15,20	1 tabl.	0,17
Alortia, tabl. powł., 50+10 mg	30 tabl.	11,88	12,47	14,16	30%	16,20	6,29	1 tabl.	0,21
Alortia, tabl. powł., 50+10 mg	60 tabl.	23,76	24,95	28,32	30%	30,80	10,98	1 tabl.	0,18
Alortia, tabl. powł., 50+10 mg	90 tabl.	35,64	37,42	42,48	30%	44,94	15,20	1 tabl.	0,17
Alortia, tabl. powł., 100+5 mg	30 tabl.	23,76	24,95	28,32	30%	30,80	10,98	1 tabl.	0,37
Alortia, tabl. powł., 100+10 mg	30 tabl.	23,76	24,95	28,32	30%	30,80	10,98	1 tabl.	0,37
Losartanum + Hydrochlorothiazidum									
Hyzaar, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	12,96	13,61	13,22	30%	17,19	7,94	1 tabl.	0,28
Hyzaar Forte, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	22,12	23,23	26,43	30%	28,85	10,35	1 tabl.	0,37
Loreblok HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	1 tabl.	0,18
Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	1 tabl.	0,18
Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	22,87	24,01	26,43	30%	29,63	11,13	1 tabl.	0,20
Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	30,78	32,32	39,50	30%	39,50	11,85	1 tabl.	0,14
Lorista HD, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	20,47	21,49	26,43	30%	27,11	8,61	1 tabl.	0,31
Lorista HL, tabl. powł., 100+12,5 mg	28 szt.	23,49	24,66	26,43	30%	30,28	11,78	1 tabl.	0,42
Losacor HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	11,34	11,91	13,22	30%	15,49	6,24	1 tabl.	0,22
Losartan HCT Bluefish, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	5,40	5,67	9,25	30%	9,25	2,78	1 tabl.	0,10
Losartan HCT Bluefish, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl.	10,80	11,34	16,96	30%	16,96	5,09	1 tabl.	0,18
Losartan Hydrochlorothiazyd KRKA, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	9,98	10,48	13,22	30%	14,06	4,81	1 tabl.	0,17
Lozap HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	14,16	30%	17,34	7,43	1 tabl.	0,25
Presartan H, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,34	11,91	14,16	30%	15,64	5,73	1 tabl.	0,19
Presartan H, tabl. powł., 100+25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	23,22	24,38	28,32	30%	30,23	10,41	1 tabl.	0,35
Sortabax HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 tabl.	9,99	10,49	13,22	30%	14,07	4,82	1 tabl.	0,17
Sortabax HCT, tabl. powł., 100+25 mg	28 tabl.	19,98	20,98	26,43	30%	26,60	8,10	1 tabl.	0,29
Xartan HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	7,43	7,80	11,38	30%	11,38	3,41	1 tabl.	0,12
Xartan HCT, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt.	14,86	15,60	21,22	30%	21,22	6,37	1 tabl.	0,23
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum									
Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	24,79	26,03	26,43	30%	31,65	13,15	1 tabl.	0,47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	24,79	26,03	26,43	30%	31,65	13,15	1 tabl.	0,47
Gisartan, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	12,40	13,02	13,22	30%	16,60	7,35	1 tabl.	0,26
Gisartan, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	25,37	26,64	26,43	30%	32,26	13,76	1 tabl.	0,49
Gisartan, tabl., 80+25 mg	28 szt.	25,37	26,64	26,43	30%	32,26	13,76	1 tabl.	0,49
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	14 szt.	23,76	24,95	13,22	30%	28,53	19,28	1 tabl.	1,38
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	39,96	41,96	26,43	30%	47,58	29,08	1 tabl.	1,04
MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	36,72	38,56	26,43	30%	44,18	25,68	1 tabl.	0,92
Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 tabl.	12,40	13,02	13,22	30%	16,60	7,35	1 tabl.	0,26
Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 tabl.	24,80	26,04	26,43	30%	31,66	13,16	1 tabl.	0,47
Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 tabl.	24,80	26,04	26,43	30%	31,66	13,16	1 tabl.	0,47
PritorPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	39,42	41,39	26,43	30%	47,01	28,51	1 tabl.	1,02
PritorPlus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	30,24	31,75	13,22	30%	35,33	26,08	1 tabl.	0,93
PritorPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	39,42	41,39	26,43	30%	47,01	28,51	1 tabl.	1,02
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev, tabl., 40+12,5 mg	30 szt.	14,80	15,54	14,16	30%	19,27	9,36	1 tabl.	0,31
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev, tabl., 40+12,5 mg	60 szt.	29,59	31,07	28,32	30%	36,92	17,10	1 tabl.	0,29
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev, tabl., 80+12,5 mg	30 szt.	29,59	31,07	28,32	30%	36,92	17,10	1 tabl.	0,57
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev, tabl., 80+12,5 mg	60 szt.	59,18	62,14	56,64	30%	71,10	31,45	1 tabl.	0,52
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev, tabl., 80+25 mg	30 szt.	29,59	31,07	28,32	30%	36,92	17,10	1 tabl.	0,57
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Billev, tabl., 80+25 mg	60 szt.	59,18	62,14	56,64	30%	71,10	31,45	1 tabl.	0,52
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 tabl.	12,31	12,93	13,22	30%	16,51	7,26	1 tabl.	0,26
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	25,92	27,22	26,43	30%	32,84	14,34	1 tabl.	0,51
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	25,92	27,22	26,43	30%	32,84	14,34	1 tabl.	0,51
Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	13,82	14,51	13,22	30%	18,10	8,85	1 tabl.	0,32
Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	27,65	29,03	26,43	30%	34,65	16,15	1 tabl.	0,58
Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	27,65	29,03	26,43	30%	34,65	16,15	1 tabl.	0,58
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 tabl.	12,96	13,61	13,22	30%	17,19	7,94	1 tabl.	0,28
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 tabl.	25,92	27,22	26,43	30%	32,84	14,34	1 tabl.	0,26
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 tabl.	25,92	27,22	26,43	30%	32,84	14,34	1 tabl.	0,51
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 tabl.	51,84	54,43	52,86	30%	63,09	26,09	1 tabl.	0,47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 tabl.	25,92	27,22	26,43	30%	32,84	14,34	1 tabl.	0,51
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 tabl.	51,84	54,43	52,86	30%	63,09	26,09	1 tabl.	0,47
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	13,82	14,51	13,22	30%	18,10	8,85	1 tabl.	0,32
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	27,64	29,02	26,43	30%	34,64	16,14	1 tabl.	0,29
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	41,04	43,09	39,65	30%	50,27	22,52	1 tabl.	0,27
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	27,64	29,02	26,43	30%	34,64	16,14	1 tabl.	0,58
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	55,27	58,03	52,86	30%	66,69	29,69	1 tabl.	0,53
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	82,08	86,18	79,29	30%	96,92	41,42	1 tabl.	0,49
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	27,64	29,02	26,43	30%	34,64	16,14	1 tabl.	0,58
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	55,27	58,03	52,86	30%	66,69	29,69	1 tabl.	0,53
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	82,08	86,18	79,29	30%	96,92	41,42	1 tabl.	0,49
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	12,29	12,90	13,22	30%	16,48	7,23	1 tabl.	0,26
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	24,60	25,83	26,43	30%	31,45	12,95	1 tabl.	0,46
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	24,60	25,83	26,43	30%	31,45	12,95	1 tabl.	0,46
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum									
ApoValsart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	19,35	20,32	25,93	30%	25,93	7,78	1 tabl.	0,28
Axudan HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	1 tabl.	0,20
Axudan HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 szt.	17,92	18,82	24,44	30%	24,44	7,33	1 tabl.	0,13
Axudan HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	1 tabl.	0,35
Axudan HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	34,56	36,29	44,95	30%	44,95	13,49	1 tabl.	0,24
Axudan HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	1 tabl.	0,35
Axudan HCT, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	35,83	37,62	46,28	30%	46,28	13,88	1 tabl.	0,25
Axudan HCT, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 tabl.	38,88	40,82	49,48	30%	49,48	14,84	1 tabl.	0,53
Axudan HCT, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	38,88	40,82	49,48	30%	49,48	14,84	1 tabl.	0,53
Axudan HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	17,01	17,86	23,48	30%	23,48	7,04	1 tabl.	0,25
Axudan HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	17,01	17,86	23,48	30%	23,48	7,04	1 tabl.	0,25
Co-Bespres, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	1 tabl.	0,18
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	1 tabl.	0,41
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	1 tabl.	0,35

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Co-Bespres, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	1 tabl.	0,35
Co-Diovan, tabl. powł., 160+25 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	15,12	15,88	13,22	30%	19,46	10,21	1 tabl.	0,73
Co-Nortivan, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 szt.	10,26	10,77	13,22	30%	14,35	5,10	1 tabl.	0,18
Co-Nortivan, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	19,44	20,41	26,03	30%	26,03	7,81	1 tabl.	0,28
Co-Nortivan, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	19,44	20,41	26,03	30%	26,03	7,81	1 tabl.	0,28
Co-Valsacor, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 tabl.	9,68	10,16	13,22	30%	13,74	4,49	1 tabl.	0,16
Co-Valsacor, tabl. powł., 80+12,5 mg	56 tabl.	19,35	20,32	25,93	30%	25,93	7,78	1 tabl.	0,14
Co-Valsacor, tabl. powł., 80+12,5 mg	98 tabl.	33,86	35,55	43,51	30%	43,51	13,05	1 tabl.	0,13
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	20,95	22,00	26,43	30%	27,62	9,12	1 tabl.	0,33
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 tabl.	38,71	40,65	49,31	30%	49,31	14,79	1 tabl.	0,26
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+12,5 mg	98 tabl.	67,72	71,11	82,89	30%	82,89	24,87	1 tabl.	0,25
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	20,95	22,00	26,43	30%	27,62	9,12	1 tabl.	0,33
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+25 mg	56 tabl.	38,71	40,65	49,31	30%	49,31	14,79	1 tabl.	0,26
Co-Valsacor, tabl. powł., 160+25 mg	98 tabl.	67,72	71,11	82,89	30%	82,89	24,87	1 tabl.	0,25
Co-valsacor, tabl. powł., 320+12,5 mg	28 szt.	42,12	44,23	52,86	30%	52,89	15,89	1 tabl.	0,57
Co-valsacor, tabl. powł., 320+25 mg	28 szt.	42,12	44,23	52,86	30%	52,89	15,89	1 tabl.	0,57
Tensart HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,82	20,81	26,43	30%	26,43	7,93	1 tabl.	0,28
Tensart HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,82	20,81	26,43	30%	26,43	7,93	1 tabl.	0,28
Valsartan + hydrochlorothiazide Aurobindo, tabl. powł., 160+25 mg	28 tabl.	17,16	18,02	23,65	30%	23,65	7,10	1 tabl.	0,25
Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	19,35	20,32	25,93	30%	25,93	7,78	1 tabl.	0,28
Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	19,35	20,32	25,93	30%	25,93	7,78	1 tabl.	0,28
Valsartan HCT Mylan, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 tabl.	17,93	18,83	24,46	30%	24,46	7,34	1 tabl.	0,26
Valsartan HCT Mylan, tabl. powł., 160+25 mg	14 tabl.	8,96	9,41	12,99	30%	12,99	3,90	1 tabl.	0,28
Valsartan HCT Mylan, tabl. powł., 160+25 mg	28 tabl.	17,93	18,83	24,46	30%	24,46	7,34	1 tabl.	0,26
Valsotens HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 tabl.	17,93	18,83	24,46	30%	24,46	7,34	1 tabl.	0,26
Valsotens HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 tabl.	17,93	18,83	24,46	30%	24,46	7,34	1 tabl.	0,26
Valtap HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	1 tabl.	0,35
Valtap HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	21,60	22,68	26,43	30%	28,30	9,80	1 tabl.	0,35

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Valtap HCT, tabl. powł., 160+25 mg	14 szt.	10,80	11,34	13,22	30%	14,92	5,67	1 tabl.	0,41
Valtap HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	56 szt.	34,34	36,06	44,72	30%	44,72	13,42	1 tabl.	0,24
Valtap HCT, tabl. powł., 160+25 mg	56 szt.	34,34	36,06	44,72	30%	44,72	13,42	1 tabl.	0,24
Vanatex HCT, tabl. powł., 80+12,5 mg	28 szt.	11,34	11,91	13,22	30%	15,49	6,24	1 tabl.	0,22
Vanatex HCT, tabl. powł., 160+12,5 mg	28 szt.	22,68	23,81	26,43	30%	29,43	10,93	1 tabl.	0,39
Vanatex HCT, tabl. powł., 160+25 mg	28 szt.	22,68	23,81	26,43	30%	29,43	10,93	1 tabl.	0,39
Terazosinum*									
Hytrin, tabl., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	18,36	19,28	9,20	30%	21,94	15,50	5 mg	1,38
Hytrin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	29,70	31,19	23,00	30%	36,29	20,19	5 mg	0,72
Hytrin, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	64,80	68,04	45,99	30%	75,94	43,75	5 mg	0,78
Kornam, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,57	20,55	9,86	30%	23,36	16,46	5 mg	1,37
Kornam, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	32,29	33,90	24,64	30%	39,26	22,01	5 mg	0,73
Doxazosinum*									
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	10,80	11,34	6,16	30%	13,27	8,96	4 mg	1,19
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	16,85	17,69	12,32	30%	21,08	12,46	4 mg	0,83
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	21,56	22,64	24,64	30%	28,00	10,75	4 mg	0,36
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	19,70	20,69	24,64	30%	26,05	8,80	4 mg	0,29
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	49,25	51,71	49,28	30%	59,99	25,49	4 mg	0,42
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,06	20,01	24,64	30%	25,37	8,12	4 mg	0,27
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	19,12	20,08	24,64	30%	25,44	8,19	4 mg	0,27
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 tabl.	60,26	63,27	73,55	30%	73,55	22,07	4 mg	0,25
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	6,16	30%	15,54	11,23	4 mg	1,50
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,03	16,83	12,32	30%	20,22	11,60	4 mg	0,77
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,70	20,69	24,64	30%	26,05	8,80	4 mg	0,29
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	72,36	75,98	88,19	30%	88,19	26,46	4 mg	0,22
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	6,16	30%	15,54	11,23	4 mg	1,50
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,30	21,32	12,32	30%	24,71	16,09	4 mg	1,07
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,90	19,85	24,64	30%	25,21	7,96	4 mg	0,27
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,93	14,63	12,32	30%	18,02	9,40	4 mg	0,63

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,49	22,56	24,64	30%	27,92	10,67	4 mg	0,36
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	18,90	19,85	24,64	30%	25,21	7,96	4 mg	0,27
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	56,70	59,54	69,82	30%	69,82	20,95	4 mg	0,23
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,68	19,61	12,32	30%	23,00	14,38	4 mg	0,96
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	24,64	30%	26,91	9,66	4 mg	0,32
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	24,64	30%	26,91	9,66	4 mg	0,32
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	38,23	40,14	48,42	30%	48,42	14,53	4 mg	0,24
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	12,57	13,20	6,16	30%	15,13	10,82	4 mg	1,44
Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,82	18,71	12,32	30%	22,10	13,48	4 mg	0,90
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	61,56	64,64	73,92	30%	74,92	23,18	4 mg	0,26
Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,79	19,73	24,64	30%	25,09	7,84	4 mg	0,26

*Produkty lecznicze zawierające Terazosinum i Doxazosinum występują na ryczałt we wskazaniu: przerost gruczołu krokowego.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Clonidinum: 0,31 zł
- Clopamidum: 0,06 zł
- Indapamidum: 0,10 zł do 0,46 zł
- Amiloridum + Hydrochlorothiazidum: 0,05 zł do 0,07 zł
- Amlodipinum: 0,05 zł do 0,29 zł
- Felodipinum: 0,17 zł do 0,30 zł
- Lacidipinum: 0,37 zł do 0,39 zł
- Indapamidum + Amlodipinum: 0,32 zł do 0,36 zł
- Ramiprilum + Amlodipinum: 0,12 zł do 0,57 zł
- Candesartanum cilexetilum: 0,12 zł do 1,06 zł
- Eprosartanum: 1,89 zł
- Irbesartanum: 0,15 zł do 0,32 zł
- Losartanum: 0,12 zł do 0,45 zł

- Telmisartanum: 0,13 zł do 0,85 zł
- Valsartanum: 0,11 zł do 0,55 zł
- Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum: 0,16 zł do 0,80 zł
- Losartanum + Amlodipinum: 0,17 zł do 0,37 zł
- Losartanum + Hydrochlorothiazidum: 0,10 zł do 0,42 zł
- Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum: 0,26 zł do 1,38 zł
- Valsartanum + Hydrochlorothiazidum: 0,13 zł do 0,73 zł
- Terazosinum: 0,72 zł do 1,38 zł
- Doxazosinum: 0,22 zł do 1,50 zł.

3.7. Zakażenia bakteryjne

3.7.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla zakażeń bakteryjnych ogółem. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych ocenianych w opracowaniu.

Zakażenia układu moczowego

- objawowe zapalenie cewki moczowej (w zakażeniu rzeżączką): 0,067
- zaawansowana choroba nerek (w zakażeniu schistosomatozą): 0,104

Zakażenia skóry

- choroby skóry: 0,056
- otwarta rana: 0,108

Zapalenie płuc

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć):

- epizod choroby: 0,279 (0,275 – 0,280);
- przewlekłe powikłania: 0,099.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla zakażeń dolnych dróg oddechowych wynosi: 26.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Starzenie się organizmu prowadzi do powstania zmian anatomicznych i fizjologicznych, które powodują utrudnienia w zwalczaniu zakażeń w wieku podeszłym. Zmiany w obrębie skóry i błony śluzowej predysponują do rozwoju poważnych zakażeń. Ścieńczenie naskórka, zmniejszenie liczby komórek Langerhansa, zmniejszona produkcja IL-1 prowadzą do częstszych stanów zapalnych skóry i tkanki podskórnej (cellulitis) i zakażeń owrzodzeń skóry. Zaburzenia mechanizmów odporności wrodzonej i nabytej wpływa na wzrost zapadalności i śmiertelności z powodu zapalenia płuc czy tęcza.

Najczęstszymi zakażeniami występującymi u osób w wieku podeszłym są m.in.: zapalenie płuc, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, zapalenie gruczołu krokowego, bakteriomocza (bakteriomocz), bezobjawowa bakteriomocza, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia skóry (zapalenie skóry i tkanki podskórnej, czyraki, róża, odleżyny). Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe nie było możliwe opisanie wszystkich powyższych zakażeń, w związku z czym ograniczono się do najbardziej dotkliwych jednostek chorobowych: zakażeń układu moczowego, zapalenia płuc i zakażeń skóry.

Na uwagę zasługują zakażenia patogenami takimi jak: paciorkowiec zapalenia płuc oporny na penicylinę, gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (MRSA), enterokoki odporne na wankomycynę i wielolekooporne laseczki Gram-ujemne.

[Rosenthal 2009]

Zakażenie układu moczowego (ZUM) jest to obecność drobnoustrojów w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego (w warunkach prawidłowych drogi moczowe są jałowe).

Wyróżnia się kilka rodzajów klasyfikacji ZUM. Ze względu na występowanie objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenie układu moczowego może przebiegać jako białkomocza bezobjawowy lub objawowe ZUM.

Według klasyfikacji zależnej od umiejscowienia zakażenia można wyróżnić:

- 1) zakażenie dolnego odcinka układu moczowego – zapalenie pęcherza moczowego (łac. *cystitis*) lub pęcherza moczowego i cewki moczowej. U mężczyzny może występować ostre zapalenie gruczołu

krokowego lub najądrza. Zapalenie cewki moczowej, któremu nie towarzyszy zakażenie dróg moczowych nie zalicza się do ZUM;

- 2) zakażenia górnego odcinka układu moczowego – odmiedniczkowe zapalenie nerek (łac. *pyelonephritis*) i jego powikłania.

Klasyfikacja zależna od przebiegu naturalnego i koniecznego postępowania diagnostycznego i leczniczego:

- 1) niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego – oznacza zajęcie przez proces zapalny błony śluzowej pęcherza moczowego u kobiet,
- 2) nawracające zapalenie pęcherza moczowego u kobiet,
- 3) niepowikłane ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- 4) powikłane ZUM (każde ZUM u mężczyzn, ZUM u kobiet z anatomicznym lub czynnościowym zaburzeniem utrudniającym odpływ moczu lub z upośledzeniem mechanizmów obronnych),
- 5) bakteriomocz bezobjawowy (bakteriomocz znamieny, który występuje u osób bez podmiotowych i przedmiotowych objawów ZUM).

Kryteria nawracającego ZUM są następujące: zachorowanie przynajmniej 3 razy w ciągu ostatniego roku lub 2 razy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. O nawrocie zakażenia mówimy, gdy kolejne zakażenie jest wywołane tym samym patogenem co poprzednie, o ile infekcja wystąpiła do 2–3 tygodni po zakończeniu leczenia (najczęściej leczenie było zbyt krótkie lub niewłaściwe). Ponowne zakażenie (reinfekcję) rozpoznaje się, gdy jest ono spowodowane innym patogenem i rozwinię się do 21 dni po wyjałowieniu moczu i ustąpieniu objawów zakażenia, albo jakimkolwiek drobnoustrojem po 21 dniach od wyleczenia.

Przyczyną niepowikłanego i nawracającego zapalenia pęcherza moczowego są przede wszystkim bakterie z rodziny *Enterobacteriaceae* – *Escherichia coli* (70-95% przypadków). *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.* i inne są odpowiedzialne za mniej niż 5% zachorowań. Grzybicze ZUM występuje najczęściej u chorych na cukrzycę leczonych antybiotykami, z cewnikiem w pęcherzu moczowym, u osób po instrumentacji dróg moczowych, przede wszystkim u chorych leczonych immunosupresyjnie.

Zapalenie gruczołu krokowego może mieć podłoże infekcyjne (zakażenie bakteryjne). Istnieją również przypadki występowania stanu zapalnego, w którego przypadku nie ma możliwości wykrycia czynników etiologicznych. Klasycznie rozpoznanie ustalane jest na podstawie obecności *E.coli* i *Klebsiella*, bądź innych bakterii uropatogennych w hodowlach wykonanych z posiewu moczu lub po masażu gruczołu krokowego.

Ostre zapalenie jądra i najądrza jest najczęściej konsekwencją infekcji układu moczowego. U mężczyzn powyżej 50. r.ż. wiąże się z powszechnymi uropatogenami tj. *Escherichia coli* oraz *Enterobacteriaceae*.

[Szczeklik 2015, Praktyka Lekarska Zeszyty Specjalistyczne Nr 72 (9/2012), Harrison 2012]

Zapalenie płuc stanowi zakażenie mięszu płuc. Zapalenie płuc jest spowodowane rozwojem drobnoustrojów w pęcherzykach płucnych, czego następstwem jest odpowiedź immunologiczna organizmu. Do zakażenia dochodzi poprzez dostanie się drobnoustrojów do dolnego odcinka układu oddechowego najczęściej w wyniku aspiracji z jamy ustnej bądź gardła. U osób starszych często dochodzi do aspiracji niewielkiej ilości wydzieliny podczas snu.

Zapalenie płuc dzieli się na pozaszpitalne i związane z opieką medyczną. Coraz częściej zapalenie płuc występujące poza szpitalem wiąże się z zakażeniem drobnoustrojami lekoopornymi. Jest to spowodowane między innymi starzeniem się populacji, dostępnością i częstym stosowaniem antybiotyków o szerokim spektrum działania, wcześniejszym wypisywaniem pacjentów ze szpitala, powszechnym stosowaniem leków immunomodulujących. Do bakterii, które najczęściej są przyczyną pozaszpitalnego zapalenia płuc należą: *Streptococcus pneumoniae* (11-42%), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.* Pneumokoki były stwierdzone u 1/3 pacjentów, u których nie została określona etiologia na podstawie rutynowej diagnostyki mikrobiologicznej. Aczkolwiek pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) może być również wynikiem zakażeń wirusami, grzybami i pierwotniakami.

Czynnikami ryzyka dla PZP jest m.in. alkoholizm, astma, immunosupresja, zamieszkanie w dużych skupiskach ludzkich (domy opieki), wiek ≥ 70 lat w porównaniu z osobami w wieku 60-69 lat.

W celu oceny ryzyka śmiertelności ocenia się ciężkość zapalenia płuc (łagodne, umiarkowane, ciężkie) na podstawie dwóch metod prognozowania. Niestety są one mniej czułe w populacji ≥ 75 . r.ż.

[Harrison 2012, NPOA 2010]

Według Rosenthal 2009 najczęściej występującymi zakażeniami skóry u osób w podeszłym wieku jest zapalenie skóry i tkanki podskórnej, czyraki, róża i zakażenia związane z obecnością odleżyn. Powierzchnowe zakażenia skóry występują najczęściej w populacji osób starszych.

Zakażenia gronkowcami dotyczą: zapalenia przymieszkowego owłosionej skóry głowy, czyraków, ropnego zapalenia gruczołów potowych, łojowych.

Róża jest infekcją skóry wywołaną *S. pyogenes*, charakteryzującą się nagłym pojawieniem czerwonych obrzmień twarzy albo kończyn.

Zapalenie tkanki łącznej podskórnej (cellulitis) jest ostrym stanem zapalnym skóry, który charakteryzuje się bólem, obrzmieniem oraz lokalnym wzrostem temp.

Zapalenie wywołane przez *Streptococcus agalactiae* (paciorkowiec gr. B) dotyka przede wszystkim osób starszych z cukrzycą bądź chorobą naczyń obwodowych.

Odleżyny powstają natomiast w efekcie ucisku tkanek, prowadzącego do niedokrwienia skóry i tkanki podskórnej. W posiewach wykonanych z odleżyn zazwyczaj hoduje się florę mieszaną, najczęściej są to *S. aureus*, pałeczki Gram-ujemne, *Bacteroides fragilis*, *Proteus mirabilis* i bakterie tlenowe.

[Rosenthal 2009, Harrison 2012]

Epidemiologia

Choroby zakaźne są przyczyną około 1/3 wszystkich zgonów osób powyżej 65. r.ż. Osoby starsze charakteryzują się 20-25 razy wyższą śmiertelnością wywołaną patogenem niż osoby młode.

Zakażenia układu moczowego stanowią 50% zakażeń szpitalnych i 20% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych. ZUM dotyczy około 10% mężczyzn i 20% kobiet chorych w wieku podeszłym. Częstość występowania objawowego ZUM zwiększa się u mężczyzn powyżej 60 r.ż. w wyniku łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i zastój mocz. Kobiety chorują 2 krotnie częściej.

W przypadku bakteriomoczu bezobjawowego, częstość występowania zwiększa się z wiekiem i dotyczy 15% mężczyzn po 75 r.ż. Bezobjawowa bakteriuria również jest częstsza u kobiet w podeszłym wieku, niż u młodszych kobiet. Jej częstość w grupie pacjentów w podeszłym wieku szacowana jest w niektórych badaniach na 40-50% (szczególnie pacjenci przebywający w domach opieki). Ponadto należy zauważyć, iż występuje u prawie wszystkich chorych z cewnikiem utrzymywanym przez dłuższy czas w pęcherzu moczowym.

Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek jest częstym schorzeniem występującym w każdym wieku. Kobiety chorują 10 krotnie częściej niż mężczyźni, ze względu na cechy anatomiczne – krótka cewka moczowa oraz zaniedbania higieniczne związane również z defekacją.

Ostre zapalenie gruczołu krokowego dotyczy najczęściej młodych mężczyzn, chociaż może rozwinąć się również u mężczyzn w podeszłym wieku, przede wszystkim jako powikłanie przewlekłego cewnikowania. Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego jest jednostką chorobową obecnie rzadko spotykaną.

Zapadalność na ostre zapalenie jądra i najądrza w krajach wysoko i średnio rozwiniętych wynosi od 25 do 40/ 100 000 mieszkańców. Nie odnaleziono danych dotyczących mężczyzn w podeszłym wieku.

[Szczekliki 2015, Harrison 2012, NPOA 2015, <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2704> (dostęp dnia: 14.06.2016 r.)]

Zachorowania na PZP nie podlegają rejestracji, stąd brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących zachorowalności. Niemniej szacuje się, że w Europie zapadalność na PZP wynosi około 5-12/1000 osób rocznie. Wśród osób w wieku ≥ 75 lat zapadalność jest wyższa niż 34/ 1000.

[Szczeklik 2015]

Na zakażenie gronkowcami szczególnie narażone są m.in. osoby z cukrzycą stosujący insulinę w iniekcjach, osoby z nieprawidłowościami skóry i posiadający zaopatrzenie protetyczne.

Na różę częściej chorują osoby w podeszłym wieku, otyłe, z niewydolnością krążenia. Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii w 2011 r. w Polsce odnotowano 3425 zachorowań na różę. W przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców daje to współczynnik zapadalności na poziomie ok. 8,9. W przybliżeniu 55% spośród tych chorych wymagało hospitalizacji. Jednocześnie dane za 2010 r. wskazują, że zapadalność na różę w Polsce znajdowała się na niższym poziomie 8,2 na 100 tys. mieszkańców.

Ze względu na fakt, iż pod pojęciem *cellulitis* kryje się wiele jednostek chorobowych, epidemiologiczny wzorec występowania jest w tej jednostce chorobowej trudny do określenia.

Ponad 2/3 odleżyn powstaje u osób powyżej 70. r.ż.

Zapalenie mieszków włosowych jest chorobą częstą, która częściowo pokrywa się z występowaniem czyraków lub czyraków mnogich. Czyraki natomiast występują bardzo często szczególnie w warunkach złej higieny lub zmniejszonej odporności.

[Harrison 2012, Burgdorf 2010, Rekomendacja nr 34/2013 Prezesa AOTM z dnia 18 marca 2013 r.]

Rokowanie i skutki następstw choroby

U pacjentów powyżej 65. r.ż. notuje się 90% wszystkich zgonów z powodu zapalenia płuc, natomiast bakteriemia zajmuje 9. miejsce wśród przyczyn zgonów w populacji osób w podeszłym wieku.

[Rosenthal 2009]

Zakażenia układu moczowego

Celem leczenia jawnego ZUM jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z układu moczowego. Leczenie prowadzi się z zastosowaniem leków przeciwdrobnoustrojowych, początkowo wybranych empirycznie, a następnie na podstawie wyniku posiewu moczu. W przypadku niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego albo w przypadku ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek leczenie zazwyczaj prowadzi do całkowitego wyleczenia.

Należy zaznaczyć, iż leczenie osób starszych z bezobjawowym bakteriomoczem nie przynosi żadnych korzyści. Co więcej może okazać się szkodliwe ze względu na objawy niepożądane oraz rozwój antybiotykoodporności szczepów bakteryjnych.

Ze względu na wzrost antybiotykoodporności i zakażeń szpitalnych, niezwykle istotne jest przypisywanie pacjentom leków o wąskim spektrum działania i unikanie antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Zakażenia układu moczowego wiążą się z dużymi kosztami, z danych amerykańskich towarzystw ubezpieczeniowych wynika, iż w 2011 r. w Stanach Zjednoczonych odbyło się 7 mln wizyt ambulatoryjnych, 1 milion przyjęć nagłych oraz 100 000 hospitalizacji związanych z tego typu zakażeniami. Koszty leczenia oceniono na 1,6-2 miliardy dolarów rocznie.

[Harrison 2012, Kwias 2002, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8> (dostęp dnia: 14.06.2016 r.), <http://www.przeгляд-urolologiczny.pl/artukul.php?2439> (dostęp dnia: 14.06.2016 r.)]

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc jest częstą przyczyną zachorowalności i śmiertelności. Często jest ono źle rozpoznawane, nierozpoznawane lub źle leczone. Śmiertelność wśród chorych leczonych ambulatoryjnie nie przekracza 1%, natomiast wśród chorych hospitalizowanych wynosi 15-20%. Wskaźniki te są wyższe dla osób w podeszłym wieku. U chorych po 65 r.ż. ryzyko zgonu wynosi 20-50%. W Polsce umieralność na PZP wynosi około 20/100 000. Należy również pamiętać, iż pełny powrót do zdrowia pacjentów w podeszłym wieku może trwać kilka tygodni. W Stanach Zjednoczonych całoroczny koszt związany z PZP szacowany jest na 9-10 miliardów dolarów (USA).

[Szczeklik 2015, Harrison 2012]

Zapalenie skóry i tkanki podskórnej

Do potencjalnych powikłań cellulitisu i róży należą: posocznica, zakrzepowe zapalenie żył, septyczne zapalenie stawów, zapalenie szpiku i wsierdzia. Wcześniej róża była chorobą nierzadko kończąca się śmiercią. Obecnie dzięki zastosowaniu antybiotyków stanowi dużo mniejsze zagrożenie. Ze względu na szybką odpowiedź na stosowane antybiotyki ostre powikłania róży występują rzadko. W przypadku cellulitisu u pacjentów z obniżoną odpornością rokowanie nie jest pewne. Natomiast u osób bez obniżonej odporności oczekuje się zazwyczaj wyzdrowienia.

Zapalenie mieszków włosowych ma charakter przewlekły i nawracający. Czyraki zazwyczaj się goją, pozostawiając bliznę. Niektóre czyraki mogą okazać się niebezpieczne, szczególnie ze względu na ich lokalizację w części środkowej twarzy. U każdego pacjenta z gorączką, dreszczami i powiększonymi węzłami chłonnyymi w związku z obecnością czyraka należy podejrzewać posocznicę.

W przypadku odleżyn, pozostawienie ich bez leczenia lub ich nieodpowiednie leczenie może skutkować wtórnym zapaleniem tkanki podskórnej, martwiczym zapaleniem powięzi, zapaleniem kości, bakteriami, sepsą, infekcyjnym zapaleniem wsierdzia lub rzadziej tężcem.

[Harrison 2012, Scheinfeld 2005, Burgdorf 2010]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z organizmu chorego i zapobieganie powikłaniom, nawrotom i ponownym zakażeniom. Należy pamiętać, iż zakażenia w wieku podeszłym mogą charakteryzować się nietypowymi objawami. Wczesne ustalenie rozpoznania i podjęcie prawidłowego leczenia pozwala na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z tej przyczyny w tej grupie chorych.

Zakażenia układu moczowego

Bezobjawowa bakteruria w większości przypadków nie wpływa na uszkodzenie nerek. Zakażenie dolnego odcinka układu moczowego wiąże się z obecnością dyskomfortu, chorobowością oraz obciążeniem systemu finansowania opieki zdrowotnej. Zakażenie dolnych dróg moczowych może również prowadzić do zakażeń górnego odcinka układu moczowego i bakteriemii. Istnieje jednak niewielka liczba dowodów wskazujących, iż w zakażeniu tym dochodzi do uszkodzenia nerek. Najczęściej w dolnym odcinku układu moczowego dochodzi do nawrotów zakażeń. Również ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek rzadko prowadzi do uszkodzenia funkcji nerek i ich przewlekłej choroby. W przypadku zakażenia górnego odcinka układu moczowego również często dochodzi do nawrotów, a nie ponownej infekcji. Natomiast powtarzające się objawowe ZUM u osób z uropatią zaporową, wadą strukturalną nerek lub cukrzycą może powodować uszkodzenie nerek i prowadzić do rozwoju przewlekłej choroby nerek.

Starszy wiek predysponuje do występowania zakażeń układu moczowego poprzez upośledzenie ogólnych i miejscowych mechanizmów obronnych, upośledzenie autonomicznego układu nerwowego, menopauzę (zmiany fizjologicznej flory pochwy i sromu) i obecność wielu chorób (cukrzyca, kamica moczowa), zaburzenia w opróżnianiu pęcherza moczowego na skutek powiększenia gruczołu krokowego lub opadania macicy. Ze względu na obecność tych czynników, przebieg kliniczny ZUM w tej grupie pacjentów może być nietypowy i powikłany. Powikłania ZUM np.: urosepsa, dotycząca zwłaszcza osób starszych, wiążą się z dużą śmiertelnością.

[Harrison 2012, NPOA 2015, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8>. (dostęp dnia: 15.06.2016 r.)]

Zapalenie płuc

Zapalenie płuc w wieku starszym często stanowi wskazanie do leczenia szpitalnego. Celem leczenia jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z dolnego odcinka układu oddechowego. Jednocześnie niezwykle istotne jest przeciwdziałanie powikłaniom, w tym: niewydolności oddechowej, wstrząsu czy zaostrzenia współwystępujących chorób przewlekłych. Stąd oprócz antybiotykoterapii w przypadku niektórych pacjentów niezbędna jest hospitalizacja. W jednym badaniu wykazano, iż wśród chorych leczonych ambulatoryjnie 18,4% stanowiły osoby po 65 r.ż., natomiast wśród chorych hospitalizowanych z powodu PZP stanowili oni aż 58,7%. Nerozwiązanym problemem w PZP jest rosnąca antybiotykooporność.

[Harrison 2012, Domagała 2011]

Zapalenie skóry i tkanki podskórnej

Zakażenia skóry są zróżnicowaną grupą chorób zarówno w zakresie objawów, jak i ciężkości przebiegu. Celem leczenia jest eliminacja drobnoustrojów chorobotwórczych z zastosowaniem antybiotykoterapii. W przypadku róży szybkie wdrożenie antybiotykoterapii pozwala na osiągnięcie bardzo dobrych wyników. W ostrej fazie choroby niezbędna może być hospitalizacja. W przypadku czyraków niezbędne jest odpowiednie leczenie przeciwgronkowcowe oparte na znajomości lokalnej lekooporności.

Celem podawania antybiotyków w leczeniu odleżyn jest zmniejszenie liczby bakterii znajdujących w ranie odleżynowej. Leczenie odleżyn za pomocą antybiotykoterapii jest konieczne w przypadku podejrzenia powikłań związanych z zakażeniem.

[Harrison 2012, Burgdorf 2010]

3.7.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- Fluorochinolony:
 - Cyprofloksacyna
 - Ofloksacyna
 - Norfloksacyna

Norfloksacyna jest refundowana w leczeniu zakażeń dróg moczowych i w związku z tym wyszukiwanie rekomendacji dla tej substancji ograniczono do tego wskazania.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- tripdatabase.com
- www.g-i-n.net
- www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- www.nzgg.org.nz/search
- www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
- scholar.google.pl
- oraz strony internetowe polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej i Termedii.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-15 czerwca 2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zakażenia układu moczowego	
NPOA 2015 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczą diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych.</p> <p>Populacja: osoby z ostrym niepowikłanym zapaleniem pęcherza, u których istnieje duże prawdopodobieństwo równoczesnego bezobjawowego zajęcia procesem chorobowym nerek lub stercza – wzrost ryzyka - m.in. osoby w wieku podeszłym.</p> <p>Antybiotykoterapia empiryczna niepowikłanego zakażenia układu moczowego w tej grupie klinicznej obejmuje doustne zastosowanie:</p> <p>Leki I wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoiny (100 mg, 2 razy dziennie przez 5 dni) [A1],

	<ul style="list-style-type: none"> • kotrimoksazolu (trimetoprim + sulfametoksazol, 160/800 mg 2 razy dziennie przez 3 dni) [AI], • fosfomycyny (3 g jednorazowo) [AI], <p>Leki II wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorochinolony (ofloksacyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna) [AI], • beta – laktamy (amoksycylina z kwasem klawulanowym, cefaklor) [BI]. <p>W przypadku mężczyzn nawrót zakażenia sugeruje zapalenie gruczołu krokowego. U mężczyzn z nawrotem zakażenia i zapaleniem gruczołu krokowego należy zastosować fluorochinolony przez 4 do 6 tygodni. Lekiem alternatywnym jest kotrimoksazol (przez 4-12 tygodni) [BIII].</p> <p>Populacja: chorzy z powikłanym ZUM – wzrost ryzyka – m.in. płeć męska, wiek podeszły.</p> <p>W leczeniu empirycznym obowiązują takie same zasady jak w przypadku niepowikłanego OON (ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek) [AIII], a czas leczenia wynosi średnio 7-14 dni [AI]. W razie uporczywych wymiotów, nieustępowania lub nasilenia objawów klinicznych mimo stosowanego leczenia lub braku współpracy pacjenta, a także wątpliwości co do rozpoznania zaleca się hospitalizację [BIII]. Chorym wymagającym leczenia szpitalnego podaje się zwykle antybiotyk dożylnie. W wybranych sytuacjach, uwzględniając stan kliniczny chorego, czas leczenia wydłuża się do 21 dni. Lekami pierwszego wyboru są fluorochinolony. W Polsce, ze względu na stwierdzoną oporność pozaszpitalnych szczepów <i>E. coli</i> na fluorochinolony $\geq 20\%$ lub w przypadku zastosowania leczenia II rzutu, zaleca się rozpoczęcie leczenia od podania dożylnego jednorazowej dawki długo działającego antybiotyku (np. ceftriakson 1g lub dobowej dawki gentamycyny) [BIII].</p> <p>Leki rekomendowane w leczeniu chorych w przypadku lokalnej lekooporności <20%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluorochinolony, • aminopenicyliny z inhibitorem betalaktamazy, • cefalosporyny III generacji – cefotaksym, ceftriakson, • aminoglikozydy, <p>Podstawowe znaczenie może mieć interwencja urologiczna, mająca na celu usunięcie przeszkody w odpływie moczu lub innych nieprawidłowości w drogach moczowych (w takiej sytuacji leczenie przeciwdrobnoustrojowe jest postępowaniem uzupełniającym [CIII]).</p> <p>Populacja: osoby z bakteriomoczem bezobjawowym</p> <p>Leukocyturia współistniejąca z bezobjawowym bakteriomoczem nie stanowi wskazania do leczenia przeciwdrobnoustrojowego [AII]</p> <p>Populacja: mężczyźni z zakażeniem układu moczowego</p> <p>W leczeniu mężczyzn z ZUM zaleca się fluorochinolony lub kotrimoksazol przez 10-14 dni [BII]</p> <p>Norfloksacyna jest rekomendowana jako jeden z doustnych leków stosowanych w profilaktyce ciągłych nawrotów zapalenia układu moczowego [AI] i profilaktyce nawrotów zapalenia układu moczowego po stosunku płciowym [AI].</p> <p>Siła zaleceń dowodów według NPOA 2015</p> <table border="1" data-bbox="316 1227 1476 1379"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów według NPOA 2015</p> <table border="1" data-bbox="316 1406 1476 1608"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynkami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynkami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwie przeprowadzonego badania naukowego, bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynkami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				
EAU 2015* (Europa)	<p>Wytyczne dotyczą zakażeń układu moczowego – w większości wskazań nie wskazano odrębnych rekomendacji dla pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z bakteriomoczem bezobjawowym</p> <p>Leczenie kobiet z nawracającym bakteriomoczem bezobjawowym nie jest zalecane (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: A). U mężczyzn w przypadku nawracającego, objawowego ZUM i bakteriomoczu bezobjawowego, przewlekłego zapalenia gruczołu krokowego należy rozważyć leczenie jak w bakteryjnym zakażeniu gruczołu krokowego (informacja poniżej). Wykazano, iż leczenie pacjentów starszych przebywających w różnych ośrodkach pomocy nie jest korzystne. (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: A)</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z zapaleniem pęcherza moczowego i odmiedniczkowym zapaleniem nerek</p> <p>Ostre niepowikłane zapalenie pęcherza</p> <p>Antybiotykoterapia jest zalecana, gdyż wykazuje się wyższą skutecznością niż placebo w populacji kobiet (poziom dowodów: 1a, stopień rekomendacji: A). Rekomendowane antybiotyki pierwszego wyboru dla kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fosfomycyna 3g w pojedynczej dawce, • piwampicylina 400 mg 3 x dziennie przez 3 dni, 																				

	<ul style="list-style-type: none"> • nitrofurantoina 100 mg 2 x dziennie przez 5 dni (poziom dowodów: 1a, stopień rekomendacji: A). <p>Alternatywnie mogą być stosowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyprofloksacyna 250 mg 2 x dziennie przez 3 dni, • lewofloksacyna 250 mg 4 x dziennie przez 3 dni, • ofloksacyna 200 mg 2 x dziennie przez 3 dni, • cefalosporyna 500 mg 2 x dziennie przez 3 dni, <p>W przypadku gdy lokalna oporność <i>E.coli</i> < 20%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim 200 mg 2 x na dzień przez 5 dni, • trimetoprim i sulfametaksazol 160/800 mg 2 x dzień przez 3 dni. <p>Ostre niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek u dorosłych</p> <p>Rekomendowana doustna terapia w lekkim i umiarkowanym niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniu nerek obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyprofloksacyna 500-650 mg 2 x dziennie przez 7-10 dni (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: A), • lewofloksacyna 500 mg 4 x dziennie przez 7-10 dni (1bA) lub 750 mg 4 x dziennie przez 5 dni (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: B). <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cefpodoksym 200 mg 2 x dziennie przez 10 dni lub ceftybuten 400 mg 4 x dziennie przez 10 dni (poziom dowodów: 1b, stopień rekomendacji: B). <p>W przypadku znanej lekowrażliwości patogenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trimetoprim i amoksiklav. <p>W terapii ciężkiego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek stosuje się leki dożylnie.</p> <p>Populacja: osoby z zapaleniem cewki moczowej</p> <p>Zapalenie cewki wywołane przez:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlamydie – standard: azytromycyna/ alternatywa: doksycylina, • <i>mycoplasma genitalium</i> – standard: azytromycyna/ alternatywa: moksyfloksacyna, • <i>ureaplasma urealyticum</i> – standard: doksycylina/ alternatywa: azytromycyna, • <i>trichomonas vaginalis</i> – standard: metronidazol • leczenie zapalenia pęcherza niewywołanego przez gonokoki – standard: doksycylina/ alternatywa: azytromycyna. <p>Populacja: osoby z bakteryjnym zapaleniem gruczołu krokowego</p> <p>Antybiotyki stanowią terapię ratującą życie w ostrym bakteryjnym zapaleniu gruczołu krokowego oraz są rekomendowane w przypadku przewlekłych zakażeń. Początkowo leki podaje się dożylnie, po obniżeniu gorączki i normalizacji parametrów związanych z infekcją leczenie można kontynuować lekami doustnymi przez 2 – 4 tygodnie.</p> <p>W przewlekłym zapaleniu gruczołu krokowego fluorochinolony tj. cyprofloksacyna i lewofloksacyna są uznawane za leki z wyboru ze względu na ich korzystne właściwości farmakokinetyczne (poziom dowodów: 2b, stopień rekomendacji: B), ich ogólnie korzystny profil bezpieczeństwa i aktywność przeciwbakteryjną w stosunku do bakterii Gram-ujemnych, w tym patogenu <i>P. aeruginosa</i>. Czas trwania leczenia uzależniony jest od doświadczenia i opinii ekspertów. W przewlekłym bakteryjnym zakażeniu gruczołu krokowego antybiotyki należy podawać przez 4-6 tyg. od diagnozy. Należy podawać wysokie dawki leków, najlepiej drogą doustną. (poziom dowodów: 3b) Innymi lekami wskazanymi w tym wskazaniu są: trimetoprym, tetracykliny, makrolidy.</p> <p>Populacja: osoby z zapaleniem najądrzy i jąder</p> <p>Z niewielkiej liczby leków przebadanych w powyższym wskazaniu fluorochinolony wykazują korzystne właściwości (poziom dowodów: 2a). Alternatywnie mogą być stosowane makrolidy (stopień rekomendacji: C). Terapia wspomagająca obejmuje odpoczynek w łóżku i leki o działaniu przeciwzapalnym.</p>
SIGN 2012 (Szkocja)	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia podejrzanego bakteryjnego zakażenia układu moczowego u osób dorosłych – w większości wskazań nie wskazano odrębnych rekomendacji dla pacjentów w podeszłym wieku</p> <p>Populacja: dorosłe kobiety z bakteryjnym ZUM</p> <p>U starszych kobiet (powyżej 65 r.ż.) leczenie bezobjawowego bakteriomoczu nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności i objawowych epizodów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie należy leczyć antybiotykami kobiet w każdym wieku (nie będących w ciąży) z bezobjawowym bakteriomoczem (A); • należy leczyć kobiety (nie będące w ciąży) z ostrym zakażeniem górnego odcinka dróg moczowych lekiem cyprofloksacyna (7 dni) lub amoksiklav (14 dni) (D); <p>Leczenie kobiet z zakażeniem dolnego odcinka układu moczowego powyżej 60 r.ż. lub starszych przez 3 do 6 dni jest tak samo efektywne jak leczenie trwające od 7 do 14 dni (1++).</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy leczyć kobiety w każdym wieku (nie będące w ciąży) z objawami ostrego zakażenia dolnego odcinka układu moczowego lekiem trimetoprim lub nitrofurantoina przez 3 dni (B). <p>Populacja: dorośli mężczyźni z bakteryjnym ZUM</p> <p>Należy unikać stosowania antybiotyków o szerokim spektrum działania (amoksiklav, chinolony i cefalosporyny), gdyż zwiększają ryzyko zakażenia <i>Clostridium difficile</i>, zakażeń opornym ma metycylinę zakażeń <i>Staphylococcus aureus</i>. Wytoczne Health Protection Agency (HPA) sugerują, aby w pierwszej linii leczenia zastosować antybiotyki o wąskim spektrum działania tj.: trimetoprym lub nitrofurantoina (7 dni w leczeniu zakażeń dolnego odcinka układu moczowego) (4).</p>

	<p>Osobom starszym należy przypisywać nitrofurantoinę ze szczególną ostrożnością, gdyż w tej grupie pacjentów występuje zwiększone ryzyko toksyczności. Gdy leczenie w I linii zakończy się niepowodzeniem należy pacjentowi podać lek, uwzględniając wyniki posiewu moczu.</p> <ul style="list-style-type: none"> należy leczyć empirycznie ZUM z zastosowaniem chinolonów u mężczyzn, u których objawy sugerują zapalenie gruczołu krokowego. <p>Poziom wiarygodności dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 353 1342 808"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1++</td> <td>wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku bias</td> </tr> <tr> <td>1-</td> <td>metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu lub bias i wysokim prawdopodobieństwie, że zaobserwowany związek jest przypadkowy</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu lub bias i średnim prawdopodobieństwem, że zaobserwowany związek jest przypadkowy</td> </tr> <tr> <td>2-</td> <td>badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o dużym ryzyku błędu lub bias i istotnym ryzyku, że zaobserwowany związek nie jest przypadkowy</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>badania nieanalityczne, opisy przypadków, serie przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>opinie ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p>Stopnie rekomendacji</p> <table border="1" data-bbox="316 831 1342 1171"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++, i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody składające się przede wszystkim z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>dowody zawierają badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>dowody zawierają badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do badanej populacji i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>poziom dowodów oceniony na 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	1++	wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku bias	1+	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku bias	1-	metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku bias	2++	wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu lub bias i wysokim prawdopodobieństwie, że zaobserwowany związek jest przypadkowy	2+	prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu lub bias i średnim prawdopodobieństwem, że zaobserwowany związek jest przypadkowy	2-	badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o dużym ryzyku błędu lub bias i istotnym ryzyku, że zaobserwowany związek nie jest przypadkowy	3	badania nieanalityczne, opisy przypadków, serie przypadków	4	opinie ekspertów	Kategoria	Siła zaleceń	A	przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++, i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody składające się przede wszystkim z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników	B	dowody zawierają badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+	C	dowody zawierają badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do badanej populacji i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++	D	poziom dowodów oceniony na 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+
Kategoria	Siła zaleceń																												
1++	wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku bias																												
1+	prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku bias																												
1-	metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku bias																												
2++	wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu lub bias i wysokim prawdopodobieństwie, że zaobserwowany związek jest przypadkowy																												
2+	prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku błędu lub bias i średnim prawdopodobieństwem, że zaobserwowany związek jest przypadkowy																												
2-	badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o dużym ryzyku błędu lub bias i istotnym ryzyku, że zaobserwowany związek nie jest przypadkowy																												
3	badania nieanalityczne, opisy przypadków, serie przypadków																												
4	opinie ekspertów																												
Kategoria	Siła zaleceń																												
A	przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++, i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub dowody składające się przede wszystkim z badań ocenionych na 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników																												
B	dowody zawierają badania ocenione na 2++, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 1++ lub 1+																												
C	dowody zawierają badania ocenione na 2+, bezpośrednio odnoszące się do badanej populacji i wykazujące ogólną spójność wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2++																												
D	poziom dowodów oceniony na 3 lub 4; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych na 2+																												
Zapalenie płuc																													
<p>NPOA 2010 (Polska)</p>	<p>Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010 – nie przedstawiono odrębnych rekomendacji dla osób w wieku podeszłym.</p> <p>Populacja: Osoby dorosłe z pozaszpitalnym zapaleniem płuc.</p> <p>Wybór antybiotyku powinien uwzględniać jego udowodnioną skuteczność w leczeniu PZP, spektrum działania obejmujące przede wszystkim <i>S. pneumoniae</i> oraz korzystny profil bezpieczeństwa i koszt.</p> <p>W pierwszym rzucie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> antybiotyk skuteczny wobec <i>Streptococcus pneumoniae</i>, przede wszystkim amoksylicyna 3 x 1 g doustnie lub ampicylina w dawce 4 x 1 g dożylnie [AI]. <p>Leczenie PZP u dorosłych w I rzucie w zależności od potwierdzonej etiologii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> amoksylicyna lub benzylpenicylina leczenie alternatywne: ampicylina, klarytromycyna. Ceftriakson, cefotaksym, linezolid lub glikopeptyd jeżeli minimalne stężenie hamujące (ang. <i>minimal inhibitory concentration, MIC</i>) penicylin ≥ 4 <i>Mycoplasma pneumoniae/ Chlamydia pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> klarytromycyna lub azytromycyna leczenie alternatywne: doksycyлина, moksyflokscyna, erytromycyna, cyprofloksacyna <i>Legionella pneumophila</i> <ul style="list-style-type: none"> azytromycyna leczenie alternatywne: doksycyлина, moksyflokscyna, cyprofloksacyna, klarytromycyna <i>Staphylococcus aureus</i> metycylinowrażliwy <ul style="list-style-type: none"> kloksacylina leczenia alternatywne: cefazolina, cefuroksym <i>Staphylococcus aureus</i> metycylinooporny <ul style="list-style-type: none"> wankomycyna lub linezolid leczenie alternatywne: te koplanina <p>W wyborze antybiotyku w pozaszpitalnym zapaleniu płuc u dorosłych należy uwzględnić czynniki ryzyka wystąpienia rzadziej spotykanych drobnoustrojów [BII].</p> <p>Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien</p>																												

	<p>wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego [All].</p> <p>Wytyczne na podstawie danych z publikacji wskazują, iż w przypadku szczepów <i>S. pneumoniae</i> o MIC (minimalne stężenie hamujące) ≥ 8 mg/l skuteczne pozostają najczęściej wankomycyna oraz nowe fluorchinolony (moksyflokscyna i lewoflokscyna).</p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia I rzutu w leczeniu ambulatoryjnym istnieje konieczność zmiany antybiotyku lub hospitalizacji chorego.</p> <p>W reakcji nadwrażliwości typu I, gdy nie jest możliwe zastosowanie antybiotyków beta-laktamowych w leczeniu PZP u dorosłych można zastosować makrolidy, a w cięższych przypadkach glikopeptydy lub linezolid z cyprofloksacyną, a w monoterapii moksyflokscynę.</p> <p>Siła zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 481 1474 638"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Jakość zaleceń dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 660 1474 857"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania	D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu	Kategoria	Siła zaleceń	I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego	II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami	III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych
Kategoria	Siła zaleceń																				
A	mocne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
B	umiarkowanie silne dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
C	słabe dowody, aby zalecić wdrożenie określonego postępowania																				
D	umiarkowanie silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
E	silne dowody przemawiające przeciwko określonemu postępowaniu																				
Kategoria	Siła zaleceń																				
I	dowody pochodzące z więcej niż 1 badania naukowego przeprowadzonego z randomizacją i kontrolowanego																				
II	dowody pochodzące z więcej niż 1 właściwe przeprowadzonego badania naukowego bez randomizacji, dowody z badań kohortowych lub klinicznych kontrolowanych (najlepiej z więcej niż 1 ośrodka), dowody z badań przeprowadzonych w sposób niekontrolowany, ale z bardzo wyraźnymi wynikami																				
III	oparte na opinii ekspertów, doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych																				
<p>NICE 2014 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia zapalenia płuc u osób dorosłych – wytyczne nie wskazują na odrębne postępowanie u osób w wieku podeszłym.</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z zapaleniem płuc</p> <p>Osoby z lekkim PZP</p> <p>Pacjenci powinni przyjmować jeden antybiotyk przez 5 dni.</p> <p>W pierwszej kolejności należy rozważyć podanie amoksyliny. Makrolidy lub tetracykliny powinny być brane pod uwagę u pacjentów z alergią na penicylinę.</p> <p>Należy rozważyć przedłużenie antybiotykoterapii o 5 dni w przypadku pacjentów, u których po 3 dniach leczenia nie nastąpiła poprawa.</p> <p>Nie należy rutynowo podawać pacjentom z lekkim PZP fluorchinolonów i terapii skojarzonej dwoma antybiotykami.</p> <p>Osoby z umiarkowanym i ciężkim PZP</p> <p>Pacjenci powinni przyjmować antybiotykoterapię przez 7 do 10 dni.</p> <p>U pacjentów z umiarkowanym PZP należy rozważyć terapię skojarzoną z dwóch antybiotyków: amoksyliny i antybiotyku makrolidowego.</p> <p>U pacjentów z ciężkim PZP należy rozważyć terapię skojarzoną z dwóch antybiotyków: beta-laktamowego i makrolidowego.</p>																				
<p>IDSA/ATS 2007 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc u osób dorosłych – wytyczne nie wskazują na odrębne postępowanie u osób w wieku podeszłym.</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z pozaszpitalnym zapaleniem płuc – leczone ambulatoryjnie.</p> <ol style="list-style-type: none"> Osoby wcześniej zdrowe, brak czynników ryzyka infekcji lekoopornym <i>S. pneumoniae</i>: <ul style="list-style-type: none"> makrolid (azytromycyna, klarytromycyna lub erytromycyna) (silna rekomendacja, I poziom dowodów) doksycylina (słaba rekomendacja, III poziom dowodów) Obecność chorób towarzyszących, tj. przewlekłe zapalenie serca, płuc, wątroby, niewydolność nerek, cukrzyca, alkoholizm, nowotwory, asplenia, choroby charakteryzujące się stanem immunosupresji, stosowanie leków immunosupresyjnych, stosowanie leków przeciwdrobnoustrojowych w przebiegu 3 miesięcy przed zachorowaniem (w tym przypadku powinny zostać zastosowane leki alternatywne z innych klas) lub inne czynniki ryzyka zakażenia lekoopornym szczepem <i>S. pneumoniae</i>: <ul style="list-style-type: none"> fluorchinolony (moksyflokscyna, gemiflokscyna lub lewoflokscyna 750 mg (silna rekomendacja, I poziom dowodów) antybiotyki β-laktamowe + makrolidy (silna rekomendacja, I poziom dowodów); leczenie alternatywne obejmuje: ceftriakson, cefepodoksym, cefuroksym; doksycylina (II poziom dowodów) stanowi alternatywę dla makrolidu. W rejonach o wysokim odsetku zakażeń $> 25\%$ <i>S. pneumoniae</i> o wysokiej oporności na antybiotyki makrolidowe (MIC ≥ 16 mg/mL), należy rozważyć zastosowanie alternatywnej antybiotykoterapii wymienionej w pkt. 2, bez względu na istniejące choroby towarzyszące (umiarkowanie silna rekomendacja, III poziom dowodów). Wytyczne wskazują ponadto leki stosowane w przypadku, gdy mikroorganizm wywołujący zapalenie płuc jest znany. <ul style="list-style-type: none"> Wśród wytycznych fluorchinolony są proponowane jako leczenie alternatywne w leczeniu zakażeń spowodowanych przez <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>/<i>Chlamydia pneumoniae</i>, 																				

	<p><i>Burkholderia pseudomalleioraz Enterobacteriaceae.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zakażeń <i>Legionella</i> fluorchinolony obok azytromycyny zalecane są w pierwszej linii leczenia. • W przypadku zakażeń <i>Bacillus anthracis</i> zalecanymi lekami są cyprfloksacyna, lewofloksacyna i doksocyлина zazwyczaj w połączeniu z drugim lekiem, natomiast alternatywę stanowią m.in. inne fluorchinolony. • W zakażeniu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> zalecane jest podawanie terapii skojarzonej antybiotykiem β-laktamowym w połączeniu z cyprfloksacyną lub lewofloksacyną lub aminoglikozydami. <p>Poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="316 365 1369 689"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom I (wysoki)</td> <td>Dowody pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań.</td> </tr> <tr> <td>Poziom II (średni)</td> <td>Dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych, kontrolowanych badań bez randomizacji (badania kohortowe, serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne) Poziom II dowodów obejmuje również wszystkie duże badania stanowiące serie przypadków, w których została przeprowadzona systematyczna analiza wzorców chorobowych i/lub etiologii mikrobiologicznej oraz raporty dotyczące nowych danych o nowych terapiach, które nie były gromadzone w sposób randomizowany.</td> </tr> <tr> <td>Poziom III (niski)</td> <td>Dowody pochodzące z opisów przypadków i opinii ekspertów. W niektórych przypadkach rekomendacje w zakresie terapii pochodzą z danych dotyczących wrażliwości na antybiotyki bez prowadzonych obserwacji klinicznych.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodów	Definicja	Poziom I (wysoki)	Dowody pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań.	Poziom II (średni)	Dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych, kontrolowanych badań bez randomizacji (badania kohortowe, serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne) Poziom II dowodów obejmuje również wszystkie duże badania stanowiące serie przypadków, w których została przeprowadzona systematyczna analiza wzorców chorobowych i/lub etiologii mikrobiologicznej oraz raporty dotyczące nowych danych o nowych terapiach, które nie były gromadzone w sposób randomizowany.	Poziom III (niski)	Dowody pochodzące z opisów przypadków i opinii ekspertów. W niektórych przypadkach rekomendacje w zakresie terapii pochodzą z danych dotyczących wrażliwości na antybiotyki bez prowadzonych obserwacji klinicznych.
Poziom dowodów	Definicja								
Poziom I (wysoki)	Dowody pochodzące z prawidłowo przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań.								
Poziom II (średni)	Dowody pochodzące z prawidłowo zaprojektowanych, kontrolowanych badań bez randomizacji (badania kohortowe, serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne) Poziom II dowodów obejmuje również wszystkie duże badania stanowiące serie przypadków, w których została przeprowadzona systematyczna analiza wzorców chorobowych i/lub etiologii mikrobiologicznej oraz raporty dotyczące nowych danych o nowych terapiach, które nie były gromadzone w sposób randomizowany.								
Poziom III (niski)	Dowody pochodzące z opisów przypadków i opinii ekspertów. W niektórych przypadkach rekomendacje w zakresie terapii pochodzą z danych dotyczących wrażliwości na antybiotyki bez prowadzonych obserwacji klinicznych.								
Zapalenie skóry i tkanki podskórnej									
<p>NPOA 2012 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich – wytyczne nie wskazują odrębnych zaleceń dla osób w wieku podeszłym</p> <p>Populacja: osoby z zakażeniem przewlekłych zmian skórnych: odleżyny i owrzodzenia towarzyszące chorobom naczyń żylnych.</p> <p>Wskazania do antybiotyków podawanych ogólnoustrojowo</p> <p>Ocena skuteczności antybiotykoterapii przewlekłych zakażeń tkanek miękkich nie została przeprowadzona w wystarczającej liczbie poprawnie zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych, z tego powodu rekomendacje opierają się jedynie na opiniach ekspertów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antybiotyki nie powinny być podawane jako profilaktyka zakażenia lub jako leczenie niezakażonej przewlekłej zmiany skórnej; • wskazania do podania antybiotyków ogólnoustrojowo w zakażeniach rany: objawy ogólne zakażenia, cellulitis dookoła rany, zakażenie kości i szpiku, zakażenie w obrębie mięśni i powięzi oraz zapalenie naczyń chłonnych; • terapia doustna może być prowadzona od początku jedynie w łagodnych zakażeniach, bez obecności objawów ogólnych, bez cech znacznego niedokrwienia oraz przy zastosowaniu antybiotyków o wysokiej biodostępności. <p>Wybór antybiotyku w terapii empirycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli rana pojawiła się w ciągu 4 tygodni i zakażenie ma charakter umiarkowany, to w terapii należy wybierać antybiotyk skuteczny wobec <i>S. aureus</i> i paciorkowców; • jeżeli rana pojawiła się ponad 4 tygodnie temu i zakażenie ma charakter umiarkowany, to w terapii należy wybrać antybiotyk skuteczny wobec <i>S. aureus</i>, paciorkowców, beztlenowców i <i>Enterobacteriaceae</i>; • jeżeli zakażenie ma przebieg ciężki, z objawami sepsy, antybiotyk dodatkowo powinien obejmować swym działaniem również <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. <p>Czas trwania antybiotykoterapii w leczeniu zakażeń przewlekłych zmian skórnych nie został określony, a najczęściej podawane przedziły to ok. 7 dni - gdy leczony jest cellulitis, 10-14 dni - gdy występują objawy sepsy, i 6 tygodni - 3 miesiące - w przypadku obecności osteomyelitis (analogicznie jak w przypadku stopy cukrzycowej). W przypadku gdy nie ma objawów ogólnych zakażenia, a stwierdzona została krytyczna kolonizacja utrudniająca gojenie lub gdy obszar zapalny dookoła rany nie przekracza 1 cm, nie zaleca się stosowania antybiotyków ogólnoustrojowo, ponieważ nie zmniejszają one stężenia bakterii w ziarninie; w tej sytuacji powinny być stosowane środki działające miejscowo.</p>								
<p>IDSA 2014 (USA)</p>	<p>Wytyczne diagnostyki i leczenia zakażeń skóry i tkanek miękkich – wytyczne nie wskazują odrębnych zaleceń dla osób w wieku podeszłym.</p> <p>Leczenie ropnych infekcji skóry i tkanek miękkich (ropnie skórne, czyraki, czyrak mnogi, zapalne torbiele naskórka).</p> <ol style="list-style-type: none"> Nacięcie i drenaż są zalecanymi sposobami leczenia torbieli naskórka, czyraków (silne, wysokiej jakości dowody) <ol style="list-style-type: none"> Decyzja o podaniu antybiotyków przeciwko <i>S. aureus</i> jako terapii dodatkowej do drenażu powinna być oparta na stwierdzeniu obecności lub braku obecności ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej (SIRS) tj. temp > 38°C, tachypnoe > 24 oddechów na minutę, tachykardia > 90 uderzeń na minutę, liczba białych krwinek > 12 000 lub < 400 komórek/μL (silne dowody o niskiej jakości). Antybiotyki aktywne wobec MRSA zalecane są u pacjentów z czyrakami mnogimi lub obecnością ropni, u których początkowa antybiotykoterapia zakończyła się niepowodzeniem, u pacjentów z upośledzoną odpornością oraz u pacjentów z zespołem ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (ang. <i>systemic inflammatory response syndrome</i>, SIRS) i niedociśnieniem (silne rekomendacje, niskiej jakości dowody). <p>Leczenie róży i cellulitisu</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z typowym przebiegiem cellulitisu, bez ogólnoustrojowych objawów infekcji powinni otrzymać antybiotyk, który jest aktywny w stosunku do paciorkowców (rekomendacje silne, jakość dowodów umiarkowana). Dla osób z objawami ogólnoustrojowymi infekcji wskazane są antybiotyki ogólnoustrojowe. W przypadku zakażenia MRSA niezbędnym jest podawanie antybiotyków dożylnie: wankomycyny lub innych antybiotyków wykazujących aktywność przeciwbakteryjną wobec MRSA i paciorkowcom (silne, umiarkowane). W przypadku pacjentów, u 								

- których zakażenie przebiega ciężko wskazane jest zastosowanie antybiotyku o szerokim spektrum działania (rekomendacje słabe, jakość dowodów średnia). W ciężkich infekcjach zalecane jest stosowanie wankomycyny w połączeniu z piperacyliną + tazobaktam lub imipenem/ meropenem.
2. Czas leczenia powinien wynieść 5 dni, jednakże może zostać przedłużony w przypadku braku poprawy.
 3. Leczenie poza szpitalem jest wskazane dla pacjentów, u których nie występuje SIRS.

Wytyczne wskazują substancje czynne stosowane w zakażeniach skóry i tkanek miękkich wywołanych przez gatunki bakterii: *Staphylococcus* i *Streptococcus*. W żadnym wskazaniu nie wymieniono chinolonów.

Fluorochinolony są rekomendowane w leczeniu skojarzonym infekcji ran operacyjnych (silne, niskie), oraz w nekrotycznych infekcjach skóry i mięśni w leczeniu skojarzonym u pacjentów z nadwrażliwością na penicylinę. Jednocześnie chinolony są również rekomendowane w infekcjach związanych z ugryzieniem zwierząt jako aktywne przeciw *P. multocida*, MRSA i kilku innym bakteriom tlenowym (brak informacji dot. siły rekomendacji).

Poziom dowodów

Siła dowodów i jakość dowodów	Klarowność równowagi pomiędzy efektami pożądanymi i niepożądanymi	Jakość metodologiczna dowodów (przykłady)	Implikacje
Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Spójne dowody z prawidłowo przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z badań obserwacyjnych.	Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji.
Silna rekomendacja, średniej jakości dowody	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody pochodzące z RCT z ważnymi ograniczeniami (brak spójności wyników, błędy metodologiczne, niebezpośrednie, lub brak precyzyjności) lub wyjątkowo silne dowody z badań obserwacyjnych.	Rekomendacje mogą odnosić się do większości pacjentów w większości sytuacji. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
Silna rekomendacja, niskiej jakości dowody	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z badania obserwacyjnego, RCT z poważnymi wadami lub dowody pośrednie.	Rekomendacja może zostać zmieniona, gdy dostępne będą dane o wyższej jakości. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
Silna rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów	Pożądane efekty wyraźnie przewyższają niepożądane efekty i vice versa	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z niesystematycznej obserwacji klinicznej lub dowody w dużym stopniu pośrednie.	Rekomendacja może ulec zmianie, gdy dane o wyższej jakości staną się dostępne; wszystkie oszacowania dotyczące efektu w zakresie co najmniej 1 krytycznego wyniku są w znacznym stopniu niepewne.
Słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody	Pożądane efekty równoważą niepożądane efekty	Spójne dowody z prawidłowo przeprowadzonych RCT lub wyjątkowo mocne dowody z bezstronnych badań obserwacyjnych.	Wybór najlepszego działania może się różnić w zależności od sytuacji lub od systemu wartości pacjenta lub społeczeństwa. Prowadzenie dalszych badań nie zmieni pewności co do przeprowadzonych oszacowań dotyczących efektu.
Słaba rekomendacja, średniej jakości dowody	Pożądane efekty równoważą niepożądane efekty	Dowody z RCT mają poważne ograniczenia (niespójne wyniki, wady metodologiczne, dowody pośrednie lub nieprecyzyjne) lub wyjątkowo silne dowody z bezstronnych badań	Alternatywne podejście może być lepsze dla niektórych pacjentów w pewnych okolicznościach. Dalsze badania (jeśli zostaną przeprowadzone) mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.

			obserwacyjnych.	
	Słaba rekomendacja, niskiej jakości dowody	Niepewność w szacunkach dotyczących pożądaných efektów, szkodliwości, obciążeń; pożądané efekty, działania szkodliwe i obciążenia mogą być zrównoważone	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z badania obserwacyjnego, RCT z poważnymi wadami lub dowody pośrednie.	Inne terapie alternatywne mogą być tak samo korzystne. Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na pewność w oszacowaniach efektu i mogą zmienić oszacowania.
	Słaba rekomendacja, dowody o bardzo niskiej jakości	Duża niepewność w zakresie oszacowań dotyczących pożądaných efektów, szkodliwości i obciążeń; efekt pożądaný nie być zrównoważone przez działania niepożądane	Dowody dla przynajmniej 1 krytycznego punktu końcowego pochodzące z niesystematycznej obserwacji klinicznej lub dowody w dużym stopniu pośrednie.	Inne rozwiązania alternatywne mogą być równie skuteczne. Wszystkie oszacowania dotyczące efektu w zakresie co najmniej 1 krytycznego wyniku są w znacznym stopniu niepewne.

OOZN - ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek; LE - level of evidence, GR: stopień rekomendacji; *w dostępnym wydaniu rekomendacji nie przedstawiono szczegółowych zasad kwalifikacji doniesień naukowych zgodnie z ich poziomem wiarygodności i siły rekomendacji. Wskazano jedynie, iż kwalifikacji do poszczególnych grup dokonano według zmodyfikowanego systemu Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.

PZP – pozaszpitalne zakażenia płuc

SIRS - zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej; MRSA - gronkowiec złocisty oporny na metycylinę

Podsumowanie rekomendacji – zakażenie układu moczowego

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje: polskie rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych przygotowane w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków (NPOA 2015), rekomendacje europejskie: *Guidelines on Urological Infections* European Association of Urology (EAU 2015) oraz rekomendacje szkockie: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 2012). Wszystkie wytyczne wskazują, iż nie należy leczyć antybiotykami bezobjawowego bakteriomoczu.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do populacji osób starszych.

W odniesieniu do leczenia ZUM polskie wytyczne zalecają stosowanie **fluorochinolonów** (m.in. **ofloksacyna, cyprofloksacyna**) (AI) w II linii leczenia u osób z niepowikłanym zakażeniem. W przypadku mężczyzn z ZUM zaleca się fluorochinolony (BII). Norfloksacyna jest rekomendowana jako jeden z doustnych leków stosowanych w profilaktyce ciągłych nawrotów zapalenia układu moczowego (AI) i profilaktyce nawrotów zapalenia układu moczowego po stosunku płciowym (AI).

W europejskich wytycznych EAU 2015 dotyczących ostrego niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego **fluorochinolony** (m.in. **ofloksacyna, cyprofloksacyna**) są wskazane jako terapia alternatywna, natomiast w ostrym odmiedniczkowym zapaleniu nerek u dorosłych w pierwszej kolejności zalecane jest zastosowanie m.in. cyprofloksacyny (1b A). W przewlekłym zapaleniu gruczołu krokowego fluorochinolony tj. m.in. **cyprofloksacyna**, są uznawane za leki z wyboru ze względu na ich korzystne właściwości farmakokinetyczne (2b B). Wytyczne szkockie SIGN 2012 wskazują, iż kobiety z ostrym zakażeniem górnego odcinka dróg moczowych powinny być leczone m.in. **cyprofloksacyną** (D). Z kolei w odniesieniu do ZUM u mężczyzn wytyczne te wskazują, że należy unikać antybiotyków o szerokim spektrum działania, w tym **chinolonów**, lecz gdy objawy sugerują zapalenie gruczołu krokowego ich zastosowanie jest wskazane. Według europejskich wytycznych chinolony nie są antybiotykami zalecanym w bakteryjnych zakażeniach cewki moczowej. Natomiast w przypadku mężczyzn z zapaleniem najądrzy i jąder, **fluorochinolony** są przedstawione jako jedno z niewielu przebadanych w tym wskazaniu (2a).

Wszystkie wytyczne zalecają stosowanie fluorochinolonów u mężczyzn z zakażeniem gruczołu krokowego, ze względu na wysoki stopień penetracji (umiarkowanie silne dowody). Należy jednak wskazać, iż według dostępnej literatury przewlekłe zakażenia gruczołu krokowego jest chorobą występującą stosunkowo rzadko. Ponadto polskie wytyczne w powikłanym ZUM w przypadku występowania lokalnej lekooporności mniejszej niż 20% zalecają m.in. stosowanie fluorochinolonów, które wykazują szerokie spektrum działania. Nie należy jednak zapominać, iż w Polsce występuje oporność pozaszpitalnych szczepów *E. coli* na fluorochinolony $\geq 20\%$.

Norfloksacyna jest rekomendowana (NOPA 2015) u **młodych kobiet** jako jeden z doustnych leków stosowanych w profilaktyce ciągłej nawrotów zapalenia układu moczowego [AI] i profilaktyce nawrotów zapalenia układu moczowego po stosunku płciowym [AI].

Podsumowanie rekomendacji – zapalenie płuc

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z pozaszpitalnym zapaleniem płuc: polskie - Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010 (NPOA 2010), brytyjskie wytyczne - National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014) i amerykańskie wytyczne - Infectious Diseases Society of America (IDSA) i American Thoracic Society (ATS) (IDSA/ATS 2007).

Polskie wytyczne wskazują możliwość stosowania **cyprofloksacyny** w I rzucie, jako leczenia alternatywnego jedynie w przypadku znajomości patogenu, będącego przyczyną zapalenia płuc: *Mycoplasma pneumoniae*/*Chloamydophila pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Wytyczne wskazują również na możliwość stosowania **fluorochinolonów w skojarzeniu z linezolidem** w przypadku reakcji nadwrażliwości typu I na wcześniej stosowany antybiotyk. Amerykańskie wytyczne również wymieniają szczepy bakteryjne, w których leczenie **fluorochinolonami** jest wskazane w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z innymi lekami lub jako alternatywa dla innych antybiotyków. Należy pamiętać, iż w przypadku gdy szczep bakteryjny nie jest znany, w I linii leczenia można zastosować makrolid lub doksycylinę. Według wytycznych NICE 2014 w przypadku łagodnego PZP nie należy pacjentom podawać fluorochinolonów. Natomiast według amerykańskich wytycznych stosowanie fluorochinolonów (moksyfloksacyna, gemifloksacyna lub lewefloksacyna) jest wskazane w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącym, czyli z grupy ryzyka zakażeń lekoopornym *S. pneumoniae*. Wytyczne nie wymieniają w tej grupie ani cyprofloksacyny, ani ofloksacyny. Żadne wytyczne dotyczące leczenia PZP wśród fluorochinolonów nie wymieniają substancji czynnej **ofloksacyna**.

Podsumowanie rekomendacji – zakażenia skóry

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z zakażeniami skóry – polskie rekomendacje dotyczące stosowania antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich (NPOA 2012), w których opisano wytyczne dotyczące postępowania w antybiotykoterapii odleżyn i amerykańskie wytyczne - Infectious Diseases Society of America (IDSA 2014), w których wskazano zarówno wytyczne dotyczące leczenia niegroźnych infekcji skórnych, jak i zakażeń zagrażających życiu.

Polskie wytyczne w zakresie leczenia odleżyn wskazują, iż antybiotykoterapia doustna może być prowadzona jedynie w przypadku łagodnych infekcji. Wytyczne nie wskazują konkretnych substancji stosowanych w leczeniu, jednakże wskazują, iż przy wyborze antybiotyku należy mieć na względzie jego skuteczność względem szczepów bakteryjnych, przypuszczalnie powodujących zakażenie. Wytyczne w zakresie leczenia odleżyn oparte są jedynie na opiniach ekspertów.

W rekomendacji IDSA 2014 nie wskazano chinolonów, jako terapii możliwej do zastosowania w leczeniu ropnych infekcji skóry i tkanek miękkich (ropnie skórne, czyraki, czyrak mnogi, zapalne torbiele naskórka), w leczeniu róży i cellulitisu. **Fluorochinolony** są rekomendowane w leczeniu skojarzonym infekcji ran operacyjnych, oraz w nekrotycznych infekcjach skóry i mięśni w leczeniu skojarzonym u pacjentów z nadwrażliwością na penicylinę. Zdaniem analityków Agencji najprawdopodobniej w schorzeniach tych leki z tej grupy podawane są w ramach pobytu pacjenta na oddziale szpitalnym. Jednocześnie chinolony są również rekomendowane w infekcjach związanych z ugryzieniem zwierząt jako aktywne przeciw *P. multocida*, MRSA i kilku innym bakteriom tlenowym.

Żadne wytyczne nie wymieniają substancji czynnych **cyprofloksacyna** i **ofloksacyna** we wskazaniach dotyczących zakażeń skóry i tkanki podskórnej wymienionych na początku opracowania.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Norfloksacyna** – brak rekomendacji.
- **Cyprofloksacyna** – brak rekomendacji.
- **Ofloksacyna** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Norfloksacyna** – U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w postaci zapalenia lub zerwania ścięgien. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT, dlatego należy zachować ostrożność.
- **Ciprofloksacyna** - Pacjentom w podeszłym wieku należy podawać dawkę dobraną do ciężkości zakażenia i klirensu kreatyniny. Ryzyko zaburzeń ścięgien może być zwiększone. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT, dlatego należy zachować ostrożność.
- **Ofloksacyna** - U pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na czynność nerek i w razie konieczności odpowiednio zmodyfikować dawkę. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na leki wydłużające odstęp QT, dlatego należy zachować ostrożność.

3.7.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 15. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Ciprofloxacinum*									
Ciphin 500, tabl. powl., 500 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	7,88	8,27	7,36	50%	10,42	6,74	1 g	1,35
Ciprinol, tabl. powl., 500 mg	10 szt.	7,92	8,32	7,36	50%	10,47	6,79	1 g	1,36
Ciprinol, tabl. powl., 250 mg	10 szt.	5,4	5,67	3,68	50%	6,77	4,93	1 g	1,97
Cipronex, tabl. powl., 250 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5,4	5,67	3,68	50%	6,77	4,93	1 g	1,97
Cipronex, tabl. powl., 500 mg	10 tabl. (blist.)	7,95	8,35	7,36	50%	10,5	6,82	1 g	1,36
Cipropol, tabl. powl., 250 mg	10 szt.	5,26	5,52	3,68	50%	6,62	4,78	1 g	1,91
Cipropol, tabl. powl., 500 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	9,07	9,52	7,36	50%	11,66	7,98	1 g	1,60
Proxacin 250, tabl. powl., 250 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5,24	5,5	3,68	50%	6,6	4,76	1 g	1,90
Proxacin 500, tabl. powl., 500 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	7,88	8,27	7,36	50%	10,42	6,74	1 g	1,35
Ofloxacinum									
Tarivid 200, tabl. powl., 200 mg**	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	12,95	13,6	7,36	50%	15,75	12,07	0,4 g	2,41
Norfloxacinum*									
Nolicin, tabl. powl., 400 mg	20 szt.	10,48	11	14,71	50%	14,71	7,36	0,8 g	0,74
Norsept, tabl. powl., 400 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	10,48	11	14,71	50%	14,71	7,36	0,8 g	0,74

*Maksymalny czas trwania terapii wynosi 90 dni.

**Czas trwania terapii wynosi zwykle do 10 dni. Produkt jest też dostępny bezpłatnie dla wskazania: gruźlica, w tym również gruźlica wielolekooporna i inne mykobakteriozy.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Ciprofloxacinum: 1,35 zł – 1,97 zł,
- Ofloxacinum: 2,41 zł,
- Norfloxacinum: 0,74 zł.

3.8. Zapalenie infekcyjne oka

3.8.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla zapalenia infekcyjnego oka. Poniżej przedstawiono wartości dla nabradziej zbliżonych stanów klinicznych. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć):

- blizny rogówki – ślepotą w powikłaniach rzeżączki: 0,600
- blizny rogówki – słabe widzenie w powikłaniach rzeżączki: 0,233 (0,233 - 0,245)
- ślepotą w powikłaniach onchocerkozy: 0,594
- słabe widzenie w powikłaniach onchocerkozy: 0,170
- ślepotą w zakażeniach chlamydia: 0,581
- słabe widzenie w zakażeniach chlamydia: 0,170

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Zapalenie oczu to szerokie pojęcie obejmujące choroby okulistyczne o różnorodnej etiologii, przebiegu i sposobie postępowania. Wśród chorób zapalnych, uwzględniając miejsce występowania, można wyodrębnić:

- choroby zapalne oczodołu – mogą mieć podłoże bakteryjne (np. ropowica oczodołu, zapalenie jamy oczodołu), charakter idiopatyczny (np. guz rzekomy oczodołu, zapalenie mięśni oczodołu, ziarniak Wegenera), a także mogą mieć postać choroby z autoagresji (orbitopatia tarczycowa);
- zmiany zapalne powiek:
 - zapalenia alergiczne powiek: ostry obrzęk alergiczny powiek, wyprysk kontaktowy, atopowe zapalenie skóry powiek;
 - zapalenia bakteryjne: przewlekłe zapalenie brzegu powiek, przednie zapalenie brzegu powiek (zapalenie łojotokowe, gronkowcowe zapalenie brzegów powiek), tylne zapalenie brzegów powiek (łojotok i zapalenie gruczołów Meiboma);
 - guzki zapalne: jęczmień zewnętrzny, jęczmień wewnętrzny, gradówka, czyrak w okolicy powieki;
 - zmiany spowodowane zakażeniami wirusowymi: półpasiec powieki, mięczak zakaźny;
- choroby zapalne spojówek – mogą mieć charakter ostry, podostry lub przewlekły. Dzieli się je na:
 - niewywołane zakażeniami: zapalenie spojówek proste, toksyczne zapalenie spojówek, zespół Sjögrena, zapalenia alergiczne;
 - wywołane zakażeniami: zakażenia bakteryjne (ropne zapalenie spojówek, zapalenie spojówek rzeżączkowe, przewlekłe bakteryjne zapalenie spojówek), zakażenia chlamydiami (jaglica, zapalenie wtrętowe u dorosłych) oraz zakażenia wirusowe (adenowirusowe zapalenie spojówek i rogówki, zapalenie spojówek opryszczkowe);
 - autoimmunologiczne (zespół Stevensa-Johnsona, pemfigoid bliznowaciejący);
 - inne schorzenia zapalne (górne rąbkowe zapalenie spojówek i rogówki, rzekomobłonicze zapalenie spojówek);
- zapalenia rogówki – najczęściej spowodowane zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi, grzybiczymi i pierwotniakowymi. Występują także w chorobach układowych oraz mogą wynikać z mechanizmów immunologicznych ogólnych lub miejscowych;
- choroby zapalne twardówki:
 - zapalenie nadtwardówki – krótkotrwałe zapalenie niewiadomego pochodzenia, niewymagające leczenia;
 - zapalenie twardówki – jest chorobą na tle immunologicznym, może przybierać groźną postać martwiczą związaną z reumatoidalnym zapaleniem stawów;
 - zapalenie tylnego odcinka twardówki – występuje rzadko, a rozpoznanie opiera się na badaniu USG;
- zapalenia błony naczyniowej oka – klasyfikacja tego schorzenia może opierać się na umiejscowieniu, symptomatologii i przebiegu lub etiologii i patomorfologii;

- o pod względem anatomicznym wyróżnia się zapalenie przedniego odcinka, części pośredniej, odcinka tylnego lub zapalenie całej błony naczyniowej;
- o pod względem symptomatologii zapalenia można podzielić na ostre, podostre lub przewlekłe;
- o pod względem etiologicznym wyróżnia się czynniki zakaźne (m.in. bakteryjne, wirusowe), czynniki niezakaźne (zewnętrzne- lub wewnętrzne pochodne);
- o pod względem patomorfologicznym istnieje podział na zapalenia ziarninujące oraz nieziarninujące;

[Źródła: Rosenthal 2009]

Opryszczkowe zapalenie rogówki jest wynikiem pierwotnego bądź wtórnego zakażenia wirusem opryszczki pospolitej (HSV – herpes simplex virus). Zakażenie pierwotne pojawia się zazwyczaj w dzieciństwie. Dochodzi do niego drogą kropelkową czy też w wyniku bezpośredniego kontaktu, natomiast przebieg ma charakter subkliniczny lub występuje łagodna gorączka, osłabienie, a czasem objawy ze strony górnych dróg oddechowych. Zakażenie nawrotowe charakteryzuje się reaktywacją w obecności komórkowej i humoralnej reakcji immunologicznej. Po zakażeniu pierwotnym wirus zostaje przeniesiony do czuciowych zwojów nerwowych dermatomów, gdzie pozostaje w stanie utajenia – zostaje wbudowany w DNA gospodarza, przez co jego usunięcie jest niemożliwe. Następnie dochodzi do reaktywacji subklinicznej, dalej klinicznej, aż do momentu pojawienia się objawów choroby.

Na opryszczkowe zapalenie rogówki składają się:

- nabłonkowe zapalenie rogówki (drzewkowate, geograficzne) – zapalenie spowodowane aktywną replikacją wirusa, które może wystąpić w każdym wieku oraz objawiać się lekkim dyskomfortem, zaczerwienieniem, światłowstrętem, łzawieniem oraz niewyraźnym widzeniem;
- tarczowate zapalenie rogówki – może być spowodowane zakażeniem keratocytów lub komórek śródbłonna przez HSV, ale także może wynikać z reakcji nadwrażliwości na antygeny wirusowe w rogówce. Objawia się stopniowym występowaniem zamazanego widzenia oraz dyskomfortem i podrażnieniem oka;
- mięsaszowe martwicze zapalenie rogówki – zapalenie jest skutkiem aktywnego namnażania wirusa w istocie właściwej, jednak jest rzadko występującym schorzeniem;
- owrzodzenie neurotroficzne – polega na nieprawidłowej odbudowie nabłonka rogówki spowodowanej upośledzeniem unerwienia rogówki.

Zdiagnozowanie opryszczkowego zapalenia oka może odbyć się tylko poprzez specjalistyczne badanie okulistyczne, polegające na oględzinach zewnętrznych, pomiarze ostrości widzenia oraz badaniu lampą szczelinową przy użyciu biomikroskopu. W związku z powyższym nie ma możliwości rozpoznania tej jednostki chorobowej bez wizyty u okulisty.

[Źródła: Kanski 2013]

Epidemiologia

Zapalenie spojówek jest bardzo powszechne na całym świecie. Może dotyczyć osób w każdym wieku, ale częściej występuje u dzieci i młodzieży, niż u osób starszych (rozpowszechnienie w USA to ok 13/1000 osób). Mimo, że nie ma danych dokumentujących zapadalność na zapalenie spojówek, szacuje się, że jest to jedna z najczęstszych dolegliwości oczu.

Choroby oczu spowodowane wirusem opryszczki są najczęstszą zakaźną przyczyną ślepoty rogówkowej w krajach rozwiniętych, natomiast w krajach rozwijających się zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (HSV) jest przyczyną 60% owrzodzeń rogówki. U około 10 mln ludzi na świecie diagnozuje się opryszczkowe choroby oczu.

Nie odnaleziono informacji dotyczących epidemiologii wszystkich zakarzeń oka.

[Źródła: Kanski 2013]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Skutki choroby zależą od rodzaju stanu zapalnego, jego etiologii czy też umiejscowienia. U osób w podeszłym wieku może dojść do upośledzenia widzenia, a nawet utraty wzroku, w związku z obecnością stanu zapalnego oka. Najczęstsze przyczyny to m.in. zapalenie tęczęwki, owrzodzenie rogówki, zapalenie rogówki lub błony naczyniowej w przebiegu półpaśca.

[Źródła: Rosenthal 2009]

Częstość występowania nawrotów po pierwszym epizodzie opryszczkowego zapalenia oka wynosi około 10% w ciągu roku oraz 50% w ciągu 10 lat. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej postaci choroby należą choroby atopowe oczu, wiek dziecięcy, zaburzenia odporności, niedożywienie, odra i malaria.

[Źródła: Kanski 2013]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

W leczeniu stosuje się antybiotykoterapię (m.in. zakażenia rogówki, zapalenie brzegów powiek) lub kortykosteroidoterapię (wskazane w stanach zapalnych oka, natomiast ryzyko związane jest z wtórnymi zakażeniami oka, powstaniem zaćmy, jaskry i ścięciem rogówki). W przypadku alergicznego zapalenia spojówek stosuje się leki przeciwhistaminowe, leki obkurczające naczynia oraz kortykosteroidy do oczu. W leczeniu półpaśca ocznego stosuje się leki przeciwwirusowe, natomiast w przypadku przedniego lub tylnego zapalenia twardówki, zapalenia nerwu wzrokowego czy też ostrej martwicy siatkówki stosuje się dożylne podanie acyklowiru z lub bez podawania leków przeciwwirusowych do ciała szklistego.

Celem leczenia zapalenia oka jest zapobieganie rozwojowi cięższych schorzeń oraz upośledzenia widzenia, które dotyczy 20-30% osób po 75. roku życia. Dostępne metody leczenia mogą zapobiec ślepotcie, a przez to poprawić jakość życia chorego i jego rodziny.

[Źródła: Rosenthal 2009]

W 50% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki dochodzi do samowyleczenia (u osób z prawidłowym układem immunologicznym). U 95% leczenie trwa od kilku do kilkunastu dni przy zastosowaniu antymetabolitów specyficznych dla HSV: **acyklowir**, gancyklowir, trifluordyna. W terapii opryszczkowego zapalenia rogówki stosuje się także mechaniczne usuwanie zakażonego wirusem nabłonka rogówki. W przypadku występowania nawrotów (częściej niż raz w roku), zaleca się profilaktyczną terapię acyklowirem stosowanym przez 12 miesięcy.

[Źródła: Niżankowska 2007]

3.8.2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dot. gentamycyny oraz acyklowiru:

- guidance.nice.org.uk/CG
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- tripdatabase.com
- www.g-i-n.net
- www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- www.nzgg.org.nz/search
- www.sign.ac.uk/guidelines/index.html

Odnalezione rekomendacje opisano poniżej.

Tabela 16. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zapalenie oka	
AAO 2013 (USA)	<p>Gentamycyna, obok tobramycyny, jest wymieniana jako jedna z możliwych opcji leczenia w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezidentyfikowania mikroorganizmu odpowiedzialnego za zakażenie, lub zidentyfikowania wielu drobnoustrojów; • zidentyfikowania szczepów gram-ujemnych. <p>Lek jest standardem leczenia.</p>
AOA 2012	<p>W leczeniu bakteryjnego zapalenia spojówki jako leczenie z wyboru zaleca się antybiotyk o szerokim spektrum działania. W zakresie zalecanych preparatów wskazuje się na aminoglikozydy (gentamycyna, tobramycyna), których działanie przeciwbakteryjne obejmuje: Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus, Proteus, Escherichia coli, Moraxella, Pseudomonas.</p> <p>Leczenie miejscowe antybiotykiem stosowane jest w celu złagodzenia objawów pacjenta, skrócenia czasu trwania infekcji oraz zmniejszenia szans jej nawrotu.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Opryszczkowe zapalenie rogówki	
AAO 2014 (USA)	<p>Postępowaniem z wyboru w leczeniu opryszczkowego zapalenia nabłonka rogówki jest zastosowanie leków przeciwwirusowych. Na początkowym etapie leczenia należy unikać stosowania GKS. Rekomendacja silna, na podstawie dowodów wysokiej jakości.</p> <p>Stosowanie przez co najmniej 10 tygodni miejscowych kortykosteroidów w połączeniu z doustnymi preparatami przeciwwirusowymi jest zalecaną metodą leczenia opryszczkowego zapalenia zrębu rogówki. Proporcja stosowania leków przeciwwirusowych i kortykosteroidów powinna być uzależniona do występowania lub nie owrzodzenia nabłonka rogówki. Rekomendacja silna, na podstawie dowodów wysokiej jakości.</p> <p>Postępowaniem z wyboru w leczeniu opryszczkowego zapalenia śródbłonka rogówki jest zastosowanie doustnych leków przeciwwirusowych w połączeniu z miejscowymi kortykosteroidami. Rekomendacja silna, na podstawie dowodów wysokiej jakości.</p> <p>Acyklowir jest wymieniany jako podstawowy przeciwwirusowy lek stosowany w leczeniu opryszczkowego zapalenia rogówki.</p>

Podsumowanie rekomendacji

W leczeniu bakteryjnego zapalenia rogówki zalecana jest terapia antybiotykiem. Wśród rekomendowanych substancji wymienia się **gentamycynę**, która znajduje zastosowanie w określonych przypadkach zakażeń oka. W przypadku zapalenia spojówki, w celu złagodzenia objawów pacjenta, skrócenia czasu trwania infekcji oraz zmniejszenia szans jej nawrotu zaleca się zastosowanie antybiotyku o szerokim spektrum działania. W zależności od czynnika powodującego infekcję mogą to być aminoglikozydy - gentamycyna/tobramycyna.

Acyklowir jest wymieniany jako podstawowy lek stosowany w leczeniu opryszczkowego zapalenia rogówki (rekomendacja silna, na podstawie dowodów wysokiej jakości).

Nie odnaleziono rekomendacji specyficznych dla osób starszych.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Gentamycyna** – brak rekomendacji.
- **Acyklowir** – brak rekomendacji.

Brak również odniesienia do tej populacji w ChPL omawianych leków.

3.8.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 17. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Gentamicinum*									
Gentamicin WZF 0,3%, krople do oczu, roztwór, 3 mg/ml	1 but.po 5 ml	3,52	3,7	5,18	50%	5,18	2,59	0,9 ml	0,47
Aciclovirum*									
Viru-POS, maść do oczu, 30 mg/g	4,5 g	18,36	19,28	24,64	50%	24,64	12,32	4,5 mg	0,41

* Są to leki stosowane krótkotrwale.

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających:

- Gentamicinum: 0,47 zł;
- Aciclovirum: 0,41 zł.

3.9. Jaskra

3.9.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć):

- osłabienie widzenia: 0,170;
- ślepotą: 0,600.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia dla jaskry wynosi: 16.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Jaskra (łac. *glaucoma*) (ICD-10 H40 jaskra) jest to grupa chorób, cechująca się swoistym, postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego (neuropatia jaskrowa). Charakteryzują ją zmiany morfologiczne tarczy nerwu wzrokowego oraz ubytki w polu widzenia.

[Źródło: Niżankowska 2007]

Epidemiologia

Jaskra jest drugą przyczyną utraty wzroku oraz chorobą oka o największym wzroście zapadalności wraz z wiekiem. W jej wyniku corocznie dochodzi do ślepoty u około 2,4 mln osób. Choroba ta dotyka ok. 3% osób >40. r.ż. oraz 17% osób >85. r.ż. Badania wykazały, iż jaskra dotyczy ok. 68 milionów ludzi na całym świecie, z czego 7 milionów osób jest uznanych za niewidomych. Liczba nowych rozpoznań jaskry stale wzrasta. Prognozowane jest, że do roku 2020 liczba osób cierpiących na tę jednostkę chorobową wzrośnie do ponad 79 milionów. Według WHO do 2050 r. nastąpi 120% wzrost zachorowalności na jaskrę wśród osób >60. r.ż. Niezaprzeczalny jest związek jaskry z wiekiem. Częstość występowania jaskry w populacji osób po 40 r.ż. wynosi 2% a w grupie powyżej 80 r.ż. odsetek ten wzrasta do 10%. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów pozostaje niezdiagnozowanych.

Najczęstszą postacią jaskry zarówno na świecie jak i w Polsce jest jaskra otwartego kąta (JPOK), jej częstość szacuje się na od 1 do 2,1%.

W Polsce na jaskrę prawdopodobnie (brak dokładnych danych epidemiologicznych) cierpi 750 tys. osób, z czego jedynie 120 tys. objętych jest leczeniem (16%). Dane GUS wskazują na około 420 tys. osób powyżej 15 r.ż., u których zdiagnozowano jaskrę w 2004 r. Leczeniem objętych jest tylko 120 tysięcy osób, co stanowi zaledwie 16% chorych. Inne źródło podaje, iż w Polsce na jaskrę choruje ponad 800 tys. osób, z czego prawdopodobnie 10% chorych nie ma świadomości występowania u siebie tej choroby.

W jednym z badań prowadzonych w Polsce wykazano występowanie jaskry u 23% osób w grupie wiekowej 65-75 lat, oraz 31% u osób po 75 r.ż.

[Źródło: Mroczek 2015, Rosenthal 2009, Olszewska 2009, Topczewska-Cabane 2013, GUS 2004]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Jaskra to choroba przewlekła, postępująca i nieuleczalna. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty. Rozwój uszkodzenia nerwu wzrokowego od początkowej fazy aż po całkowity zanik nerwu i ślepotę trwa w przybliżeniu 15-20 lat. Jeśli leczenie nie zostanie podjęte w odpowiednim momencie, utrata wzroku może być nieuchronna. Przebieg choroby jest subiektywnie bezobjawowy, często aż do momentu utraty wzroku w jednym oku. Z tego powodu ponad 50% osób nie wie o swojej chorobie (krajce rozwinięte).

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta u większości pacjentów nie dochodzi do całkowitej ślepoty, ale tempo postępowania choroby jest indywidualne:

- do całkowitej utraty wzroku dochodzi średnio po 20 latach – u pacjentów nieleczonych,
- średni czas od postawienia rozpoznania do zgonu pacjenta to około 15 lat,
- do całkowitej utraty wzroku w jednym oku dochodzi u 25% pacjentów, natomiast w obojgu oczach u 10% (20-letni okres obserwacji).

W jaskrze pseudoeksfoliacyjnej rokowanie jest gorsze, ponieważ wyższe są często wartości ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. *intraocular pressure* – IOP) i występują jego znaczne wahania. W związku z tym poważne uszkodzenia mogą się rozwinąć znacznie szybciej.

Upośledzenie wzroku wiąże się m.in. ze zwiększoną urazowością, większą częstością złamań szyjki kości udowej i częstszymi zaburzeniami depresyjnymi, koniecznością opieki i ograniczeniem możliwości wypełniania roli zawodowej. Choroba ta pogarsza jakość życia pacjentów i prowadzi do zmiany ich stylu życia. W konsekwencji ślepoty dochodzi do całkowitej zależności pacjentów od opiekunów, zmniejszenia możliwości lub całkowitą niezdolność do pracy. Utrata funkcji wzroku u pacjentów z jaskrą może wpływać na możliwość chodzenia, wychodzenia z domu, dostosowywanie do różnych poziomów oświetlenia, ocenianie odległości i widzenie przedmiotów pojawiających się z boku, może powodować problemy z czytaniem, chodzeniem po schodach oraz rozpoznawaniem ludzi.

[Źródło: Czechowicz-Janicka 2005, Niżankowska 2007, Kanski 2013, Mroczek 2015, Quaranta 2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Nadrzędnym celem leczenia jaskry jest zachowanie funkcji wzroku oraz jakości życia pacjentów. Leczenie ma na celu zahamowanie postępu choroby, bez możliwości usunięcia powstałych zmian. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty. W leczeniu jaskry dąży się do zahamowania postępującego procesu neuropatii. Jedynym poznanym czynnikiem ryzyka, na który można oddziaływać jest poziom IOP.

[Źródło: Czechowicz-Janicka 2005, Mroczek 2015, PTO 2014]

3.9.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia jaskry po kątem stosowania następujących substancji czynnych:

- Betaksolol (beta-bloker),
- Tymolol (beta-bloker),
- Pilokarpina (parasympatykomimetyk),
- Tafluprost (analog prostaglandyn).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania,
- Guidelines International Network,
- Prescrire,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- Pubmed,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- Agency for Healthcare Research and Quality,
- www.tripdatabase.com,
- www.guideline.gov,
- Strony internetowe polskiego towarzystwa okulistyki oraz zagranicznych towarzystw okulistyki (jaskry), oraz polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej i Termedii.

Znaleziono 8 rekomendacji odnoszących się do terapii jaskry, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 08-09.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
<p>PTO 2014 (Polska)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p><u>Terapia I rzutu – farmakoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako lek I rzutu zaleca się prostaglandyny/prostamidy; • Jako inne leki I rzutu wymieniono: beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej. <p>W celu zwięzania źrenicy podczas leczenia stosowana jest także pilokarpina.</p> <p>Leczenie powinno się zacząć od jednego leku (monoterapia). Wybierając leki należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, tolerancję leku, jakość życia i koszty terapii.</p> <p>Redukcja IOP w początkowej monoterapii – przynajmniej 20% względem wartości wyjściowych. Redukcja IOP mniejsza niż 10% uznana jest za brak odpowiedzi.</p> <p>W przypadku przewidywanego braku współpracy ze strony pacjenta co do przyjmowania kropli p/jaskrowych, braku tolerancji na leki oraz w bardzo zaawansowanej postaci jaskry lub przy bardzo wysokim ciśnieniu wewnątrzgałkowym jako opcję terapeutyczną 1-ego rzutu zaleca się operację p/jaskrową</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia, możliwe jest zastosowanie leczenia skojarzonego. <p>W przypadku, gdy 2 leki miejscowe (w tym możliwe jest zastosowanie 1 leku złożonego) nie obniżają ciśnienia wewnątrzgałkowego wystarczająco na tyle, by zahamować progresję uszkodzenia jaskrowego należy pacjenta skierować na dodatkowe leczenie laserowe lub leczenie chirurgiczne.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
<p>ICO 2016 (Międzynarodowe)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej</p> <p>Dobór metody leczenia zalecany jest w zależności od stadium zaawansowania choroby. Do wymienianych w rekomendacjach metod leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakoterapia, • laserowa trabekuloplastyka, • trabekulektomia ± mitomycyna C, • cyklofotokoagulacja (lub krioterapia), • rehabilitacja. <p>Do leków rekomendowanych zalicza się krople do oczu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znieczulające (tetrakaina 0,5%) (słaba rekomendacja), • diagnostyczne (fluoresceina 1%, tropikamid 0,5%) (słaba rekomendacja), • zwięzające źrenice (pilokarpina 2% lub 4%) (słaba rekomendacja), • rozszerzające źrenice (atropina 0,1, 0,5, lub 1% homatropina lub cyklopentolat) (słaba rekomendacja), • przeciwzapalne (prednizolon 0,5% lub 1%) (słaba rekomendacja), • przeciwinfekcyjne (ofloksacyna 0,3%, gentamycyna 0,3% lub azytromycyna 1,5%) (słaba rekomendacja), • leki obniżające IOP miejscowe: leki podstawowe (latanoprost 50µg/mL, tymolol 0,25% lub 0,5%) (słaba rekomendacja), leki dodatkowe (analogi prostaglandyn, inne beta-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, alfa-agoniści, krople skojarzone) (silna rekomendacja), • leki obniżające IOP systemowe: leki podstawowe (doustnie i dożylnie acetazolamidy, dożylnie mannitol 10% lub 20%) (słaba rekomendacja), • leki dodatkowe (metazolamid, glicerol) (silna rekomendacja).

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
AAO 2015 (USA)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p>Pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania</p> <p>Według wytycznych nadciśnienie oczne może zostać zmniejszone poprzez farmakoterapię, terapię laserową lub operację. Przy doborze odpowiedniej formy terapii powinna być brana pod uwagę skuteczność leczenia, jakość życia oraz oczekiwana długość życia pacjenta (dobra jakość, silna rekomendacja).</p> <p>Wytyczne wymieniają dostępne opcje terapeutyczne i wskazują ich wpływ na obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn – redukcja IOP 25–33%, • antagoniści receptorów β-adrenergicznych – redukcja IOP 20–25%, • agoniści receptorów α-adrenergicznych – redukcja IOP 20–25%, • parasympatykomimetyki – redukcja IOP 20–25%, • inhibitory anhidrazy węglanowej podawane miejscowo – redukcja IOP 15–20%, • doustne inhibitory anhidrazy węglanowej – redukcja IOP 20–30%, • leki hiperosmotyczne – redukcja IOP (brak danych). <p>Fazy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn są najczęściej wybierane jako terapia początkowa, ze względu na fakt, iż są najbardziej efektywne, dobrze tolerowane, podawane raz dziennie oraz stosunkowo bezpieczne (dobra jakość, silna rekomendacja). • Jeżeli pojedynczy lek jest efektywny w obniżaniu IOP, jednak nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia, można rozważyć zastosowanie terapii złożonej lub zmianę leku. • Jeżeli terapia nie obniża dostatecznie IOP, pomimo przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych, lek może zostać zastąpiony produktem alternatywnym lub terapią złożoną. Terapia może być zmieniana do momentu ustalenia skutecznego leczenia. Odpowiednia terapia jaskry wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń. Często jest to nieosiągalne, dlatego preparaty złożone z dwóch substancji czynnych mogą wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, dzięki zmniejszonej liczbie kropli podawanych do oczu. (dobra jakość, silna rekomendacja). <p>Laserowa trabekuloplastyka jako alternatywa dla farmakoterapii u pacjentów, którzy nie mogą, lub nie będą stosować terapii ze względu na koszt, problemy z pamięcią, problemy z użyciem kropli, lub brakiem tolerancji na leki (dobra jakość, dodatkowa rekomendacja).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silna rekomendacja – używana kiedy pożądane efekty interwencji wyraźnie przewyższają niepożądane skutki lub brak wyraźnej przewagi. • Dodatkowa rekomendacja – rozwiązania są mniej pewne, ze względu na niską jakość dowodów, lub sugestią, iż efekty pożądane i niepożądane są zrównoważone. <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobra jakość – jest bardzo mało prawdopodobne, iż dalsze wyszukiwanie informacji zmieni pewność oszacowanego efektu. • Średnia jakość – jest prawdopodobne, iż dalsze wyszukiwanie informacji miałyby ważny wpływ na pewność oszacowanego efektu i mogłyby zmienić oszacowania. • Niewystarczająca jakość – jest bardzo prawdopodobne, iż dalsze wyszukiwanie informacji miałyby ważny wpływ na pewność oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmieniloby oszacowanie, każde oszacowanie jest niepewne.

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
<p>EGS 2014 (Europa)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p>Zalecane jest indywidualne podejście do pacjenta, pacjenci z zaawansowaną utratą funkcji oka, lub młodzi pacjenci z poważnym uszkodzeniem powinni być poddawani bardziej agresywnej terapii niż pacjenci z niewielkim ryzykiem utraty wzroku np. starsi pacjenci z łagodną utratą pola widzenia i niskim IOP (I,D).</p> <p>Wytyczne wskazują, na podstawie wyników z badań klinicznych, na korzyści wynikające z obniżenia IOP w leczeniu pierwotnej jaskry otwartego kąta przesączenia i zmniejszenia ryzyka rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym. Celem leczenia jaskry jest obniżenie IOP (I,A).</p> <p><u>Leki pierwszego rzutu (monoterapia) (II,D):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn i prostamidy: <ul style="list-style-type: none"> ○ analogi prostaglandyn: latanoprost 0,005%, tafluprost 0,015%, trawoprost 0,003–0,004%, prostamidy: bimatoprost 0,01–0,03%; • agoniści receptorów $\alpha 2$-adrenergicznych ($\alpha 2$-mimetyki): <ul style="list-style-type: none"> ○ $\alpha 2$-selektywni: apraklonidyna 0,5–1,0%, brymonidyna 0,2%, klonidyna 0,125–0,5%; • β-blokerzy: <ul style="list-style-type: none"> ○ nieselektywne: befunolol 0,5%, lewobunolol 0,25%, metypranolol 0,1–0,3%, tymolol 0,1–0,5%, karteolol 0,5–2,0%, ○ $\beta 1$-selektywne: betaksolol 0,5%; • inhibitory anhidrazy węglanowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid, ○ miejscowe: brynzolamid 1%, dorzolamid 2%; • parasympatikomimetyki <ul style="list-style-type: none"> ○ działające bezpośrednio (pilocarpina, karbachol), ○ działające niebezpośrednio (ipratropdemekarium, jodek ekotiopatu). <p><u>Zamiana leku na inny</u></p> <p>W przypadku nieskuteczności pierwszej linii leczenia lub związanych z nią działań niepożądanych częściej zaleca się zastosowanie innego leku zamiast terapii złożonej (II,D).</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p>Jeżeli monoterapia jest dobrze tolerowana i efektywna w zmniejszaniu IOP, jednak nie osiągnięto pożądanego ciśnienia, należy rozważyć dodanie drugiego leku (II linia leczenia). Preparaty złożone są bardziej pożądane niż terapia lekami podawanymi osobno (zaawansowana jaskra i/lub bardzo wysoki poziom IOP, gdy pożądana wartość IOP przewyższa efektywność pojedynczych leków, można zastosować terapię złożoną) (II,D).</p> <p>Do grupy zalecanych kombinacji leków należą m.in. pilokarpina + tymolol; tafluprost + tymolol.</p> <p>Jeśli terapia skojarzona nie spowoduje efektywnego obniżenia IOP terapia laserowa lub operacja powinny być rozważone (II,D).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> I - Silna rekomendacja – rozumiana jako „Rekomendujemy”/ bardzo ważna w praktyce klinicznej II - Słaba rekomendacja – rozumiana jako „Sugerujemy”/mniej ważna w praktyce klinicznej</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> A – wysoka B – średnia C – niska D – bardzo niska</p>
<p>SOS 2012 (Szwecja)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej</p> <p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie możliwości widzenia i jakości życia pacjenta, a nie utrzymanie IOP poniżej konkretnego poziomu. Jakkolwiek wytyczne wskazują, iż obniżenie poziomu IOP jest efektywne w leczeniu jaskry oraz zmniejsza również ryzyko rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym.</p> <p>W wytycznych wymieniono leki dostępne w Szwecji w 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parasympatikomimetyki (m.in. pilocarpina), • sympatomimetyki, • inhibitory anhidrazy węglanowej, • β-blokerzy (tymolol, betaksolol) • analogi prostaglandyn (m.in. tafluprost) • leki złożone (pilocarpina + tymolol, dorzolamid + tymolol, brynzolamid +tymolol, brymonidyna + tymolol, latanoprost + tymolol, bimatoprost + tymolol). <p>Beta-blokerzy i analogi prostaglandyn są lekami I-ego wyboru, jeżeli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.</p> <p><u>Zmiana terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli monoterapia nie pozwala na osiągnięcie docelowego IOP, konieczne jest przetestowanie innego leku lub dodanie innego leku do terapii. • Jeżeli monoterapia jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednakże nie udało się

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<p>osiągnąć docelowego ciśnienia, uzasadnionym jest dodanie kolejnego leku. Alternatywnie, jeśli terapia ma ograniczoną efektywność, pierwszym krokiem powinno być przetestowanie innego leku.</p> <ul style="list-style-type: none"> W obydwu ww. przypadkach laseroterapia jest możliwą opcją. <p><u>Terapia łączona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Schemat dawkowania powinien być prosty, aby ułatwić przestrzeganie zaleceń. Należy unikać więcej niż dwóch aplikacji dziennie, z więcej niż dwóch butelek przy każdym podaniu. <p>U pacjentów w podeszłym wieku, którzy byli pod obserwacją długi czas i wykazują niewielką progresję uszkodzeń, leczenie może być zredukowane, jeśli pacjent ma trudności ze stosowaniem kropli do oczu lub źle toleruje niegroźne, niewielkie efekty uboczne leczenia jaskry.</p> <p><u>Terapia laserowa</u></p> <p>Podstawowe leczenie za pomocą laserowej trabekuloplastyki może być alternatywą, jeśli istnieje powód do unikania stosowania kropli do oczu, tak jak w przypadku starszych pacjentów, którzy mają trudności z ich aplikacją.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
AOA 2011 (USA)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>W ramach terapii farmakologicznej jaskry otwartego kąta zastosowanie znajduje następujące 5 grup leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> Analogi prostaglandyn: trawoprost, latanoprost, bimatoprost. Agoniści receptorów α_2-adrenergicznych, zarówno nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna, jak i selektywni: brymonidyna i apraklonidyna. β-blokery: <ul style="list-style-type: none"> nieselektywne: kartelol, lewobunolol, metypranolol, tymolol, selektywny betaksolol. Inhibitory anhidrazy węglanowej, stosowane zarówno systemowo: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid, jak i miejscowo: dorzolamid, brynzolamid. Agoniści receptorów cholinergicznymi – miotyki: pilocarpina i karbachol. <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania terapii lekami złożonymi: połączenia dorzolamid/tymolol i brymonidyna/tymolol. W wytycznych wskazano, że stosowanie leku brynzolamid dwa razy dziennie w skojarzeniu z tymolem przynosi efekty addytywne.</p> <p><u>Laserowa trabekuloplastyka</u></p> <p>Laserowa trabekuloplastyka jest często stosowana po niepowodzeniu terapii lekami miejscowymi w osiągnięciu docelowego IOP, gdy progresja choroby wymaga dalszej redukcji IOP, gdy obecność działań niepożądanych uniemożliwia stosowanie pewnych leków lub gdy pacjent nie jest w stanie zakraplać oczu.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
NHMRC 2010 (Australia)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej</p> <p>Wytyczne dotyczą skringingu, rokowania, diagnozy, leczenia i zapobiegania jaskrze.</p> <p>W wytycznych wymienionych jest 5 podstawowych klas leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> beta-blokery, analogi prostaglandyn, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej, agoniści cholinergiczni. <p><u>I linia leczenia (monoterapia) (A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analogi prostaglandyn (latanoprost, travoprost, bimatoprost) beta-blokery nieselektywne (tymolol, lewobunolol) i selektywny betaksolol, <p><u>II linia leczenia (wytyczne wskazują, iż w pierwszej kolejności należy zastąpić dotychczas stosowany lek innym lekiem) (A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leki złożone: <ul style="list-style-type: none"> Combigan - brymonidyna/tymolol, Cosopt - dorzolamid/tymolol, DuoTrav - trawoprost/tymolol, Xalacom - latanoprost/tymolol. agoniści receptorów α_2-adrenergicznych <ul style="list-style-type: none"> brymonidyna, apraklonidyna. inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane miejscowo: <ul style="list-style-type: none"> dorzolamid,

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ brynzolamid. <p><u>III linia leczenia (leczenie systemowe jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii laserem lub operacji) (A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor anhidrazy węglanowej stosowany systemowo – acetazolamid, • środki cholinergiczne (miotyki) np. karbachol, pilokarpina <p><u>Leczenie laserowe</u> Rekomendacje wskazują zastosowanie trabekuloplastyki laserem argonowym u starszych pacjentów z jaskrą, którzy są narażeni na ryzyko utraty wzroku, w szczególności jeśli istnieją poniższe czynniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istnieją trudności z podawaniem kropli do oczu - pacjenci nie odpowiadają na leczenie - nie są odpowiednimi kandydatami do operacji chirurgicznej (B) <p>Wytyczne podkreślają, iż jest niewiele dostępnych informacji dotyczących leczenia jaskry u starszych pacjentów np. w domach opieki i domach spokojnej starości; przytoczone jest doniesienie, iż beta-bloker mogą zwiększać ryzyko upadków u osób starszych.</p> <p><u>Siła rekomendacji/jakość dowodów:</u> A lub B – dowody wysokiej jakości, w zakresie A do B – “Dowody silnie wspierają/wskazują” C lub D – dowody średniej jakości, w zakresie C do D – “Dowody wspierają/wskazują” Eksperci/Konsensus- opinie ekspertów przytoczone przez Komitet lub pochodzące z opublikowanych wytycznych</p>
<p>NICE 2009 (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p><u>Monoterapia</u> Zaleca się stosowanie leku z 5 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych prostaglandyn, • beta-blokerów, • inhibitorów anhidrazy węglanowej, • sympatykomimetyków oraz miotyków. <p>W przypadku terapii farmakologicznej najczęściej stosuje się leki podawane miejscowo. Lekiem pierwszego wyboru w przypadku leczenia OAG są analogi prostaglandyn.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> W przypadku, gdy aktualnie stosowana terapia (farmakologiczna lub chirurgiczna) nie obniża dostatecznie IOP zalecane jest alternatywne leczenie farmakologiczne, za pomocą: analogów prostaglandyn, beta-blokerów, inhibitorów anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyków lub więcej niż jednego produktu leczniczego stosowanego jednocześnie. Jeżeli pacjent z OAG nie decyduje się na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia takiego zabiegu, wówczas również wskazane jest zastosowanie jednej z wyżej wymienionych terapii farmakologicznych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
<p>COS 2009 (Kanada)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p>W chwili obecnej jedyną udowodnioną metodą leczniczą zabezpieczającą przed utratą widzenia w jaskrze jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP).</p> <p><u>Monoterapia</u> Produkty lecznicze stosowane w ramach leczenia jaskry należą do 5 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi prostaglandyn • Agoniści receptorów α_2-adrenergicznych • β-bloker • Inhibitory anhidrazy węglanowej • Prasympatykomimetyki <p>Najczęstszymi lekami stosowanymi przy rozpoczęciu leczenia są analogi prostaglandyn.</p> <p>Wśród leków wymienionych w rekomendacjach znajdują się m.in. oceniane substancje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • betaksolol, • tymolol, • pilokarpina. <p><u>Leczenie skojarzone</u> W celu osiągnięcia pożądanego poziomu IOP może być niezbędne stosowanie leczenia skojarzonego, jednak liczba podawanych preparatów oraz częstość aplikacji powinny być jak najmniejsze, aby dodatkowo nie pogarszać jakości życia chorego oraz zwiększyć szansę na stosowanie się przez pacjenta do zalecanego schematu leczenia. W wytycznych wspomniano, że rozwiązaniem tego problemu mogą być leki złożone, zawierające więcej niż jedną substancję czynną.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure); OAG – jaskra otwartego kąta przesączenia (ang. open angle glaucoma); SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa (ang. selective laser trabeculoplasty)

Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne w leczeniu jaskry wskazują na możliwość zastosowania leków miejscowych należących do 5 grup:

- **analogi prostaglandyn** – jako terapia pierwszej linii (AAO 2015, PTO 2014, SOS 2012, NICE 2009, COS 2009).
- **antagoniści receptorów β -adrenergicznych** – jako terapia I rzutu (SOS 2012, NICE 2009),
- **agoniści receptorów α -adrenergicznych**,
- **parasympatykomimetyki**,
- **inhibitory anhidrazy węglanowej**.

Wśród odnalezionych rekomendacji nie znaleziono wytycznych postępowania skierowanych do osób po 75. roku życia. W kilku rekomendacjach (AAO 2015, SOS 2012, NHMRC 2010) jako alternatywna metoda leczenia u pacjentów, którzy ze względu na podeszły wiek mają trudności ze stosowaniem kropli p/jaskrowych zalecana jest laserowa trabekuloplastyka.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Betaksolol** – brak rekomendacji.
- **Pilokarpina** – brak rekomendacji.
- **Tymolol** – brak rekomendacji.
- **Tafluprost** – brak rekomendacji.

3.9.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 19. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Betaxololum									
Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2,5 mg/ml*	5 ml	10,26	10,77	4,83	30%	12,15	8,77	0,1 ml	1,75
Betoptic S, krople do oczu, zawiesina, 2,5 mg/ml*	10 ml	21,75	22,84	9,66	30%	25,41	18,65	0,1 ml	1,87
Opt betol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml*	5 ml (but.)	6,33	6,65	4,83	30%	8,03	4,65	0,1 ml	0,93
Pilocarpinum									
Pilocarpinum WZF 2%, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	10 ml (2x5 ml)	6,05	6,35	8,76	30%	8,76	2,63	0,4 ml	1,05
Tafluprostum									
Taflotan, krople do oczu, roztwór, 0,015 mg/ml	30 szt.	54	56,7	40,9	30%	64,64	36,01	0,45 mcg	0,12
Timololum									
Cusimolol 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml*	1 but.po 5 ml	4,91	5,16	4,83	30%	6,54	3,16	0,1 ml	0,63
Oftensin, krople do oczu, roztwór, 2,5 mg/ml*	5 ml	3,28	3,44	4,83	30%	4,83	1,45	0,1 ml	0,29
Oftensin, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml*	5 ml	3,28	3,44	4,83	30%	4,83	1,45	0,1 ml	0,29

*Okres przydatności leku po pierwszym otwarciu wynosi 28 dni (wg ChPL).

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w przypadku produktów zawierających:

- Betaxololum: 0,93 zł - 1,87 zł
- Pilocarpinum: 1,05 zł
- Tafluprostum: 0,12 zł
- Timololum: 0,29 zł - 0,63 zł.

3.10. Zaburzenia lękowe i depresje

3.10.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla zaburzeń lękowych. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych.

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- zespół stresu pourazowego: 0,105;
- panika: 0,165 (0,153 – 0,171).

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla depresji (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- łagodny epizod depresji: 0,140;
- umiarkowany epizod depresji: 0,350;
- ciężki epizod depresji: 0,760;
- dystymia: 0,140.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla depresji wynosi: 29.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Zaburzenia lękowe w populacji osób w podeszłym wieku nie zostały szczegółowo zbadane, aczkolwiek najczęściej występującym zaburzeniem jest lęk uogólniony i fobie. Lęk u osób w starszym wieku objawia się w różny sposób, m.in. pojawiają się zmiany behawioralne i fizjologiczne, a także mogą wystąpić epizody depresji.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 zaburzenia lękowe należą do kategorii *zaburzeń nerwicowych związanych ze stresem i pod postacią somatyczną*, w której wyodrębniono: zaburzenia lękowe w postaci fobii, zaburzenia lękowe z napadami lęku (lękiem panicznym) oraz zaburzeniami lękowymi uogólnionymi włącznie, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, reakcja na ciężki stres i zaburzenia adaptacyjne, zaburzenia dysocjacyjne (konwersyjne), zaburzenia występujące pod postacią somatyczną oraz inne zaburzenia nerwicowe.

Z kolei według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wyróżnia się 12 odrębnych zaburzeń lękowych: zaburzenie lękowe z lękiem napadowym (lęk paniczny) bez agorafobii, zaburzenie lękowe z lękiem napadowym (lęk paniczny) i z agorafobią, agorafobia bez napadów lękowych (lęku panicznego) w wywiadzie, fobie swoiste, fobia społeczna, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia stresowe pourazowe, ostra reakcja na stres, zaburzenia lękowe uogólnione, zaburzenia lękowe spowodowane stanem ogólnomedycznym, zaburzenia lękowe spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych oraz zaburzenia lękowe nieokreślone.

[Źródło: Wright 2008, Rosenthal 2009]

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się głębokim i uporczywym obniżeniem nastroju, który powoduje upośledzenie funkcjonowania. Niekiedy towarzyszy temu zmniejszenie zakresu zainteresowań oraz odczuwania przyjemności w związku z wykonywaniem czynności, które wcześniej ją sprawiały.

Obraz kliniczny depresji u osób w wieku podeszłym jest podobny do tego u osób młodszych. Charakteryzuje się występowaniem niepokoju ruchowego (agitacją), zahamowaniem ruchowym, nastawieniem hipochondrycznym, zaburzeniami czynności poznawczych, urojeniami hipochondrycznymi, prześladowczymi i zubożeniami, obwinianiem się, poczuciem winy i bezwartościowości, mogą pojawić się także urojenia nihilistyczne, rzadko występują omamy.

[Źródła: Beers 2008, Wright 2008]

Epidemiologia

U osób w starszym wieku zaburzenia lękowe występują prawie dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, aczkolwiek w bardzo zaawansowanym wieku różnica ta zanika. Rozpowszechnienie stanów lękowych wynosi 7-

9% i zalicza się do nich: napady paniki, fobie swoiste i fobię społeczną, zespół stresu pourazowego, zaburzenia lękowe uogólnione oraz zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. W Europie zaburzenia lękowe są główną przyczyną kontaktu z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej w 4,6% przypadków, co stanowi 80% wszystkich pacjentów z zaburzeniami psychicznymi leczonych przez lekarzy pierwszego kontaktu.

[Źródło: Rowland 2008, Wright 2008, Rosenthal 2009]

Depresja u osób starszych jest chorobą występującą niemal tak samo często, jak w całej populacji. Szacuje się, że ta jednostka chorobowa dotyka nawet 20% populacji osób starych.

[Źródła: Wright 2008]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowanie w przypadku osób z podwójnym rozpoznaniem – zaburzeń lękowych i depresji – jest gorsze niż w przypadku pacjentów z samymi zaburzeniami lękowymi. Uważa się, że choroba ma charakter przewlekły lub nawracający, a pacjenci są bardziej narażeni na wystąpienie zaburzeń spowodowanych nadużywaniem alkoholu lub substancji psychoaktywnych oraz depresji i samobójstwa.

Przebieg zaburzeń lękowych zależy od etiologii oraz czasu trwania objawów. U pacjentów w podeszłym wieku główną rolę w rokowaniu odgrywają czynniki takie jak choroby współistniejące, warunki życia, wsparcie rodziny oraz kwestie bezpieczeństwa. Lęk uogólniony u tych pacjentów może być związany z istotnym obniżeniem jakości życia.

[Źródło: Wright 2008, Rosenthal 2009]

Po leczeniu objawy często się wycofują. W niektórych przypadkach konieczne jest podanie kilku leków kolejno po sobie lub jednocześnie. Poprawa może występować dopiero po 1-4 tyg. przyjmowania leku. Ryzyko nawrotu znacznie wzrasta po przebyciu 2 epizodów depresji.

Na podstawie badań stwierdzono, iż w trakcie rocznej obserwacji pacjentów ze zdiagnozowaną depresją u 35-68% utrzymuje się poprawa, u 14-29% występują stale objawy depresyjne, natomiast u 12-19% dochodzi do nawrotu choroby. W okresie trzyletnim remisję odnotowuje się u 22-31% pacjentów, u 28-38% może wystąpić kolejny epizod depresji, który ustępuje po zastosowanym leczeniu, 23-32% chorych uzyskuje częściową poprawę, natomiast u 7-17% objawy depresyjne utrzymują się na stałym poziomie. Wśród pacjentów w podeszłym wieku ze zdiagnozowaną depresją obserwuje się zwiększoną umieralność.

[Źródła: Beers 2008, Wright 2008]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Istnieje niewiele zaleceń dotyczących leczenia zaburzeń lękowych u osób starszych, mimo ich częstego występowania w powyższej populacji chorych. Leczenie zaburzeń lękowych w późnym wieku wymaga jednoczesnej korekcji czynników współistniejących, przyczyniających się do pogorszenia stanu chorego, stosowania leków o działaniu ukierunkowanym na występujące objawy, zapewnienia wsparcia psychologa oraz interwencji psychospołecznych. Lekami najczęściej przepisywanymi z powodu zaburzeń lękowych są benzodiazepiny, aczkolwiek ich stosowanie może się wiązać ze znacznymi działaniami niepożądanymi. W leczeniu lęku uogólnionego stosuje się także selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).

Ciągłość opieki i relacji terapeutycznej pomiędzy lekarzem rodzinnym i pacjentem stanowi czynnik wspomagający leczenie zaburzeń lękowych u osób w starszym wieku. Wsparcie ze strony rodziny i społeczności, jak również interwencje psychospołeczne, są istotnymi elementami optymalnej opieki.

[Źródło: Rosenthal 2009]

Łagodniejsze przypadki depresji można leczyć psychoterapią i wsparciem psychicznym (szacunek dla godności pacjenta, wsparcie materialne i finansowe, zainteresowanie problemami pacjenta, kontakt z rodziną). Ważną rolę odgrywa lekarz rodzinny, który w odpowiednim momencie powinien wystawić wniosek o objęcie pacjenta opieką społeczną. Istotna jest regularna aktywność fizyczna, która zapobiega depresji i łagodzi jej przebieg. Umiarkowane i ciężkie depresje leczy się farmakologicznie i/lub stosując psychoterapię. Niekiedy wskazane są elektrowstrząsy. W ciężkich przypadkach konieczne jest długotrwałe leczenie podtrzymujące za pomocą tymoleptyku. Przeważnie wystarcza leczenie ambulatoryjne. Skierowanie do szpitala jest wskazane w razie stwierdzenia nasilonych myśli samobójczych (zwłaszcza, gdy brakuje wsparcia ze strony rodziny), depresji z objawami psychotycznymi oraz poważnych powikłań somatycznych. Depresja nieleczona przyczynia się do zwiększenia chorobowości i śmiertelności, upośledzenia funkcjonowania, niskiej jakości życia, zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej oraz cierpienia ludzkiego. Może także zaostrzać przebieg innych chorób, prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń odnośnie do przyjmowania leków oraz nasilać objawy somatyczne współistniejących chorób przewlekłych.

[Źródła: Wright 2008, Kostka 2009, Rosenthal 2009].

3.10.2. Rekomendacje kliniczne

W celu identyfikacji wytycznych postępowania klinicznego w zaburzeniach lękowych oraz depresji dotyczących stosowania leków:

- SSRI (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*): fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina
- SNRI (ang. *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*): wenlafaksyna
- SSRE (ang. *selective serotonin reuptake enhancers*): tianeptyna
- SARI (ang. *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*): trazodon
- inhibitory MAO (ang. *inhibitor of monoamine oxidase A*): moklobemid
- NaSSA (ang. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*): mianseryna
- buspiron

przeszukano strony internetowe najważniejszych światowych, europejskich i polskich towarzystw naukowych zajmujących się tematyką omawianego problemu zdrowotnego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 08-10.06.2016 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono światowe wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) dotyczące farmakologicznego leczenia zaburzeń lękowych, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i zaburzeń wynikających ze stresu pourazowego (2008 i 2012), także leczenia zaburzeń depresyjnych (2013). Nie zidentyfikowano natomiast polskich rekomendacji odnoszących się do obowiązującej praktyki klinicznej w zespołach lękowych.

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje i zalecenia odnoszące się bezpośrednio do ocenianych substancji czynnych bądź grup leków do których należą

Tabela 20. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>WFSBP, 2008, 2012^a „Farmakologiczne leczenie zaburzeń lękowych, zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych i zaburzeń wynikających ze stresu pourazowego w podstawowej opiece zdrowotnej” (Międzynarodowe)</p>	<p><u>Zaburzenie paniczne</u> (ang. panic disorder)</p> <p>Pierwszą linią leczenia w zaburzeniu panicznym są leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI): citalopram, escitalopram, fluoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina (dla każdej w wymienionych substancji kategoria dowodów A; stopień rekomendacji 1), wenlafaksyna należąca do inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (A;1).</p> <p>Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. <i>TCA – tricyclic antidepressants</i>): klomipramina, imipramina, są równie skuteczne, jednak gorzej tolerowane niż SSRI; przy przedawkowaniu mogą być potencjalnie śmiertelne (A;2).</p> <p>W przypadkach opornych na leczenie, u pacjentów bez historii uzależnień, można zastosować benzodiazepiny; dodatkowo mogą być stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w pierwszych tygodniach terapii przed ustaleniem odpowiedzi na leki antydepresyjne (A;2).</p> <p>Ze względu na ciężkie skutki uboczne oraz interakcje z innymi lekami i składnikami pożywienia zastosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy - IMAO powinno być rozważane wyłącznie kiedy inne leki stosowane w I linii zawiodą lub nie będą tolerowane. (B; 3)</p> <p>W odniesieniu do innych interwencji, według otwartych badań skuteczne było zastosowanie m.in. skojarzenia SSRI i TCA, monoterapii olanzapiną, wzmocnienia terapii SSRI olanzapiną, wzmocnienia terapii SSRI pindololem lub TCA; w przypadkach opornych na leczenie według otwartych badań skuteczne było zastosowanie: olanzapiny, dodanie fluoksetyny do TCA, dodanie TCA fluoksetyny lub dodanie olanzapiny do SSRI (C1; 4).</p> <p>Dostępne wyniki dla skuteczności stosowania odwracalnego inhibitora MAO (ang. RIMA - <i>reversible inhibitor of monoamine oxidase A</i>) moklobemidu w zaburzeniu panicznym są niespójne (D; 5).</p> <p><u>Zaburzenia lękowe uogólnione</u> (ang. GAD - generalized anxiety disorder)</p> <p>Pierwszą linią leczenia w GAD są leki z grupy SSRI: escitalopram, paroksetyna i sertralina (A; 1), SNRI: wenlafaksyna, duloksetyna (A;1) oraz modulator kanałów wapniowych: pregabalina (A;1).</p> <p>TCA - imipramina jest skuteczna w leczeniu GAD, ale ze względu na potencjalnie śmiertelne skutki przedawkowania, oraz gorszą tolerancję, stanowi opcję w ramach drugiej linii leczenia GAD (A; 2).</p> <p>W przypadkach opornych na leczenie, u pacjentów bez historii uzależnień, można zastosować benzodiazepiny; dodatkowo mogą być stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w pierwszych tygodniach terapii przed ustaleniem odpowiedzi na leki antydepresyjne (A;2)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Hydroksyzyna z grupy leków antyhistaminowych ma potwierdzoną skuteczność w badaniach klinicznych z grupą kontrolną (w tym z placebo), jednak posiada właściwości sedacyjne (A; 2).</p> <p>Wśród innych wymienianych w leczeniu GAD interwencji są m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku pacjentów z GAD opornym na leczenie, można zastosować wzmocnienie terapii SSRI atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi (rysperydon czy olanzapina) (B;3); • dostępne wyniki dla skuteczności stosowania buspironu w GAD są niespójne (D; 5) <p><u>Zespół lęku społecznego</u> (ang. <i>SAD - social anxiety disorder</i>)</p> <p>W ramach pierwszej linii leczenia SAD rekomendowane jest stosowanie leków z grupy SSRI: escitalopramu, fluoksaminy, paroksetyny oraz sertraliny lub SNRI: wenlafaksyny. (A; 1);</p> <p>Zastosowanie nieodwracalnego inhibitora monoaminoooksydazy - fenzyliny jest skuteczne, jednak gorzej tolerowane w porównaniu do zastosowania innych leków przeciwdepresyjnych (A; 2); może być opcją w przypadkach nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>Benzodiazepiny nie były szeroko badane w SAD, jednak w przypadkach opornych na leczenie, u pacjentów bez historii uzależnień, można zastosować benzodiazepiny; dodatkowo benzodiazepiny mogą być stosowane w skojarzeniu z lekami przeciwdepresyjnymi w pierwszych tygodniach terapii przed ustaleniem odpowiedzi na leki antydepresyjne (B;3)</p> <p>Wśród innych wymienianych w leczeniu SAD interwencji są m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadkach opornych na leczenie według wyników badania otwartego skuteczne może być dodanie buspironu do SSRI (C1;4). • dostępne wyniki dla skuteczności stosowania moklobemidu w SAD są niespójne (D; 5). <p>Nie ma dowodów na zastosowanie trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w SAD.</p> <p>Ogólnie, SAD jest chorobą przewlekłą i wymaga leczenia długoterminowego.</p> <p><u>Fobia specyficzna</u></p> <p>Zazwyczaj pacjenci z fobiami specyficznymi nie konsultują się z lekarzami, zwłaszcza jeśli chorzy radzą sobie z fobią poprzez unikanie sytuacji i obiektów będących przedmiotem fobii. Terapia ekspozycyjna jest skuteczna w leczeniu fobii specyficznych. Leki psychofarmakologiczne nie są uznawane jako leczenie standardowe w łagodnych przypadkach fobii specyficznych. W ciężkich przypadkach, można spróbować SSRI.</p> <p>W niewieki wstępnym badaniu, wykazano skuteczność paroksetyny w leczeniu w leczeniu fobii specyficznej w porównaniu do placebo. (B; 1)</p> <p><u>Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne</u> (ang. <i>OCD - obsessive – compulsive disorder</i>)</p> <p>W ramach pierwszej linii leczenia OCD rekomendowane jest stosowanie leków z grupy SSRI: escitalopramu, fluoksaminy, paroksetyny, fluoksetyny oraz sertraliny (A; 1);</p> <p>TCA - klomipramina, jest równie skuteczna, jednak gorzej tolerowana niż SSRI (A;2).</p> <p>Wśród innych wymienianych w leczeniu OCD interwencji są m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną placebo wykazano skuteczność leczenia OCD przy zastosowaniu citalopramu i mirtazepiny (B; 3); • w przypadkach opornych na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> – dożylnie podanie klomipraminy było bardziej skuteczne niż postaci doustnej klomipraminy, a terapie z zastosowaniem leków przeciwpsychotycznych jak haloperidol, kwetiapina, olanzapina w skojarzeniu z SSRI były bardziej skuteczne niż monoterapia SSRI (B; 3); – skuteczne mogą być m.in. następujące leki: riluzol, memantyna, tryptorelina, skojarzenie citalopramu z reboksetyną, dodanie klomipraminy do SSRI lub SSRI do klomipraminy, dodanie buspironu do SSRI (C1;4). • dostępne wyniki dla skuteczności stosowania wenlafaksyny w OCD są niespójne (D; 5). <p>Rekomendowane jest stosowanie od średniej do wysokiej dawki (choć dowody na zależność dawka-efekt dla SSRI i klomipraminy w OCD są sprzeczne). OCD wymagają długookresowego leczenia z zastosowaniem efektywnej dawki. Jeśli pacjent nie odpowiada należy rozważyć konsultacje z psychiatrą. W ciężkich przypadkach OCD, kiedy wszystkie inne dostępne terapie okazały się nieskuteczne, głęboka stymulacja mózgu może stanowić jedną z opcji leczenia.</p> <p><u>Zespół stresu pourazowego</u> (ang. <i>PTSD - post-traumatic stress disorder</i>)</p> <p>W ramach pierwszej linii leczenia PTSD rekomendowane jest stosowanie leków z grupy SSRI: fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny lub SNRI: wenlafaksyny. (A; 1);</p> <p>Wśród innych wymienianych w leczeniu PTSD interwencji są m.in.:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																																																																																																																																																																						
	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu z podwójnie ślepą próbą z grupą kontrolną placebo wykazano skuteczność leczenia PTSD dla: amitryptyliny, imipraminy, mirtazapiny, rysperydonu oraz lamotryginy. Prazosyna może ograniczyć występowanie koszmarów (B; 3) w przypadkach opornych na leczenie, skuteczne było dodanie olanzapiny lub rysperydonu (B; 3); według wyników badań otwartych, w leczeniu PTSD skuteczne były m.in. następujące leki: citalopram, escitalopram, fluoksamina, moklobemid (C1; 4); w przypadkach opornych na leczenie, skuteczne były wenlafaksyna oraz prazosyna (C1; 4); w pojedynczych przypadkach skuteczne było dodanie kwetiapiny do wenlafaksyny lub gabapentyny do SSRI (C2;4). <p>PTSD jest często chorobą przewlekłą i wymaga leczenia długoterminowego przez co najmniej 12-24 miesiące. Długoterminowa skuteczność została udowodniona dla SSRI: fluoksetyny, sertraliny oraz SNRI wenlafaksyny. Benzodiazepiny są niewskazane w pierwszych kilku godzinach po ekspozycji, ponieważ mogą kolidować z potencjalnym spontanicznym wyzdrowieniem.</p> <p>Leczenie osób starszych</p> <p>Brak odrębnych zaleceń leczniczych dla osób starszych. W wytycznych zaznacza się jedynie, że w przypadku leczenia osób starszych należy uwzględnić czynniki, takie jak zwiększona wrażliwość na właściwości antycholinergiczne i objawy pozapiramidowe, podwyższone ryzyko hipotonii ortostatycznej, zmian w elektrokardiografii podczas leczenia z wykorzystaniem TCA, oraz możliwych paradoksalnych reakcji na benzodiazepiny: depresji z/lub bez prób samobójczych, fobii, agresji i brutalnych zachowań. Dlatego też, leczenie z zastosowaniem TCA lub benzodiazepin jest mniej korzystne, podczas gdy SSRI, buspiron i moklobemid wydają się być terapią bezpieczną.</p> <p>W niektórych grupach pacjentów, jak osoby starsze, leczenie należy zacząć od dawek połowę niższych lub jeszcze niższych w celu zminimalizowania początkowych działań niepożądanych leków jak młodości, zawroty i bóle głowy oraz paradoksalne nasilenie lęku/stanów niepokoju. Ogólnie w populacji osób starszych, stosuje się niższe dawki, w szczególności w przypadku stosowania TCA. Zaznacza się, że w przypadku osób starszych zaobserwowanie wystąpienia odpowiedzi na leczenie może wymagać więcej czasu.</p> <p>W tabeli poniżej przytoczono kategorie dowodów naukowych i siłę rekomendacji WFSBP dla zastosowania danej substancji czynnej w danym wskazaniu na podstawie dokumentu WFSBP 2012</p> <table border="1" data-bbox="403 1115 1414 2036"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Zaburzenie paniczne</th> <th>Zaburzenie lękowe uogólnione (GAD)</th> <th>Zespół lęku społecznego (SAD)</th> <th>Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (OCD)</th> <th>Zespół stresu pourazowego (PTSD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny - SSRI</td> </tr> <tr> <td>citalopram</td> <td>A; 1</td> <td></td> <td>B; 3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>escitalopram</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>fluoksetyna</td> <td>A; 1</td> <td></td> <td>D; 5</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> </tr> <tr> <td>fluoksamina</td> <td>A; 1</td> <td></td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>paroksetyna</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> </tr> <tr> <td>sertralina</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny - SNRI</td> </tr> <tr> <td>wenlafaksyna</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td>A; 1</td> <td></td> <td>A; 1</td> </tr> <tr> <td>duloksetyna</td> <td></td> <td>A; 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne- TCA</td> </tr> <tr> <td>amitryptalina</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B; 3</td> </tr> <tr> <td>klomipramina</td> <td>A; 2</td> <td></td> <td></td> <td>A; 2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>imipramina</td> <td>A; 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B; 3</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Modulatory kanałów wapniowych</td> </tr> <tr> <td>pregabalina</td> <td></td> <td>A; 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>gabapentyna</td> <td></td> <td></td> <td>B; 3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Nieselektywne, nieodwracalny inhibitor monoaminoooksydazy - IMAO</td> </tr> <tr> <td>Fenelazyna</td> <td>B; 3</td> <td></td> <td>A; 2</td> <td>D; 5</td> <td>D; 5</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy - RIMA</td> </tr> <tr> <td>moklobemid</td> <td></td> <td></td> <td>D; 5</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Benzodiazepiny</td> </tr> <tr> <td>alprazolam</td> <td>A; 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>klonazepam</td> <td>A; 2</td> <td></td> <td>B; 3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>diazepam</td> <td>A; 2</td> <td>A; 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>lorazepam</td> <td>A; 2</td> <td>A; 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Atypowe leki antypsychotyczne/neuroleptyczne</td> </tr> <tr> <td>kwetiapina</td> <td></td> <td>A; 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>rysperydon</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>B; 3</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Trójcykliczne leki anksjolityczne</td> </tr> <tr> <td>opipramol</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Azapirony</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja	Zaburzenie paniczne	Zaburzenie lękowe uogólnione (GAD)	Zespół lęku społecznego (SAD)	Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (OCD)	Zespół stresu pourazowego (PTSD)	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny - SSRI						citalopram	A; 1		B; 3			escitalopram	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1		fluoksetyna	A; 1		D; 5	A; 1	A; 1	fluoksamina	A; 1		A; 1	A; 1		paroksetyna	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1	sertralina	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1	Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny - SNRI						wenlafaksyna	A; 1	A; 1	A; 1		A; 1	duloksetyna		A; 1				Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne- TCA						amitryptalina					B; 3	klomipramina	A; 2			A; 2		imipramina	A; 2				B; 3	Modulatory kanałów wapniowych						pregabalina		A; 1				gabapentyna			B; 3			Nieselektywne, nieodwracalny inhibitor monoaminoooksydazy - IMAO						Fenelazyna	B; 3		A; 2	D; 5	D; 5	Odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy - RIMA						moklobemid			D; 5			Benzodiazepiny						alprazolam	A; 2					klonazepam	A; 2		B; 3			diazepam	A; 2	A; 2				lorazepam	A; 2	A; 2				Atypowe leki antypsychotyczne/neuroleptyczne						kwetiapina		A; 1				rysperydon					B; 3	Trójcykliczne leki anksjolityczne						opipramol						Azapirony					
Substancja	Zaburzenie paniczne	Zaburzenie lękowe uogólnione (GAD)	Zespół lęku społecznego (SAD)	Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (OCD)	Zespół stresu pourazowego (PTSD)																																																																																																																																																																																																		
Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny - SSRI																																																																																																																																																																																																							
citalopram	A; 1		B; 3																																																																																																																																																																																																				
escitalopram	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1																																																																																																																																																																																																			
fluoksetyna	A; 1		D; 5	A; 1	A; 1																																																																																																																																																																																																		
fluoksamina	A; 1		A; 1	A; 1																																																																																																																																																																																																			
paroksetyna	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1																																																																																																																																																																																																		
sertralina	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1	A; 1																																																																																																																																																																																																		
Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny - SNRI																																																																																																																																																																																																							
wenlafaksyna	A; 1	A; 1	A; 1		A; 1																																																																																																																																																																																																		
duloksetyna		A; 1																																																																																																																																																																																																					
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne- TCA																																																																																																																																																																																																							
amitryptalina					B; 3																																																																																																																																																																																																		
klomipramina	A; 2			A; 2																																																																																																																																																																																																			
imipramina	A; 2				B; 3																																																																																																																																																																																																		
Modulatory kanałów wapniowych																																																																																																																																																																																																							
pregabalina		A; 1																																																																																																																																																																																																					
gabapentyna			B; 3																																																																																																																																																																																																				
Nieselektywne, nieodwracalny inhibitor monoaminoooksydazy - IMAO																																																																																																																																																																																																							
Fenelazyna	B; 3		A; 2	D; 5	D; 5																																																																																																																																																																																																		
Odwracalny inhibitor monoaminoooksydazy - RIMA																																																																																																																																																																																																							
moklobemid			D; 5																																																																																																																																																																																																				
Benzodiazepiny																																																																																																																																																																																																							
alprazolam	A; 2																																																																																																																																																																																																						
klonazepam	A; 2		B; 3																																																																																																																																																																																																				
diazepam	A; 2	A; 2																																																																																																																																																																																																					
lorazepam	A; 2	A; 2																																																																																																																																																																																																					
Atypowe leki antypsychotyczne/neuroleptyczne																																																																																																																																																																																																							
kwetiapina		A; 1																																																																																																																																																																																																					
rysperydon					B; 3																																																																																																																																																																																																		
Trójcykliczne leki anksjolityczne																																																																																																																																																																																																							
opipramol																																																																																																																																																																																																							
Azapirony																																																																																																																																																																																																							

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
	buspiron		D; 5	
	Leki przeciwdepresyjne blokujące receptory serotonergiczne i noradrenergiczne (NaSSA)			
	mirtazepina			B; 3
	Leki przeciwhistaminowe H1			
	hydroksyzyna		A; 2	
	W tabeli poniżej przytoczono zestawienie wskazanych w wytycznych WFSBP 2008/2012 zalet i wad wybranych substancji czynnych/grup substancji czynnych			
	Substancja	Zalety	Wady	
	selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny - SSRI (w tym <u>citalopram</u> , <u>escitalopram</u> , <u>fluoksetyna</u> , <u>fluoksamina</u> , <u>paroksetyna</u> , <u>sertralina</u>)	<ul style="list-style-type: none"> nie powoduje uzależnień; wystarczające dowody z badań klinicznych dla wszystkich stanów lękowych; względnie bezpieczny w przypadku przedawkowania; 	<ul style="list-style-type: none"> opóźnione działanie o 2-6 tyg.; działania niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> w początkowej fazie leczenia podenerwowanie, wzrost objawów niepokoju, bezsenność lub bóle głowy, które mogą negatywnie wpłynąć na stosowanie się do zaleceń lekarza; inne DN: mdłości (stąd zalecenia by stosować po posiłku), w przy dłuższym stosowaniu: zaburzenia funkcji seksualnych, przyrost masy ciała; ryzyko zespołu odstawienia 	
	inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny – SNRI (<u>wenlafaksyna</u> , <u>duloksetyna</u>)	<ul style="list-style-type: none"> nie powoduje uzależnień; wystarczające dowody z badań klinicznych; względnie bezpieczny w przypadku przedawkowania; 	<ul style="list-style-type: none"> opóźnione działanie o 2-4 tyg.; działania niepożądane: w początkowej fazie leczenia mdłości, podenerwowanie, wzrost objawów niepokoju, bezsenność lub bóle głowy, które mogą negatywnie wpłynąć na stosowanie się do zaleceń lekarza – obniżenie dawki początkowej może ograniczyć występowanie nadmiernej stymulacji inne DN: możliwe podwyższenie ciśnienia krwi oraz inne działania niepożądane; ryzyko zespołu odstawienia brak dowodów uzasadniających zastosowanie SNRI w OCD. 	
	Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne-TCA (w tym: klomipramina, imipramina)	<ul style="list-style-type: none"> nie powoduje uzależnień; wystarczające dowody z badań klinicznych w zaburzeniach panicznych oraz uogólnionych zaburzeniach lękowych dla klomipraminy i imipraminy. 	<ul style="list-style-type: none"> brak systematycznych badań dot. skuteczności TCA w SAD; opóźnione działanie o 2-6 tyg., działania niepożądane: które mogą negatywnie wpłynąć na stosowanie się do zaleceń lekarza sedacja, działania antycholinergiczne (suchość w ustach, zaparcia) przybieranie na wadze oraz inne działania niepożądane, interakcje farmakokinetyczne mogą ograniczyć zastosowanie TCA u pacjentów przyjmujących dodatkowe leki; potencjalnie śmiertelne w przypadku przedawkowania ze względu na ich potencjalną kardiotoxycyzość oraz toksycyzość neurologiczną, wyższa częstość zdarzeń niepożądanych w porównaniu do nowszych leków przeciwdepresyjnych jak SSRI, czy SNRI, tym samym właśnie grupy leków powinny być wypróbowane przed zastosowaniem TCA. 	
	Azapiron, agonista receptora 5-HT _{1a} (<u>buspiron</u>)	<ul style="list-style-type: none"> nie powoduje uzależnień; względnie bezpieczny w przypadku przedawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> opóźnione działanie o 2-6 tyg.; brak dowodów na skuteczność we wskazaniach innych niż GAD; niespójne wyniki; skutki uboczne: zawroty głowy, nudności, inne 	
	odwracalne inhibitory MAO - RIMA (<u>moklobemid</u>)	<ul style="list-style-type: none"> nie powoduje uzależnień; łagodne działania uboczne, względnie bezpieczny w przypadku przedawkowania 	<ul style="list-style-type: none"> opóźnione działanie o 2-6 tyg.; nieśpójne wyniki badań dla SAD; brak dowodów dot. skuteczności w zespołach lękowych 	
WFSBP 2013 (Międzynarodowe)	Żadna grupa leków przeciwdepresyjnych nie wykazała większej skuteczności lub szybszego działania nad innymi, chociaż niektóre trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, tj. amitryptylina, klomipramina) oraz wenlafaksyna są nieco bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu ciężkiej depresji u hospitalizowanych pacjentów. Leki przeciwdepresyjne różnią się znacząco pod względem profilu bezpieczeństwa, możliwości			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>interakcji z innymi lekami i ryzyka związanego z przedawkowaniem. Przeciwdepresyjne leki drugiej (np. bupropion, maprotylina, mianseryna, trazodon) i trzeciej (np. SSRI, SNRI, mirtazapina) generacji są stosunkowo lepiej tolerowane niż leki pierwszej generacji (TCA). W związku z tym pacjenci są mniej skłonni do przerwania leczenia w przypadku leków nowej generacji. Może mieć to istotny wpływ na rzeczywistą skuteczność leczenia</p> <p>W leczeniu łagodnych epizodów depresyjnych, jako alternatywa dla leków przeciwdepresyjnych, zalecane jest stosowanie psychoedukacji i psychoterapii skutecznych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej depresji. Przy stosowaniu farmakoterapii (preferencje pacjenta, jego pozytywne doświadczenie z odpowiedzią na leczenie w przeszłości, występowanie umiarkowanych lub ciężkich epizodów w przeszłości, lub jeśli początkowe leczenie nefarmakologiczne okazało się nieskuteczne) lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy SSRI lub innych, „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny). W leczeniu umiarkowanych epizodów depresyjnych lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy SSRI lub innych „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny). W leczeniu ciężkiej depresji rekomendowane są TCA, SSRI i SNRI*. [poziom dowodów A, stopień rekomendacji 1]</p> <p>Zmianę leku na lek przeciwdepresyjny z innej klasy farmakologicznej: z SSRI na wenlafaksynę a bo tranlycyprominę wydaje się zasadne. [poziom dowodów C, stopień rekomendacji 4]</p> <p>Kombinacja leków z grupy SSRI z NaSSAs (np.: mirtazapina) w sytuacji niepowodzenia monoterapii jest wyborem opartym na dowodach naukowych. Terapii skojarzonej opartej na wenlafaksynie i mirtazapinie może towarzyszyć pogorszenie efektów niepożądanych. [poziom dowodów A, stopień rekomendacji 2]</p> <p>Pacjenci z depresją i z nasilonymi objawami lęku albo z współistniejącymi zaburzeniami lękowymi (takimi jak: zespół leku napadowego albo zespół leku uogólnionego a bo zespół stresu pourazowego) mogą być leczeni efektywnie lekami z grupy SSRI a bo wenlafaksyną albo TCA a bo MAOI, ale leczenie należy rozpocząć najniższymi dawkami (np.: 5 mg dla fluoksetyny albo 10 mg dla paroksetyny) i zwiększać powoli do pełnych dawek terapeutycznych. Szybki wzrost dawki może spowodować przejściowe pogorszenie objawów lękowych przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. [poziom dowodów C1, stopień rekomendacji 4]</p> <p>Pomimo niewystarczających danych odnośnie skuteczności leków antydepresyjnych u osób starszych, sam starszy wiek nie powinien ograniczać całego spektrum leków stosowanych w depresji. [konsensus kliniczny]</p> <p>Zaburzenia depresyjne w późnym wieku uważa się za nierozpoznane i niedoleczone. Brak jest wystarczających danych by precyzyjnie oszacować skuteczność leków antydepresyjnych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Dodatkowo u starszych pacjentów kontynuacja fazy leczenia okazała się skuteczna w porównaniu do placebo. [poziom dowodów B, stopień rekomendacji 3]</p> <p>Starsi pacjenci są bardziej narażeni na niedociśnienie ortostatyczne oraz bardziej wrażliwi na inne działania niepożądane takie jak sercowo-naczyniowe i antycholinergiczne. SSRI i inne „nowsze antydepresanty” są bardziej preferowane niż TCA. Jednak ostatnie dane dotyczące wyższego ryzyka działań niepożądanych związane z „nowszymi antydepresantami” powinny być rozważone. Starsi pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od niższych dawek w porównaniu do młodszych dorosłych pacjentów, ale niekiedy może być konieczność zwiększenia dawki ze względu na brak skuteczności. Wyższe stężenie w osoczu przy konkretnych dawkach obserwowane zazwyczaj było u starszych osób niż młodych, dodatkowo dawka może wymagać dostosowania do pacjentów z nieprawidłową funkcją nerek i wątroby. [konsensus kliniczny]</p> <p>*w razie potrzeby terapia elektrowstrząsami (ang. <i>electroconvulsive therapy</i>, ECT) i nieodwracalne hamowanie oksydazy monoaminowej (ang. <i>irreversible inhibition of monoamine oxidase</i>, MAO-I); SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (z ang. serotonin norepinephrine reuptake inh bitors); SSRI – selektywne inh bitory wychwyty zwrotnego serotoniny (z ang. selective serotonin reuptake inh bitors); TCA – trójcykliczne antydepresanty (z ang. tricyclic antidepressant); TetraCA – tetracykliczne antydepresanty (z ang. tetracyclic antidepressant); MAOIs – inhibitory monoaminoooksydazy (z ang. monoamine oxidase inhibitors); NaSSAs – noradrenergiczne specyficznie serotoninericzne leki przeciwdepresyjne (z ang. noradrenergic and specific serotonergic antidepressants); SSRE – selektywne wzmacniacze wychwyty zwrotnego serotoniny (z ang. selective serotonin reuptake enhancers); SARI – antagonist receptoru serotoninowego i inh bitor zwrotnego wychwyty serotoniny (z ang. serotonin antagonist and reuptake inh bitors);</p>

^a **kategorie dowodów:**

A – pełne dowody z badań kontrolowanych oparte na dwóch lub więcej podwójnie zaślepionych, przeprowadzonych w układzie grup równoległych, badaniach RCT wskazujących na przewagę ocenianej interwencji nad placebo, oraz jedno lub więcej pozytywnych badań RCT wskazujących na przewagę lub równoważną skuteczność w porównaniu z najlepszym dostępnym leczeniem w trzyramiennym badaniu z kontrolą w postaci placebo, lub w próbie klinicznej z odpowiednią mocą statystyczną i hipotezą *non-inferiority* (wymagane wyłącznie w sytuacji, gdy istnieje takie leczenie standardowe). W przypadku, gdy istnieje badanie negatywne (badania wskazujące na brak przewagi względem placebo lub na gorszy wynik względem porównywanego leczenia), wymagane jest ich zrównoważenie przez co najmniej dwa lub więcej pozytywnych badań lub metaanalizę wszystkich dostępnych badań, które wskazują na przewagę interwencji nad placebo, oraz że interwencja nie jest gorsza od najlepszego dostępnego leczenia. Badania muszą spełniać obowiązujące standardy metodologiczne. Decyzja oparta jest o pierwszorzędowe parametry skuteczności.

B – ograniczone dowody pozytywne z badań kontrolowanych oparte na jednym (lub więcej) badaniu RCT wskazującym na przewagę względem placebo, lub randomizowane, kontrolowane porównanie z leczeniem standardowym bez kontroli w postaci placebo z wielkością próby wystarczającą dla badań klinicznych typu *non-inferiority*, oraz brak badań negatywnych.

C – dowody z badań niekontrolowanych lub opisów przypadku/opinii eksperckich.

C1 – oparte na jednym (lub więcej) otwartym badaniu naturalistycznym (z minimalną liczbą ocenianych pacjentów równą 5), lub porównanie z lekiem referencyjnym z wielkością próby niewystarczającą dla badań klinicznych typu „non-inferiority”, i brak negatywnych badań kontrolowanych.

C2 – opisy przypadków oparte na jednym (lub więcej) pozytywnym opisie przypadków oraz brak negatywnych badań kontrolowanych.

C3 – dowody oparte na opiniach ekspertów z doświadczeniem klinicznym.

D – niespójne wyniki. Pozytywne badania RCT są zrównoważone w przybliżeniu przez równą liczbę badań negatywnych.

E – dowody negatywne. Większość badań RCT wskazuje na brak przewagi względem placebo lub, że interwencja jest gorsza od leczenia stanowiącego komparator.

F - brak dowodów. Brak odpowiednich badań wskazujących na skuteczność lub brak skuteczności.

Stopnie rekomendacji:

1 – kategoria dowodów A i dobry stosunek korzyści do ryzyka.

2 – kategoria dowodów A i średni stosunek korzyści do ryzyka.

3 – kategoria dowodów B.

4 – kategoria dowodów C.

5 – kategoria dowodów D.

Podsumowanie rekomendacji

Podsumowując, wobec udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych z grupą kontrolną oraz dobrego stosunku korzyści do ryzyka, w ramach pierwszej linii farmakoterapii, według międzynarodowych wytycznych WFSBP 2012 rekomendowane jest zastosowanie:

- selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w przypadku wszystkich uwzględnionych w wyżej przytoczonych wytycznych wskazaniach, tj. w:
 - zaburzeniu panicznym (w tym m.in. **fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina**)
 - zaburzeniu lękowym uogólnionym (w tym m.in. **paroksetyna i sertralina**),
 - zespole lęku społecznego (w tym m.in. **fluwoksamina, paroksetyna, sertralina**)
 - zaburzeniu obsesyjno-kompulsywnym (w tym m.in. **fluwoksamina, paroksetyna, fluoksetyna oraz sertralina**)
 - zespole stresu pourazowego (w tym m.in. **fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny**)
- inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny – **wenlafaksyny** w przypadku zaburzenia panicznego lękowych, zaburzenia lękowego uogólnionego, zespołu lęku społecznego oraz zespołu stresu pourazowego; brak dowodów uzasadniających zastosowanie SNRI w zaburzeniach obsesyjno-kompulsywnych;
- pregabaliny – wyłącznie w przypadku zaburzeń lękowych uogólnionych.

Ponadto na podstawie dostępnych dowodów wykazano, że najwłaściwszą strategią w postępowaniu leczniczym jest farmakoterapia stosowana w skojarzeniu z terapią poznawczo-behawioralną/ ekspozycyjną.

Według WFSBP 2012, **buspiron** stosowany w monoterapii może stanowić opcję terapeutyczną w zaburzeniach lękowych uogólnionych - GAD, jak wykazano w kilku badaniach z grupą kontrolną. **Buspiron** wykazał przewagę nad placebo w części badań oraz porównywalną skuteczność do benzodiazepin. Był jednak mniej skuteczny niż wenlafaksyna, czy hydroksyzyna. Ze względu na niespójne wyniki z badań klinicznych z grupą kontrolną, w porównaniu do pozostałych rekomendowanych interwencji stosowanych w ujętych w zaleceniach WFSBP wskazaniach, buspiron stosowany w monoterapii w GAD, uzyskał najniższy stopień rekomendacji (D, 5).

W innych zaburzeniach lękowych (tj. zaburzeniu panicznym) wyniki z badań nad skutecznością **buspironu** stosowanego w monoterapii w większości były negatywne.

Ponadto, **buspiron** w skojarzeniu z **SSRI** stanowi potencjalnie skuteczną interwencję w leczeniu pacjentów opornych na leczenie z zaburzeniem obsesyjno-kompulsywnym, a także, obok innych możliwych interwencji, w zespole lęku społecznego (relatywnie niski stopień rekomendacji na podstawie dowodów z badań niekontrolowanych, opisów przypadku lub opinii eksperckich).

Wyniki badań dla odwracalnego inhibitora MAO A – **moklobemidu** są niespójne. Chociaż skuteczność **moklobemidu** w społecznych zaburzeniach lękowych została wykazana w dwóch badaniach z grupą kontrolną placebo, w dwóch innych badaniach nie wykazano różnic w porównaniu do placebo, a piąte badanie wykazało marginalny wpływ leku na leczenie. W zaburzeniu panicznym, w badaniach z aktywną grupą kontrolną stwierdzono porównywalną skuteczność moklobemidu do fluoksetyny, czy klomipraminy, należy jednak zaznaczyć, że w innym badaniu z podwójnie ślepią nie potwierdzono wyższości moklobemidu nad placebo. Ze

względu na niespójne wyniki z badań klinicznych z grupą kontrolną, w porównaniu do pozostałych rekomendowanych interwencji w wyżej wspomnianych wskazaniach, moklobemid, uzyskał najniższy stopień rekomendacji we wspomnianych wskazaniach (D, 5). Mając na uwadze powyższe, zgodnie z WFSBP 2012, **moklobemid** stosowany w monoterapii może stanowić opcję terapeutyczną w społecznych zaburzeniach lękowych.

Brak odrębnych zaleceń leczniczych dla **osób starszych**. W wytycznych WSBP zaznacza się jedynie, że w przypadku leczenia osób starszych należy uwzględnić czynniki, takie jak zwiększona wrażliwość na właściwości antycholinergiczne i objawy pozapiramidowe, podwyższone ryzyko hipotonii ortostatycznej, zmian w elektrokardiografii podczas leczenia z wykorzystaniem TCA, oraz możliwych paradoksalnych reakcji na benzodiazepiny: depresji z/lub bez prób samobójczych, fobii, agresji i brutalnych zachowań. Dlatego też, leczenie z zastosowaniem TCA lub benzodiazepin jest zdaniem autorów wytycznych mniej korzystne w populacji osób starszych, podczas gdy **SSRI, buspiron i moklobemid** wydają się być terapią bezpieczną.

W leczeniu umiarkowanych epizodów depresyjnych lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy **SSRI** lub inny „nowy lek przeciwdepresyjny”, natomiast w leczeniu ciężkiej depresji rekomendowane są TCA, **SSRI** i **SNRI**. Należy podkreślić brak dowodów wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności leków antydepresyjnych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla preparatów z grupy SSRE. Niemniej tianeptyna wymieniana jest w pracach przeglądowych jako przeciwdepresyjny lek, wpływający na układ serotoninergericzny, stosowany u osób w podeszłym wieku (*Parnowski 2002*).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Fluoksetyna** – brak rekomendacji.
- **Fluwoksamina** – brak rekomendacji.
- **Paroksetyna** – brak rekomendacji.
- **Sertralina** – brak rekomendacji.
- **Wenlafaksyna** – brak rekomendacji.
- **Trazodon** – brak rekomendacji.
- **Buspiron** – brak rekomendacji.
- **Mianseryna** – brak rekomendacji.
- **Moklobemid** – brak rekomendacji.
- **Tianeptyna** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2012 r., w sprawie usunięcia produktu leczniczego Coaxil (tianeptinum) z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie zespołów depresyjnych.

Źródła:

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012/R-01-2012-tianeptinum_Coaxil/RP_1_2012_Coaxil.pdf

Dodatkowe informacje na podstawi Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Fluoksetyna** - U pacjentów w podeszłym wieku na ogół dawka dobową nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 60 mg na dobę.
- **Fluwoksamina** - Chociaż badania nad populacją osób w podeszłym wieku nie wykazują istotnych klinicznie różnic w porównaniu z populacją ludzi młodych, dawki u osób w podeszłym wieku należy zwiększać wolniej i zawsze z zachowaniem ostrożności.
- **Paroksetyna** - Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 40 mg na dobę. U osób w podeszłym wieku występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- **Sertralina** - U pacjentów w podeszłym wieku produkt leczniczy należy stosować ostrożnie, ponieważ może u nich występować zwiększone ryzyko hiponatremii.
- **Wenlafaksyna** - Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (np. ze względu na możliwe zaburzenia czynności nerek, możliwe zmiany wrażliwości oraz

powinowactwa przekaźników nerwowych występujące z wiekiem). Należy zawsze stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a pacjenci powinni być uważnie obserwowani, gdy wymagane jest zwiększenie dawki. U pacjentów w podeszłym wieku występuje większe ryzyko hiponatremii.

- **Moklobemid** – Osoby w podeszłym wieku są szczególnie narażone na wystąpienie hiponatremii.
- **Trazodon** - Zalecana dawka początkowa u pacjentów w bardzo podeszłym wieku lub u pacjentów wyniszczonych wynosi 100 mg na dobę w kilku dawkach podzielonych lub w dawce pojedynczej, podanej wieczorem przed snem. Dawkę można stopniowo zwiększać pod kontrolą lekarza w zależności od tolerancji i skuteczności, tak jak opisano w dawkowaniu dla dorosłych, jednak zasadniczo nie należy u tych pacjentów stosować dawek pojedynczych większych niż 100 mg. U pacjentów w podeszłym wieku może częściej wystąpić hipotonia ortostatyczna, senność lub inne skutki działania cholinolitycznego trazodonu.
- **Mianserinum** - U pacjentów w podeszłym wieku, w początkowej fazie leczenia nie należy przekraczać dawki 30 mg na dobę. Dawkę należy zwiększać ostrożnie. Zadowalający efekt kliniczny uzyskuje się zwykle po podawaniu mniejszej dawki podtrzymującej. Zaleca się ostrożność. W trakcie trzech pierwszych miesięcy leczenia, u pacjentów w podeszłym wieku należy kontrolować pełną morfologię krwi co 4 tygodnie.
- **Tianeptinum** - Dawkę należy zmniejszyć do 2 tabletek na dobę.

3.10.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 21. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Bupironum									
Spamilan, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	18,25	19,16	14,94	30%	23,04	12,58	30 mg	1,26
Spamilan, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	29,92	31,42	29,88	30%	37,49	16,57	30 mg	0,83
Spamilan, tabl., 10 mg	60 szt.	22,68	23,81	29,88	30%	29,88	8,96	30 mg	0,45
Spamilan, tabl., 10 mg	60 tabl.	21,06	22,11	28,18	30%	28,18	8,45	30 mg	0,42
Paroxetinum									
Arkedis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15,66	16,44	13,03	30%	19,83	10,71	20 mg	0,36
Parogen, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	9,05	9,5	12,89	30%	12,89	3,87	20 mg	0,13
Parogen, tabl. powl., 20 mg	60 tabl.	18,1	19,01	24,37	30%	24,37	7,31	20 mg	0,12
Parogen, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (1 poj.po 30 szt.)	16,15	16,96	13,03	30%	20,35	11,23	20 mg	0,37
Parogen, tabl. powl., 20 mg	60 szt. (1 poj.po 60 szt.)	32,29	33,9	26,06	30%	39,26	21,02	20 mg	0,35
Parogen, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	8,86	9,3	12,69	30%	12,69	3,81	20 mg	0,13
Paroxetine Aurobindo, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	9,07	9,52	12,9	30%	12,9	3,87	20 mg	0,13
Paroxinor, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	9,18	9,64	13,03	30%	13,03	3,91	20 mg	0,13
Paxtin 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15,12	15,88	13,03	30%	19,27	10,15	20 mg	0,34
Paxtin 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	8,75	9,19	12,58	30%	12,58	3,77	20 mg	0,13
Paxtin 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	30,24	31,75	26,06	30%	37,11	18,87	20 mg	0,31
Rexetin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	15,23	15,99	13,03	30%	19,38	10,26	20 mg	0,34
Xetanor 20 mg, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,2	17,01	13,03	30%	20,4	11,28	20 mg	0,38
Sertralinum									
ApoSerta, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	9,72	10,21	13,03	30%	13,6	4,48	50 mg	0,15
ApoSerta, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	19,44	20,41	25,77	30%	25,77	7,73	50 mg	0,13

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Asentra, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	14,58	15,31	12,16	30%	18,51	10	50 mg	0,36
Asentra, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	27	28,35	24,32	30%	33,45	16,43	50 mg	0,29
Asertin 100, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,82	22,91	26,06	30%	28,27	10,03	50 mg	0,17
Asertin 50, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,61	10,09	13,03	30%	13,48	4,36	50 mg	0,15
Miravil, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	9,18	9,64	13,03	30%	13,03	3,91	50 mg	0,13
Miravil, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	18,36	19,28	24,64	30%	24,64	7,39	50 mg	0,12
Sertagen, tabl. powł., 100 mg	28 szt.	16,2	17,01	22,11	30%	22,11	6,63	50 mg	0,12
Sertagen, tabl. powł., 50 mg	28 szt.	8,1	8,51	11,71	30%	11,71	3,51	50 mg	0,13
Sertralina KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	8,1	8,51	11,9	30%	11,9	3,57	50 mg	0,12
Sertralina KRKA, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	16,2	17,01	22,37	30%	22,37	6,71	50 mg	0,11
Sertraline Aurobindo, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	7,98	8,38	11,58	30%	11,58	3,47	50 mg	0,12
Sertraline Aurobindo 50 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,34	7,71	11,1	30%	11,1	3,33	50 mg	0,11
Sertranorm, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	9,29	9,75	13,03	30%	13,14	4,02	50 mg	0,13
Sertranorm, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	18,58	19,51	24,86	30%	24,86	7,46	50 mg	0,12
Setaloft 100 mg, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,38	22,45	26,06	30%	27,81	9,57	50 mg	0,16
Setaloft 50 mg, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,72	10,21	13,03	30%	13,6	4,48	50 mg	0,15
Stimuloton, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15,71	16,5	13,03	30%	19,89	10,77	50 mg	0,36
Zoloft, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	15,12	15,88	12,16	30%	19,08	10,57	50 mg	0,38
Zoloft, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	28,08	29,48	24,32	30%	34,58	17,56	50 mg	0,31
Zotral, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	15,12	15,88	12,16	30%	19,08	10,57	50 mg	0,38
Zotral, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	28,08	29,48	24,32	30%	34,58	17,56	50 mg	0,31
Trazodonum									
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	51,84	54,43	29,37	30%	60,33	39,77	0,3 g	1,33
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	13,82	14,51	7,34	30%	16,72	11,58	0,3 g	1,54
Trittico CR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	18,14	19,05	9,79	30%	21,82	14,97	0,3 g	1,50
Venlafaxinum									
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	18,14	19,05	20,56	30%	23,73	9,34	0,1 g	0,44
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	9,13	9,59	10,28	30%	12,47	5,27	0,1 g	0,50
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	36,29	38,1	41,12	30%	45,36	16,58	0,1 g	0,39

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	60 tabl.	38,12	40,03	44,06	30%	47,62	16,78	0,1 g	0,37
Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	60 tabl.	76,25	80,06	88,11	30%	91,36	29,68	0,1 g	0,33
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	9,46	9,93	10,28	30%	12,81	5,61	0,1 g	0,53
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	18,92	19,87	20,56	30%	24,55	10,16	0,1 g	0,48
Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	36,94	38,79	41,12	30%	46,05	17,27	0,1 g	0,41
Efectin ER 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	34,99	36,74	41,12	30%	44	15,22	0,1 g	0,36
Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,5	20,48	20,56	30%	25,16	10,77	0,1 g	0,51
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	9,07	9,52	10,28	30%	12,39	5,19	0,1 g	0,49
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	18,37	19,29	20,56	30%	23,97	9,58	0,1 g	0,46
Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	36,74	38,58	41,12	30%	45,84	17,06	0,1 g	0,41
Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	30,24	31,75	39,01	30%	39,01	11,7	0,1 g	0,28
Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	7,56	7,94	10,28	30%	10,82	3,62	0,1 g	0,34
Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	15,12	15,88	20,56	30%	20,56	6,17	0,1 g	0,29
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	9,07	9,52	10,28	30%	12,39	5,19	0,1 g	0,49
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	36,29	38,1	41,12	30%	45,36	16,58	0,1 g	0,39
Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	17,71	18,6	20,56	30%	23,28	8,89	0,1 g	0,42
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt.	9,5	9,98	10,28	30%	12,86	5,66	0,1 g	0,54
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	19,06	20,01	20,56	30%	24,69	10,3	0,1 g	0,49
Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	38,18	40,09	41,12	30%	47,35	18,57	0,1 g	0,44
Olwexya, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt.	18,14	19,05	20,56	30%	23,73	9,34	0,1 g	0,44
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	12,96	13,61	18,29	30%	18,29	5,49	0,1 g	0,26
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	98 szt.	43,2	45,36	55,42	30%	55,42	16,63	0,1 g	0,23
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt.	6,48	6,8	9,68	30%	9,68	2,9	0,1 g	0,28
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	98 kaps.	22,14	23,25	29,92	30%	29,92	8,98	0,1 g	0,24
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	22,68	23,81	31,07	30%	31,07	9,32	0,1 g	0,22
Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	98 szt.	78,84	82,78	96,84	30%	96,84	29,05	0,1 g	0,20
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	9,75	10,24	10,28	30%	13,12	5,92	0,1 g	0,56
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	19,5	20,48	20,56	30%	25,16	10,77	0,1 g	0,51

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	39,01	40,96	41,12	30%	48,22	19,44	0,1 g	0,46
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	12,85	13,49	18,17	30%	18,17	5,45	0,1 g	0,26
Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	22,14	23,25	30,51	30%	30,51	9,15	0,1 g	0,22
Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 kaps.	6,37	6,69	9,57	30%	9,57	2,87	0,1 g	0,27
Velafax, tabl., 37,5 mg	28 szt.	9,72	10,21	10,28	30%	13,09	5,89	0,1 g	0,56
Velafax, tabl., 37,5 mg	56 szt.	19,44	20,41	20,56	30%	25,09	10,7	0,1 g	0,51
Velafax, tabl., 75 mg	28 szt.	19,44	20,41	20,56	30%	25,09	10,7	0,1 g	0,51
Velafax, tabl., 75 mg	56 szt.	38,88	40,82	41,12	30%	48,08	19,3	0,1 g	0,46
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,44	20,41	20,56	30%	25,09	10,7	0,1 g	0,51
Velafax XL, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	38,88	40,82	41,12	30%	48,08	19,3	0,1 g	0,46
Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	37,8	39,69	41,12	30%	46,95	18,17	0,1 g	0,43
Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	9,72	10,21	10,28	30%	13,09	5,89	0,1 g	0,56
Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	18,9	19,85	20,56	30%	24,53	10,14	0,1 g	0,48
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	8,64	9,07	13,75	30%	13,75	4,13	0,1 g	0,20
Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	17,28	18,14	25,4	30%	25,4	7,62	0,1 g	0,18
Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg	28 szt.	10,48	11	15,69	30%	15,69	4,71	0,1 g	0,22
Venlafaxine Ranbaxy, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	28 szt.	20,95	22	29,26	30%	29,26	8,78	0,1 g	0,21
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	8,91	9,36	10,28	30%	12,24	5,04	0,1 g	0,48
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	17,82	18,71	20,56	30%	23,39	9	0,1 g	0,43
Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	35,64	37,42	41,12	30%	44,68	15,9	0,1 g	0,38
Fluoxetinum									
Andepin, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	14,02	14,72	13,03	30%	18,11	8,99	20 mg	0,30
Bioxetin, tabl., 20 mg	30 szt.	15,7	16,49	13,03	30%	19,88	10,76	20 mg	0,36
Deprexetin, kaps., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,5	14,18	13,03	30%	17,57	8,45	20 mg	0,28
Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg	28 szt.	11,66	12,24	12,16	30%	15,44	6,93	20 mg	0,25
Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	15,12	15,88	13,03	30%	19,27	10,15	20 mg	0,34
Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,37	10,89	13,03	30%	14,28	5,16	20 mg	0,17
Seronil, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,63	14,31	6,52	30%	16,24	11,68	20 mg	0,78

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Seronil, tabl. powł., 10 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	40,65	42,68	21,72	30%	47,39	32,19	20 mg	0,64
Seronil, kaps. twarde, 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,49	20,46	13,03	30%	23,85	14,73	20 mg	0,49
Seronil, kaps. twarde, 20 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	56,56	59,39	43,43	30%	66,71	36,31	20 mg	0,36
Fluvoxaminum									
Fearin, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	34,67	36,4	13,03	30%	39,79	30,67	0,1 g	1,02
Fearin, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	34,67	36,4	13,03	30%	39,79	30,67	0,1 g	1,02
Mianserinum									
Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	6,48	6,8	8,72	30%	9,36	3,26	60 mg	0,65
Deprexolet, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	19,55	20,53	26,12	30%	26,12	7,84	60 mg	0,52
Deprexolet, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	21,6	22,68	26,17	30%	28,27	9,95	60 mg	0,66
Lerivon, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	8,28	8,69	8,72	30%	11,25	5,15	60 mg	1,03
Lerivon, tabl. powł., 30 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	21,6	22,68	26,17	30%	28,27	9,95	60 mg	0,66
Miansec, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	6,7	7,04	8,72	30%	9,6	3,5	60 mg	0,70
Miansec, tabl. powł., 10 mg	90 szt. (3 blist.po 30 szt.)	20,09	21,09	26,17	30%	26,68	8,36	60 mg	0,56
Miansec 30, tabl. powł., 30 mg	20 szt. (1 blist.po 20 szt.)	13,39	14,06	17,45	30%	18,3	6,09	60 mg	0,61
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	19,6	20,58	26,17	30%	26,17	7,85	60 mg	0,52
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	6,53	6,86	8,72	30%	9,42	3,32	60 mg	0,66
Miansegen, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	19,6	20,58	26,17	30%	26,17	7,85	60 mg	0,52
Miansegen, tabl. powł., 30 mg	20 szt.	13,07	13,72	17,45	30%	17,96	5,75	60 mg	0,58
Miansegen, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	37,91	39,81	48,43	30%	48,43	14,53	60 mg	0,48
Moclobemidum									
Aurorix, tabl. powł., 150 mg	30 szt.	18,13	19,04	16,75	30%	23,08	11,36	0,3 g	0,76
Aurorix, tabl. powł., 300 mg	30 szt.	37,8	39,69	33,5	30%	46	22,55	0,3 g	0,75
Mobemid, tabl. powł., 150 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	12,31	12,93	16,75	30%	16,97	5,25	0,3 g	0,35
Moklar, tabl. powł., 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,1	12,71	16,75	30%	16,75	5,03	0,3 g	0,34
Tianeptinum									
Atinepte, tabl. powł., 12,5 mg	30 tabl.	16,19	17	9,79	30%	19,77	12,92	37,5 mg	1,29

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Coaxil, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	17,17	18,03	9,79	30%	20,8	13,95	37,5 mg	1,40
Tianesal, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	16,35	17,17	9,79	30%	19,94	13,09	37,5 mg	1,31
Tianesal, tabl. powl., 12,5 mg	90 szt.	48,49	50,91	29,37	30%	56,81	36,25	37,5 mg	1,21
Tymogen, tabl. powl., 12,5 mg	30 szt.	15,04	15,79	9,79	30%	18,56	11,71	37,5 mg	1,17

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Buspironum: 0,42 zł do 1,26 zł
- Paroxetinum: 0,12 zł do 0,38 zł
- Sertralinum: 0,11 zł do 0,38 zł
- Trazodonum: 1,33 zł do 1,54 zł
- Venlafaxinum: 0,18 zł do 0,56 zł,
- Fluoksetinum: 0,17 zł do 0,78 zł
- Fluvoxaminum: 1,02 zł
- Mianserinum: 0,48 zł do 1,03 zł
- Moclobemidum: 0,34 zł do 0,76 zł
- Tianeptinum: 1,17 zł do 1,4 zł.

3.11. Choroba Parkinsona

3.11.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć): 0,351 (0,324 – 0,395).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia dla choroby Parkinsona wynosi: 13.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Choroba Parkinsona (ChP) jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN, która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej, który prowadzi do niedoboru dopaminy w prążkowie. Kliniczne objawy pojawiają się po zniszczeniu ok. 50% komórek istoty czarnej i spadku produkcji dopaminy. Charakterystyczne dla tej choroby są: spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu i postawy. Ponadto u chorych występują: omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia żywieniowe. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia. Etiologia choroby Parkinsona w większości przypadków nie jest znana.

[Źródła: Szczeklik 2015, Pasek 2010, Pączek 2009]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50 r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70 r. ż częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej.

[Źródła: Szczeklik 2014]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Choroba Parkinsona ma charakter postępujący – pogłębiają się zaburzenia ruchowe, narastają trudności w poruszaniu się i upadki. W zaawansowanym stadium choroby występuje zazwyczaj ciężka niesprawność powodująca całkowite uzależnienie chorego od pomocy innych osób. Do znacznej niepełnosprawności lub śmierci dochodzi u około 80-90% chorych po 15 latach. Leczenie pozwala wydłużyć okres sprawności o 7-10 lat. Rokowanie mogą pogorszyć m.in. współistniejące choroby lub słaba odpowiedź kliniczna na leczenie.

[Źródła: Szczeklik 2014]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Choroba Parkinsona należy do schorzeń układu pozapiramidowego, w których stosuje się leczenie objawowe (farmakoterapia, rehabilitacja), które pozwala na spowolnienie procesu chorobowego oraz leczenie operacyjne - neurochirurgiczne. Ze względu na brak dowodów na neuroprotektoryjny charakter dostępnych w chorobie Parkinsona terapii, ich głównym celem jest poprawa jakości życia i spowolnienie postępu choroby, która już po kilku latach może doprowadzić do pełnego inwalidztwa. Źródła wskazują, że leczenie za pomocą lewodopy spowodowało spadek śmiertelności o 50% oraz wzrost przeżycia pacjentów o kilka lat. Niemniej przewlekłe leczenie farmakologiczne prowadzi do powikłań i kumulacji działań niepożądanych.

[Źródła: Szczeklik 2015, Pasek 2010, Pączek 2009]

3.11.2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.ean.org
- www.guideline.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
-----------------------------------	---------------------------

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
FNS / MDS-ES 2013 (Europa)	<p><u>Biperiden, amantadyna, piribedil, ropinirol w chorobie Parkinsona</u></p>															
	<p>Poziomy rekomendacji dotyczące skuteczności amantadyny, piribedilu, ropinirolu oraz antycholinergików (określone na podstawie klasyfikacji badań dotyczących poszczególnych substancji)</p>															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="400 353 756 405">Substancja / grupa</th> <th data-bbox="756 353 1107 405">Leczenie objawowe parkinsonizmu</th> <th data-bbox="1107 353 1461 405">Zapobieganie zaburzeniom ruchowym</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 405 756 450">Amantadyna</td> <td data-bbox="756 405 1107 450">poziom B</td> <td data-bbox="1107 405 1461 450">brak rekomendacji*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 450 756 495">Piribedil</td> <td data-bbox="756 450 1107 495">poziom C</td> <td data-bbox="1107 450 1461 495">brak rekomendacji*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 495 756 539">Ropinirol</td> <td data-bbox="756 495 1107 539">poziom A</td> <td data-bbox="1107 495 1461 539">poziom A</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 539 756 591">Antycholinerg ki^</td> <td data-bbox="756 539 1107 591">poziom B</td> <td data-bbox="1107 539 1461 591">brak rekomendacji*</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja / grupa	Leczenie objawowe parkinsonizmu	Zapobieganie zaburzeniom ruchowym	Amantadyna	poziom B	brak rekomendacji*	Piribedil	poziom C	brak rekomendacji*	Ropinirol	poziom A	poziom A	Antycholinerg ki^	poziom B	brak rekomendacji*
	Substancja / grupa	Leczenie objawowe parkinsonizmu	Zapobieganie zaburzeniom ruchowym													
	Amantadyna	poziom B	brak rekomendacji*													
	Piribedil	poziom C	brak rekomendacji*													
	Ropinirol	poziom A	poziom A													
	Antycholinerg ki^	poziom B	brak rekomendacji*													
	<p>^ w skład grupy wchodzi m.in. biperiden * niewystarczające dane do wydania rekomendacji</p>															
	<p>1. Leczenie objawowe choroby Parkinsona</p> <ol style="list-style-type: none"> Monoterapia biperidinem jest równie skuteczna jak apomorfina w leczeniu drżenia parkinsonowskiego (badania klasy III); Monoterapia amantadyną przynosi poprawę (badania klasy II, przeglądy systematyczne) Amantadyna dodana do leków antycholinergicznycy była skuteczniejsza niż placebo (badania klasy II); Stosowanie amantadyny dodanej do lewodopy jest korzystne (badania klasy II); Monoterapia ropiniolem oraz monoterapia piribedilem są skuteczne (badania klasy I); Piribedil oraz ropinirol są skuteczne u pacjentów leczonych lewodopą (badania klasy I); Wczesne zastosowanie agonistów dopaminy (m.in. ropinirol) może zmniejszyć częstość zaburzeń ruchowych w porównaniu do lewodopy (badania klasy I). Obserwacje długookresowe (5-16 lat) wskazują na niewielki różnice w skuteczności pomiędzy agonistami (m.in. ropinirol) a lewodopą. <p>2. Zapobieganie zaburzeniom ruchowym – nieergotaminowi agoniści dopaminy (m.in. piribedil ,ropinirol)</p> <ol style="list-style-type: none"> Większość agonistów dopaminy wpływa na redukcję czasu „off”, w tym m.in. ropinirol (badania klasy I), piribedil (badania klasy IV). Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy agonistami dopaminy (badania klasy II-III); Duże dawki agonistów dopaminy mogą umożliwić zmniejszenie dawek lewodopy, co może wpłynąć na zmniejszenie dyskinez (badania klasy IV). 															
<p>Bezpieczeństwo</p>																
<p>Antycholinergiki – zastosowanie w praktyce klinicznej jest ograniczone ze względu na działania niepożądane w zakresie funkcji poznawczych i neuropsychiatrycznych (badania klasy IV)</p>																
<p>Amantadyna – możliwe zdarzenia niepożądane obejmują: zawroty głowy, niepokój, bezsenność, wymioty, obrzęki, bóle głowy, koszmary senne, ataksja, pobudzenie, splątanie, zaparcia, biegunka, anoreksja, suchość jamy ustnej (kserostomia), sinica marmurkowata (brak dostępnych badań).</p>																
<p>Agoniści dopaminy – halucynacje, senność, obrzęk kończyn dolnych występują częściej niż w przypadku lewodopy (badania klasy I), ryzyko wystąpienia zwołknięcia płuc i opłucnej, przestrzeni zaotrzewnowej oraz zastawek serca jest większe w przypadku agonistów ergotaminowych, zaburzenia kontroli impulsów zostały niedawno zidentyfikowane jako reakcje niepożądane (5-15%).</p>																
<p>Klasyfikacja:</p>																
<p>Rekomendacje</p>																
<p>Poziom A (dowodzone skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej jedno przekonujące badanie klasy I lub co najmniej dwa przekonujące, spójne badania klasy II</p>																
<p>Poziom B (prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej jedno przekonujące badanie klasy II lub znacząca (ang. overwhelming) ilość badań klasy III</p>																
<p>Poziom C (przypuszczalnie skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej dwa przekonujące badania klasy III</p>																
<p>Badania</p>																
<p>Klasa I: Odpowiednio duże (zapewniona odpowiednia moc statystyczna), prospektywne badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w którym oceniający wyniki są zaślepieni lub odpowiednio duży (zapewniona odpowiednia moc statystyczna) przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją w reprezentatywnej populacji, w których oceniający wyniki są zaślepieni</p>																
<p>Wymagane są następujące elementy:</p>																
<p>(a) ukrycie kodu alokacji</p>																
<p>(b) jednoznacznie zdefiniowany pierwszorzędowy punkt(y) końcowy</p>																
<p>(c) jednoznacznie zdefiniowane kryteria selekcji</p>																
<p>(d) odpowiedni opis pacjentów przerywających lub zmieniających (ang. cross-over) leczenie, liczebność ww. pacjentów na tyle mała, aby nie wpływać na wzrost ryzyka błędu systematycznego</p>																
<p>(e) charakterystyki początkowe pacjentów równoważne lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu dostosowania w przypadku występowania istotnych różnic</p>																
<p>Klasa II: prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których oceniający wyniki są zaślepieni, a badanie dodatkowo spełnia kryteria a-e powyżej lub badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, które nie spełnia wszystkich kryteriów a-e powyżej</p>																
<p>Klasa III: badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (włączając badania z dobrze zdefiniowaną grupą kontrolną oraz badania w których pacjenci byli własną grupą kontrolną) przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników jest prowadzona niezależnie od leczenia</p>																
<p>Klasa IV: badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków, opisy przypadków, opinie ekspertów</p>																

Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne wskazują na skuteczność **ropinirolu**, **piribedilu**, **amantadyny** oraz **antycholinergików** (w tym **biperiden**) w leczeniu objawowym parkinsonizmu (poziom A-C). W zapobieganiu zaburzeniom ruchowym z powyższych wskazano na skuteczność jedynie ropinirolu (poziom A). Ze względu na profil bezpieczeństwa wykorzystanie leków antycholinergicznycych jest ograniczone.

Nie wskazano na specjalne zalecenia dotyczące populacji osób w wieku podeszłym.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Biperiden** – brak rekomendacji.
- **Amantadyna** – brak rekomendacji.
- **Piribedil** – brak rekomendacji.
- **Ropinirol** – brak rekomendacji.
- **Rywastygmina** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podacie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Biperidenum** - Szczególną ostrożność zaleca się podczas stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza z organicznymi uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego pochodzenia naczyniowego lub z powodu zwyrodnienia, ze względu na częstą, nadmierną wrażliwość nawet na terapeutyczne dawki produktu leczniczego w tych grupach pacjentów.
- **Amantadinum** - Ponieważ pacjenci powyżej 65 lat wykazują tendencję do mniejszego klirensu nerkowego i w rezultacie większego stężenia leku w osoczu krwi, należy stosować u nich najmniejszą skuteczną dawkę leku. U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek wielokrotne podawanie dawki 100 mg na dobę przez 14 dni podwyższało stężenie w osoczu do zakresu toksycznego.
- **Ropinirolum** - U pacjentów w wieku 65 lat i powyżej klirens ropinirolu jest zmniejszony o około 15%. Mimo, że dostosowanie dawki nie jest wymagane dawka ropinirolu powinna być dobrana indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych można rozważyć wolniejsze zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia.

3.11.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 23. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Biperidenum									
Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	12,1	12,71	16,44	30%	16,7	5,19	10 mg	0,52
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	11,88	12,47	16,44	30%	16,46	4,95	10 mg	0,50
Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	12,1	12,71	16,44	30%	16,7	5,19	10 mg	0,52
Akineton, tabl., 2 mg	50 tabl.	11,86	12,45	16,44	30%	16,44	4,93	10 mg	0,49
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	12,37	12,99	16,44	30%	16,98	5,47	10 mg	0,55
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	12,1	12,71	16,44	30%	16,7	5,19	10 mg	0,52
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	11,34	11,91	15,9	30%	15,9	4,77	10 mg	0,48
Akineton, tabl., 2 mg	50 szt.	12,2	12,81	16,44	30%	16,8	5,29	10 mg	0,53
Amantadinum									
Viregyt-K, kaps., 100 mg	50 szt.	14,9	15,65	20,28	30%	20,28	6,08	0,2 g	0,24
Piribedilum									
Pronoran, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	20,52	21,55	27,88	30%	27,88	8,36	0,2 g	1,11
Ropinirolum									
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	30,24	31,75	39,01	30%	39,01	11,7	6 mg	1,25
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	60,48	63,5	74,35	30%	74,35	22,31	6 mg	1,20
Aparxon PR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	120,96	127,01	141,86	30%	141,86	42,56	6 mg	1,14
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	32,4	34,02	39,01	30%	41,28	13,97	6 mg	1,50
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	64,8	68,04	78,02	30%	78,89	24,28	6 mg	1,30
ApoRopin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	129,6	136,08	150,93	30%	150,93	45,28	6 mg	1,21
Aropilo, tabl. powl., 0,25 mg	210 szt.	31,16	32,72	36,57	30%	39,68	14,08	6 mg	1,61
Aropilo, tabl. powl., 0,5 mg	21 szt.	6,23	6,54	7,31	30%	8,83	3,71	6 mg	2,12

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Aropilo, tabl. powł., 1 mg	21 szt.	12,31	12,93	14,63	30%	16,81	6,57	6 mg	1,88
Aropilo, tabl. powł., 2 mg	21 szt.	23,76	24,95	29,26	30%	31,02	10,54	6 mg	1,51
Aropilo, tabl. powł., 5 mg	21 szt.	57,24	60,1	70,55	30%	70,55	21,17	6 mg	1,21
Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	30,24	31,75	39,01	30%	39,01	11,7	6 mg	1,25
Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	60,48	63,5	74,35	30%	74,35	22,31	6 mg	1,20
Aropilo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	124,2	130,41	145,26	30%	145,26	43,58	6 mg	1,17
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	23,76	24,95	32,21	30%	32,21	9,66	6 mg	1,04
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	57,24	60,1	70,95	30%	70,95	21,29	6 mg	1,14
Ceurolex SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	114,48	120,2	135,05	30%	135,05	40,52	6 mg	1,09
Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	32,4	34,02	39,01	30%	41,28	13,97	6 mg	1,50
Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	64,8	68,04	78,02	30%	78,89	24,28	6 mg	1,30
Nironovo SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	129,6	136,08	150,93	30%	150,93	45,28	6 mg	1,21
Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	31,65	33,23	39,01	30%	40,49	13,18	6 mg	1,41
Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	63,3	66,47	77,32	30%	77,32	23,2	6 mg	1,24
Polpix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	126,61	132,94	147,79	30%	147,79	44,34	6 mg	1,19
Raponer, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	24,66	25,89	33,15	30%	33,15	9,95	6 mg	1,07
Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	62,5	65,63	76,48	30%	76,48	22,94	6 mg	1,23
Raponer, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	124,98	131,23	146,08	30%	146,08	43,82	6 mg	1,17
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	32,17	33,78	39,01	30%	41,04	13,73	6 mg	1,47
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	64,26	67,47	78,02	30%	78,32	23,71	6 mg	1,27
Repirol SR, tabl. doustne o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	129,06	135,51	150,36	30%	150,36	45,11	6 mg	1,21
Requip, tabl. powł., 2 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	23,59	24,77	29,26	30%	30,85	10,37	6 mg	1,48
Requip, tabl. powł., 0,5 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	5,89	6,18	7,31	30%	8,47	3,35	6 mg	1,91
Requip, tabl. powł., 1 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	11,79	12,38	14,63	30%	16,26	6,02	6 mg	1,72
Requip, tabl. powł., 5 mg	21 szt. (1 blist.po 21 szt.)	58,97	61,92	72,37	30%	72,37	21,71	6 mg	1,24
Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	66,53	69,86	78,02	30%	80,72	26,11	6 mg	1,40
Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	133,06	139,71	154,56	30%	154,56	46,37	6 mg	1,24
Requip-Modutab, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	33,26	34,92	39,01	30%	42,18	14,87	6 mg	1,59

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 szt.	32,24	33,85	39,01	30%	41,11	13,8	6 mg	1,48
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 szt.	64,26	67,47	78,02	30%	78,32	23,71	6 mg	1,27
Rolpryna SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 szt.	128,52	134,95	149,8	30%	149,8	44,94	6 mg	1,20
Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 2 mg	84 szt.	93,74	98,43	111,69	30%	111,69	33,51	6 mg	1,20
Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 4 mg	84 szt.	187,49	196,86	214,12	30%	214,12	64,24	6 mg	1,15
Rolpryna SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 8 mg	84 szt.	374,98	393,73	415,75	30%	415,75	124,73	6 mg	1,11
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 2 mg	28 tabl.	31,32	32,89	39,01	30%	40,15	12,84	6 mg	1,38
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	28 tabl.	62,64	65,77	76,62	30%	76,62	22,99	6 mg	1,23
Ropodrin, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 8 mg	28 tabl.	125,28	131,54	146,39	30%	146,39	43,92	6 mg	1,18

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Biperidenum: 0,48 zł do 0,55 zł
- Amantadinum: 0,24 zł
- Piribedilum: 1,11 zł
- Ropinirolum: 1,04 zł do 2,12 zł.

3.12. Choroba Alzheimera

3.12.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć): 0,666 (0,627 – 0,667).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla choroby Alzheimera wynosi: 88.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Według kryteriów ICD-10 opartych o definicję WHO otępienie „*jest zespołem spowodowanym chorobą mózgu, zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zburzone są takie wyższe funkcje korowe jak: pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność uczenia się, język i ocena.*” Przyczyną około 70% przypadków otępienia jest choroba Alzheimera (ChA). ChA jest chorobą zwyrodnieniową mózgu, spowodowaną odkładaniem się w mózgu białek o patologicznej strukturze, które przyczyniają się do zaniku neuronów i ich połączeń. Przejawia się narastającymi zaburzeniami pamięci i zachowania, co prowadzi do niemożności prawidłowego funkcjonowania w codziennym życiu i otępienia.

[Źródła: Barcikowska, *Diagnostyka i leczenie otępień*, 2012, Szczeklik, 2013].

Epidemiologia

Choroba Alzheimera występuje u 5-7% populacji osób starszych, tj. powyżej 65 roku życia. Według szacunków w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej (USA) w 2050 roku ilość osób cierpiących z powodu otępienia alzheimerowskiego wzrośnie prawie trzykrotnie i osiągnie ok.13,8 miliona chorych, a na świecie osiągnie liczbę około 80 milionów. Według szacunków WHO każdego roku rozpoznawanych jest 4,5 miliona nowych przypadków. W Polsce otępienie u osób powyżej 65 roku życia dotyczy 5,7-10%, a biorąc pod uwagę, że odsetek osób w tym wieku w 2010 r. wynosił 13,4% liczbę chorych można szacować na 300 tyś.-500 tyś. z czego ponad połowę stanowią osoby z chorobą Alzheimera. Rozpowszechnienie choroby w populacji osób 65-85 lat podwaja się co 4-5 lat, w starszym wieku dynamika rozwoju choroby jest mniejsza, zwiększa się natomiast liczba chorych z otępieniem naczyniopochodnym. Średni czas utrzymywania się objawów kończących się zgonem wynosi 10 lat. W 2014 r. w przebiegu choroby Alzheimera zmarło ponad 2035 osób, o 76 osób mniej niż w roku 2011. Przy wzrastającej zachorowalności oznacza to wzrost ilości chorych przewlekle, którzy wymagają leczenia i specjalistycznej opieki.

[Źródła: Eurostat, *Raport RPO*, 2014, K.Banaszkiewicz, *Medycyna Praktyczna*, M.Barcikowska, 2012]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Choroba ma charakter postępujący i nieodwracalny. Przebieg choroby jest dzielony na trzy stadia: otępienie łagodne, średnio zaawansowane oraz bardzo zaawansowane, które charakteryzują się różnym stopniem nasilenia objawów. Objawy dotyczą deficytów w trzech istotnych sferach życia chorego, tj.: zaburzeniach poznawczych, zaburzeniach w zakresie czynności dnia codziennego oraz zaburzeniach psychopatologicznych. Choroba Alzheimera rozpoczyna się 10-25 lat przed wystąpieniem pierwszych objawów co powoduje, że ewentualne leczenie jest wdrażane późno i nie przynosi oczekiwanych efektów. Dlatego obecnie największy nacisk kładzie się na działania profilaktyczne, czyli promowanie tzw. zdrowego stylu życia i zachęcanie do aktywności fizycznej, intelektualnej, podtrzymywania szerokich kontaktów społecznych, zmiany diety, unikania używek itp. (Raport RPO, 2014) Progresja choroby może się nasilić w przypadku urazu fizycznego lub psychicznego czy infekcji. Najczęstszą przyczyną zgonu w przebiegu ChA jest zapalenie płuc, niedożywienie, choroby naczyniowe serca i mózgu co związane jest z postępującym otępieniem i ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia.

[Źródła: T.Kostka, M.Koziarska-Rościszewska, 2009]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

W chorobie Alzheimera nie ma leczenia przyczynowego. Celem leczenia jest łagodzenie skutków choroby, zarówno w aspekcie zapobiegania powikłaniom jak utrzymywania poprawnych relacji społecznych co wiąże się z poprawą systemu opieki i udzielaniem szerokiego wsparcia dla osób i instytucji sprawujących nadzór nad realizacją zaleceń (raport RPO, 2014). Stosowane są leki poprawiające sprawność poznawczą, leczenie przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne oraz działania edukacyjne i wsparcie dla opiekunów. Ze względu na liczbę nowych zachorowań w starzejącym się społeczeństwie bardzo istotnym elementem jest kompleksowa

zmiana organizacji opieki nad chorymi, której założenia zostały zawarte w raporcie Rzecznika Praw Obywatelskich o sytuacji chorych na chorobę Alzheimera opublikowanym w maju 2014 r. Celem wszystkich działań jest zarówno spowolnienie postępu choroby poprzez stosowaną farmakoterapię jak i zmniejszenie obciążenia systemu ochrony zdrowia kosztami rozbudowanej opieki nad tą grupą chorych.

[Źródła: Eurostat, Raport RPO, 2014, K.Banaszkiewicz, Medycyna Praktyczna, M.Barcikowska, 2012]

3.12.2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie aktualnych wytycznych przeprowadzono w dniach 08-09.06.2016 r. Klasy zaleceń i poziomy rekomendacji, do których odniesiono się w wytycznych opisano w tabelach pod wytycznymi.

Tabela 24. Wytyczne praktyki klinicznej dot. choroby Alzheimera

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Grupa Robocza Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii 2008 (Polska)</p>	<p>Farmakoterapia zaburzeń funkcji poznawczych w otępieniu w chorobie Alzheimera Choremu z łagodnie lub umiarkowanie nasilonym otępieniem w chorobie Alzheimera (lub otępieniem mieszanym) należy zaproponować leczenie inhibitorem cholinesterazy (obecnie stosuje się trzy inhibitory cholinesterazy, wszystkie są dostępne w Polsce: donepezil, rywastygminę i galantaminę) jako lekiem I wyboru. U chorych z łagodnie lub umiarkowanie nasilonym otępieniem w chorobie Alzheimera (i otępieniem mieszanym), u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania inhibitora cholinesterazy, można rozważyć zastosowanie memantyny jako leku I wyboru. U chorych z umiarkowanie i znacznie nasilonym otępieniem w chorobie Alzheimera (i otępieniem mieszanym) można rozważyć włączenie memantyny jako leku I wyboru; opcjonalnie można zaproponować zastosowanie terapii kombinowanej memantyna + inhibitor cholinesterazy. Indywidualny efekt leczenia jest trudno przewidywalny i stąd konieczność regularnej (najlepiej w około 6-miesięcznych interwałach) oceny skuteczności leczenia, także z wykorzystaniem baterii testów psychometrycznych, optymalnie wykonywanych przez tego samego oceniającego. Leki stosowane w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu otępień Inhibitory cholinesterazy posiadają w Polsce rejestrację do leczenia otępienia (o nasileniu lekkim i umiarkowanym) w chorobie Alzheimera. Ponadto rywastygmina posiada w Polsce rejestrację do leczenia otępienia w chorobie Parkinsona. Stosowanie inhibitorów cholinesterazy Wyniki randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych (13 badań trwających od 6 miesięcy do 1 roku) uzasadniają stosowanie donepezilu, galantaminy i rywastygminy w lekko i umiarkowanie nasilonym otępieniu w chorobie Alzheimera. Nie istnieją jednocześnie dane pozwalające na ustalenie, który z leków będzie optymalny dla konkretnego pacjenta w zakresie wpływu na funkcje poznawcze. Dane dotyczące stosowania inhibitorów cholinesterazy w otępieniu w chorobie Alzheimera o nasileniu znacznym są nieliczne, a randomizowane, kontrolowane placebo badania przeprowadzono wyłącznie z użyciem donepezilu. Wyniki badań porównawczych inhibitorów cholinesterazy nie pozwalają na wskazanie przewagi któregośkolwiek z tych leków w zakresie skuteczności w korygowaniu deficytu funkcji poznawczych; badania te ponadto mają swoje liczne ograniczenia metodologiczne. W niektórych badaniach oceniających bezpieczeństwo i tolerancję stosowania inhibitorów cholinesterazy wskazywano na możliwą przewagę donepezilu nad rywastygminą i galantaminą w tym zakresie. Przy stosowaniu powolnego schematu podnoszenia dawek (zwiększanie dawki nie częściej niż 1 raz w miesiącu) i postępowaniu według zasady stosowania maksymalnej, dobrze tolerowanej dawki, bezpieczeństwo i tolerancja wszystkich trzech inhibitorów są zbliżone. W przypadku nieskuteczności klinicznej pierwszego wybranego inhibitora cholinesterazy warto podjąć próbę podania kolejnego leku z tej grupy, gdyż podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych możemy mieć do czynienia z nieskutecznością danego leku w obrębie klasy. W przypadku objawów niepożądanych próbę włączenia innego leku z danej grupy można także podjąć pod warunkiem zachowania środków ostrożności i dobrej współpracy z pacjentem i opiekunem. Nie należy ponawiać próby stosowania kolejnego inhibitora, jeśli pierwszy z leków wywołał poważny objaw uboczny, o którym wiadomo, że może wystąpić po każdym z leków z tej grupy, taki jak bradykardia, napad drgawkowy lub ostry epizod niewydolności oddechowej u chorego z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje									
<p>EAN 2010 (aktualizacja w 2015 r.) (Europa)</p>	<p>Leczenie choroby Alzheimerera inhibitorami cholinesterazy</p> <p>Dostępnych jest kilka dobrze zaprojektowanych, dużych badań RCT, które wykazały skuteczność donepezylu, rywastygminy oraz galantaminy w zakresie poprawy funkcji poznawczych, oceny ogólnej oraz możliwości wykonywania czynności życia codziennego u chorych z łagodną do umiarkowanej chorobą Alzheimerera (zazwyczaj definiowaną jako wynik pomiędzy 16 i 26 w skali Mini-Mental State Examination (MMSE)) (klasa zaleceń: I). Uzyskiwana poprawa to średnio 3-4 punkty na skali ADAS-Cog, co odpowiada pogorszeniu oczekiwanemu na przestrzeni 6 miesięcy przy naturalnym przebiegu choroby. Większość badań charakteryzowała się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (ok. 6 miesięcy), aczkolwiek dostępne są także jednoroczne i 3-letnie badania nad donepezilem sugerujące, że jego pozytywny efekt utrzymuje się w dłuższym czasie (klasa zaleceń: I).</p> <p>Badania RCT nad inhibitorami cholinesterazy w bardziej zaawansowanej chorobie Alzheimerera (MMSE < 10) również wskazują na korzyści ze stosowania tych leków.</p> <p>Inhibitory cholinesterazy są ogólnie dobrze tolerowane, jakkolwiek problemy żołądkowe jak nudności, biegunka i wymioty prowadzą do zaprzestania leczenia u niektórych pacjentów.</p> <p>Niewiele badań bezpośrednio porównywało inhibitory cholinesterazy pomiędzy sobą, a te które przeprowadzono cechowały się niską wielkością próby i nie przyniosły spójnych danych odnośnie lepszej skuteczności któregoś z rozważanych leków (klasa zaleceń: II). Są dostępne pewne doniesienia z badań otwartych, że pacjenci którzy nie tolerują lub nie odnoszą korzyści po zastosowaniu jednego z inhibitorów cholinesterazy mogą skorzystać z innego (klasa zaleceń: III). Jeden z inhibitorów, rywastygmina, jest obecnie dostępna w postaci transdermalnej, która zdaje się wiązać z mniejszą ilością działań niepożądanych niż postać doustna przy tożsamej skuteczności (klasa zaleceń: I).</p> <p>Obecnie brak wystarczających danych, które wykazywałyby efekt modyfikujący przebieg choroby przy zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy (klasa zaleceń: IV).</p> <p>Wykazany został niewielki wpływ (ang. <i>modest</i>) na behawioralne i psychologiczne objawy demencji (klasa zaleceń: I). Konsekwentnie raportowany jest pozytywny wpływ na psychozę i apatię (klasa zaleceń: II). Wpływ na pobudzenie psychoruchowe jest mniej udokumentowany, a duże, kontrolowane placebo badanie RCT nie wykazało by donepezil pozytywnie wpływał na pacjentów z klinicznie istotnym pobudzeniem.</p> <p>Istnieją słabe dowody w wsparcie twierdzenia, że stosowanie inhibitorów cholinesterazy w skojarzeniu z memantyną przynosi więcej pozytywnych efektów niż negatywnych u pacjentów z umiarkowaną do zaawansowanej chorobą Alzheimerera. Silne dowody sugerują stosowanie leków w skojarzeniu w celu poprawy objawów behawioralnych.</p>									
	<p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="368 1086 1460 1568"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1086 544 1137">Klasa</th> <th data-bbox="544 1086 1460 1137">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1137 544 1317">Klasa I</td> <td data-bbox="544 1137 1460 1317">Dowody z odpowiednio licznych, prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych lub przeglądów systematycznych, z zamaskowaną oceną efektów, przeprowadzonych na reprezentatywnych populacjach. Wymagane są: a) zaślepienie randomizacji, b) jasne zdefiniowanie punktów końcowych, c) jasne zdefiniowanie kryteriów włączenia i wykluczenia, d) opis utraty pacjentów z badania i w przypadku zastosowania crossover zminimalizowanie ryzyka wypaczenia, e) właściwe rozłożenie cech wejściowych populacji pacjentów pomiędzy grupami</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1317 544 1417">Klasa II</td> <td data-bbox="544 1317 1460 1417">Dowody z prospektywnego badania kohortowego, z dopasowaniem grup, przeprowadzonego w reprezentatywnej populacji, z zaślepieniem oceny wyników, które spełnia kryteria a-e powyżej lub z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w reprezentatywnej populacji, które nie spełnia jednego z kryteriów a-e powyżej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1417 544 1518">Klasa III</td> <td data-bbox="544 1417 1460 1518">Dowody z każdego z innych badań kontrolowanych (w tym z zastosowaniem historycznej, dobrze zdefiniowanej grupy kontrolnej lub z użyciem tych samych pacjentów jako własnej kontroli), przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji, jeśli ocena wyników jest niezależna od zastosowanego leczenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1518 544 1568">Klasa IV</td> <td data-bbox="544 1518 1460 1568">Dowody z badań niekontrolowanych, opisów przypadków lub opinii ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p>+ Good Practice Points</p> <p>Stwierdzenia oparte na dowodach nie lepszych niż klasy IV, z którymi związana jest znaczna niepewność kliniczna.</p>	Klasa	Definicja	Klasa I	Dowody z odpowiednio licznych, prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych lub przeglądów systematycznych, z zamaskowaną oceną efektów, przeprowadzonych na reprezentatywnych populacjach. Wymagane są: a) zaślepienie randomizacji, b) jasne zdefiniowanie punktów końcowych, c) jasne zdefiniowanie kryteriów włączenia i wykluczenia, d) opis utraty pacjentów z badania i w przypadku zastosowania crossover zminimalizowanie ryzyka wypaczenia, e) właściwe rozłożenie cech wejściowych populacji pacjentów pomiędzy grupami	Klasa II	Dowody z prospektywnego badania kohortowego, z dopasowaniem grup, przeprowadzonego w reprezentatywnej populacji, z zaślepieniem oceny wyników, które spełnia kryteria a-e powyżej lub z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w reprezentatywnej populacji, które nie spełnia jednego z kryteriów a-e powyżej	Klasa III	Dowody z każdego z innych badań kontrolowanych (w tym z zastosowaniem historycznej, dobrze zdefiniowanej grupy kontrolnej lub z użyciem tych samych pacjentów jako własnej kontroli), przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji, jeśli ocena wyników jest niezależna od zastosowanego leczenia	Klasa IV
Klasa	Definicja									
Klasa I	Dowody z odpowiednio licznych, prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych lub przeglądów systematycznych, z zamaskowaną oceną efektów, przeprowadzonych na reprezentatywnych populacjach. Wymagane są: a) zaślepienie randomizacji, b) jasne zdefiniowanie punktów końcowych, c) jasne zdefiniowanie kryteriów włączenia i wykluczenia, d) opis utraty pacjentów z badania i w przypadku zastosowania crossover zminimalizowanie ryzyka wypaczenia, e) właściwe rozłożenie cech wejściowych populacji pacjentów pomiędzy grupami									
Klasa II	Dowody z prospektywnego badania kohortowego, z dopasowaniem grup, przeprowadzonego w reprezentatywnej populacji, z zaślepieniem oceny wyników, które spełnia kryteria a-e powyżej lub z randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego w reprezentatywnej populacji, które nie spełnia jednego z kryteriów a-e powyżej									
Klasa III	Dowody z każdego z innych badań kontrolowanych (w tym z zastosowaniem historycznej, dobrze zdefiniowanej grupy kontrolnej lub z użyciem tych samych pacjentów jako własnej kontroli), przeprowadzonych w reprezentatywnej populacji, jeśli ocena wyników jest niezależna od zastosowanego leczenia									
Klasa IV	Dowody z badań niekontrolowanych, opisów przypadków lub opinii ekspertów									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
WFSBP 2011 r. (Międzynarodowe)	<p>W leczeniu objawowym choroby Alzheimera donepezil, galantamina, memantyna, ekstrakt z miłorzębu japońskiego (ginkgo biloba) oraz rywastygmina wykazują niewielki efekt (ang. <i>modest</i>) w ograniczonym czasie u części pacjentów (poziom dowodu B). Profil bezpieczeństwa donepezilu i rywastygminy jest akceptowalny, natomiast stosowanie memantyny i ekstraktu z miłorzębu japońskiego niesie ze sobą mniej działań niepożądanych (poziom dowodu B). Wyżej wymienione substancje są rekomendowane w leczeniu objawowym choroby Alzheimera (stopień rekomendacji 3). Pacjenci powinni być szczególnie monitorowani celem wykrycia działań niepożądanych w trakcie pierwszych 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia (lub zmiany dawki) (poziom dowodu C3, stopień rekomendacji 4).</p>		
	Klasa zaleceń		
	Kategoria dowodu / stopień rekomendacji	Opis	
	A	Pełne dowody z badań kontrolowanych: <ul style="list-style-type: none"> • 2 lub więcej badania kliniczne z randomizacją (RCT) wykonane w grupach równoległych, z podwójnie ślełą próbą, wykazujące wyższość nad placebo lub 1 lub więcej RCT wykazujących wyższość lub równoważność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora • w przypadku istnienia badań negatywnych (badania wykazujące brak <i>superiority</i> nad placebo lub <i>inferiority</i> w stosunku do komparatora), muszą być one zrównoważone przez co najmniej 2 lub więcej pozytywne badania lub w ramach metaanalizy wszystkich dostępnych badań, pokazując wyższość nad placebo i brak niższości nad ustalonym leczeniem porównawczym • badania muszą mieć ustalone standardy metodologiczne 	
	B	Ograniczone pozytywne dowody z badań kontrolowanych: <ul style="list-style-type: none"> • 1 lub więcej RCT wykazujące wyższość nad placebo lub RCT wykazujące wyższość nad standardowym leczeniem bez kontroli placebo, o wielkości próby wystarczającej dla wnioskowania odnośnie <i>non-inferiority</i> • w przypadku istnienia badań negatywnych (badania wykazujące brak <i>superiority</i> nad placebo lub <i>inferiority</i> w stosunku do komparatora), muszą być one zrównoważone przez co najmniej 1 lub więcej pozytywne badania lub w ramach metaanalizy wszystkich dostępnych badań, pokazując wyższość nad placebo lub co najmniej jedno randomizowane porównanie musi wykazywać równoważność w stosunku do komparatora 	
	C Dowody z badań bez grupy kontrolnej lub opisów przypadków / ekspertyz		
	Badania bez grupy kontrolnej:		
	C1	1 lub więcej pozytywne otwarte badanie (z minimalną liczbą 5 pacjentów) lub porównanie z lekiem referencyjnym – badanie o wielkości próby wystarczającej na wnioskowanie odnośnie <i>non-inferiority</i> <ul style="list-style-type: none"> • brak negatywnych kontrolowanych badań 	
	C2	Opisy przypadków: <ul style="list-style-type: none"> • jeden lub więcej pozytywny opis przypadku • brak negatywnych kontrolowanych badań 	
	C3	Opinie ekspertów	
	D	Niespójne wyniki: <ul style="list-style-type: none"> • pozytywne RCT przewyższają zbliżoną liczbę badań negatywnych 	
	E	Negatywne dowody: Większość RCT lub badań eksperymentalnych wskazuje na brak <i>superiority</i> względem placebo lub <i>inferiority</i> względem komparatora.	
	F	Brak dowodów: Brak badań potwierdzających skuteczność lub brak skuteczności ocenianych interwencji.	
Stopień rekomendacji			
1	Kategoria A dowodów i dobry stosunek korzyści do ryzyka		
2	Kategoria A dowodów i umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka		
3	Kategoria B dowodów		
4	Kategoria C dowodów		
5	Kategoria D dowodów		

Podsumowanie rekomendacji – Choroba Alzheimera

Podsumowując, wytyczne polskie, europejskie i światowe zalecają stosowanie **inhibitorów cholinesterazy** w **chorobie Alzheimera**, w tym **donepezilu** i **rywastygminy** (większa ilość dobrej jakości dowodów dotyczy choroby łagodnej i umiarkowanej, ale nieliczne doniesienia sugerują także korzyść ze stosowania rozważanych leków w chorobie zaawansowanej). Brak danych pozwalających wnioskować o relatywnej skuteczności/przewadze któregoś z rekomendowanych leków. Uznaje się, że bezpieczeństwo i tolerancja **inhibitorów cholinesterazy** są zbliżone. Wytyczne wskazują jednak na brak wystarczających danych, które wykazywałyby efekt modyfikujący przebieg choroby przy zastosowaniu inhibitorów cholinesterazy (klasa

zaleceń: IV). W leczeniu objawowym choroby Alzheimera **donepezil**, galantamina, memantyna, ekstrakt z miłorzębu japońskiego (ginkgo biloba) oraz rywastygmina wykazują niewielki efekt w ograniczonym czasie u części pacjentów (poziom dowodu B).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Donepezil** – brak rekomendacji.
- **Rywastygmina** – brak rekomendacji.

3.12.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 25. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Donepezilum									
Apo-Doperil, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	20,51	21,54	19,15	30%	26,15	12,75	7,5 mg	0,68
Apo-Doperil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	30,46	31,98	38,3	30%	39,15	12,34	7,5 mg	0,33
Cogiton 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	34,54	36,27	38,3	30%	43,44	16,63	7,5 mg	0,45
Cogiton 5, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	19,9	20,9	19,15	30%	25,51	12,11	7,5 mg	0,65
Donecept, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	19,44	20,41	19,15	30%	25,02	11,62	7,5 mg	0,62
Donecept, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	30,78	32,32	38,3	30%	39,49	12,68	7,5 mg	0,34
Donectil, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	21,17	22,23	19,15	30%	26,84	13,44	7,5 mg	0,72
Donectil, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	29,65	31,13	38,3	30%	38,3	11,49	7,5 mg	0,31
Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 tabl.	28,67	30,1	20,52	30%	34,94	20,58	7,5 mg	1,03
Donectil ODT, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	30 tabl.	30,74	32,28	39,78	30%	39,78	11,93	7,5 mg	0,30
Donepesan, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	10,69	11,22	16,06	30%	16,06	4,82	7,5 mg	0,24
Donepesan, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	18,25	19,16	26,66	30%	26,66	8	7,5 mg	0,20
Donepex, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	15,12	15,88	19,15	30%	20,49	7,09	7,5 mg	0,38
Donepex, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	29,16	30,62	37,79	30%	37,79	11,34	7,5 mg	0,30
Donepezil Bluefish, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	16,2	17,01	19,15	30%	21,62	8,22	7,5 mg	0,44
Donepezil Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	21,6	22,68	29,85	30%	29,85	8,96	7,5 mg	0,24
Donepezil Hydrochloride Accord, tabl. powł., 5 mg	98 szt.	37,8	39,69	49,64	30%	49,64	14,89	7,5 mg	0,23
Donepezil Hydrochloride Accord, tabl. powł., 10 mg	98 szt.	75,6	79,38	93,33	30%	93,33	28	7,5 mg	0,21
Donepezil Polfarmex, tabl., 5 mg	28 tabl.	16,04	16,84	19,15	30%	21,45	8,05	7,5 mg	0,43
Donepezil Polfarmex, tabl., 10 mg	28 tabl.	32,08	33,68	38,3	30%	40,86	14,05	7,5 mg	0,38
Doneprion, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	17,28	18,14	19,15	30%	22,75	9,35	7,5 mg	0,50

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDS [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Doneprion, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	30,24	31,75	38,3	30%	38,92	12,11	7,5 mg	0,32
Donestad, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	14,85	15,59	19,15	30%	20,21	6,81	7,5 mg	0,36
Donestad, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	29,7	31,19	38,3	30%	38,36	11,55	7,5 mg	0,31
Donesyn, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	17,06	17,91	19,15	30%	22,52	9,12	7,5 mg	0,49
Donesyn, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	30,78	32,32	38,3	30%	39,49	12,68	7,5 mg	0,34
Pamigen, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	15,12	15,88	19,15	30%	20,49	7,09	7,5 mg	0,38
Pamigen, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	30,24	31,75	38,3	30%	38,92	12,11	7,5 mg	0,32
Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	24,3	25,52	19,15	30%	30,13	16,73	7,5 mg	0,90
Ricordo, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	31,32	32,89	38,3	30%	40,06	13,25	7,5 mg	0,35
Symepezil, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	10,28	10,79	15,4	30%	15,4	4,62	7,5 mg	0,25
Symepezil, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	27	28,35	35,52	30%	35,52	10,66	7,5 mg	0,29
Yasnal, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	20,52	21,55	19,15	30%	26,16	12,76	7,5 mg	0,68
Yasnal, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	29,92	31,42	38,3	30%	38,59	11,78	7,5 mg	0,32
Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	28 szt.	24,84	26,08	19,15	30%	30,69	17,29	7,5 mg	0,93
Yasnal Q-Tab, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg	28 szt.	31,32	32,89	38,3	30%	40,06	13,25	7,5 mg	0,35
Rivastigminum									
Evertas, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h	30 szt.	64,8	68,04	14,9	30%	71,96	61,53	9,5 mg	4,24
Evertas, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h	30 szt.	140,4	147,42	30,78	30%	153,67	132,12	9,5 mg	4,40
Exelon, system transdermalny, 4,6 mg/24h	30 sas.	97,63	102,51	14,9	30%	106,43	96	9,5 mg	6,61
Exelon, system transdermalny, 9,5 mg/24h	30 sas.	192,78	202,42	30,78	30%	208,67	187,12	9,5 mg	6,24
Exelon, system transdermalny, 13,3 mg/24h	30 sas.	267,04	280,39	43,09	30%	288,14	257,98	9,5 mg	6,14
Nimvastid, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	15,12	15,88	4,79	30%	17,44	14,09	9 mg	3,02
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1,5 mg	28 szt.	15,12	15,88	4,79	30%	17,44	14,09	9 mg	3,02
Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	21,98	23,08	9,57	30%	25,91	19,21	9 mg	2,06
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	28 szt.	21,98	23,08	9,57	30%	25,91	19,21	9 mg	2,06
Nimvastid, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	43,96	46,16	19,15	30%	50,77	37,37	9 mg	2,00
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg	56 szt.	40,93	42,98	19,15	30%	47,59	34,19	9 mg	1,83
Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	32,94	34,59	14,36	30%	38,42	28,37	9 mg	2,03
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg	28 szt.	32,94	34,59	14,36	30%	38,42	28,37	9 mg	2,03

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDS [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Nimvastid, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	65,88	69,17	28,73	30%	75,17	55,06	9 mg	1,97
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4,5 mg	56 szt.	61,45	64,52	28,73	30%	70,52	50,41	9 mg	1,80
Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	43,96	46,16	19,15	30%	50,77	37,37	9 mg	2,00
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg	28 szt.	43,96	46,16	19,15	30%	50,77	37,37	9 mg	2,00
Nimvastid, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	87,91	92,31	38,3	30%	99,48	72,67	9 mg	1,95
Nimvastid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 6 mg	56 szt.	81,97	86,07	38,3	30%	93,24	66,43	9 mg	1,78
Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	11,5	12,08	4,79	30%	13,65	10,3	9 mg	2,21
Ristidic, kaps. twarde, 1,5 mg	56 szt.	23	24,15	9,57	30%	26,98	20,28	9 mg	2,17
Ristidic, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	22,52	23,65	9,57	30%	26,48	19,78	9 mg	2,12
Ristidic, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	44,82	47,06	19,15	30%	51,67	38,27	9 mg	2,05
Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	33,59	35,27	14,36	30%	39,1	29,05	9 mg	2,08
Ristidic, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	67,18	70,54	28,73	30%	76,53	56,42	9 mg	2,02
Ristidic, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	45,9	48,2	19,15	30%	52,81	39,41	9 mg	2,11
Ristidic, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	89,75	94,24	38,3	30%	101,41	74,6	9 mg	2,00
Rivaldo, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	42,12	44,23	19,15	30%	48,84	35,44	9 mg	1,90
Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	31,59	33,17	14,36	30%	37	26,95	9 mg	1,93
Rivaldo, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	63,18	66,34	28,73	30%	72,34	52,23	9 mg	1,87
Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	42,12	44,23	19,15	30%	48,84	35,44	9 mg	1,90
Rivaldo, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	84,24	88,45	38,3	30%	95,62	68,81	9 mg	1,84
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	7,55	7,93	4,79	30%	9,49	6,14	9 mg	1,32
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	15,11	15,87	9,57	30%	18,7	12	9 mg	1,29
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	30,23	31,74	19,15	30%	36,35	22,95	9 mg	1,23
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	22,67	23,8	14,36	30%	27,63	17,58	9 mg	1,26
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	45,35	47,62	28,73	30%	53,62	33,51	9 mg	1,20
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	30,23	31,74	19,15	30%	36,35	22,95	9 mg	1,23
Rivastigmin NeuroPharma, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	60,47	63,49	38,3	30%	70,66	43,85	9 mg	1,17
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	11,56	12,14	4,79	30%	13,7	10,35	9 mg	2,22
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	17,28	18,14	9,57	30%	20,97	14,27	9 mg	1,53
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	32,4	34,02	19,15	30%	38,63	25,23	9 mg	1,35

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	23,76	24,95	14,36	30%	28,78	18,73	9 mg	1,34
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	46,44	48,76	28,73	30%	54,76	34,65	9 mg	1,24
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	30,24	31,75	19,15	30%	36,36	22,96	9 mg	1,23
Rivastigmin Orion, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	60,48	63,5	38,3	30%	70,67	43,86	9 mg	1,17
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	10,26	10,77	4,79	30%	12,33	8,98	9 mg	1,92
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	20,52	21,55	9,57	30%	24,38	17,68	9 mg	1,89
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	41,04	43,09	19,15	30%	47,7	34,3	9 mg	1,84
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	30,78	32,32	14,36	30%	36,15	26,1	9 mg	1,86
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	61,56	64,64	28,73	30%	70,64	50,53	9 mg	1,80
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	41,04	43,09	19,15	30%	47,7	34,3	9 mg	1,84
Rivastigmine Actavis, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	82,08	86,18	38,3	30%	93,35	66,54	9 mg	1,78
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	10,26	10,77	4,79	30%	12,33	8,98	9 mg	1,92
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	15,12	15,88	9,57	30%	18,71	12,01	9 mg	1,29
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 3 mg	56 szt.	30,24	31,75	19,15	30%	36,36	22,96	9 mg	1,23
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	22,68	23,81	14,36	30%	27,64	17,59	9 mg	1,26
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 4,5 mg	56 szt.	45,36	47,63	28,73	30%	53,63	33,52	9 mg	1,20
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	30,24	31,75	19,15	30%	36,36	22,96	9 mg	1,23
Rivastigmine Mylan, kaps. twarde, 6 mg	56 szt.	60,48	63,5	38,3	30%	70,67	43,86	9 mg	1,17
Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24h	30 szt.	64,8	68,04	14,9	30%	71,96	61,53	9,5 mg	4,24
Rivastigmine Teva, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h	30 szt.	133,38	140,05	30,78	30%	146,3	124,75	9,5 mg	4,16
Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 4,6 mg/24 h	30 szt.	64,56	67,79	14,9	30%	71,71	61,28	9,5 mg	4,22
Rywastygmina Apotex, system transdermalny, plaster, 9,5 mg/24h	30 szt.	129,6	136,08	30,78	30%	142,33	120,78	9,5 mg	4,03
Symelon, kaps. twarde, 1,5 mg	28 szt.	14,15	14,86	4,79	30%	16,42	13,07	9 mg	2,80
Symelon, kaps. twarde, 3 mg	28 szt.	20,52	21,55	9,57	30%	24,38	17,68	9 mg	1,89
Symelon, kaps. twarde, 4,5 mg	28 szt.	22,57	23,7	14,36	30%	27,53	17,48	9 mg	1,25
Symelon, kaps. twarde, 6 mg	28 szt.	30,13	31,64	19,15	30%	36,25	22,85	9 mg	1,22

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Donepezilum: 0,2 zł do 1,03 zł
- Rivastigminum: 1,17 zł do 6,61 zł.

3.13. Osteoporoza

3.13.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla osteoporozy. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć):

- złamania kręgow – 0,266;
- miednica – 0,247;
- kość udowa – 0,372.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla wszystkich urazów wynosi: 56.

Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1

Definicja

Osteoporoza, to choroba układu kostnego charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem złamań kości w wyniku osłabienia ich odporności mechanicznej, która uwarunkowana jest gęstością mineralną i jakością tkanki kostnej.

Wyróżnia się osteoporozę pierwotną, wynikającą z niedoboru estrogenów (osteoporoza pomenopauzalna) lub ubytku tkanki kostnej, związanego z wiekiem i nasilanego przez inne czynniki ryzyka (osteoporoza starcza) oraz wtórną, która jest następstwem różnych stanów patologicznych lub działania niektórych leków.

Głównymi objawami osteoporozy są złamania kości i występujące w ich następstwie bóle.

[Źródło: Szczekliak 2013, Wieczorowska-Tobis 2015, Talarska 2015]

Epidemiologia

Osteoporoza pierwotna dotyczy ok. 10% populacji. Choroba rozwija się u ok. 25% kobiet po menopauzie, rzadziej u mężczyzn w podeszłym wieku.

Osoby starsze, głównie po 75. roku życia stanowią ok. 20% przypadków osteoporozy pierwotnej. Dwa razy częściej chorują kobiety niż mężczyźni.

Najpoważniejszym następstwem osteoporozy są złamania szyjki kości udowej. Dane z 2005 r. wykazały, że w populacji powyżej 50. roku życia częstość zdiagnozowanych złamań kości udowej wynosiła 165/100 000 kobiet oraz 89/100 000 mężczyzn. W przedziale 50 – 65 lat częstość złamań kości udowej była wyższa u mężczyzn niż u kobiet.

[Źródło: Szczekliak 2012, Wawrzyniak 2015, Horst-Sikorska 2008, Czerwiński 2009]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Następstwem osteoporozy jest zwiększone ryzyko złamań kości beleczkowych i korowych. Do najczęstszych i najpoważniejszych w skutkach należą złamania części proksymalnej kości udowej oraz kręgow kręgosłupa. Chorobowość i śmiertelność w wyniku tych złamań jest bardzo duża. W przypadku złamań kręgow kręgosłupa, pięcioletni okres przeżycia skorygowany o wiek to 72% dla mężczyzn i 84% dla kobiet. Złamania w obrębie stawu biodrowego skutkują u 60% pacjentów brakiem samodzielności w codziennych czynnościach, a 40% nie może poruszać się o własnych siłach. 8% mężczyzn powyżej 50. roku życia i 4% kobiet z tej grupy wiekowej umiera podczas hospitalizacji spowodowanej tymi złamaniami. Po roku od zdarzenia śmiertelność wzrasta do 36% u mężczyzn i 21% u kobiet. Złamania o łagodniejszych skutkach, np. żeber, prowadzą do obniżenia aktywności fizycznej, zmian w postawie ciała, przewlekłego bólu, których wynikiem może być wykluczenie społeczne, depresja, zaburzenia samooceny.

[Źródło: Rosenthal, 2009]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia osteoporozy jest redukcja liczby osteoporotycznych złamań kości. Dobór odpowiedniej farmakoterapii zależy od rodzaju choroby – leczenie pacjentów z osteoporozą wtórną przebiega inaczej niż pacjentów z osteoporozą pierwotną. Pożądanym efektem stosowanych terapii jest zarówno zmniejszenie

resorpcji tkanki kostnej, jak i wzrost jej masy. Ponadto istotnym aspektem jest zwalczanie bólu towarzyszącego złamaniom.

[Źródło: *Wieczorowska-Tobis, Talarska 2015*]

3.13.2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie aktualnych polskich wytycznych przeprowadzono w dniu 07.06.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
SOGC 2014 (Kanada)	Leki stosowane w osteoporozie:			
	<ul style="list-style-type: none"> Bifosfoniany – alendronian i risedronian (obok zolendronianu) zalecane jako I linia leczenia z wyboru w osteoporozie postmenopauzalnej. Do rozważenia w zakresie terapii prowadzącej do zmniejszenia ryzyka złamań (I-A) Denosumab – skuteczny lek o działaniu antyresorpcyjnym zalecany w redukcji ryzyka złamań, do rozważenia jako leczenie I linii w osteoporozie postmenopauzalnej u kobiet z wysokim ryzykiem złamań (I-A) 			
	Poziom wiarygodności danych			
	Ocena jakości dowodów		Klasyfikacja rekomendacji	
	I	dowody uzyskane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego	A	Dobre dowody do rekomendowania klinicznych działań prewencyjnych
	II – 1	dowody uzyskane z prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych bez randomizacji	B	Zadowalające dowody do rekomendowania klinicznych działań prewencyjnych
	II-2	dowody uzyskane z prawidłowo zaprojektowanych badań kohortowych (prospektywnych lub retrospektywnych) lub kliniczno-kontrolnych, pochodzących z więcej niż jednego ośrodka badawczego	C	Istniejące dowody są sprzeczne i uniemożliwiają jednoznaczne rekomendowanie lub nierekomendowanie danego klinicznego działania prewencyjnego
II-3	dowody uzyskane z badań porównawczych, w tej kategorii mogą również znaleźć się wyjątkowe wyniki eksperymentów klinicznych	D	Zadowalające dowody do nierekomendowania klinicznych działań prewencyjnych	
		E	Dobre dowody do nierekomendowania klinicznych działań prewencyjnych	
III	dowody uzyskane z eksperymentów klinicznych, badań opisowych, opinii uznanych autorytetów i grup ekspertów	L	Niewystarczające dowody (jakościowe lub ilościowe) by wydać zalecenia kliniczne, są jednak pomocne w pełnym procesie podejmowania decyzji rekomendacyjnych	
NOGG 2014 (Wielka Brytania)	Leki stosowane w osteoporozie:			
	<ul style="list-style-type: none"> Bifosfoniany – w większości przypadków wskazane jako I linia leczenia skuteczna w prewencji złamań Denosumab – zalecany jako odpowiednia opcja terapeutyczna w przypadkach nietolerancji innego leczenia 			
ICSI 2013 (USA)	Leki stosowane w osteoporozie:			
	<ul style="list-style-type: none"> Alendronian – zalecany w prewencji i leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, zwiększaniu masy kostnej u mężczyzn z osteoporozą oraz w leczeniu osteoporozy wywołanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów Risedronian - zalecany w prewencji i leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, zwiększaniu masy kostnej u mężczyzn z osteoporozą oraz w prewencji i leczeniu osteoporozy wywołanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów Denosumab - zalecany w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej z wysokim ryzykiem złamań 			
NICE 2010, 2008 (Anglia i Szkocja)	Leki stosowane w osteoporozie:			
	<ul style="list-style-type: none"> Denosumab – rekomendowany jako opcja terapeutyczna w profilaktyce (pierwszorzędowej lub drugorzędowej) u kobiet z osteoporozą po menopauzie z jednoczesnym podwyższonym ryzykiem złamań Alendronian – zalecany jako opcja terapeutyczna w profilaktyce pierwszorzędowej złamań u kobiet po menopauzie ze stwierdzoną osteoporozą Risedronian – rekomendowany jako terapia alternatywna w profilaktyce pierwszorzędowej złamań u kobiet po menopauzie (m.in. w przypadkach: przeciwwskazań/nietolerancji alendronianu) 			

Podsumowanie rekomendacji

Według wytycznych, u pacjentów z osteoporozą farmakoterapię zaleca się celem uniknięcia pierwszego złamania, natomiast u chorych z przebyłym złamaniem w celu uniknięcia złamań kolejnych.

W wytycznych wskazano, że skuteczne leczenie/prewencja są możliwe za pomocą bifosfonianów (w tym **alendronian i risedronian**) jako pierwszej linii leczenia (siła rekomendacji I A). **Denosumab** jest wymieniany głównie jako odpowiednia opcja terapeutyczna w przypadkach nietolerancji innego leczenia oraz w osteoporozie z wysokim ryzykiem złamań (siła rekomendacji I A).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Kwas alendronowy** – brak rekomendacji.
- **Denosumab** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2014 r. dla produktu leczniczego Prolia (denosumabum) we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania z T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA. Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2016 r. dla produktu leczniczego Prolia (denosumabum) we wskazaniu: osteoporoza po 55. roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn: po niepowodzeniu leczenia doustnymi bifosfonianami lub z nietolerancją leczenia doustnymi bifosfonianami lub z przeciwwskazaniami do doustnych bifosfonianów.
- **Risedronian** – brak rekomendacji.

Źródła:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/044/REK/RP_122_2014_Prolia.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2016/072/REK/RP_28_2016_Prolia_KW.pdf

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Risedronian** - Istnieje ograniczona liczba danych potwierdzających skuteczność stosowania bisfosfonianów, w tym rizedronianu u osób w bardzo podeszłym wieku (> 80 lat). Dane sugerują, że u kobiet w bardzo podeszłym wieku (≥ 80 lat) można stwierdzić bardziej ograniczony zakres działania profilaktycznego.

3.13.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 27. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Acidum alendronicum									
Alendran 70, tabl., 70 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	8,64	9,07	9,55	30%	11,66	4,98	10 mg	0,18
Alendrogen, tabl., 70 mg	4 szt.	6,63	6,96	9,55	30%	9,55	2,87	10 mg	0,10
Alendronat Aurobindo, tabl., 70 mg	4 tabl.	6,35	6,67	9,26	30%	9,26	2,78	10 mg	0,10
Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg	4 szt.	6,37	6,69	9,28	30%	9,28	2,78	10 mg	0,10
Alendronate Arrow, tabl., 70 mg	4 szt.	7,56	7,94	9,55	30%	10,53	3,85	10 mg	0,14
Alendronatum 123ratio, tabl., 70 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	6,48	6,8	9,39	30%	9,39	2,82	10 mg	0,10
Alendronic Acid Genoptim, tabl., 70 mg	4 tabl.	7,55	7,93	9,55	30%	10,52	3,84	10 mg	0,14
Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	8,47	8,89	9,55	30%	11,48	4,8	10 mg	0,17
Ostenil 70, tabl., 70 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	8,64	9,07	9,55	30%	11,66	4,98	10 mg	0,18
Ostenil 70, tabl., 70 mg	6 szt. (1 blist.po 6 szt.)	12,96	13,61	14,33	30%	17,2	7,17	10 mg	0,17
Ostolek, tabl. powl., 70 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	8,38	8,8	9,55	30%	11,39	4,71	10 mg	0,17
Sedron 70 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 70 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	7,34	7,71	9,55	30%	10,3	3,62	10 mg	0,13
Sedron 70 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 70 mg	12 szt. (3 blist.po 4 szt.)	19,87	20,86	26,48	30%	26,48	7,94	10 mg	0,09
Denosumabum									
Prolia, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml	1 amp.-strz.a 1 ml	773,96	812,66	845,48	30%	845,48	253,64	0,33 mg	1,40
Risedronatum natricum									
Risendros 35, tabl. powl., 35 mg	4 szt. (1 blist.po 4 szt.)	14,68	15,41	9,55	30%	18	11,32	5 mg	0,40
Risendros 35, tabl. powl., 35 mg	12 szt. (3 blist.po 4 szt.)	43,2	45,36	28,65	30%	50,99	30,94	5 mg	0,37

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Acidum alendronicum: 0,09 zł do 0,18 zł
- Denosumabum: 1,40 zł
- Risedronatum natricum: 0,37 zł do 0,40 zł.

3.14. Choroba zwyrodnieniowa stawów

3.14.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla choroby zwyrodnieniowej stawów. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych.

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- reumatoidalne zapalenie stawów: 0,199 (0,185 – 0,221);
- zapalenie biodra: 0,126 (0,185 – 0,221);
- zapalenie kolana: 0,129 (0,118 – 0,147).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60 roku życia dla reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi: 8, zapalenia kości i stawów wynosi: 43.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) ma podłoże biologiczne i mechaniczne. Dochodzi do destabilizacji procesów degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości, co ostatecznie prowadzi do objęcia zmianami wszystkich tkanek stawu. Charakterystyczne dla choroby są bóle stawowe, ograniczenia ruchomości w stawie, trzeszczenia oraz wtórne zmiany zapalne.

[Źródło: Szczeklik 2014].

Epidemiologia

ChZS ujawnia się w wieku 40-60 lat i występuje z podobną częstością u obu płci. U osób w podeszłym wieku obserwuje się znacznie większą chorobowość u kobiet. ChZS jest najczęstszą przyczyną dolegliwości ze strony układu ruchu, a zmiany histopatologiczne w chrząstkach stawowych, charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, stwierdza się u wszystkich osób wieku >55 lat. Diagnozuje się ją u ponad 50% osób po 40. roku życia, z kolei u 10-20% powoduje istotne ograniczenie sprawności.

[Źródło: Szczeklik 2014].

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rozwój choroby jest niezależny od zastosowanej metody leczenia. ChZS nie wpływa bezpośrednio na długość życia, jednak prowadzi do znacznego ograniczenia sprawności i jakości życia.

[Źródło: Szczeklik 2014].

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Terapia ChZS opiera się na różnych metodach leczenia: nefarmakologicznych, farmakologicznych, i operacyjnych. Te pierwsze obejmują leczenie zachowawcze i edukację pacjenta oraz stosowanie odpowiedniej diety, fizjoterapię, czy też zaopatrzenie ortopedyczne. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, glikokortykosteroidy, wolno działające leki objawowe stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów oraz inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Leczenie operacyjne polega na płukaniu stawów, endoprotezoplastyce, patellektomii, osteotomii lub artrodezii.

Zasadniczym celem leczenia jest wyeliminowanie bólu i utrzymanie możliwie najlepszej sprawności fizycznej.

[Źródło: Szczeklik 2014].

3.14.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10 i 13.06.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania: diklofenaku, diklofenaku+lidokainy, ketoprofenu, meloksikamu, nabumetonu, naproksenu w chorobach zwyrodnieniowych stawów.

W celu odnalezienia zaleceń klinicznych przeszukano następujące strony internetowe:

- polskich towarzystw zajmujących się problematyką chorób zwyrodnieniowych stawów lub farmakologią w ogóle (Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Polskie Towarzystwo Ortopedyczne i Traumatologiczne, Polskie Towarzystwo Badania Bólu, Polskie Towarzystwo Farmakologiczne, Polskie Towarzystwo Gerontologiczne, Polskie Towarzystwo Walki z Kalectwem, Towarzystwo Internistów Polskich, Polskie Towarzystwo Lekarskie),
- portal Medycyna Praktyczna (www.mp.pl),
- zasoby Agencji w odniesieniu do tematów, które były opracowywane w latach od 2011 do czerwca 2016 roku i dotyczyły chorób zwyrodnieniowych stawów,
- ogólnoeuropejskich (European League Against Rheumatism), amerykańskich (American College of Rheumatology, American Chronic Pain Association, American Pain Society) i międzynarodowych (Osteoarthritis Research Society International) organizacji zajmujących się zwyrodnieniowymi chorobami reumatycznymi i leczeniem przeciwbólowym,
- portal National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov).

Treść odnalezionych rekomendacji klinicznych przedstawia tabela poniżej. Warto zauważyć, że wytyczne polskie są stanowiskami ekspertów albo omówieniem wytycznych międzynarodowych/ innych krajów (takich jak EULAR czy ACR) w leczeniu poszczególnych jednostek chorobowych.

Tabela 28. Wytyczne praktyki klinicznej dot. Choroby Zwyrodnieniowej Stawów

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS)	
<p>EULAR 2007 EULAR 2004 EULAR 2003 (Europa)</p>	<p>ChZS ręki</p> <p>Doustne NLPZ powinny być stosowane w najniższej, skutecznej dawce i przez najkrótszy czas u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na paracetamol. Okresowo ponownej ocenie powinny zostać poddane wymagania pacjenta i odpowiedź na leczenie. U pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób żołądkowo-jelitowych powinno się stosować nioselektywne NLPZ ze środkiem gastroprotektynym lub selektywny inhibitor Cox-2. U chorych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym koksby są przeciwwskazane, a nioselektywne NLPZ powinny być stosowane z ostrożnością (siła rekomendacji wg VAS 81 (95% CI: 74; 88), A-B: 100%², poziom dowodów: 1a – metaanaliza RCT).</p> <p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u>: nie uwzględniono danych dla ocenianych substancji czynnych.</p> <p>ChZS biodrowego</p> <p>NLPZ w najniższych, skutecznych dawkach, powinny być dodane lub zastąpione u pacjentów, którzy odpowiadają niewłaściwie na paracetamol. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem chorób układu pokarmowego powinny być zastosowane nioselektywne NLPZ ze środkiem gastroprotektynym (siła rekomendacji A)³.</p> <p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo</u>: 1 systematyczny przegląd przeprowadzono dla nieaspirynowych NLPZ w leczeniu ChZS biodrowego, w którym oceniono 14 badań kontrolowanych placebo. Wiek efektu (ES) dla uśmierzania bólu wyniosło 0,69 (95% CI: 0,12; 1,26), a NNT=4 (95% CI: 3; 6), podtrzymując zastosowanie NLPZ w ChZS biodra. Jednak zdarzenia niepożądane NLPZ związane z układem żołądkowo-jelitowym obniżają ich korzyść. 6 systematycznych przeglądów przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa NLPZ, wykorzystując RCT, badania kohortowe i kliniczno-kontrolne. Wyniki wskazują, że NLPZ powodują wzrost ryzyka krwawień z układu pokarmowego, co zależy od dawki (dla przykładu OR=2,2 [95% CI: 0,8; 5,8], 3,2 [1,9; 5,5] i 12,2 [5,6; 26,7] dla d klofenaku odpowiednio <75mg, 75-150 mg i >150 mg na dzień).</p> <p>Szereg strategii stosuje się do ograniczenia ryzyka zdarzeń niepożądanych układu pokarmowego. 2 systematyczne przeglądy demonstrują istotną redukcję tej toksyczności przy zastosowaniu koksobów, a 5 przeglądów systematycznych dostarcza dowodów popierających jednoczesne podawanie nioselektywnych NLPZ ze środkiem gastroprotektynym (mizoprostol), podwójną dawką blokerów H2 i inhibitoru pompy protonowej.</p>

² Siłę rekomendacji oceniono przy użyciu wizualnej skali analogowej EULAR (0 mm=całkowicie niezalecany, 100 mm=całkowicie zalecany; wyliczono średnią i 95% CI) i skali porządkowej (A-E: A – całkowicie zalecany, B – silnie zalecany, C-umiarkowanie zalecany, D – słabo zalecany i E – nie zalecany; wyliczono % silnych do całkowitych zaleceń) przez każdego eksperta na podstawie wyników badań i ich wiedzy klinicznej.

³ Siłę rekomendacji oceniono w kategoriach A-D w oparciu o poziom dowodów naukowych (A – poziom dowodów 1 [1a - metaanaliza RCT, 1b - RCT], B – poziom dowodów 2 [2a kontrolowane badanie bez randomizacji] lub ekstrapolacja z kategorii dowodów poziomu 1, C – poziom dowodów 3 [nieeksperymentalne badania opisowe, takie jak porównawcze, korelacji i kliniczno-kontrolne] lub ekstrapolacja z kategorii dowodów 1 lub 2, D – poziom dowodów IV [raporty lub opinie komitetu ekspertów lub kliniczna wiedza szanowanych autorytetów, lub też oba] lub ekstrapolacja z kategorii dowodów 2 lub 3) przez 2 członków komisji, a następnie zatwierdzono przez komitet. W przypadku braku dowodów naukowych stosowano wizualną skalę analogową.

	<p>Podsumowując NLPZ są skuteczne w uśmierzaniu bólu w ChZS biodra (kategoria 1a – metaanaliza RCT). Jednak ich działania niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym równoważą ich korzyści (kategoria 1a). Chociaż koksylby lub dodawanie środków protekcyjnych (mizoprostol, podwójne dawki blokerów H2 i inhibitory pompy protonowej) do konwencjonalnych NLPZ mogą istotnie zredukować krwawienia z układu pokarmowego (kategoria 1a), te strategie są bardzo drogie i kosztowo-efektywne u pacjentów z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu żołądkowo-jelitowego.</p> <p>ChZS kolana</p> <p>NLPZ powinny być rozważone u pacjentów nieodpowiadających na paracetamol. U osób z podwyższonym ryzykiem toksyczności układu pokarmowego powinno się zastosować niselektywne NLPZ i skuteczny środek gastroprotekcyny lub inhibitor COX-2 (siła rekomendacji A)⁴.</p> <p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo:</u> Istnieją badania wskazujące, że NLPZ są skuteczniejsze niż paracetamol u niektórych pacjentów, ale stanowisko, że powinny być one stosowane po niepowodzeniu paracetamolu nie ma odzwierciedlenia w dowodach naukowych. W kryteriach włączenia badań dla paracetamolu nie wymieniono niepowodzenia w uśmierzaniu bólu. Wraz ze wzrostem zapalenia niskiego stopnia - składowej ChZS NLPZ wydają się logicznymi lekami u pacjentów nieodpowiadających na paracetamol, szczególnie w obecności klinicznie jawnego zapalenia błony maziowej. Jednak nie ma bezpośrednich dowodów podtrzymujących to stanowisko. Liczne badania wykazały, że doustne NLPZ są skuteczniejsze niż placebo, podtrzymując skuteczność NLPZ w leczeniu ChZS kolana. W przeglądzie Cochrane oceniający względną skuteczność różnych NLPZ stosowanych w ChZS kolana podsumowano, że pomimo dużej liczby publikacji w tym obszarze, wiele badań zostało słabo zaprojektowanych i brak jest dowodów na rozróżnienie między skutecznością równoważnych dawek konwencjonalnych NLPZ.</p> <p>Ki ka badań bezpośrednio porównywała paracetamol z NLPZ. Wykazano w nich, że generalnie, ale nie wyłącznie, NLPZ są skuteczniejsze, jednak powodują wzrost działań niepożądanych układu pokarmowego. W 2 RCT paracetamol porównywano z naproksenem u 178 pacjentów. Naproksen prowadził do większej redukcji bólu niż paracetamol. Wypadanie pacjentów z badania było wysokie (65%) z powodu braku skuteczności w ramieniu paracetamolu i zdarzeń niepożądanych w ramieniu naproksenu.</p> <p>Spekulowano, że selektywne inhibitory COX-2 są korzystniejsze niż konwencjonalne NLPZ, szczególnie u pacjentów z wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych układu pokarmowego. Duże badania porównujące inhibitory COX-2 vs placebo vs konwencjonalne NLPZ wykazały wyższość nad placebo i podobną skuteczność konwencjonalnych NLPZ w uśmierzaniu bólu, ale z redukcją - do 50% - w perforacji, wrzodach i krwawieniu. RCT porównujące celokoksylb z diklofenakiem i placebo u 600 pacjentów przez 6 tygodni wykazano, że oba leki są skuteczniejsze niż placebo w łagodzeniu bólu, ale nie wykazano różnic pomiędzy grupami aktywnie leczonymi. Obserwowano więcej zdarzeń niepożądanych układu pokarmowego w grupie diklofenaku niż celokoksylbu i ten drugi był lepiej tolerowany. Dalsze badanie porównujące różne dawki celokoksylbu z naproksenem i placebo przeprowadzone na 1003 pacjentów wykazało równą skuteczność pomiędzy grupami aktywnie leczonymi w porównaniu z placebo i wzrost wskaźnika wypadania pacjentów z grupy placebo z powodu braku skuteczności; jednak w badaniu tym częstość mniejszych zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego była podobna w grupie konwencjonalnych NLPZ i koksylbu, ale 1 przypadek ostrego krwawienia z układu pokarmowego wystąpił w grupie naproksenu. Aktualne raporty wykazały, że zdarzenia niepożądane ze strony serca czy nerek występują po równo u pacjentów leczonych niselektywnymi NLPZ i koksylbami.</p> <p>Istnieją dowody podtrzymujące stosowanie NLPZ w leczeniu ChZS kolana (poziom dowodów 1a – metaanaliza RCT). U osób z podwyższonym ryzykiem komplikacji ze strony układu pokarmowego dowody podtrzymują stosowanie zarówno selektywnych inhibitorów COX-2 lub dodawanie środka protekcyjnego do konwencjonalnych NLPZ.</p>
<p>OARSI 2008 (Międzynarodowe)</p>	<p>ChZS biodra i kolana</p> <p>U pacjentów z objawową ChZS biodra lub kolana NLPZ powinny być zastosowane w najniższej, skutecznej dawce, ale powinno się unikać ich długotrwałego stosowania, jeżeli to możliwe. U chorych z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego zarówno selektywne inhibitory COX-2, jak i niselektywne NPZ z jednoczesnym przepisaniem recepty na inhibitor pompy protonowej lub mizoprostol w celu gastroprotekcji mogą być rozważone, ale NLPZ, w tym zarówno niselektywne i selektywne COX-2, powinny być stosowane z ostrożnością u osób z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (siła rekomendacji: 93% (95% CI: 88-99))⁵.</p> <p><u>Skuteczność i bezpieczeństwo:</u></p> <p>Istnieją dowody naukowe, że NLPZ mogą być skuteczne w redukcji bólu u pacjentów z ChZS kolana i biodra (poziom dowodów naukowych: 1a). Dowody, że NLPZ są skuteczniejsze niż paracetamol w redukcji bólu u pacjentów z ChZS niższej kończyny są dostępne i pochodzą z innej metaanalizy RCT z 2004 r. Wie kość</p>

⁴ Kategorię dowodów naukowych zaadaptowano z klasyfikacji *United States Agency for Health Care Policy and Research*. Siłę rekomendacji oceniono według stopnia A-D (patrz przypis powyżej) przez członków podkomisji grupy roboczej ds. edycji, po wcześniejszej szczegółowej ocenie dostępnych dowodów naukowych. Siłę rekomendacji oparto nie tylko na poziomie dostępnych dowodów naukowych, ale także biorąc pod uwagę: wie kość efektu interwencji, profil bezpieczeństwa, dostępność dowodów naukowych dla określonych grup pacjentów, dostępność leku i kwestie ekonomiczne.

⁵ Rekomendację oparto o przegląd systematyczny i instrument AGREE. Jakość dowodów oceniono używając metody *Oxman and Guyatt* dla przeglądów systematycznych i Jadad dla RCT. Siłę rekomendacji oceniono przy pomocy wizualnej skali analogowej i metody Delphi.

	<p>efektu dla uśmierzenia bólu w krótkoterminowych badaniach był jednak mniejszy niż 0,4, który stanowi minimum klinicznej istotności. Istnieje wiele krótkoterminowych dowodów naukowych, że NLPZ związane są z większą liczbą działań niepożądanych niż paracetamol. Co ważniejsze NLPZ mogą powodować ciężkie komplikacje układu pokarmowego, takie jak: wrzody żołądka, perforacje i krwawienia (PUBS), co wzrasta z wiekiem, jednoczesnym przyjmowaniem innych leków i prawdopodobnie trwaniem terapii. Zalecenia, że pacjenci z podwyższonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego powinni rozważyć selektywne COX-2 lub niselektywne NLPZ z jednoczesnym inhibitorem pompy protonowej lub mizoprostolem w celu gastroprotekcji, jest podtrzymywane przez dowody naukowe z przeglądu systematycznego, 112 RCT, do których włączono prawie 75 000 pacjentów (poziom dowód: 1a). W przeglądzie systematycznym i metaanalizie z 2006 r. częstość ciężkich zdarzeń naczyniowych wyniosła 1% na rok w grupie leczonej selektywnym COX-2 vs 0,9% w grupie tradycyjnych NLPZ (RR=1,16 [95% CI: 0,97; 1,38]). Istnieją jednak pewne heterogeniczności w ryzyku tradycyjnych NLPZ z umiarkowanym wzrostem zdarzeń sercowo-naczyniowych dla ibuprofenu (RR=1,51 [95% CI: 0,96; 2,37]) i diklofenaku (RR=1,63 p95% CI: 1,12; 2,37)), ale nie naproksenu (RR=0,92 [95% CI: 0,67; 1,26]).</p>																								
<p>ACR 2012 (USA)</p>	<p>ChZS ręki Warunkowo zaleca się stosowanie jednego lub więcej z następujących preparatów: miejscowa kapsaicyna, miejscowych NLPZ (w tym salicylan trolaminy), doustne NLPZ (w tym selektywne inhibitory COX-2) i tramadol. U osób ≥ 75 lat warunkowo preferowane są miejscowe NLPZ w porównaniu z doustnymi NLPZ.</p> <p>ChZS kolana Warunkowo zaleca się stosowanie jednego z następujących preparatów: paracetamol, doustne NLPZ, miejscowe NLPZ, tramadol, dostawowe iniekcje kortykosteroidów. Doustne/miejscowe NLPZ lub dostawowe iniekcje kortykosteroidów powinny być stosowane jeżeli stosowanie paracetamolu w maksymalnej dawce nie jest skuteczne. U osób ≥ 75 lat warunkowo preferowane są miejscowe NLPZ w porównaniu z doustnymi NLPZ.</p> <p>ChZS biodra Warunkowo zaleca się stosowanie jednego z następujących preparatów: paracetamol, doustne NLPZ, tramadol, dostawowe iniekcje kortykosteroidów.</p> <p>Zalecenia wg GRADE i ich implikacje*</p> <table border="1" data-bbox="408 981 1461 1485"> <thead> <tr> <th>Zalecenia</th> <th>Implikacje dla pacjentów</th> <th>Implikacje dla klinicystów</th> <th>Implikacje dla decydentów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Silne za</td> <td>Większość pacjentów powinna otrzymać zalecaną interwencję.</td> <td>Powinno być zaakceptowane przez większość pacjentów, którym będzie zaoferowane.</td> <td>Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej.</td> </tr> <tr> <td>Warunkowe za</td> <td>Większość pacjentów wybrałaby interwencję, a mniejszość pacjentów nie.</td> <td>Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.</td> <td>Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.</td> </tr> <tr> <td>Warunkowe przeciw</td> <td>Większość pacjentów nie wybrałaby interwencji, a mniejszość pacjentów tak.</td> <td>Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.</td> <td>Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.</td> </tr> <tr> <td>Silne przeciw</td> <td>Większość pacjentów nie powinna otrzymać zalecanej interwencji.</td> <td>Nie powinno być oferowane pacjentom.</td> <td>Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej.</td> </tr> <tr> <td>Brak rekomendacji</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Koszty nie były brane pod uwagę, mimo że GRADE dopuszcza ich uwzględnienie.</p>	Zalecenia	Implikacje dla pacjentów	Implikacje dla klinicystów	Implikacje dla decydentów	Silne za	Większość pacjentów powinna otrzymać zalecaną interwencję.	Powinno być zaakceptowane przez większość pacjentów, którym będzie zaoferowane.	Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej.	Warunkowe za	Większość pacjentów wybrałaby interwencję, a mniejszość pacjentów nie.	Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.	Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.	Warunkowe przeciw	Większość pacjentów nie wybrałaby interwencji, a mniejszość pacjentów tak.	Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.	Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.	Silne przeciw	Większość pacjentów nie powinna otrzymać zalecanej interwencji.	Nie powinno być oferowane pacjentom.	Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej.	Brak rekomendacji	-	-	-
Zalecenia	Implikacje dla pacjentów	Implikacje dla klinicystów	Implikacje dla decydentów																						
Silne za	Większość pacjentów powinna otrzymać zalecaną interwencję.	Powinno być zaakceptowane przez większość pacjentów, którym będzie zaoferowane.	Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej.																						
Warunkowe za	Większość pacjentów wybrałaby interwencję, a mniejszość pacjentów nie.	Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.	Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.																						
Warunkowe przeciw	Większość pacjentów nie wybrałaby interwencji, a mniejszość pacjentów tak.	Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.	Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.																						
Silne przeciw	Większość pacjentów nie powinna otrzymać zalecanej interwencji.	Nie powinno być oferowane pacjentom.	Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej.																						
Brak rekomendacji	-	-	-																						
<p>VA/DoD 2014 (USA)</p>	<p>ChZS kolana i biodra U pacjentów bez przeciwwskazań do terapii farmakologicznej, klinicyści powinni rozważyć paracetamol lub doustne NLPZ jako leczenie pierwszej linii. (B) U pacjentów potrzebujących leczenia doustnymi NLPZ i u których występuje ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych górnego odcinka przewodu pokarmowego, klinicyści powinni rozważyć dodanie inhibitora pompy protonowej lub mizoprostolu. (A) Klinicyści powinni rozważyć bilans korzyści i potencjalnej szkody w przepisywaniu doustnych NLPZ u pacjentów z ryzykiem lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub chorobą lub uszkodzeniem nerek. (B) U pacjentów z uporczywym umiarkowanym lub umiarkowanie-silnym bólem stawów, klinicyści mogą zaoferować duloksetynę lub tramadol jako alternatywę lub dodatek do doustnych NLPZ. (B) Bezpieczeństwo: Doustne leki z grupy NLPZ są powszechnie przepisywane w przypadku ChZS biodra lub kolana i są na ogół dobrze tolerowane. Ich długotrwałe stosowanie jest ograniczone przez działania niepożądane, takich jak zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe, perforacja, owrzodzenie i krwawienie z przewodu pokarmowego oraz niewydolność nerek. Ryzyko wystąpienia tych powikłań wzrasta wraz z wiekiem, interakcją między lekami i między lekiem a chorobą, i prawdopodobnie czasem stosowania. Te czynniki ryzyka są szczególnie ważne ze względu na zazwyczaj starszą populację dotkniętą przez ChZS, którzy często mają choroby współistniejące i przyjmują wiele leków. Alternatywne terapie mające na celu zmniejszenie tego ryzyka są ograniczone.</p>																								

Stopnie rekomendacji		
Stopień	Definicja	Sugestia dla praktyki
A	USPSTF rekomenduje interwencję. Występuje wysokie prawdopodobieństwo, że zysk netto jest znaczny.	Oferować lub realizować interwencję.
B	USPSTF rekomenduje interwencję. Występuje wysokie prawdopodobieństwo, że zysk netto jest umiarkowany lub umiarkowana pewność, że zysk netto jest umiarkowany do znacznego.	Oferować lub realizować interwencję.
C	USPSTF zaleca selektywne oferowanie lub świadczenie tej interwencji do indywidualnych pacjentów, oparte na profesjonalnym osądzie i preferencjach pacjenta. Istnieje przynajmniej umiarkowana pewność, że zysk netto jest niewielki.	Oferować lub realizować interwencję dla wybranych pacjentów zależnie od indywidualnych uwarunkowań.
D	USPSTF odradza interwencję. Istnieje umiarkowana lub wysoka pewność, że interwencja nie ma korzyści netto albo że szkody przewyższają korzyści.	Zniechęcać do korzystania z interwencji
I Statement	USPSTF stwierdza, że obecne dowody są niewystarczające, do oceny bilansu korzyści i szkód interwencji. Brakuje dowodów, są złej jakości lub sprzeczne i nie da się określić bilansu korzyści i szkód.	Jeśli interwencja jest oferowana, pacjenci powinni rozumieć niepewność co do bilansu korzyści i szkód.

NNT – liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (*numer needed to treat*), RCT – randomizowane badanie kliniczne, RR – ryzyko względne, OR – iloraz szans.

Podsumowanie rekomendacji

Odnalezione wytyczne na ogół nie odnoszą się bezpośrednio do osób powyżej 75 roku życia ani do stosowania konkretnych substancji czynnych, a jedynie do grupy NLPZ. Jedynie ACR 2012 w osób ≥ 75 lat wskazuje warunkowo preferowane miejscowe NLPZ w porównaniu z doustnymi NLPZ.

Według wytycznych europejskich i międzynarodowych doustne NLPZ są zalecane do stosowania w najniższej, skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy czas u pacjentów z ChZS ręki, biodra lub kolana, którzy nie odpowiedzieli na paracetamol. Wytyczne amerykańskie zalecają warunkowe stosowanie doustnych NLPZ u pacjentów z ChZS ręki, kolana (przy braku odpowiedzi na maksymalne dawki paracetamolu) czy biodra lub też zalecają je do rozważenia w I linii leczenia, jeżeli nie ma przeciwwskazań do ich zastosowania, u chorych z ChZS kolana czy biodra.

Niektóre wytyczne wskazywały na potrzebę oceny ryzyka zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, sercowo-naczyniowego czy nerek przed przepisaniem NLPZ. Niektóre z nich informowały, że u pacjentów z podwyższonym ryzykiem chorób żołądkowo-jelitowych powinno się stosować nieselektywne NLPZ ze środkiem gastroprotekcijnym lub selektywne inhibitory CoX-2, a u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym nieselektywne NLPZ powinny być stosowane z ostrożnością.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Diklofenak** – brak rekomendacji.
- **Diklofenak + Lidokaina** – brak rekomendacji.
- **Ketoprofen** – brak rekomendacji.
- **Meloksykam** – brak rekomendacji.
- **Nabumeton** – brak rekomendacji.
- **Naproksen** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Diklofenak** - Zachowanie środków ostrożności u osób w podeszłym wieku wynika ze wskazań medycznych. Należy u nich stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego. Zwykle działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego są bardziej nasilone u pacjentów w podeszłym wieku. Należy rozważyć zastosowanie leczenia skojarzonego z lekami działającymi ochronnie (np. inhibitorami pompy protonowej lub mizoprostolem). Podczas stosowania diklofenaku zaleca się u tych pacjentów monitorowanie czynności nerek.

- **Diklofenak + Lidokaina** – Połączenie należy ostrożnie stosować u pacjentów w podeszłym wieku. Istnieją doniesienia o występowaniu krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń lub perforacji które mogą zakończyć się śmiercią. Pozostałe uwagi, jak wyżej.
- **Ketoprofen** - Pacjenci z niewydolnością nerek i osoby w podeszłym wieku: zaleca się zmniejszenie dawki początkowej. Zmianę dawkowania, jeśli jest konieczna, należy uzależnić od wpływu produktu leczniczego na nerki. U osób w podeszłym wieku wchłanianie ketoprofenu nie zmienia się; ulega wydłużeniu okres półtrwania produktu leczniczego (3 godziny) oraz zmniejsza się klirens nerkowy i osoczowy. Pozostałe uwagi, jak dla substancji Diclofenacum.
- **Meloksykam** - Zalecana dawka dobową w długotrwałym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg. Pozostałe uwagi, jak dla substancji Diclofenacum.
- **Nabumeton** - Zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki 500 mg na dobę, która, w większości przypadków zapewnia odpowiednie łagodzenie objawów. Należy unikać stosowania dawek większych, niż 1 g na dobę. U pacjentów w podeszłym wieku zwiększa się prawdopodobieństwo występowania działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem NLPZ, zwłaszcza w zakresie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem.
- **Naproksen** - Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dawki zalecanej. Wskazane jest przyjmowanie produktu w najmniejszej skutecznej dawce i przez możliwie najkrótszy okres, ponieważ pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych. Pacjentów z tej grupy należy okresowo monitorować w kierunku wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego.

3.14.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 29. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDS [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Diclofenacum									
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml*	5 amp.po 3 ml	5,78	6,07	5,25	50%	7,6	4,98	0,1 g	1,33
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml*	10 amp.po 3 ml	11,61	12,19	10,51	50%	14,98	9,73	0,1 g	1,30
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	12,74	13,38	15,38	50%	17,13	9,44	0,1 g	0,31
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	6,37	6,69	7,69	50%	8,87	5,03	0,1 g	0,34
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 tabl.	12,04	12,64	15,38	50%	16,39	8,7	0,1 g	0,29
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	7,99	8,39	7,69	50%	10,57	6,73	0,1 g	0,45
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	3,94	4,14	3,84	50%	5,26	3,34	0,1 g	0,45
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,07	11,62	11,53	50%	14,65	8,89	0,1 g	0,40
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt.	5,13	5,39	8,14	50%	8,14	4,07	0,1 g	0,20
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml*	5 amp.po 3 ml	5,81	6,1	5,25	50%	7,63	5,01	0,1 g	1,34
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	6,74	7,08	7,69	50%	9,26	5,42	0,1 g	0,36
Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,45	12,02	11,53	50%	15,05	9,29	0,1 g	0,41
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,96	17,81	22,68	50%	22,68	11,34	0,1 g	0,25
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	6,37	6,69	7,69	50%	8,87	5,03	0,1 g	0,34
Diclofenacum + Lidocainum									
Dicloratio, roztwór do wstrzykiwań, (75+20) mg/2 ml*	3 szt.	3,65	3,83	3,15	50%	4,75	3,18	75 mg	1,06
Olfen 75, roztwór do wstrzykiwań, (37,5+10) mg/ml*	5 amp.po 2 ml	10,8	11,34	5,25	50%	12,87	10,25	75 mg	2,05
Ketoprofenum									
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	9,5	9,98	10,25	50%	12,73	7,61	0,15 g	0,38
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	13,93	14,63	13,67	50%	18,13	11,3	0,15 g	0,42
Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg*	10 amp.po 2 ml	6,48	6,8	9,34	50%	9,34	4,67	0,15 g	0,70

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,85	17,69	15,38	50%	21,44	13,75	0,15 g	0,46
Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	11,34	11,91	10,25	50%	14,66	9,54	0,15 g	0,48
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	20 kaps.	3,02	3,17	3,42	50%	4,18	2,47	0,15 g	0,37
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 kaps.	6,05	6,35	6,83	50%	8,35	4,94	0,15 g	0,37
Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.a 2 ml	6,05	6,35	8,89	50%	8,89	4,45	0,15 g	0,67
Profenid, czopki, 100 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	7,94	8,34	9,17	50%	10,88	6,3	0,15 g	0,95
Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	8,64	9,07	10,25	50%	11,82	6,7	0,15 g	0,34
Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	9,72	10,21	9,57	50%	12,81	8,03	0,15 g	0,43
Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,01	11,56	10,25	50%	14,31	9,19	0,15 g	0,46
Meloxicamum**									
Aglan 15, tabl., 15 mg	20 tabl.	9,72	10,21	10,25	50%	12,96	7,84	15 mg	0,39
Aglan 15, tabl., 15 mg	30 tabl.	11,33	11,9	15,38	50%	15,65	7,96	15 mg	0,27
Aspicam, tabl., 15 mg	60 szt.	21,42	22,49	28,36	50%	28,36	14,18	15 mg	0,24
Aspicam, tabl., 15 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	9,61	10,09	10,25	50%	12,84	7,72	15 mg	0,39
Lormed, tabl., 15 mg	20 tabl.	6,48	6,8	9,55	50%	9,55	4,78	15 mg	0,24
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	20 tabl.	7,13	7,49	10,25	50%	10,25	5,13	15 mg	0,26
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	30 tabl.	10,8	11,34	15,09	50%	15,09	7,55	15 mg	0,25
Meloxicam Arrow 15 mg, Ortopedina Forte, tabl., 15 mg	10 tabl.	5,18	5,44	5,13	50%	6,94	4,38	15 mg	0,44
Meloxistad, tabl. powł., 15 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	4,32	4,54	5,13	50%	6,04	3,48	15 mg	0,35
Meloxistad, tabl. powł., 15 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	7,13	7,49	10,25	50%	10,25	5,13	15 mg	0,26
Movalis, tabl., 15 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	10,37	10,89	10,25	50%	13,64	8,52	15 mg	0,43
Movalis, tabl., 15 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	6,26	6,57	5,13	50%	8,07	5,51	15 mg	0,55
Opokan forte, tabl., 15 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	3,56	3,74	5,13	50%	5,24	2,68	15 mg	0,27
Opokan forte, tabl., 15 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,72	10,21	13,96	50%	13,96	6,98	15 mg	0,23
Trosicam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	20 tabl.	7,13	7,49	10,25	50%	10,25	5,13	15 mg	0,26
Nabumetonum									
Nabuton VP, tabl., 0,5 g	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	13,5	14,18	5,13	50%	15,68	13,12	1 g	1,31
Nabuton VP, tabl., 0,5 g	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	39,96	41,96	15,38	50%	45,71	38,02	1 g	1,27

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Naproxenum									
Anapran, tabl. powl., 275 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	7,72	8,11	5,64	50%	9,76	6,94	0,5 g	0,63
Anapran, tabl. powl., 550 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	15,44	16,21	11,28	50%	19,18	13,54	0,5 g	0,62
Anapran, tabl. powl., 275 mg	60 tabl.	16,9	17,75	16,91	50%	21,73	13,28	0,5 g	0,40
Anapran, tabl. powl., 550 mg	60 tabl.	33,8	35,49	33,83	50%	41,7	24,79	0,5 g	0,38
Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	60 szt.	14,58	15,31	15,38	50%	19,06	11,37	0,5 g	0,38
Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	60 szt.	29,43	30,9	30,75	50%	36,77	21,4	0,5 g	0,36
Apo-Napro, tabl., 250 mg	30 szt.	8,15	8,56	7,69	50%	10,74	6,9	0,5 g	0,46
Apo-Napro, tabl., 250 mg	90 szt.	23,22	24,38	23,06	50%	29,25	17,72	0,5 g	0,39
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 szt.	16,52	17,35	15,38	50%	21,09	13,4	0,5 g	0,45
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 tabl.	11,77	12,36	15,38	50%	16,11	8,42	0,5 g	0,28
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	10 tabl.	5,54	5,82	5,64	50%	7,47	4,65	0,5 g	0,42
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	20 tabl.	11,08	11,63	11,28	50%	14,6	8,96	0,5 g	0,41
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	30 tabl.	16,62	17,45	16,91	50%	21,42	12,97	0,5 g	0,39
Nalgesin Forte, tabl. powl., 550 mg	60 tabl.	33,24	34,9	33,83	50%	41,1	24,19	0,5 g	0,37
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	30 szt.	8,21	8,62	7,69	50%	10,8	6,96	0,5 g	0,46
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	50 szt.	13,72	14,41	12,81	50%	17,72	11,32	0,5 g	0,45
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	15 szt.	8,21	8,62	7,69	50%	10,8	6,96	0,5 g	0,46
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	30 tabl.	15,2	15,96	15,38	50%	19,71	12,02	0,5 g	0,40
Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	10 szt.	6,48	6,8	6,88	50%	8,83	5,39	0,5 g	1,08
Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	10 szt.	9,72	10,21	13,75	50%	13,75	6,88	0,5 g	0,69
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	14,26	14,97	12,81	50%	18,28	11,88	0,5 g	0,48
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	12,47	13,09	10,25	50%	15,84	10,72	0,5 g	0,54
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	15,22	15,98	15,38	50%	19,73	12,04	0,5 g	0,40
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	8,48	8,9	7,69	50%	11,08	7,24	0,5 g	0,48
Pabi-Naproxen, tabl., 250 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	14,31	15,03	12,81	50%	18,34	11,94	0,5 g	0,48
Pabi-Naproxen, tabl., 500 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	11,45	12,02	10,25	50%	14,77	9,65	0,5 g	0,48

*Leki stosowane doraźnie, zalecany czas wg ChPL – 2 dni.

** Zalecana dawka dobową Meloxicamum u osób w podeszłym wieku wynosi 7,5 mg. Dostępne są preparaty w dawce 15 mg z możliwością podziału tabletki.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Diclofenacum: 0,20 zł - 1,34 zł
- Diclofenacum + Lidocainum: 1,06 zł - 2,05 zł
- Ketoprofenum: 0,34 zł - 0,95 zł
- Meloxicamum: 0,23 zł - 0,55 zł
- Nabumetonum: 1,27 zł - 1,31 zł
- Naproxenum: 0,28 zł - 1,08 zł.

3.15. Ból

3.15.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla ostrego bólu.

Migrena

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć): 0,029 (0,025 – 0,030).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia dla migrenę wynosi: 0.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Ból jest definiowany jako doznanie czuciowe, związane zarówno z działaniem uszkodzającego bodźca (lub też bodźca, którego działanie może spowodować wystąpienie takiego uszkodzenia), jak i spostrzeżeniem powstającym na podstawie psychicznej interpretacji zachodzących zjawisk, które modyfikowane jest poprzez wcześniejsze doświadczenia i uwarunkowania psychosomatyczne. Ból powstaje w wyniku podrażnienia receptorów bólowych (nocyreceptorów) lub w następstwie uszkodzenia układu nerwowego. Ból może pojawiać się także bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, jednak jest odnoszony przez chorego do takiego uszkodzenia (ból psychogeny). Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego działanie ostrzegająco-ochronne np. w przypadku urazu ból wymusza ograniczenie aktywności, co zmniejsza ryzyko dalszych uszkodzeń. Ze względu na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocyceptywną rozróżnia się: ból fizjologiczny oraz ból kliniczny. Ból fizjologiczny powstaje na skutek działania stymulacji nocyceptywnej, która nie jest spowodowana uszkodzeniem tkanek. Natomiast w przypadku uszkodzenia tkanek mamy do czynienia z bólem klinicznym.

Ból to jeden z najczęstszych objawów towarzyszących schorzeniom występującym u osób starszych, przede wszystkim są to m.in.: miażdżyca, osteoartroza, osteoporoza, nowotwory, choroba Pageta, neuropatie obwodowe czy neuralgia półpaścowa. Ze względu na czas trwania ból można podzielić na ostry i przewlekły. Ból ostry powstaje na skutek działania bodźca uszkodzającego i nie trwa dłużej niż 3 miesiące. Z kolei ból przewlekły to taki, który utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, przy czym może mieć charakter ciągły lub nawracający.

[Źródła: Wordliczek 2007, Wieczorowska-Tobis 2008]

Migrena

Migrena jest samoistnym, stopniowo narastającym, pulsującym, przeważnie jednostronnym bólem głowy, często poprzedzonym przez zaburzenia wzrokowe lub wegetatywne. Ból trwa zazwyczaj od 4 do 72 godzin. Częstość występowania ataków wynosi od kilku w ciągu całego życia do kilkunastu w miesiącu. Panuje przekonanie, że migrena jest chorobą dziedziczną, choć stwierdzono to dotychczas jedynie w przypadku migreny rodzinnej porażennej.

Migrena zwykła (bez aury) charakteryzuje się się występowaniem:

- objawów zwiastunowych;
- napadu bólowego trwającego od 4 do 72 godzin z towarzyszącymi tzw. bólami osiowymi;
- zakończenia napadu bólowego;
- stanu ponapadowego trwającego przez około 24 godziny po ustąpieniu napadu, z towarzyszącym zmęczeniem, osłabieniem i bolesnością mięśni.

Z kolei migrenę z aurą charakteryzuje występowanie:

- aury po okresie zwiastunów (lub bez nich);
- zaburzeń widzenia;
- fazy bólowej (niekiedy brak tej fazy);
- okresu ponapadowego.

Migrena w wieku satrczym może dawać odmienny obraz kliniczny – zamiast bólu głowy na początkowym etapie mogą występować zaburzenia zmysłowe (np. widzenia).

[Źródła: Wordliczek 2007, Wieczorowska-Tobis 2008]

Klasterowy ból głowy

Klasterowy ból głowy zaliczany jest do trójdzielnoautonomicznych bólów głowy. Jest to napadowy, jednostronny, bardzo silny ból głowy, zlokalizowany w rejonie unerwienia nerwu V, z towarzyszącymi objawami pobudzenia układu przywspółczulnego. Napadowi towarzyszą:

- łzawienie;
- przekrwienie spojówek;
- potliwość;
- zaczerwienienie połowy twarzy;
- surowiczy wyciek z nosa;
- obrzęk okolic tętnicy skroniowej;
- światłowstręt.

Występują także zaburzenia snu oraz lęk i depresja. Napadowi nie towarzyszą nudności i wymioty. Cechą charakterystyczną jest grupowanie napadów bólowych w tzw. wiązki/gromady (klastry). Klaster trwa 4-8 tygodni – w tym czasie bóle pojawiają się co 1-3 dni, trwają 15-180 min. Występują głównie wiosną i jesienią, a przerwy między rzutami bólów mogą trwać od 6 miesięcy do 5 lat.

[Źródła: Wordliczek 2007]

Epidemiologia

Ból

Badania epidemiologiczne wskazują na większą częstość występowania bólu u osób w podeszłym wieku. Dotyczy to głównie występowania bólu przewlekłego (ból ostry nie jest zależny od wieku, a jego częstość szacuje się na około 5%). Z badań wynika, że częstotliwość występowania przewlekłego bólu rośnie wraz z wiekiem i wynosi 51% u osób w przedziale wiekowym 65-74 lat, 48% w przedziale 75-84 lat oraz 55% powyżej 85 lat. Ponadto szacuje się, że w przypadku osób przebywających w domach opieki społecznej może wynosić nawet 80%. U osób starszych obserwuje się również charakterystyczne umiejscowienie bólu. Najczęściej są to: okolice stawów (50%), kończyn dolnych (50%) oraz pleców i krzyża (42%). Z kolei bóle głowy, jamy brzusznej, klatki piersiowej czy twarzy występują częściej w grupie wiekowej 45-55 lat i wraz z wiekiem pojawiają się rzadziej.

[Źródła: Wordliczek 2007]

Migrena

Migrena występuje zarówno u dzieci, jak i ludzi dorosłych, w tym też w wieku podeszłym. Częściej u kobiet (15-18%) niż mężczyzn (6-8%).

[Źródła: Wordliczek 2007]

Klasterowy ból głowy

Występuje u chorych w średnim wieku, głównie mężczyzn, brak jest obciążeń dziedzicznych.

[Źródła: Wordliczek 2007]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Ból ostry pełni funkcję ostrzegawczo-obronną i jest mechanizmem niezbędnym do zachowania organizmu przy życiu. Towarzyszy mu autonomiczna, emocjonalna i behawioralna odpowiedź ustroju. Często bywa też pierwszy sygnałem alarmującym o niepokojących zmianach. Czas trwania bólu ostrego jest wprost proporcjonalny do czasu gojenia się rany lub zwalczania czynników chorobowych. Zwykle ustępuje on po kilku lub kilkunastu dniach, maksymalnie po 3 miesiącach.

Przewlekły, silny ból często uniemożliwia normalne funkcjonowanie, co w konsekwencji może prowadzić do wyczerpania fizycznego i psychicznego. Wpływa nie tylko na jakość życia pacjenta, ale również na jego rodzinę/opiekunów. Ponadto ma wpływ na ponoszenie kosztów społecznych – utrudnia kontakty z innymi

ludźmi, prowadzi do występowania depresji i lęków. Utrudnia wypoczynek, uniemożliwia sen, a także może prowadzić do niedożywienia (na skutek utraty apetytu).

W przebiegu migreny może dochodzić do powikłań. Dzielą się one na dwie grupy: bezpośrednie konsekwencje procesów chorobotwórczych w mózgu (np. migrena przewlekła) oraz efekty uboczne stosowanych leków. O migrenie przewlekłej mówimy, gdy pacjent cierpi z powodu dolegliwości bólowych więcej niż 15 dni w ciągu miesiąca przez trzy kolejne miesiące. Zwykle jest to komplikacja migreny bez aury. Przewlekłe stosowanie leków przeciwbólowych, pochodnych tryptanu lub ergotaminy, może prowadzić do przejścia napadów migrenowych w codzienne bóle głowy. Ma ona miejsce po wielu latach stosowania wyżej wymienionych leków – zwłaszcza, jeśli są one nadużywane.

[Źródła: Wordliczek 2007, Wieczorowska-Tobis 2008]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Z uwagi na fakt, że ból wywiera negatywny wpływ na sprawność funkcjonalną pacjenta i może znacznie pogorszyć jakość życia, bezwzględnie wymaga podjęcia farmakologicznych i niefarmakologicznych działań zmierzających do jego eliminacji. Podstawą takich działań jest ocena bólu oparta na jego cechach klinicznych tj.: lokalizacja, natężenie, czas trwania.

[Źródła: Wordliczek 2007, Wieczorowska-Tobis 2008]

3.15.2. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- tripdatabase.com
- www.g-i-n.net
- www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm
- www.nzgg.org.nz/search
- www.sign.ac.uk/guidelines/index.html

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
Ból ostry		
AAFP 2013 The American Academy of Family Physicians (USA)	Paracetamol jest leczeniem pierwszego rzutu w większości przypadków łagodnego do umiarkowanego bólu ostrego (siła dowodów A)	
	NLPZ takie jak ibuprofen i naproksen dobrym wyborem pierwszego rzutu w przypadkach łagodnego do umiarkowanego bólu ostrego ze względu na skuteczność, profil bezpieczeństwa, cenę oraz dostępność (siła dowodów A)	
	Selektywne Inhibitory cyklooksigenazy-2 (COX-2) zalecane są jako leki drugiego rzutu w terapii łagodnego/umiarkowanego bólu z uwagi na zbliżoną skuteczność, ale wyższy koszt w porównaniu do niselektywnych NLPZ (siła dowodów A).	
	Poziom wiarygodności danych (wg SORT evidence rating system)	
	Poziom dowodu	Definicja
A	Spójne dowody o dobrej jakości	
B	Niespójne dowody o ograniczonej jakości	
C	Porozumienia, powszechna praktyka kliniczna, opinie ekspertów, opisy przypadków	
Migrena		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
<p align="center">USHC 2014 Headache Consortium (USA)</p>	<p>Środki przeciwmigrenowe takie jak: tryptany, DHE, ergotamina zaleca się u pacjentów z ciężką migreną i bólami głowy, u których występuje słaba odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub leczenie skojarzone za pomocą: aspiryny, paracetamolu i kofeiny.</p> <p>Dowody na skuteczność alkaloidów sporyszu są niespójne, badania wskazują na częstsze występowanie działań niepożądanych w porównaniu do placebo, sumatryptanu, NLPZ lub związków dekstropropoksyfenu.</p> <p>Zastosowanie ergotaminy można rozważyć w leczeniu wybranych pacjentów z umiarkowaną/ciężką migreną (poziom rekomendacji B).</p> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <table border="1" data-bbox="405 468 1461 678"> <thead> <tr> <th data-bbox="405 468 528 517">Poziom dowodu</th> <th data-bbox="528 468 1461 517">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 517 528 568">A</td> <td data-bbox="528 517 1461 568">Dowody oparte na wynikach pochodzących z wielośrodkowych, dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 568 528 620">B</td> <td data-bbox="528 568 1461 620">Dowody oparte na wynikach pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, lecz o niewystarczającej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 620 528 678">C</td> <td data-bbox="528 620 1461 678">Dowody i zalecenia uzyskane w wyniku konsensusu <i>US Headache Consortium</i> ze względu na brak odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych.</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom dowodu	Definicja	A	Dowody oparte na wynikach pochodzących z wielośrodkowych, dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych	B	Dowody oparte na wynikach pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, lecz o niewystarczającej jakości	C	Dowody i zalecenia uzyskane w wyniku konsensusu <i>US Headache Consortium</i> ze względu na brak odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych.
Poziom dowodu	Definicja								
A	Dowody oparte na wynikach pochodzących z wielośrodkowych, dobrze zaprojektowanych, randomizowanych badań klinicznych								
B	Dowody oparte na wynikach pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, lecz o niewystarczającej jakości								
C	Dowody i zalecenia uzyskane w wyniku konsensusu <i>US Headache Consortium</i> ze względu na brak odpowiednich danych pochodzących z badań klinicznych.								
<p align="center">NICE 2012 (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Nie należy stosować sporyszu (przetrwalnik zawierający alkaloidy, m.in. ergotaminę) oraz opioidów w leczeniu ostrej migreny.</p> <p>W przypadkach klasterowych bóli głowy zaleca się wdychanie czystego tlenu oraz podanie leku z grupy tryptanów podskórnie lub donosowo. Nie powinno się stosować paracetamolu, NLPZ, opioidów, sporyszu lub doustnych tryptanów.</p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji bezpośrednio dotyczących populacji osób w podeszłym wieku.</p>								

Podsumowanie rekomendacji

Ostre bóle głowy zaleca się leczyć głównie z wykorzystaniem: paracetamolu, ibuprofenu i naproksenu. **Selektywne Inhibitory cyklooksigenazy-2 (COX-2)**, do których należy **nimesulid** są natomiast wymieniane jako terapia drugiego rzutu (AAFP 2013). Zastosowanie **ergotaminy** zaleca się rozważyć w leczeniu wybranych pacjentów z umiarkowaną/ciężką migreną (poziom rekomendacji B) (USHC 2014). W przypadkach klasterowych bóli głowy zaleca się wdychanie czystego tlenu oraz podanie leku z grupy tryptanów podskórnie lub donosowo, natomiast nie powinno się stosować sporyszu (przetrwalnik zawierający alkaloidy, m.in. **ergotaminę**), paracetamolu, NLPZ oraz opioidów (NICE 2012).

Ergotamina powinna być stosowana w populacji osób starszych z szczególną ostrożnością z powodu większej wrażliwości tej populacji na działania niepożądane tej substancji.

[Źródło: <https://www.drugs.com/cdi/ergotamine.html>]

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Nimesulid** – brak rekomendacji.
- **Ergotamina** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Nimesulidum** – Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji jest większe u osób w podeszłym wieku. Leczenie należy prowadzić stosując najmniejszą skuteczną dawkę. Należy rozważyć jednoczesne podawanie leków osłonowych (m.in. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).
- **Ergotaminum** - Nie ma konieczności modyfikowania sposobu podawania i dawkowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.

3.15.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 31. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WD Ś [zł]	DD D	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Nimesulidum*									
Aulin, tabl., 100 mg	15 szt.	6,53	6,86	3,84	50 %	7,98	6,06	0,2 g	0,81
Aulin, tabl., 100 mg	30 szt.	12,96	13,61	7,69	50 %	15,79	11,95	0,2 g	0,80
Aulin, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 szt.	12,96	13,61	17,83	50 %	17,83	8,92	0,2 g	0,59
Nimesil, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.po 2 g	12,96	13,61	17,83	50 %	17,83	8,92	0,2 g	0,59
Ergotaminum									
Ergotaminum Filofarm, tabl. drażowane, 1 mg**	20 szt.	3,48	3,65	5,11	50 %	5,11	2,56	4 mg	0,51

*Wg ChPL najdłuższy czas nieprzerwanego stosowania preparatów zawierających Nimesulidum wynosi 15 dni.

** ChPL nie zaleca przyjmowania więcej niż 8 tabletek drażowanych na tydzień.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Nimesulidum: 0,59 zł – 0,81 zł
- Ergotaminum: 0,51 zł.

3.16. Astma i POChP

3.16.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmieć):

- łagodne i umiarkowane przypadki POChP: 0,170;
- ciężkie przypadki POChP: 0,530.
- astma: 0,043 (0,036 – 0,050).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia dla astmy wynosi: 4, a dla POChP 41.

[Źródła: WHO http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1]

Definicja

Astma jest heterogenną chorobą zwykle cechującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów jak: świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Wśród najczęściej występujących fenotypów astmy, oprócz astmy alergicznej i niealergiczej, wymieniono:

- astmę o późnym początku;
- astmę z utrwaloną obturacją oskrzeli;
- astmę współistniejącą z otyłością – u niektórych otyłych chorych objawy astmy są bardzo nasilone pomimo małego nasilenia eozynofilowego zapalenia w ścianie oskrzeli.

Stosowany wcześniej podział astmy w zależności od nasilenia objawów przed rozpoczęciem leczenia nie ma znaczenia praktycznego i zaleca się go oceniać dopiero po wielomiesięcznej terapii, gdy zostanie ustalony poziom jej intensywności konieczny do uzyskania kontroli astmy:

- astma lekka – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 1. Lub 2.;
- astma umiarkowana – kontrolowana za pomocą leczenia stopnia 3.;
- astma ciężka – do uzyskania kontroli konieczne jest stosowanie leczenia w stopniu 4. Lub 5. Lub astma pozostaje niekontrolowana pomimo takiego leczenia.

[Źródło: Szczekliki 2014]

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ICD-10 J44.8 Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, które zazwyczaj postępuje i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

[Źródło: PTChP 2014]

Epidemiologia

Astma jest uważana za chorobę osób młodych, aczkolwiek może wystąpić w każdym wieku. Ze względu na obecność różnych czynników, tj. czynne lub biernie palenie tytoniu, czy też narażenie na pyły i gazy, rozróżnienie astmy i przewlekłego zapalenia oskrzeli jest utrudnione w populacji osób starszych. Zapadalność na astmę osiąga szczyt w wieku dziecięcym (8-10%), a następnie zmniejsza się u młodych dorosłych (5-6%). Kolejny szczyt zapadalności występuje po 70. Roku życia (7-9%).

[Źródło: Rosenthal 2009]

Według Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej

reprezentatywności. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2004 r.⁶ określiła liczbę chorych na POChP na 64 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej. Przewidywała również wtedy, że POChP przesunie się na trzecią pozycję w 2030 roku na liście najczęstszych przyczyn zgonów. Jednak zgodnie z najnowszymi szacunkami WHO⁷ POChP już od 2012 r. zajmuje trzecią pozycję na tej liście.

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc”⁸ (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji.

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. Roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Wg PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między obiema płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności, a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

[Źródło: PTChP 2014]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Astma może wystąpić w każdym wieku. Jeśli rozpoczyna się w wieku dorosłym, to częściej jest niealergiczną i ma cięższy przebieg. W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które rozwijają się gwałtownie (w ciągu minut lub godzin) albo stopniowo (w ciągu wielu godzin lub dni) i mogą doprowadzić do śmierci. Objawy podmiotowe i przedmiotowe mają zmienne nasilenie, a poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą nie występować. Wieloletnia niekontrolowana astma prowadzi do postępującej, nieodwracalnej obturacji oskrzeli. W Europie na astmę choruje 30 mln ludzi. Zgodnie z danymi z ogólnopolskiego badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) w Polsce na astmę choruje około 4 mln ludzi, z czego liczba osób chorych mieszkających w mieście jest 3-4 razy wyższa niż liczba chorych mieszkających na wsi. Na świecie rocznie umiera 255 000 osób chorych na astmę.

Późne rozpoznanie i wdrożenie leczenia prowadzi do ciężkiej astmy, która wiąże się ze złą odpowiedzią na leczenie, brakiem kontroli, upośledzeniem czynności układu oddechowego, niską jakością życia, częstymi hospitalizacjami oraz wysokim ryzykiem zgonu.

[Źródło: Szczeklik 2014, Antczak 2010]

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne z rokowaniem u chorych na zaawansowane postaci raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów od 26% do 50%. Połowa chorych na POChP umiera przedwcześnie na raka płuca, chorobę wieńcową lub udar. U chorych, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze – w czasie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wyniósł 32%.

Wśród czynników, które wpływają na rokowanie, wymienia się: nasilenie duszności mierzone za pomocą skali *Medical Research Council* (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*), nasilenie obturacji mierzone przy użyciu wskaźnika FEV₁, stopień tolerancji wysiłku mierzony za pomocą testu 6-minutowego chodu oraz wartość wskaźnika BODE (*BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) łączącego wszystkie wymienione elementy. Powyższy wskaźnik można stosować w celu przewidywania zaostrzeń wymagających hospitalizacji oraz do oceny ryzyka zgonu. Ponadto przypuszcza się, że oznaczanie zużycia tlenu podczas testu 6-minutowego chodu (tzw. zmodyfikowany BODE) może zwiększać rokownicze znaczenie wskaźnika.

[Źródło: Rizkallah 2009, De Voogd 2009, Budweiser 2007, Antczak 2010, Jassem 2009]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie astmy u osób w wieku podeszłym jest podobne do leczenia astmy u osób młodszych. Polega na stopniowaniu intensywności terapii, w której chorych przydziela się do odpowiednich stopni leczenia na podstawie najbardziej nasilonych objawów choroby.

Do celów skutecznego leczenia astmy zalicza się: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów, utrzymanie normalnej aktywności życiowej, w tym zdolności podejmowania wysiłków fizycznych, utrzymanie wydolności

⁶ <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

⁷ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

⁸ <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (data dostępu: 09.06.2016 r.)

układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, zapobieganie zaostrzeniom astmy, unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych, niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.

Leczenie jest podobne we wszystkich grupach, aczkolwiek u osób starszych jest ono utrudnione ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Leki przeciwastmatyczne mogą zaostrzać lub nasilać współistniejące choroby, m.in. cukrzycę, choroby serca oraz osteoporozę. Stosowanie kortykosteroidów podawanych ogólnie może powodować nadciśnienie tętnicze, zaćmę, upośledzoną tolerancję glukozy, a nawet splątanie i pobudzenie, szczególnie u osób w podeszłym wieku z towarzyszącym upośledzeniem czynności poznawczych mózgu. Źle kontrolowana astma znacznie obniża jakość życia chorych i ich rodzin oraz jest częstą przyczyną hospitalizacji.

[Źródło: Szczeklik 2014, Rosenthal 2009]

Podstawą terapii POChP jest zaprzestanie palenia tytoniu. Kolejną opcją terapeutyczną o potwierdzonej skuteczności klinicznej jest tlenoterapia, zalecana u chorych z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ lub z saturacją $\leq 88\%$. W łagodnej postaci POChP mają zastosowanie krótko działające leki rozkurczające oskrzela. Dla umiarkowanej POChP zalecane jest regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela, rehabilitacja oddechowa oraz glikokortykosteroidy wziewne. W ciężkiej postaci choroby, oprócz metod leczenia dla łagodnej i umiarkowanej POChP, stosuje się długoterminową terapię tlenową w przypadku niewydolności oddechowej, leczenie powikłań oraz, w najcięższych przypadkach, leczenie chirurgiczne.

POChP trwa kilkadziesiąt lat, w związku z czym terapia polega na intensyfikacji leczenia w czasie. Przedwczesne stosowanie leku przeznaczonego do stosowania w późniejszym stadium może wywołać poważne działania niepożądane (m.in. zbyt wczesne obniżenie komfortu życia). Nie należy także opóźniać momentu rozpoczęcia terapii, gdyż szybsze wdrożenie leczenia może poprawić wydolność wysiłkową oraz jakość życia. Poszczególne etapy leczenia POChP to kolejno: zapobieganie postępowi choroby, stosowanie leków rozszerzających oskrzela, stosowanie glikokortykosteroidów, rehabilitacja oraz leczenie powikłań (domowe leczenie tlenem, operacyjne leczenie rozedmy).

Podstawowym celem leczenia POChP jest powstrzymanie postępu choroby, złagodzenie objawów choroby (m.in. duszność podczas wysiłku, kaszel, zaburzenia snu, łaknienia) oraz poprawa jakości życia, w tym funkcjonowania w rodzinie i w społeczeństwie. Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy. Leczenie osób starszych może różnić się od standardowej terapii ze względu na większą częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu wybranych leków, zwiększone ryzyko interakcji farmakologicznych oraz obecność innych chorób. Objawy chorób płuc w tej populacji są często niespecyficzne, co może wiązać się z niepoprawną diagnostyką, a w następstwie do zwiększonej chorobowości i śmiertelności osób starszych.

[Źródło: Antczak 2010, Rosenthal 2009]

3.16.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10 i 13.06.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania:

- fenoterolu + ipratropium,
- budesonidu,
- tiotropii bromidum
- montelukastu
- glikpironium
- indakaterolu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
------------------	------------------

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
GINA 2014 (Międzynarodowe)	Astma
	<p><u>Leczenie astmy według stopni intensywności farmakoterapii:</u></p> <p>Stopień 1. <i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> brak <i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> rozważyć małe dawki wGKS [B]. <i>Lek doraźny:</i> SABA w razie potrzeby [A] <i>Inne opcje nierekomendowane do rutynowego stosowania:</i> u dorosłych stosowanie SAMA (np. ipratropium) doustnych SABA lub krótkodziałającej teofiliny może stanowić potencjalną alternatywę do SABA w celu złagodzenia objawów astmy. Niemniej jednak leki te zaczynają działać później niż wziewne SABA [A], ponadto stosowanie doustnych SABA i teofiliny wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Szybko działające LABA, formoterol są tak efektywne jak SABA u dorosłych i dzieci, ale regularne lub częste stosowanie LABA bez wGSK jest stanowczo odradzane ze względu na ryzyko wystąpienia nasileń [A].</p> <p>Stopień 2. <i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> małe dawki wGKS [A] <i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> LTRA, małe dawki teofiliny* LTRA są mniej skuteczne niż wGSK [A]. Mogą być odpowiednie w początkowej kontroli, u niektórych pacjentów, którzy nie mogą lub nie chcą stosować wGKS, u pacjentów u których występują nieakceptowane działania niepożądane związane ze stosowaniem wGKS lub u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa [B]. U dorosłych pacjentów i młodzieży, którzy nie stosowali wcześniej leczenia kontrolującego, połączenia wGKS/LABA w początkowym etapie leczenia redukuje symptomy i wpływa na poprawę funkcjonowania płuc w porównaniu ze stosowaniem tylko wGKS [A]. U pacjentów z astmą sezonową np. związaną z pyleniem brzozy, bez odstępów w występowaniu objawów, należy natychmiast rozpocząć stosowanie wGKS i kontynuować leczenie przez 4 tygodnie od zakończenia sezonu pylenia [D]. Teofilina o przedłużonym uwalnianiu wykazuje tylko tygodniowe działanie w przypadku pacjentów z astmą [B], a działania niepożądane są powszechne i mogą zagrażać życiu przy stosowaniu wyższych dawek. Kromony mają lepszy profil bezpieczeństwa ale niską skuteczność [A], a inhalatory wymagają uciążliwego codziennego mycia w celu uniknięcia zablokowania. <i>Lek doraźny:</i> SABA w razie potrzeby.</p> <p>Stopień 3. <i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dorosłych:</i> niskie dawki wGKS/LABA lub niskie dawki wGKS/formotero (budezonid lub beklometazon) zarówno w leczeniu kontrolującym i doraźnym. Dodanie LABA do takiej dawki wGKS skutkuje dodatkową poprawą objawów astmy, a także dodatkową poprawą w odniesieniu do funkcjonowania płuc z jednoczesnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zaostrzeń [A]. U pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaostrzeń zastosowanie wGKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego w znaczący sposób redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń i zapewnia podobny stopień kontroli astmy przy relatywnie niskich dawkach wGKS w porównaniu z wGKS/LABA [A].</p> <p>Stopień 4. <i>Preferowany lek kontrolujący astmę u dorosłych:</i> średnie/duże dawki wGKS/LABA lub stosowanie niskich dawek wGKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego. U pacjentów dorosłych i młodzieży z przynajmniej jednym zaostrzeniem w poprzednim roku, zastosowanie niskich dawek GKS/formoterolu jako leczenia kontrolującego i doraźnego jest skuteczniejsze w redukowaniu zaostrzeń niż zastosowanie takich samych dawek wGKS/LABA lub wyższych dawek wGKS [A]. W połączeniu tym można stosować budezonid lub beklometazon. U pacjentów, którzy przyjmują niskie dawki wGKS/LABA w ramach leczenia kontrolującego, a ich astma nie jest dostatecznie kontrolowana, można zwiększyć dawki wGKS/LABA do średnich [B] lub włączyć stosowanie raz dziennie flutyzasonu.</p> <p>Stopień 5. <i>Preferowany lek kontrolujący astmę:</i> skierowanie do specjalisty w celu zastosowania dodatkowego leczenia (np. anty-IgE). <i>Inne możliwości leczenia kontrolującego astmę:</i> dodatkowe małe dawki dGKS. <i>Lek doraźny:</i> SABA lub małe dawki wGKS/formoterolu** w jednym inhalatorze w razie potrzeby. * Nie zaleca się podawania teofiliny w wieku 6-11 lat, a preferowanym leczeniem w ramach 3. stopnia jest podawanie średnich dawek wGKS ** Małe dawki kortykosteroidów wziewnych/formoterolu stanowią leczenie doraźne astmy u chorych, którym przepisano małe dawki budezonidu/formoterolu lub małe dawki beklometazonu/formoterolu</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u> A – badania RCT i meta-analizy ; duża liczba dowodów– dowody pochodzą z wyników dobrze zaprojektowanych badań RCT lub meta-analiz badań RCT, które dostarczają wniosków dotyczących populacji, do której odnoszą się rekomendacje. Kategoria A wymaga odpowiedniej liczby badań, a także odpowiedniej liczby uczestników badań. B - badania RCT i meta-analizy ; ograniczona liczba dowodów – dowody pochodzą z wyników badań RCT lub meta-analiz RCT o ograniczonej liczebności pacjentów, <i>post hoc</i> lub z podgrupami. Kategoria B ma zastosowanie jeśli dostępnych jest kilka badań RCT o małej liczebności populacji, które dotyczą populacji różniące się od tej, której dotyczą rekomendacje lub wyniki są w jakimś stopniu sprzeczne. C – badania nierandomizowane, badania obserwacyjne – dowody pochodzą z wyników badań bez randomizacji lub bez grupy kontrolnej lub z badań obserwacyjnych.</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych									
	D – konsensus panelu ekspertów – ta kategoria ma zastosowanie tylko w przypadku, gdy istnieją korzyści płynące ze sformułowania wniosku, jednak doniesienia literaturowe były niewystarczające do zakwalifikowania ich do jednej z powyższych kategorii. Konsensus panelu jest oparty o kliniczne doświadczenie i wiedzę, które nie spełniają kryteriów wymienionych powyżej.									
POChP										
PTChP 2014 (Polska) GOLD 2016 (Międzynarodowe)	Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: kategoria A – niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria B – niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby, kategoria C – wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria D – wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby. Leczenie stabilnej postaci POChP:									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="344 651 507 719">Kategorie POChP</th> <th data-bbox="507 651 767 719">I wybór</th> <th data-bbox="767 651 1171 719">II wybór</th> <th data-bbox="1171 651 1458 719">Leczenie alternatywne*</th> </tr> </thead> </table>	Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*					
	Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td data-bbox="344 719 507 891" style="text-align: center;">A</td> <td data-bbox="507 719 767 891"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie </td> <td data-bbox="767 719 1171 891"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA </td> <td data-bbox="1171 719 1458 891"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina </td> </tr> </table>	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 					
	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina 						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td data-bbox="344 891 507 999" style="text-align: center;">B</td> <td data-bbox="507 891 767 999"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA </td> <td data-bbox="767 891 1171 999"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA </td> <td data-bbox="1171 891 1458 999"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </table>	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 					
B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td data-bbox="344 999 507 1171" style="text-align: center;">C</td> <td data-bbox="507 999 767 1171"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA </td> <td data-bbox="767 999 1171 1171"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA +i inh-PDE4 </td> <td data-bbox="1171 999 1458 1171"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </table>	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA +i inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 						
C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA +i inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td data-bbox="344 1171 507 1406" style="text-align: center;">D</td> <td data-bbox="507 1171 767 1406"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA </td> <td data-bbox="767 1171 1171 1406"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 </td> <td data-bbox="1171 1171 1458 1406"> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina </td> </tr> </table>	D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 						
D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina 							
<p>* Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny Umeklidynium wymieniane jest jako jeden z długodziałających leków antycholinergicznym (LAMA) rekomendowanych w leczeniu POChP.</p> <p>Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie. We wszystkich kategoriach POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie.</p> <p>Poziom dowodów</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="344 1619 472 1675">Klasa</th> <th data-bbox="472 1619 1458 1675">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="344 1675 472 1731">Poziom A</td> <td data-bbox="472 1675 1458 1731">Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych wysokiej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1731 472 1787">Poziom B</td> <td data-bbox="472 1731 1458 1787">Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych niższej jakości</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1787 472 1843">Poziom C</td> <td data-bbox="472 1787 1458 1843">Dane pochodzące z badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="344 1843 472 1899">Poziom D</td> <td data-bbox="472 1843 1458 1899">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych wysokiej jakości	Poziom B	Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych niższej jakości	Poziom C	Dane pochodzące z badań nierandomizowanych	Poziom D	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Klasa	Definicja									
Poziom A	Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych wysokiej jakości									
Poziom B	Dane pochodzące z randomizowanych prób klinicznych niższej jakości									
Poziom C	Dane pochodzące z badań nierandomizowanych									
Poziom D	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów									
TSANZ 2015 (Australia i Nowa Zelandia)	Głównym celem terapii POChP jest zaprzestanie palenia co, wraz z leczeniem oraz rehabilitacją oddechową, wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów. Umeklidynium wymieniane jest jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu POChP lekami należącymi do grupy LAMA .									

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
ICSI 2013 (USA)	<p>„Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.</p> <p>Kategoria POChP – łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby). <p>Kategoria POChP – średnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidinum); • należy rozważyć dodatkowo PDE 4-inh (roflumilast). <p>Kategoria POChP – ciężka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazono; budesonid; flutikazono) w celu redukcji liczby zaostrzeń; • doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń. <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; <p>doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.”</p>
CzPPS 2013 (Czechy)	<p>Schemat leczenia może zostać podzielony na 4 etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminacja ryzyka – zaprzestanie palenia, 2. Leczenie standardowe – leczenie farmakologiczne (głównie leki wziewne: LAMA, LABA, SABA, SAMA, wGKS stosowane w skojarzeniu lub monoterapii oraz szczepienia ochronne) i niefarmakologiczne (m. in. aktywność fizyczna), 3. Leczenie specyficzne dla fenotypu choroby – leczenie farmakologiczne lekami z etapu 2 w określonych schematach, <p>Leczenie niewydolności oddechowe i opieka paliatywna – terapia tlenowa, przeszczep płuc, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna;</p> <p>Wytyczne rekomendują stosowanie umeklidynium – leku z grupy U-LAMA (Ultralong-Acting muscarinic antagonist) w leczeniu objawowych pacjentów z POChP, u których parametr FEV1 mierzony po przyjęciu leków rozszerzających oskrzela wynosi 60-80% przewidywanej wartości, a w szczególności u chorych z FEV1 <60%.</p>
ERS/ACPI/ACCP/ATS 2011 (Międzynarodowe)	<p>„Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela; • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; • pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LABA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; <p>u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LABA, LABA i wziewne GKS).”</p>

LAMA (long-acting muscarinic antagonist) — długodziałający cholinolityk; SAMA (short-acting muscarinic antagonist) — krótkodziałający cholinolityk; LABA (long-acting β_2 -agonist) — długodziałający β_2 -agonista; SABA (short-acting β_2 -agonist) — krótkodziałający β_2 -agonista; wGKS — wziewny glikokortykosteroid; inh-PDE4 — inhibitor fosfodiesterazy 4.

Podsumowanie rekomendacji

Żadna z odnalezionych wytycznych nie odniosła się bezpośrednio do osób powyżej 75 roku życia.

Montelukast należący do grupy LTRA (ang. antileukotriene agents, leki przeciwleukotrienowe) jest jedną z opcji leczenia astmy w 2 i 3 stopniu ciężkości (poziom dowodów A). Budesonid jest jedną z opcji leczenia astmy w stopniu ciężkości: 3 (poziom dowodów A) i 4 (poziom dowodów B).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie POChP obejmuje terapię farmakologiczną beta-mimetykami, lekami przeciwcholinergicznymi (LABA – w tym tiotropium oraz glycopironium, SAMA w tym indakaterol, SABA w tym fenoterol), preparatami skojarzonymi zawierającymi w jednym inhalatorze krótko działający beta2-mimetyk i krótko działający lek przeciwcholinergiczny (w tym fenoterol + Ipratropium) oraz wGKS (budesonid).

Poszczególne substancje należą do grup stanowiących podstawę leczenia POChP na różnych stopniach zaawansowania. W zależności od sytuacji klinicznej siła dowodów wynosi A lub B.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- Budesonid – brak rekomendacji
- Montelukast – brak rekomendacji.

- **Indakaterol** – brak rekomendacji.
- **Fenoterolum + Ipratropii bromidum** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2015 r. dla produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), we wskazaniu: jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.
- **Tiotropii bromidum** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2015 r. dla produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide) we wskazaniu: jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni wziewnymi glikokortykosteroidami (≥ 800 μg budesonidu na dobę lub równoważną dawką innego wziewnego kortykosteroidu) w skojarzeniu z długo działającymi $\beta 2$ -agonistami, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku.
- **Tiotropii bromidum** – pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2014 r. dla produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide) we wskazaniu: leczenie podtrzymujące, rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów u pacjentów z POChP.
- **Glycopyrronii bromidum** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2013 r. dla produktu leczniczego Seebri Breezhaler (glikopironiowy bromek) we wskazaniu: w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela, w celu złagodzenia objawów choroby u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Źródła:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/256/REK/RP_1_2015_Berodual.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/REK/RP_163_2013_Seebri_breezhaler.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/206/REK/RP_239_2014_Spiriva.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/256/REK/RP_1_2015_Berodual.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/006/REK/RP_21_2015_Spiriva.pdf

3.16.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 33. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Fenoterolum + Ipratropii bromidum									
Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 dawek	24,84	26,08	20,9	30%	30,81	16,18	6 rozpyleń	0,24
Tiotropii bromidum									
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	119,84	125,83	136,2	30%	140,41	45,07	18 mcg	1,50
Spiriva, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 szt. (3 blist.po 10 szt. + HandiHaler)	125,19	131,45	136,2	30%	146,03	50,69	18 mcg	1,69
Spiriva Respimat, roztwór do inhalacji, 2,5 µg/dawkę odmierzoną	1 wkł.po 30 dawek leczniczych (60 dawek odmierzonych) + 1 inhalator Respimat	124,11	130,32	136,2	30%	144,9	49,56	5 mcg	3,30
Budesonidum									
Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	66,37	69,69	81,16	30%	81,16	24,35	4 mg	0,61
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	81,42	85,49	81,16	30%	96,96	40,15	4 mg	1,00
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	66,42	69,74	81,16	30%	81,21	24,4	4 mg	0,61
Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową	200 daw.	9,94	10,44	17,5	50%	17,5	8,75	200 mcg	0,18
Montelukastum									
Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	20,09	21,09	26,75	30%	26,75	8,03	10 mg	0,29
*Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	11,88	12,47	10,7	30%	15,5	8,01	10 mg	0,72
*Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	14,04	14,74	13,38	30%	18,35	8,98	10 mg	0,64
*Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	15,12	15,88	13,38	30%	19,49	10,12	10 mg	0,72
Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	22,57	23,7	26,75	30%	29,36	10,64	10 mg	0,38

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
*Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	12,1	12,71	10,7	30%	15,74	8,25	10 mg	0,74
*Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	14,04	14,74	13,38	30%	18,35	8,98	10 mg	0,64
*Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	11,23	11,79	10,7	30%	14,82	7,33	10 mg	0,65
Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	20,52	21,55	26,75	30%	27,21	8,49	10 mg	0,30
Montelukast Aurobindo, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	16,74	17,58	23,24	30%	23,24	6,97	10 mg	0,25
*Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	8,21	8,62	10,7	30%	11,65	4,16	10 mg	0,37
*Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	10,15	10,66	13,38	30%	14,27	4,9	10 mg	0,35
Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	17,28	18,14	23,8	30%	23,8	7,14	10 mg	0,26
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	38,66	40,59	49,61	30%	49,61	14,88	10 mg	0,25
Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	22,14	23,25	26,75	30%	28,91	10,19	10 mg	0,36
*Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	12,31	12,93	10,7	30%	15,96	8,47	10 mg	0,76
*Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	15,12	15,88	13,38	30%	19,49	10,12	10 mg	0,72
*Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	10,8	11,34	10,7	30%	14,37	6,88	10 mg	0,61
*Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	14,04	14,74	13,38	30%	18,35	8,98	10 mg	0,64
Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	21,38	22,45	26,75	30%	28,11	9,39	10 mg	0,34
*Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	7,13	7,49	10,53	30%	10,53	3,16	10 mg	0,28
*Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	8,91	9,36	12,97	30%	12,97	3,89	10 mg	0,28
Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	17,82	18,71	24,37	30%	24,37	7,31	10 mg	0,26
Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	17,28	18,14	23,8	30%	23,8	7,14	10 mg	0,26
*Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	7,56	7,94	10,7	30%	10,97	3,48	10 mg	0,31
*Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	9,72	10,21	13,38	30%	13,82	4,45	10 mg	0,32
Indacaterolum									

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	CDB [zł]	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg	30 szt. + inhalator	97,98	102,88	57,24	30%	112,43	72,36	0,15 mg	2,41
Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg	30 szt. + inhalator	97,98	102,88	114,47	30%	116,43	36,3	0,15 mg	0,61
Glycopyrronii bromidum									
Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	121,62	136,2	30%	136,2	40,86	44 mcg	1,36

* Montelukastum w postaci tabletek do rozgryzania i żucia w dawkach 4 mg i 5 mg jest przeznaczony do stosowania u dzieci (wg ChPL).

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Fenoterolum + Ipratropii bromidum: 0,24 zł
- Tiotropii bromidum: 1,50 zł – 3,30 zł
- Budesonidum: 0,18 zł – 8,03 zł
- Montelukastum: 0,25 zł – 0,76 zł
- Indacaterolum: 0,61 zł – 2,41 zł
- Glycopyrronii bromidum: 1,36 zł.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Cukrzyca	
PTD 2016	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Diabetologia kliniczna 2016, tom 5, Suplement A.
ADA 2016	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. The initial draft of this commentary was prepared by Ronald Goldenberg MD, FRCPC, FACE, Maureen Clement MD, CCFP, Amir Hanna MB, BCh, FRCPC, FACP, William Harper MD, FRCPC, Andrea Main BScPhm, CDE, Ravi Retnakaran MD, MSc, FRCPC, Diana Sherifali RN, PhD, CDE, Vincent Woo MD, FRCPC, Jean-Francois Yale MD, CSPQ, FRCPC, and Alice Y.Y. Cheng MD, FRCPC, on behalf of the Steering Committee for the Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Can J Diabetes 40 (2016) 193–195. http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2016.02.006 .
ADA 2015	American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S41–S4.
CDA 2013	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. Can J Diabetes. 2013 Apr;37 Suppl 1:S61-8. doi: 10.1016/j.cjcd.2013.01.021. Epub 2013 Mar 26.
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline. Published: 2 December 2015. http://www.nice.org.uk/guidance/ng28 [dostęp: 15.06.2016]
NICE 2008	Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes, Issue date: May 2008, NICE clinical guideline 66 Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical Guideline. No. 116. March 2010, Updated September 2013. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf [dostęp: 15.06.2016]
ACP 2012	Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Linda L. Humphrey, MD, MPH; Donna E. Sweet, MD; Melissa Starkey, PhD; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2012;156:218-231.
Kirkman 2012	M.S. Kirkman, Diabetes in Older Adults, Diabetes Care, Volume 35, December 2012
Miarżdżycza	
AHRQ 2015	Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication.
ACCF/AHA 2011	2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, (Circulation. 2011;124: 2020-2045)
Medycyna Praktyczna 2011	Rozpoznawanie i leczenie chorób tętnic obwodowych. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology 2011, http://www.mp.pl/artykuly/63884 (data dostępu: 20.06.2016 r.)
Medycyna Praktyczna 2006	Postępowanie w przebiegu chorób tętnic obwodowych (kończyn dolnych, nerkowych, trzewnych i aorty brzusznej) Wytyczne American College of Cardiology i American Heart Association, http://www.mp.pl/artykuly/28892 (data dostępu: 20.06.2016 r.)
NICE 2010	Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (December 2010) (TA210)
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	
CHEST 2016	Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report, Chest. 2016; 149(2):315-352
International Consensus Statement 2013	Nicolaides AN, Fareed J i in. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. Int Angiol. 2013; 32(2):111-260.
Medycyna Praktyczna 2012	Bała M. (red.) Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylny choroby zakrzepowo-zatorowej. Aktualizacja 2012.
Dyslipidemie	
ESC/EAS 2011	Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach, Kardiologia Polska, 2011: tom 69, supplement IV
ESC/EAS 2012	European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701
IAS 2014	Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report. J Clin Lipidol. 2014 Jan-Feb;8(1):29-60.
NICE 2016	Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia (February 2016) (TA385)
NICE 2014	Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (July 2014, ostatnia aktualizacja styczeń 2015) (CG181)
PFP 2012	Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, Wytyczne Rady Redakcyjnej PFP dotyczące dyslipidemii (Aktualizacja 03.2012), http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wytypidy2 (dostęp 15.06.2016 r.)
PTK/PGR 2012	Wożakowska-Kapłon B. et al. Zalecenia postępowania w dyslipidemii – propozycje algorytmu dla lekarzy rodzinnych. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6(6): 261-282.
Jaskra	
AAO 2015	McLeod S.D., Emptage N.P., Mizuiri D., et.al., Primary Open-Angle Glaucoma, American Academy of Ophthalmology, 2016, P41-P111
AOA 2011	American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. Optometric clinical practice guideline 2011

COS 2009	Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. Can J Ophthalmol. 2009; Vol. 44, Suppl. I:S1-S98
EGS 2014	Blanco A.A., Bagnasco L., Bagnis A., et al., Terminology and Guidelines for Glaucoma, 2014
ICO 2016	International Council of Ophthalmology Guidelines for Glaucoma Eye Care http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines.pdf (dostęp 13.06.2016 r.)
NHMRC 2010	National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010
NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 85. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. April 2009
PTO 2014	Grabska-Liberek I., Rękas M., Skonieczna K., et al., Postępowanie w jaskrze Wytoczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, stan na dzień 10 czerwca 2014
SOS 2012	Heijl A., Alm A., Bentsson B., et al., The Glaucoma Guidelines of the Swedish Ophthalmological Society, Acta Ophthalmologica 2012
Zakażenia	
NPOA 2010	Hryniewicz W., Ozorowski T., Radzikowski A., i wsp., Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010, Narodowy Program Ochrony Antybiotyków
NICE 2014	Pneumonia in adults: diagnosis and management, Published: 3 December 2014 nice.org.uk/guidance/cg191
IDS/ATS 2007	Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al., Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults, Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27-72
NPOA 2012	Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., et al., Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich, Warszawa 2012
IDSA 2014	Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al., Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases
Zakażenia układu moczowego	
NPOA 2015	Hryniewicz W., Holecki M., Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015
EAU 2015	Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T.E., Cai T., et al., Guidelines on Urological Infections European Association of Urology, 2015
SIGN 2012	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Edinburgh: SIGN, 2012
Nadciśnienie	
ESH/ESC 2013	Mancia G. et al., Wytoczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku; Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym; Nadciśnienie Tętnicze rok 2013, tom 17, nr 2, str. 69-168
PTNT 2015	Zespół redagujący: Tykarski A et al., Zespół ekspertów: Adamczak M et al., Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok, Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
PTNT 2011	Zespół redagujący: Krystyna Widecka, Tomasz Grodzicki, Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Tykarski, Joanna Dziwura Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – rok 2011 Wytoczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
ASH 2014	Michael A, Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community, A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension; The Journal of Clinical Hypertension, Volume 16, Issue 1, pages 14–26, January 2014
AGS 2012/2015	Fick D. et al: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):616-31; http://www.guideline.gov/content.aspx?id=49933 (dostęp: 04.07.2016 r.)
CHEP 2014	2014 CHEP Recommendations for Management of Hypertension, Part 1: Diagnosis & Assessment
JNC 2014	James PA, Oparil S, Carter B, et al: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5): 507-520.
NICE 2013	Hypertension in adults Quality standard Published: 20 March 2013 nice.org.uk/guidance/qs28 https://www.nice.org.uk/guidance/qs28/resources/hypertension-in-adults-2098552495813
Arytmia	
ACC/AHA/ESC 2006	ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation, A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology, Journal of the American College of Cardiology, 2006; 48: e149-246
ACC/AHA/ESC 2003	Postępowanie u chorych z nadkomorowymi zaburzeniami rytmu. Wytoczne American College of Cardiology, American Heart Association i European Society of Cardiology; http://www.mp.pl/artykuly/16856
Zespoły lękowe	
WFSBP 2008	Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller HJ, Bandelow B, Allgulander C, Ayuso-Gutierrez J, Baldwin DS, Buenvicium R, Cassano G, Fineberg N, Gabriels L, Hindmarch I, Kaiya H, Klein DF, Lader M, Lecrubier Y, Lépine JP, Liebowitz MR, Lopez-Ibor JJ, Marazziti D, Miguel EC, Oh KS, Preter M, Rupprecht R, Sato M, Starcevic V, Stein DJ, van Ameringen M, Vega J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. World J Biol Psychiatry. 2008;9(4):248-312 http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Guidelines_Anxiety_revision.pdf
WFSBP 2012	Bandelow B, Sher L, Buenvicium R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, Möller HJ; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012 Jun;16(2):77-84

	http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Bandelow_et_al_01.pdf
Parnowski 2002	T. Parnowski, Leczenie depresji u osób w podeszłym wieku, Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej 2002, tom 2, nr 2
Depresje	
WFSBP 2013	Bauer M., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFSBP_TG_Unipolar_depressive_disorders_Bauer_et_al_2013.pdf
Choroba Parkinsona	
EFNS / MDS-ES 2013	Berardelli A., EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12022/abstract;jsessionid=1B7744E4EA4FE7A0502957E3FC0D7928.f03t02
Choroba Alzheimer	
EAN 2010	Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, et al. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2010; 17(10): 1236–1248. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x/epdf
WFSBP 2011	Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J Biol Psychiatry. 2011 Feb;12(1):2-32. doi: 10.3109/15622975.2010.538083. http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFSBP_Treatment_Guidelines_Dementia.pdf
Grupa Robocza Konsultanta Krajowego, Psychogeriatrya Polska 2008	Kiejna A, Pacan P, Trypka E, Sobów T, Parnowski T, Kłoszewska I, Bidzan L, Borzym A, Antoniak D, Cieślak U, Paszkowska E, Jarema M. Standardy leczenia otępień. Psychogeriatrya Polska 2008;5(2):59-94. http://fozp.org.pl/pdf/5_2/01_pgp_5_2_kiejna.pdf
Choroba Zwyrodnieniowa Stawów	
EULAR 2003	Jordan KM., et al., EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145–1155
EULAR 2004	Zhang W., et al., EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005;64:669–681
EULAR 2007	Zhang W., et al., EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007;66:377–388
OARSI 2008	Zhang W., et al., OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage (2008) 16, 137e162
ACR 2012	Khanna D., et al., 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1447–1461
VA/DoD 2014	Non-Surgical Management of Hip and Knee Osteoarthritis Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. Washington (DC): Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2014
Astma	
GINA 2014	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 http://ginasthma.org/gina-reports/
POChP	
PTChP 2014	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Pneumonol. Alergorol. Pol. 2014; 82 (3): 227-263
GOLD 2016	Zarząd GOLD, Światowa Inicjatywa Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc, Podręczny przewodnik rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Aktualizacja 2016
TSANZ 2015	Yang I., Dabscheck E. i inni, The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015 Current COPD Guidelines Committee, Version 2.42 (June 2015)
ICSI 2013	Anderson B, Conner K, Dunn C, Kerestes G, Lim K, Myers C, Olson J, Raikar S, Schultz H, Setterlund L. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013.
CzPPS 2013	Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthsiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthsiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Jun;157(2):189-201.
ERS/ACP/ACCP/ATS 2011	Qaseem AQaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med. 2011 Aug

	2;155(3):179-91
Osteoporoza	
SOGC 2014	Aliya Khan, MD, Hamilton ON, Michel Fortier, MD, Quebec QC Osteoporosis in Menopause, SOGC clinical practice guideline, <i>Obstet Gynaecol Can</i> 2014;36(9):839–840
ICSI 2013	Florence R, Allen S, Benedict L, Compo R, Jensen A, Kalogeropoulou D, Kearns A, Larson S, Mallen E, O'Day K, Peltier A, Webb B. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Updated July 2013.
NICE 2010	Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women, Technology appraisal guidance Published: 27 October 2010, https://www.nice.org.uk/guidance/ta204
NICE 2008	Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Technology appraisal guidance Published: 27 October 2008, https://www.nice.org.uk/guidance/ta160
NICE 2008	Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, Technology appraisal guidance Published: 27 October 2008, https://www.nice.org.uk/guidance/ta161
NOGG 2014	Compston, A Cooper, C Cooper, R Francis, JA Kanis, D Marsh, EV McCloskey, DM Reid, P Selby, C Davies and C Bowring, on behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK,
Ból	
AAFP 2013	Blondell RD, Azadfar M, Wisniewski AM, Pharmacologic therapy for acute pain, <i>Am Fam Physician</i> . 2013 Jun 1;87(11):766-72. http://www.aafp.org/afp/2013/0601/p766.pdf
USHC 2014	Matchar B.D., Evidence-Based Guidelines for Migraine Headache in the Primary Care Setting: Pharmacological Management of Acute Attacks. http://tools.aan.com/professionals/practice/pdfs/g10087.pdf
NICE 2012	Headaches in over 12s: diagnosis and management, Clinical guideline Published: 19 September 2012 nice.org.uk/guidance/cg150
Opryszczkowe zapalenie rogówki	
AAO 2014	M.L White, MD, MPH and J. Chodosh, MD, MPH Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline – 2014, http://www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline#THERAPYFORCOMPLICATEDCASES(SeeAppendicesIII,IV,V,andIV)
Zapalenie oka	
AAO 2013	Bacterial Keratitis PPP – 2013, AAO Cornea/External Disease PPP Panel, Hoskins Center for Quality Eye Care http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/bacterial-keratitis-ppp--2013
AOA 2012	C.J. Quinn, Optometric Clinical Practice Guideline, Care of the Patient with Conjunctivitis, http://www.aoa.org/documents/optometrists/CPG-11.pdf
Niewydolność serca	
ACCF/AHA 2013	C.W. Yancy, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc.
ESC 2012	J.J.V. McMurray, Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok, <i>Kardiologia Polska</i> 2012; 70, supl. II: 101–176.
Pozostałe źródła	
Cybulska 2011	Miażdżycza - profilaktyka i leczenie, <i>Cybulska B, Szostak WB, Przew Lek</i> , 2001, 4, 5, 39-43
Pasierski 2011	Problemy kardiologiczne w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej red. T. Pasierski, Wyd. I Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011, str. 139, 196 – 198, 202, 355-356.
Szczeklik 2015	Gajewski P.(red.) i wsp., Choroby nerek i dróg moczowych w: <i>Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2015, str. 148
Goldhaber 1999	Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). <i>Lancet</i> . 1999; 353(9162):1386-9.
Heit 1999	Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. <i>J Thromb Haemost</i> . 2005; 3(8):1611-7.
mp.pl	http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.33.1 (dostęp 16.06.2016 r.)
Szczeklik 2015	Złyna choroba zakrzepowo-zatorowa. w: Gajewski P.(red.) i wsp., <i>Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2015, str. 511-553
White 2003	White R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. <i>J Thromb Thrombolysis</i> . 2016; 41: 3–14.
Windyga 2010	Windyga J., Leczenie wstępne i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich, 2010;tom 1,2:119-125
Bellwon 2009	Bellwon J., Rynkiewicz A., Stan epidemii chorób serca i naczyń. Komu profilaktyka pierwotna, komu wtórna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego? http://www.termedia.pl/Stan-epidemii-chorob-serca-i-naczyn-Komu-profilaktyka-pierwotna-komu-wtorna-w-schorzeniach-ukladu-sercowo-naczyniowego-8,11994,1,0.html (dostęp 15.06.2016)
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., <i>Geriatrics</i> , wyd. Czelej, Wydanie I, Lublin 2009, str. 156-157
Szczeklik 2015	Cybulska B., Szostak W.B., Kłosiewicz-Latoszek L. Dyslipidemie. w: Gajewski P.(red.) i wsp., <i>Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków</i> 2015, str. 156-165
WOBASZ-SENIOR 2007	Zdrojewski T. i wsp., Badanie WOBASZ Senior - ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków https://www.researchgate.net/publication/292986763_Badanie_WOBASZ_Senior_-_ocena_epidemiologii_czynnikow_ryzyka_chorob_serca_i_naczyn_u_starszych_Polakow (dostęp: 17.06.2016)
Czechowicz-	Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. <i>Przew Lek</i> 2005; 8: 31-36.

Janicka 2005	
GUS 2004	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf (dostęp 13.06.2016 r.)
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B. Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wydanie III, Wrocław 2013, str.311-396
Mroczek 2015	Mroczek B., Marcinkiewicz B., Kuczyńska M. i in. Samoocena stanu zdrowia pacjentów z jaskrą. Family Medicine & Primary Care Review 2015;17,2:115-119
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka Podstawy Kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
Olszewska 2009	Olszewska H., Wojciechowska K., Jegier A., Profilaktyka Jaskry, Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2009: 29-37
Quaranta 2016	Quaranta L., Riva I., Gerardi Ch., at al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of Literature. Adv Ther 2016, http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-016-0333-6 (dostęp 13.06.2016)
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, wyd. Czelej, Wydanie I, Lublin 2009, str. 156-157
Topczewska-Cabane 2013	Topczewska-Cabane A., Kaleńczuk K., Nitsch-Osuch A. i in. Epidemiologia schorzeń okulistycznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w wybranej poradni w Markach, Family Medicine & Primary Care Review 2013;15,2:192-194
Rosenthal 2009	Woolery W.A., Zakażenia występujące u osób starszych, w: Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, Wyd. Czelej 2009
Harrison 2012	Stevens D.L., Infekcje skóry, mięśni i tkanek miękkich, w: Kasper D.L., Fauci A.S., Harrison Choroby Zakaźne, Tom I, Wyd. Czelej Sp. z o.o., Lublin 2012
Szczeklik 2015	Kuś J., Zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje, w: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
Domagała 2011	Domagała M., Ciebada M., Pozaszpitalne zapalenie płuc u osób w wieku podeszłym, Geriatria 2011, 5, 292-302
Burgdorf 2010	Abeck D, Choroby wywołane przez gronkowce i paciorkowce, w: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., et al., Dermatologia
Scheinfeld 2005	Scheinfeld N., Infections in the elderly, Dermatology Online Journal, 11, 3, 8
Rekomendacja nr 34/2013	<i>Rekomendacja nr 34/2013 Prezesa AOTM z dnia 18 marca 2013 r.</i>
Kwias 2002	Kwias Z. Zakażenia układu moczowego, Przewodnik Lekarza, 2002 Praktyka Lekarska Zeszyty Specjalistyczne Nr 72 (9/2012)
online	http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2704 (dostęp dnia: 14.06.2016 r.)
online	http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.8 (dostęp dnia: 15.06.2016 r.)
online	http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?2439 (dostęp dnia: 14.06.2016 r.)
Rowland 2008	Wharton R. N., Zaburzenia lękowe, W: Rowland L.P., Neurologia Merrita. Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2008:1159-1164.
Wright 2008	Lucey J. V., Corvin A., Zaburzenia lękowe, W: Wright P, Stern J, Phelan M., Psychiatria Sedno, Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008:203-215.
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, Wyd. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2009.
Patejuk-Mazurek 2012	Patejuk-Mazurek I., Co to jest psychoza? Poradnik dla pacjentów i ich rodzin, 2012.
Beers 2008	Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwots M (red.). The Merck manual. Podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2008.
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B., Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka. Podstawy kliniczne., Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
Pasek 2010	Pasek J., Opara J., Kwiatek S., Sieroń A.: Aktualne spojrzenie na rehabilitację w chorobie Parkinsona – wybrane zagadnienia. Aktualn. Neurol. 2010, 10 (2), s. 94-99
Kostka 2009	Kostka T, Koziarska-Rosińska M (red). Choroby wieku podeszłego. PZWL Warszawa 2009
Walicka 2015	Walicka M., Chlebus M., i in.; Chorobowość z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2010–2014. Diabetologia Praktyczna 2015;1(1):13-18
Bellwon 2009	Bellwon J., Rynkiewicz A., Stan epidemii chorób serca i naczyń. Komu profilaktyka pierwotna, komu wtórna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego? http://www.termedia.pl/Stany-epidemii-chorob-serca-i-naczyn-Komu-profilaktyka-pierwotna-komu-wtorna-w-schorzeniach-ukladu-sercowo-naczyniowego-8,11994,1,0.html (dostęp 15.06.2016)
WOBASZ-SENIOR 2007	Zdrojewski T. i wsp., Badanie WOBASZ Senior - ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków https://www.researchgate.net/publication/292986763_Badanie_WOBASZ_Senior_-_ocena_epidemiologii_czynnikow_ryzyka_chorob_serca_i_naczyn_u_starszych_Polakow (dostęp: 17.06.2016)
Czechowicz-Janicka 2005	Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. Przew Lek 2005; 8: 31-36.
GUS 2004	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf (dostęp 13.06.2016 r.)
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B. Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wydanie III, Wrocław 2013, str.311-396
Mroczek 2015	Mroczek B., Marcinkiewicz B., Kuczyńska M. i in. Samoocena stanu zdrowia pacjentów z jaskrą. Family Medicine & Primary Care Review 2015;17,2:115-119
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka Podstawy Kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
Olszewska 2009	Olszewska H., Wojciechowska K., Jegier A., Profilaktyka Jaskry, Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2009: 29-37
Quaranta 2016	Quaranta L., Riva I., Gerardi Ch., at al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of Literature. Adv Ther 2016, http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-016-0333-6 (dostęp 13.06.2016)
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, wyd. Czelej, Wydanie I, Lublin 2009, str. 156-157
WHO	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/

WHO	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1
------------	---

5. Załączniki

- Załącznik 1. Załącznik do zlecenia – lista leków podlegająca ocenie
- Załącznik 2. Aneks do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia – Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia