

Analiza problemu decyzyjnego dla
produktu leczniczego **DIUVER[®]**
(torasemid) stosowanego
w leczeniu pierwotnego
nadciśnienia tętniczego opornego
na leczenie oraz obrzęków
spowodowanych zastoinową
niewydolnością serca

- Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, grudzień 2016



SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| Spis Treści | 2 |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy..... | 4 |
| Indeks skrótów..... | 5 |
| 1. Cel i metodyka | 7 |
| 2. Populacja | 8 |
| 2.1. Wnioskowane wskazanie | 8 |
| 2.2. Definicje..... | 8 |
| 2.2.1. Definicja pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie | 8 |
| 2.2.2. Definicja obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca | 9 |
| 2.3. Etiologia i patogenez..... | 10 |
| 2.3.1. Etiologia i patogenez pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie..... | 10 |
| 2.3.2. Etiologia i patogenez obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca ... | 11 |
| 2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny..... | 12 |
| 2.4.1. Rozpoznanie i obraz kliniczny pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie | 12 |
| 2.4.2. Rozpoznanie i obraz kliniczny obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca | 13 |
| 2.5. Przebieg naturalny i rokowanie | 14 |
| 2.5.1. Przebieg naturalny i rokowanie w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie | 14 |
| 2.5.2. Przebieg naturalny i rokowanie w obrzękach spowodowanych zastoinową niewydolnością serca | 15 |
| 2.6. Jakość życia i obciążenie chorobą..... | 15 |
| 2.6.1. Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie..... | 15 |
| 2.6.2. Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca | 16 |
| 2.7. Epidemiologia (przegląd wskaźników epidemiologicznych) | 17 |
| 2.7.1. Epidemiologia pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie | 17 |
| 2.7.2. Epidemiologia obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca | 18 |
| 3. Interwencja oceniana | 19 |
| 3.1. Informacje o interwencji ocenianej..... | 19 |
| 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji | 22 |
| 3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji..... | 23 |
| 3.4. Leki stosowane w schemacie z torasemidem w terapii NTO | 24 |
| 4. Interwencje opcjonalne | 29 |
| 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp | 29 |
| 4.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz wybór komparatora | 29 |

| | |
|---|----|
| 4.2.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz wybór komparatora | 29 |
| 4.2.2. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca oraz wybór komparatora..... | 32 |
| 4.3. Informacje o interwencji opcjonalnej (furosemid) | 34 |
| 4.4. Wybór komparatora - podsumowanie | 36 |
| 4.5. Leki stosowane w schemacie z furosemidem w terapii NTO | 36 |
| 4.6. Dodatkowe dane literaturowe dotyczące interwencji ocenianej i opcjonalnej..... | 36 |
| 4.6. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>) | 38 |
| 5. Wyniki zdrowotne..... | 39 |
| 5.1. Wyniki zdrowotne w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie | 39 |
| 5.2. Wyniki zdrowotne w obrzękach spowodowanych zastoinową niewydolnością serca | 40 |
| 6. Typ badania | 42 |
| 7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) | 43 |
| 8. Piśmiennictwo | 45 |
| 9. Spis tabel | 49 |
| 10. Spis rysunków | 50 |
| 11. Załącznik nr 1– informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce..... | 51 |
| 12. Załącznik nr 2 – wyniki ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych | 52 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

| Imię i nazwisko | Zakres prac |
|-----------------|-------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Eksperci kliniczni

| Imię i nazwisko | Specjalizacja |
|-----------------|---------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Data zakończenia analizy: grudzień 2016 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------|---|
| ACCF | American College of Cardiology Foundation |
| AIF | Agenzia Italiana del Farmacia |
| AHA | American Heart Association |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ASH | American Society of Hipertension |
| AWMSG | All Wales Medicines Strategy Group |
| BIL | Biuletyn Informacji o Lekach |
| BP | Ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure) |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CEDAC | Canadian Expert Drug Advisor Committee |
| CHF | Zastoinowa niewydolność serca (ang. congestive heart failure) |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CVZ | College voor Zorgverzekeringen |
| DBP | Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure) |
| DMA | Danish Medicines Agency |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESC | Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology) |
| ESH | Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension) |
| FDA | Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HC | Health Canada |
| HF | Niewydolność serca (ang. heart failure) |
| HFSA | Heart Failure Society of America |

| | |
|---------|---|
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment) |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| ICSI | Institute for Clinical Systems Improvement |
| IQWIG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISH | International Society of Hypertension |
| MPD | Medical Product Database |
| MSPS | Ministerio de Sanidad y Política Social |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NLPZ | Niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NTO | Nadciśnienie tętnicze oporne |
| NYHA | Skala oceny ciężkości objawów niewydolności serca (ang. New York Heart Association) |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PBS | Pharmaceutical Benefits Scheme |
| PHARMAC | Pharmaceutical Management Agency |
| PICOS | Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study) |
| PTAC | Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee |
| PTNT | Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego |
| RCT | Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. randomized controlled trial) |
| SBP | Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure) |
| SBU | Swedish Council on Technology Assessment in Health Care |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| TLV | Dental and Pharmaceutical Benefits Board |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) |

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu:

- 1) Pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie;
- 2) Obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

Populację docelową stanowią, zatem pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie (wskazanie nr 1) oraz pacjenci z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca (wskazanie nr 2).

Ponadto, w ramach raportu HTA populacja docelowa rozważana w obu wskazaniach nie będzie ograniczona pod względem klasy czynnościowej NYHA (ang. *New York Heart Association*).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz chorych z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających doświadczenie w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub zastoinową niewydolnością serca.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Diuver® (torasemid), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia:

- 1) Pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie;
- 2) Obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Diuver® wskazaniami do stosowania leku są: 1) nadciśnienie pierwotne oraz 2) obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca, obrzęki płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego oraz obrzęki pochodzenia nerkowego. Wnioskowane wskazania są więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego Diuver®, choć wnioskowane wskazanie nr 1 jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego, a wnioskowane wskazanie nr 2 dotyczy wybranego rodzaju obrzęków [5,6].

2.2. Definicje

2.2.1. Definicja pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie

Nadciśnienie tętnicze to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenie fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego [10].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nadciśnienie tętnicze w rozdziale IX – Choroby układu krążenia: I10 Nadciśnienie pierwotne (samoistne) [7]. Brak jest w klasyfikacji ICD-10 osobnego kodu dla nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie.

Wysokość ciśnienia tętniczego (ang. *blood pressure*, BP) zależy od dwóch podstawowych parametrów hemodynamicznych: pojemności minutowej serca i oporu dla przepływu krwi w układzie naczyniowym. Pomiar wysokości ciśnienia tętniczego krwi oparty jest o dwie wartości: skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. *systolic blood pressure*, SBP) i rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*, DBP) [15].

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Hypertension*, ESH) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) [11]

| Kategoria | Wartość ciśnienia (mmHg) | | |
|--|--------------------------|-------|-------------|
| | Skurczowe | | Rozkurczowe |
| Ciśnienie optymalne | <120 | i | <80 |
| Ciśnienie prawidłowe | 120-129 | i/lub | 80-84 |
| Ciśnienie wysokie prawidłowe | 130-139 | i/lub | 85-89 |
| Nadciśnienie tętnicze stopnia I (łagodne) | 140-159 | i/lub | 90-99 |
| Nadciśnienie tętnicze stopnia II (umiarkowane) | 160-179 | i/lub | 100-109 |
| Nadciśnienie tętnicze stopnia III (ciężkie) | ≥180 | i/lub | ≥110 |
| Izolowane nadciśnienie skurczowe | ≥140 | i | <90 |

Ponadto, nadciśnienie tętnicze może mieć charakter pierwotny lub wtórny. Nadciśnienie pierwotne (idiopatyczne, zwane też samoistnym) powstaje bez znanej somatycznej przyczyny (nie można wykazać czynnika wpływającego na jego powstanie za pomocą dostępnych metod diagnostycznych) i dotyczy ponad 90% przypadków występowania nadciśnienia tętniczego [16]. Nadciśnienie wtórne powstaje w następstwie wielu różnych schorzeń, m.in. chorób nerek czy układu nerwowego, jednak w związku z tym, iż nie stanowi wskazania podmiotowego w niniejszej analizie, nie zostanie ono szerzej omówione.

Nadciśnienie tętnicze oporne (NTO) najczęściej definiowane jest jako ciśnienie krwi utrzymujące się powyżej wartości docelowych, pomimo jednoczesnego stosowania co najmniej trzech leków hipotensyjnych z różnych grup (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach [17,19]. Niedawno zaproponowano również inną definicję, zgodnie z którą oporność na terapię oznacza konieczność przyjmowania czterech i więcej leków hipotensyjnych w celu zapewnienia kontroli ciśnienia tętniczego [18,19].

2.2.2. Definicja obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Niewydolność serca lub **zastoinową niewydolność serca** (ang. *heart failure*, HF lub *congestive heart failure*, CHF; przy czym określenie „*congestive heart failure*” jest rzadziej stosowane) definiuje się jako nieprawidłowości budowy oraz czynności serca, prowadzące do upośledzenia dostarczania tlenu do tkanek proporcjonalnie do ich zapotrzebowania metabolicznego, mimo prawidłowych ciśnień napełniania (lub tylko kosztem zwiększonego ciśnienia napełniania) [30]. Określenia „zastoinowa niewydolność serca”, używa się w opisując ostrą lub przewlekłą HF z objawami zastoinowymi (tzn. z retencją sodu i wody). Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) zastoinowa niewydolność serca opisana jest kodem I50.0. Obrzęki (łac. *oedema*) klasyfikowane są kodem ICD-10: R60.9 (obrzęk, nieokreślony) [7]. Brak jest osobnego kodu klasyfikującego obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca.

Klinicznie, HF definiuje się także jako zespół, w którym u chorego występują typowe objawy podmiotowe (np. duszność, obrzęki wokół kostek i zmęczenie) oraz przedmiotowe (np. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi oraz przemieszczenie uderzenia koniuszkowego) wynikające z nieprawidłowości w budowie i czynności serca. Zazwyczaj podstawą rozpoznania niewydolności serca jest zidentyfikowanie leżącej u jej podłoża choroby serca. Najczęściej jest to choroba mięśnia sercowego powodująca skurczową dysfunkcję komór, jednak do rozwoju niewydolności serca mogą prowadzić również zaburzenia funkcji rozkurczowej komór, choroby zastawek, osierdzia, wsierdzia, zaburzenia rytmu i przewodzenia (może również występować więcej niż jedna nieprawidłowość). Zidentyfikowanie schorzenia serca leżącego u podłoża HF stanowi zasadniczy problem również ze względów terapeutycznych, gdyż od dokładnego określenia patologii zależy zastosowanie właściwego sposobu leczenia [29].

W przebiegu zastoinowej niewydolności serca może dochodzić do zalegania krwi w krążeniu żylnym (głównie w wyniku niewydolności prawej komory serca), co w konsekwencji prowadzi do powstania **obrzęków obwodowych**, najczęściej ujawniających się w okolicy kostek i goleni [29].

Ocenę stopnia ciężkości obrzęku przeprowadza się na podstawie badania palpacyjnego (lekarz uciska palcem obszar obrzęku, oceniając głębokość tworzącego się dołka oraz czas, po jakim wgłębienie zaniknie). Najczęściej stosowane skale nasilenia obrzęku tworzącego dołek przy ucisku (ang. *pitting edema*) przedstawiono w tabelach poniżej. Istnieje również klasyfikacja obrzęku obustronnego (ang. *bilateral edema*), czyli występującego symetrycznie po obu stronach ciała lub na obydwu kończynach. W tabeli poniżej zestawiono klasyfikacje nasilenia obrzęków.

Tabela 2. Skale oceny nasilenia obrzęków

| Ocena nasilenia obrzęku | Cechy obrzęku | |
|--|--|---|
| Skala nasilenia obrzęku tworzącego dołek przy ucisku według <i>Guelph General Hospital Congestive Heart Failure Pathway</i> [80] | | |
| 1+ | Głębokość dołka ≤2 mm, brak widocznych zniekształceń kończyn, dołek zanika niemal natychmiast po ustaniu nacisku | |
| 2+ | Głębokość dołka 2-4 mm, wykrywalne zniekształcenia kończyn, dołek zanika po 10-15 sekundach od ustania ucisku | |
| 3+ | Głębokość dołka 4-6 mm, dołek może utrzymywać się dłużej niż 1 minutę. Kończyny objęte obrzękiem wyglądają na spuchnięte i pełne | |
| 4+ | Głębokość dołka 6-8 mm, dołek może utrzymywać się 2-5 minut. Kończyny objęte obrzękiem rażąco zniekształcone | |
| Skala nasilenia obrzęku tworzącego dołek przy ucisku według „<i>Medical-Surgical Nursing</i>” 2007 [81] | | |
| 1+ | Głębokość dołka 2 mm, natychmiastowy powrót do stanu wyjściowego po ustaniu ucisku | |
| 2+ | Głębokość dołka 4 mm, powrót do stanu wyjściowego po kilku sekundach | |
| 3+ | Głębokość dołka 6 mm, powrót do stanu wyjściowego po 10-12 sekundach | |
| 4+ | Głębokość dołka 8 mm, powrót do stanu wyjściowego po >20 sekundach | |
| Skala nasilenia obrzęku tworzącego dołek przy ucisku według „<i>Physical rehabilitation: assessment and treatment</i>” 2007 [82] | | |
| 1+ | Ledwo odczuwalne wrażenie odkształcenia podczas ucisku skóry palcem | |
| 2+ | Niewielkie wgłębienie, powrót do stanu wyjściowego po 15 sekundach | |
| 3+ | Większe wgłębienie, powrót do stanu wyjściowego po 30 sekundach | |
| 4+ | Powrót do stanu wyjściowego po >30 sekundach | |
| Skala nasilenia obrzęku obustronnego (ang. <i>bilateral edema</i>) według portalu www.epomedicine.com [83] | | |
| Ocena nasilenia obrzęku | Ocena słowna nasilenia obrzęku | Cechy obrzęku |
| 1+ | Łagodny | Obrzęk obejmujący obydwie kostki/stopy |
| 2+ | Umiarkowany | Obrzęk obejmujący obydwie stopy, dłonie, przedramiona i podudzia |
| 3+ | Ciężki | Uogólniony, obustronny obrzęk, obejmujący obydwie nogi, ręce, stopy i twarz |

2.3. Etiologia i patogeneza

2.3.1. Etiologia i patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie

Nadciśnienie pierwotne jest bardzo niejednorodnym zaburzeniem o wieloczynnikowej etiologii, która nie została dotąd w pełni wyjaśniona [11]. Na jego powstanie mają wpływ czynniki środowiskowe i genetyczne, które zaburzają działanie jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie. Istotną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają m.in.: układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), układ współczulny, peptydy natriuretyczne i substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń (m.in. prostacyklina, endoteliny). Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększają: nadmierne spożycie sodu, mała aktywność fizyczna, otyłość (zwłaszcza brzuszna), stres psychiczny (zwiększenie napięcia układu współczulnego). Przyjmuje się, że dominującym fenotypem pośrednim

nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest zaburzenie składu ciała z otyłością trzewną, zaburzeniem relacji tkanka mięśniowa–tkanka tłuszczowa i zaburzeniami metabolicznymi typowymi dla zespołu metabolicznego [17].

Rozwój **opornego nadciśnienia tętniczego** najczęściej również ma podłoże wieloczynnikowe. Szczególnie często wśród czynników zwiększających ryzyko wystąpienia choroby wymienia się otyłość, nadmierne spożycie sodu (soli kuchennej), picie dużych ilości alkoholu, obturacyjny bezdech podczas snu oraz przewlekłą chorobę nerek. Do przyczyn występowania oporności na leczenie hipotensyjne zalicza się także:

- interakcje lekowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy, sympatykomimetyki, doustne środki antykoncepcyjne, itd.);
- zwiększoną objętość wewnątrznaczyniową (przewodnienie wynikające z nadmiaru sodu w diecie oraz braku diuretyku w przebiegu dotychczasowej terapii hipotensyjnej);
- zwiększoną aktywność adrenergiczną (zespoły bólowe, stres);
- czynniki towarzyszące (palenie tytoniu, picie alkoholu, otyłość, insulinooporność);
- nadciśnienie wtórne [19,25].

2.3.2. Etiologia i patogeneza obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Najczęstszymi przyczynami niewydolności serca są: choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze (łącznie ok. 60–80% wszystkich przypadków HF). Nielezione, długotrwałe wysokie ciśnienie krwi wpływa w dłuższej perspektywie na pogorszenie kurczliwości serca oraz zwiększenie sztywności mięśnia lewej komory skutkującego upośledzeniem jego napełniania w czasie rozkurczu. Natomiast choroba wieńcowa, a zwłaszcza przebyty zawał serca, prowadzą poprzez pogorszenie kurczliwości obszarów pozawałowych lub niedokrwionych do dysfunkcji skurczowej lewej komory jako całości. Do innych przyczyn występowania niewydolności serca należą: wady serca (ok. 10–15%) oraz inne choroby serca, (w tym kardiomiopatie), choroba reumatyczna oraz serce płucne (łącznie ok. 11–17%) [31].

W zastoinowej niewydolności serca, niezależnie od przyczyny, dochodzi do objętościowego przeciążenia serca, w wyniku, którego następuje zwiększone obciążenie ścian serca oraz podwyższone zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. Prowadzi to do pobudzenia układu renina-angiotensyna (RAS), co skutkuje nadmiernym wydzielaniem angiotensyny II, a także uwalnianiem aldosteronu i noradrenaliny. Dochodzi do pobudzenia współczulnego układu nerwowego. Ta kaskada zdarzeń endokrynno-metabolicznych prowadzi do zaburzeń czynności mięśnia sercowego, występuje zwiększone napięcie ścian serca, co zwiększa zużycie tlenu i wywołuje uszkodzenia. Ostateczną konsekwencją jest niewydolność serca [31].

Niewydolność serca można podzielić na niewydolność lewokomorową (zwykle stan po zawale mięśnia sercowego), niewydolność prawokomorową (powikłanie niewydolności lewokomorowej) lub niewydolność obukomorową. Ponadto wyróżnia się skurczową niewydolność serca (ze zwiększonym lub zmniejszonym rzutem serca) oraz rozkurczową niewydolność serca (określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową lewej komory), występującą najczęściej w chorobie wieńcowej, a także w przerostach mięśnia sercowego [8].

Rozwój **obrzęków** w przebiegu zastoinowej niewydolności serca następuje, gdy serce nie może skutecznie przepompować krwi, która do niego napływa. Wówczas zaczyna się ona gromadzić w naczyniach żylnych, a następnie – w efekcie podwyższonego ciśnienia hydrostatycznego – płyn z naczyń przedostaje się do tkanek, wywołując obrzęki [32].

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

2.4.1. Rozpoznanie i obraz kliniczny pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie

Nadciśnienia tętniczego nie można stwierdzić po jednorazowym badaniu ciśnienia tętniczego, gdyż parametr ten podlega naturalnym wahaniom w ciągu dnia (obniżenie ciśnienia podczas snu, nagły wzrost ciśnienia we wczesnych godzinach rannych), zmienia się również pod wpływem wysiłku fizycznego czy stresu wywołanego samym badaniem. W związku z tym, aby zdiagnozować występowanie nadciśnienia tętniczego, pomiaru ciśnienia należy dokonywać wielokrotnie po uprzednim odpoczynku, najlepiej poza gabinetem lekarskim. Gdy nie jest możliwe przeprowadzenie całodobowego monitoringu ciśnienia tętniczego, rozsądną alternatywą są badania domowe [20].

W publikacji "Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego" zaleca się następujące zasady pomiaru ciśnienia tętniczego w warunkach domowych:

- pomiar ciśnienia należy przeprowadzić po 5-minutowym odpoczynku, z mankietem założonym na ramieniu (na poziomie serca), na którym stwierdzono wyższe wartości ciśnienia;
- optymalna liczba pomiarów dla celów diagnostycznych - 2 pomiary rano i 2 wieczorem, przez co najmniej 3 dni robocze (wyników z 1 dnia nie uwzględnia się w rozpoznawaniu nadciśnienia). Liczbę pomiarów powinno się rozpatrywać również indywidualnie, uwzględniając stopień nadciśnienia, stan pacjenta;
- pacjent powinien zapisywać pomiary w dzienniczku samokontroli, można również wykorzystywać wydruki z aparatów wyposażonych w drukarkę;
- do samodzielnego, domowego pomiaru ciśnienia tętniczego zaleca się używanie w pełni automatycznych aparatów spełniających ustalone kryteria dokładności, z mankietem zakładanym na ramię [17].

W postępowaniu diagnostycznym u chorych z nadciśnieniem powinno się poza pomiarem ciśnienia tętniczego przeprowadzić dokładny wywiad i badanie przedmiotowe. U pacjentów z nowo wykrytym nadciśnieniem tętniczym należy wykonać następujące badania przedmiotowe i laboratoryjne:

- wyznaczenie wskaźnika masy ciała;
- badanie dna oka;
- stężenie sodu, potasu, kreatyniny;
- stężenie glukozy na czczo;
- morfologia krwi;
- badanie ogólne moczu;
- EKG [21].

W wywiadzie, poza objawami podmiotowymi i przedmiotowymi należy uwzględnić także:

- tryb życia pacjenta - palenie tytoniu, picie alkoholu, zażywanie narkotyków, charakter pracy zawodowej, stopień aktywności fizycznej;
- przebieg dotychczasowego leczenia hipotensyjnego;
- wywiad rodzinny – występowanie nadciśnienia, chorób układu sercowo – naczyniowego, nagłych zgonów u krewnych pacjenta [15].

Nadciśnienie tętnicze oporne (NTO) rozpoznaje się u pacjentów, u których nie udaje się uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego pomimo stosowania w odpowiednich dawkach i we właściwym skojarzeniu 3 leków hipotensyjnych, w tym diuretyku [19].

W celu prawidłowego rozpoznania NTO, należy w pierwszej kolejności wykluczyć przyczyny rzekomej oporności na leczenie, często występującej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Do najczęstszych przyczyn występowania oporności rzekomej należą:

- nieprawidłowa technika pomiaru ciśnienia tętniczego – błędy podczas wykonywania pomiaru (np. użycie zbyt wąskiego mankietu pomiarowego) skutkują fałszywie zawyżonymi odczytami ciśnienia krwi;
- nieprzebranie zaleceń przez chorego – wyniki analiz retrospektywnych wskazują, że około 40% chorych ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym przestaje przyjmować leki hipotensyjne w pierwszym roku terapii, a w ciągu 5–10 lat mniej niż 40% pacjentów kontynuuje zalecone leczenie;
- efekt białego fartucha – znaczący efekt białego fartucha (ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim jest stale podwyższone, a mierzone poza gabinetem lekarskim jest prawidłowe lub istotnie niższe, co wynika z podwyższonego stresu pacjenta w gabinecie) występuje tak samo często u pacjentów z NTO, jak w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie, tzn. u 20–30% [19].

2.4.2. Rozpoznanie i obraz kliniczny obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Rozpoznanie zastoinowej niewydolności serca może przysparzać trudności, zwłaszcza we wczesnym stadium choroby. Objawy zgłaszane przez pacjentów zwracają uwagę, często są jednak na tyle niecharakterystyczne, że utrudniają różnicowanie pomiędzy niewydolnością serca a innymi chorobami. Bardziej swoiste objawy (tzn. duszność o typie *orthopnoë* lub napadowa duszność nocna) występują rzadziej, zwłaszcza u pacjentów z łagodnymi objawami, stąd też cechują się małą czułością rozpoznania [33,34].

Wiele objawów niewydolności serca wynika z zatrzymania w organizmie sodu i wody, co również zmniejsza ich swoistość. Szczególnie małą specyficznością cechuje się występowanie obrzęków obwodowych, które może mieć wiele różnych przyczyn. Objawy wynikające z zatrzymania sodu i wody (np. obrzęki obwodowe kończyn dolnych) ustępują po zastosowaniu leków moczopędnych (w związku z czym mogą nie występować u chorych leczonych diuretykami, co wpływa na utrudnioną ocenę pacjentów leczonych w ten sposób) [29].

Objawy niewydolności serca stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu, i występują w różnych konfiguracjach, w zależności od tego, która komora serca jest niewydolna. Na ocenie występowania zmęczenia, duszności i kołatania serca w związku z wysiłkiem fizycznym opiera się klasyfikacja ciężkości przewlekłej niewydolności serca wg *New York Heart Association* (NYHA):

- Klasa I – wydolność wysiłkowa bez ograniczeń, zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca;
- Klasa II – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność;
- Klasa III – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów;
- Klasa IV – każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości [29].

Wśród symptomów niewydolności lewokomorowej (zastoju w krążeniu małym) wyróżnić należy objawy:

- 1) **podmiotowe** – duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku) – typowo *orthopnoë* (występuje 1–2 min po położeniu się i ustępuje w kilka minut po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej) lub napadowa duszność nocna (w odróżnieniu od *orthopnoë* pojawia się o wiele później po położeniu się, budzi chorego ze snu i ustępuje znacznie wolniej, po ≥ 30 min); kaszel (ekwiwalent duszności wysiłkowej lub *orthopnoë*) – przeważnie suchy, niekiedy z odkrztuszaniem różowo podbarwionej płwociny (zwykle w obrzęku płuc);

- 2) **przedmiotowe** – trzeszczenia i rżenia (typowo nad podstawą płuc, ale mogą sięgać ich szczytów), którym mogą towarzyszyć świsty i fuczenia (częściowo związane z obrzękiem błony śluzowej oskrzeli) [35].

Objawy niewydolności prawokomorowej (zastoju w krążeniu dużym) należy podzielić na:

- 1) **podmiotowe** – obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała (najczęściej stopy i okolice kostek, a u chorych leżących okolica łędźwiowo-krzyżowa), ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej wskutek powiększenia wątroby; nykturia; brak łaknienia, nudności i zaparcie, spowodowane zastojem żylnym w błonie śluzowej żołądka i jelit i zmniejszonym rzutem serca, prowadzące niekiedy do zespołu upośledzonego wchłaniania z następczym niedożywieniem, a nawet wyniszczeniem;
- 2) **przedmiotowe** – płyn przesiąkowy w jamach ciała (jamach opłucnej [zwykle obustronnie; gdy jednostronnie, to częściej po prawej stronie] i jamie brzusznej); powiększenie i tkliwość wątroby w badaniu palpacyjnym (wskutek rozciągania jej torebki; bolesność pojawia się zwykle przy szybkim narastaniu zastoju); stwardniała, zanikowa wątroba występuje w następstwie wieloletniej przewlekłej niewydolności serca; niewielkiego stopnia żółtaczka; nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny oraz objaw Kussmaula (wzrost ciśnienia żylnego w żyłach szyjnych w czasie wdechu, podobnie jak w zaciskającym zapaleniu osierdzia) [35].

2.5. Przebieg naturalny i rokowanie

2.5.1. Przebieg naturalny i rokowanie w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie

Pierwotne nadciśnienie tętnicze w pierwszej fazie rozwoju choroby na ogół przebiega bezobjawowo. Mogą występować bóle głowy, zaburzenia snu, łatwe męczenie się. Inne objawy podmiotowe oraz objawy przedmiotowe pojawiają się wraz z rozwinięciem się powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. U większości chorych na niepowikłane pierwotne nadciśnienie tętnicze badanie przedmiotowe nie ujawnia istotnych nieprawidłowości poza podwyższonym ciśnieniem krwi. U niektórych chorych przez długi czas nadciśnienie ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych od początku jest utrwalone [16].

Z czasem nieleczone nadciśnienie tętnicze prowadzi do:

- przerostu lewej komory serca;
- przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych;
- zwiększenia sztywności tętnic;
- udaru mózgu;
- upośledzenia czynności nerek (wczesnym objawem jest albuminuria 30–300 mg/d; zmiany w nerkach rozwijają się zazwyczaj powoli; w przebiegu nadciśnienia łagodnego lub umiarkowanego objawy niewydolności nerek występują rzadko, zazwyczaj po wielu latach trwania nadciśnienia) i ich niewydolności;
- rozwarstwienia aorty;
- zmian w naczyniach siatkówki [15].

W populacji osób z nadciśnieniem tętniczym ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych jest zwiększone [16].

Rokowanie u chorych z **nadciśnieniem tętniczym opornym (NTO)** jest gorsze niż u pacjentów, u których łatwiej udaje się osiągnąć kontrolę nadciśnienia tętniczego, gdyż zwykle choroba trwa u nich długo i często występują

inne, dodatkowe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, takie jak cukrzyca, obturacyjny bezdech podczas snu, przerost lewej komory lub przewlekła choroba nerek [19].

2.5.2. Przebieg naturalny i rokowanie w obrzękach spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Przewlekła niewydolność serca może rozwijać się przez długi czas całkowicie bezobjawowo, ponieważ zaburzenia hemodynamiczne są kompensowane, m.in. poprzez stymulację układu współczulnego, aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron czy też przebudowę mięśnia sercowego. Proces dochodzenia do granicy wydolności mechanizmów kompensacyjnych może trwać bardzo długo (faza stabilna przewlekłej niewydolności serca), przerywanej epizodami zaostrzeń, o zróżnicowanej dynamice, od stopniowego narastania nieprawidłowości hemodynamicznych i objawów, aż do postaci ostrej dekompensacji, klinicznie podobnej do ostrej niewydolności serca. Naturalny przebieg przewlekłej postaci niewydolności serca prowadzi nieuchronnie do fazy objawowej [36].

Niewydolność serca jest chorobą o złym rokowaniu (choć niektórzy pacjenci mogą żyć przez wiele lat), a jej zaostrzenia są najczęstszą przyczyną hospitalizacji w Polsce. Ponadto, HF jest najczęstszą przyczyną zgonów sercowo-naczyniowych, wśród których zgony nagłe (nagłe zatrzymanie krążenia lub inaczej nagła śmierć sercowa) stanowią ok. 50%. W ciągu roku od chwili rozpoznania niewydolności serca umiera 20–30% chorych. Około 50% pacjentów z HF przeżywa 4 lata, natomiast 40% chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca będzie ponownie przyjętych do szpitala lub umrze w ciągu najbliższego roku. Największa śmiertelność roczna występuje w najbardziej zaawansowanej niewydolności serca (klasa IV NYHA) i wynosi ona ok. 40–50% [31].

Dostępne dane literaturowe dotyczą przebiegu naturalnego i rokowania w zastoinowej niewydolności serca, nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat przebiegu i rokowania dla obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

2.6. Jakość życia i obciążenie chorobą

2.6.1. Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie

Schorzenia sercowo-naczyniowe, a zwłaszcza nadciśnienie tętnicze (w tym postać oporna na leczenie), są najczęstszym powodem wizyt lekarskich, hospitalizacji i przedwczesnych zgonów osób w wieku 35–65 lat. Ze wszystkich schorzeń kardiologicznych to właśnie nadciśnienie tętnicze wiąże się z największym zagrożeniem zdrowotnym, społecznym i ekonomicznym [42].

Leczenie hipotensyjne niesie za sobą wysokie koszty nie tylko dlatego, że w większości przypadków wymaga długoterminowej terapii od momentu wykrycia choroby praktycznie często do końca życia, ale również dlatego, iż powikłania NT są ekonomicznie ogromnym obciążeniem zarówno dla budżetu domowego, jak i płatnika publicznego. Wysokie koszty leczenia omawianej jednostki chorobowej wynikają z konieczności regularnych wizyt u lekarza POZ, wspomaganymi konsultacjami specjalistycznymi, wieloma badaniami ambulatoryjnymi, jak i wykonywanymi w warunkach szpitalnych, konieczności włączenia wysoce specyficznej farmakoterapii a także hospitalizacji związanych z leczeniem komplikacji, których wystąpienie należy tłumaczyć poprzez niewłaściwe lub zaniechanie adekwatnego do stanu pacjenta leczenia farmakologicznego, czy brak skutecznego postępowania niefarmakologicznego. Koszty leczenia nadciśnienia tętniczego, a w szczególności postaci odpornej na leczenie, związane z zakupem leków, badaniami diagnostycznymi w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych, konsultacjami z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej oraz specjalistami, stanowią koszty bezpośrednie. Do kosztów pośrednich zalicza się koszty absencji chorobowych i utraconych zarobków, koszty związane ze

spadkiem wydajności pracy, transportu medycznego oraz trudne do oszacowania wydatki związane z opieką rodziny nad pacjentem [42].

Zapewnienie pacjentom z oporną postacią pierwotnego nadciśnienia tętniczego odpowiedniej informacji o ich chorobie i zasadach optymalnego postępowania może pomóc w zmniejszeniu liczby niepotrzebnych ponownych przyjęć do szpitala z powodu powikłań i poprawić jakość ich życia.

Jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest bowiem istotnym aspektem leczenia tej choroby. Wielu lekarzy klinicystów jest zgodnych, co do kwestii, iż badania jakości życia w przypadku chorych na nadciśnienie tętnicze ze względu na znaczne rozpowszechnienie choroby powinno być nieodzownym elementem terapeutycznym [23]. Pacjent z nadciśnieniem tętniczym najczęściej doświadcza niespecyficznych objawów, takich jak bóle i zawroty głowy, zmęczenie, wahania nastroju, krwawienie z nosa czy zaburzenia snu, które znacząco wpływają na jego samopoczucie i jakość życia [24].

Często w trakcie farmakoterapii hipotensyjnej dochodzi do wystąpienia różnorodnych działań niepożądanych, pogorszenia samopoczucia czy sprawności psychofizycznej, co również przyczynia się do obniżenia jakości życia pacjentów, a w następstwie skutkuje niechęcią do współpracy z lekarzem i zaprzestaniem kontynuacji terapii. Zatem kontrola jakości życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z poprawą skuteczności leczenia hipotensyjnego, ponieważ wpływa na nawiązanie poprawnej współpracy pacjenta i lekarza, wybór właściwej metody leczenia oraz poprawę opieki medycznej [24].

Uznaje się zatem, że idealna farmakoterapia nadciśnienia tętniczego powinna zarówno wyraźnie przedłużać życie chorego, jak i zachowywać, a nawet poprawiać jego ogólne samopoczucie. Dlatego w ostatnich latach wyraźnie rośnie zainteresowanie lekarzy problemami dotyczącymi podatności chorych z nadciśnieniem tętniczym na leczenie (*compliance*), a przede wszystkim badaniami klinicznymi nad jakością ich życia. Obecnie powszechnie akceptuje się więc nie tylko wnikliwą ocenę skuteczności hipotensyjnej i bezpieczeństwa nowych leków, ale także ocenę ich wpływu na jakość życia [22].

2.6.2. Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca

Najczęściej notowane dolegliwości zgłaszane przez chorych z niewydolnością serca (w tym również postacią zastoinową) tj.: nadmierna męczliwość, duszność wysiłkowa lub spoczynkowa i występowanie obrzęków kończyn dolnych, prowadzą do obniżenia zdolności do pracy i/lub uczestniczenia w codziennym życiu społecznym. Powoduje to niejednokrotnie izolację społeczną oraz występowanie niepokoju i depresji. Pacjenci z niewydolnością serca w Polsce są młodsi, niż chorzy w innych krajach europejskich; Przebieg choroby jest u nich cięższy ze względu na częstsze hospitalizacje, są też mniej samodzielni [41].

Niewydolność serca wiąże się, więc z ogromnymi kosztami społecznymi, ze względu na długotrwały negatywny wpływ na zdrowie i jakość życia, niezdolność do pracy, duże obciążenie opiekunów i rodzin oraz złe rokowania długoterminowe. Niewydolność serca stanowi, zatem istotny koszt ekonomiczny w systemie opieki zdrowotnej i społecznej w Polsce. Realne koszty związane z hospitalizacją pacjentów z niewydolnością serca są co najmniej o ok. 50-100% wyższe niż kwota refundowana za takie leczenie. Wynika to m.in. z faktu, iż dostęp do specjalistycznej opieki w zakresie niewydolności serca jest w Polsce często niewystarczający. Zastoinowej niewydolności serca (objawiającej się m.in. poprzez wystąpienie obrzęków) często towarzyszą inne liczne choroby i specyficzne potrzeby pacjentów. Konieczna wydaje się zatem poprawa zakresu opieki multidyscyplinarnej, której efektem powinno być zmniejszenie liczby hospitalizacji a także podniesienie jakości życia pacjentów [41].

Obniżona jakość życia w niewydolności serca jest bowiem ważnym elementem przebiegu choroby oraz procesu leczenia, wpływając na życie pacjentów w szerokim zakresie, znacznie większym niż inne choroby przewlekłe. Niekorzystny wpływ HF na jakość życia ma złożony charakter i wynika z obecności objawów przedmiotowych oraz

podmiotowych, poczucia bezpośredniego zagrożenia życia pacjenta. Jednocześnie dotyka wszystkich fundamentalnych sfer życia człowieka. W sferze fizycznej pacjenci najczęściej odczuwają skutki objawów podmiotowych, natomiast w sferze psychologicznej u chorych z HF częściej występują zaburzenia na poziomie emocjonalnym, w szczególności wysoki poziom lęku oraz stany depresyjne [37].

Na subiektywną ocenę jakości życia wpływ mają również takie parametry, jak wiek i płeć. Jakość życia jest niżej oceniana przez kobiety, a także przez pacjentów w młodszym wieku. Wśród osób młodszych objawy choroby związane z HF oraz przebieg leczenia ograniczają najczęściej możliwości wypełniania podstawowych ról społecznych w zakresie zakładania rodziny czy rozwoju kariery zawodowej. Czynnikiem obniżającym komfort życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest także schemat leczenia, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby, kiedy niezbędne stają się metody niefarmakologiczne: interwencja przezskórna, elektroterapia czy też leczenie kardiochirurgiczne [37].

Obrzęki, powstające w przebiegu chorób naczyniowych, w dużej mierze wpływają niekorzystnie na jakość życia chorego. Występujące najczęściej w przebiegu HF obrzęki kończyn dolnych wpływają istotnie na ograniczenie zakresu ruchu w stawie skokowym górnym oraz utrudniają prawidłową lokomocję. Poza dolegliwościami somatycznymi występuje tu dodatkowo kompleks natężonych patologicznie cech psychicznych. Obrzęk wpływa na czynności dnia codziennego, uprawianie hobby, spotykanie się z przyjaciółmi, a nawet rodzi zaburzenia w kontaktach z najbliższymi. Ograniczenia związane z doborem ubrań i obuwia nasilają się szczególnie w okresie letnim, kiedy obrzęk staje się bardziej widoczny. Z powodu zmienionego wyglądu chorzy czują się osamotnieni, wyobcowani, często z tego powodu nie wychodzą z domu [38].

2.7. Epidemiologia (przegląd wskaźników epidemiologicznych)

2.7.1. Epidemiologia pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych układu sercowo-naczyniowego. Dane z ostatnich 20 lat wskazują na wzrost rozpowszechnienia tej jednostki chorobowej w Polsce. Według badania NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku 18–79 lat wzrosło w ciągu 10 lat z 30 do 32%, czyli do około 9 milionów osób. Do tej liczby należy dodać (na podstawie badania POLSENIOR) około miliona osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia. Utrzymanie się obserwowanych tendencji może spowodować, że do roku 2035 liczba pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zwiększy się o połowę [17].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego opornego jest przedmiotem dyskusji, co związane jest m.in. z poprawnym diagnozowaniem NTO (częste przypadki występowania oporności rzekomej).

Odsetek pacjentów z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oceniano w dużym wielośrodkowym badaniu PolFokus 2015 [9] obejmującym pacjentów pozostających pod opieką POZ, kardiologów oraz hipertensjologów w Polsce. Do badania włączono 12 375 pacjentów (średnia wieku 64,0 +/-12,3; przedział wieku: 18-98 lat; odsetek kobiet ~60%). Odsetek pacjentów z opornym NT wyniósł 24,7% w ogólnej populacji Polski. Odsetek ten wahał się od 17,3% do 30% w zależności od regionu Polski [9]. Wartości te potwierdzają dane zamieszczone w Internie Szczeklika 2015 [8], w której określono odsetek pacjentów, u których konieczne jest stosowanie, co najmniej 3 leków hipotensyjnych na 15%-20%. W wytycznych ESH i ESC 2013 [11] odnaleziono informację, że w zależności od badanej populacji i zakresu przesiewowych badań medycznych częstość występowania opornego nadciśnienia tętniczego ocenia się na 5–30% całkowitej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym.

Według ostatniego raportu Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2013 roku [28] nadciśnienie tętnicze stanowi najważniejszą przyczynę przedwczesnych zgonów w skali całego świata.

Szacuje się, że 7,5 miliona osób rocznie umiera z powodu powikłań nadciśnienia tętniczego, co stanowi 12,8% wszystkich zgonów na świecie. Nadciśnienie tętnicze jest także bezpośrednim czynnikiem ryzyka 45% zgonów spowodowanych chorobą wieńcową oraz 51% zgonów spowodowanych udarem. Na liście czynników ryzyka przedwczesnych zgonów nadciśnienie tętnicze wyprzedza palenie tytoniu, cukrzycę, siedzący tryb życia oraz otyłość [28].

Liczebność populacji docelowej, tj. z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie obliczono na ok. 1,4 mln. Szczegółowe oszacowania populacji docelowej z wykorzystaniem powyższych danych zamieszczono w Analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA) stanowiącej część niniejszego wniosku [12].

2.7.2. Epidemiologia obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Na przestrzeni ostatnich lat postęp w leczeniu farmakologicznym i chirurgicznym spowodował nie tylko znaczące wydłużenie życia, ale także proporcjonalny wzrost liczby chorych z niewydolnością serca. Szacuje się, że w Europie chorobowość na niewydolność serca wynosi średnio od 0,3 do 1,9%, natomiast w grupie chorych powyżej 65. roku życia wskaźnik ten wynosi < 10%. Zapadalność na HF waha się od 1-5/1 000 osób/rok wśród pacjentów do 45. roku życia i ulega podwojeniu w każdej następnej dekadzie życia [39].

Prognozy jednoznacznie wskazują, że zachorowalność na niewydolność serca w najbliższych latach znacznie wzrośnie wraz ze starzeniem się populacji [40]. Przewiduje się, że w nadchodzącym 10-leciu zachorowalność na niewydolność serca będzie największa spośród wszystkich chorób układu sercowo-naczyniowego [41].

W odnalezionych wytycznych postępowania dla chorych z NS sporządzonych pod patronatem Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego podany odsetek pacjentów z niewydolnością serca w Polsce wynosi 2-3% [13]. Natomiast dane zamieszczone w Internie Szczeklika wskazują, iż odsetek pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca wynosi 1-2% - średnio 1,5% [8].

Dane te znajdują potwierdzenie w literaturze. W Polsce przeprowadzono prospektywny, wieloośrodkowy rejestr pacjentów ze skurczową niewydolnością serca leczonych ambulatoryjnie (DATA – HELP). Badanie obejmowało 5 563 pacjentów, w średnim wieku 67 +/- 11 lat, z niewydolnością serca wraz ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory leczonych u lekarzy kardiologów (61%) oraz lekarzy POZ (39%). Odsetek pacjentów dotkniętych obrzękami z powodu niewydolności serca wynosił średnio 57% [14].

Liczebność populacji docelowej, tj. pacjenci z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, obliczono na ok. 270 tys. Szczegółowe oszacowania populacji docelowej z wykorzystaniem powyższych danych zamieszczono w Analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (BIA) stanowiącej część niniejszego wniosku [12].

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Diuver® 5 mg oraz 10 mg (torasemid) [5,6] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 3. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [5,6]

| Informacje | Dane | |
|--|---|---|
| Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna | Diuver®, białe tabletki, 5 mg | Diuver®, białe tabletki, 10 mg |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: C03CA04 Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o wysokim pułapie, sulfonamidy | |
| Substancja czynna | Torasemid | |
| Mechanizm działania | Diuretyk pętlowy, pochodna sulfonilomocznika. Działa w części grubej wstępującej pętli Henlego, hamując wchłanianie zwrotne sodu, chlorków i wody. Nie wpływa znacząco na filtrację kłębuszkową, przepływ nerkowy i równowagę kwasowo-zasadową. Zwiększa aktywność reninową osocza, wydzielanie aldosteronu oraz wydalanie prostaglandyn, dopaminy, wapnia, magnezu i fosforanów. Wykazuje również działanie hipotensyjne niezależne od działania moczopędnego, prawdopodobnie poprzez rozszerzenie naczyń krwionośnych [43]. | |
| Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL) | Produkt leczniczy Diuver® 5 mg jest wskazany w leczeniu: 1) nadciśnienia pierwotnego (ICD10: I10) oraz 2) obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, obrzęków płuc (ICD10: J81), obrzęków pochodzenia wątrobowego oraz obrzęków pochodzenia nerkowego (ICD10: R60). | Produkt leczniczy Diuver® 10 mg jest wskazany w leczeniu: obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca, obrzęków płuc (ICD10: J81), obrzęków pochodzenia wątrobowego oraz obrzęków pochodzenia nerkowego (ICD10: R60). |
| Wnioskowane wskazanie | Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie (wskazanie zawężone względem wskazania rejestracyjnego); Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (wskazanie dotyczące wybranego rodzaju obrzęków). | Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca (wskazanie dotyczące wybranego rodzaju obrzęków). |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania | Nadciśnienie pierwotne (bez zawężenia na postać oporną), obrzęki płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego, obrzęki pochodzenia nerkowego. | Obrzęki płuc, obrzęki pochodzenia wątrobowego, obrzęki pochodzenia nerkowego. |
| Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu | Nadciśnienie pierwotne Zaleca się stosować dawkę 2,5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli istnieje taka potrzeba, dawkę można zwiększyć do 5 mg 1 raz na dobę. Przeprowadzone badania sugerują, że dawki większe od 5 mg na dobę nie prowadzą do dalszego obniżenia ciśnienia krwi. Maksymalny efekt terapeutyczny osiągany jest po około 12 tygodniowym leczeniu. Obrzęki Zwykle stosuje się 5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli konieczne, dawkę można zwiększyć stopniowo do 20 mg 1 raz na dobę. W indywidualnych, wyjątkowych przypadkach stosowano 40 mg na dobę. | Obrzęki Zwykle stosuje się 5 mg doustnie 1 raz na dobę. Jeżeli konieczne, dawkę można zwiększyć stopniowo do 20 mg 1 raz na dobę. W indywidualnych, wyjątkowych przypadkach stosowano 40 mg na dobę. |

| Informacje | Dane |
|--|--|
| <p>Dawkowanie w specjalnych grupach pacjentów</p> | <p>Pacjenci z niewydolnością wątroby</p> <p>Podczas leczenia torasemidem, pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni być pod specjalną kontrolą ze względu na ryzyko zwiększenia stężenia torasemidu we krwi.</p> <p>Dzieci i młodzież</p> <p>Brak doświadczeń klinicznych stosowania torasemidu w tej grupie wiekowej.</p> |
| <p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p> | <p>Jeżeli torasemid stosowany jest jednocześnie z glikozydami nasercowymi może dochodzić do zwiększenia wrażliwości mięśnia sercowego na te leki, z powodu obniżenia stężenia potasu i (lub) magnezu w osoczu. W połączeniu z mineralo- i glikokortykosteroidami oraz środkami przeczyszczającymi może powodować zwiększenie wydalania potasu z moczem.</p> <p>Podobnie, jak w przypadku innych leków diuretycznych, może wystąpić nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi podawanych jednocześnie leków przeciwnadciśnieniowych.</p> <p>Torasemid, zwłaszcza w dużych dawkach może zwiększać toksyczność antybiotyków aminoglikozydowych, cisplatyny, nefrotoksyczność, cefalosporyn oraz kardio- i neurotoksyczność litu.</p> <p>Działanie leków zwiotczających mięśnie zawierających kurarę oraz działanie teofiliny może ulec nasileniu podczas jednoczesnego stosowania z torasemidem.</p> <p>U pacjentów otrzymujących duże dawki salicylanów może zwiększać się ich toksyczność. Osłabieniu ulegać może działanie leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>Zastosowanie inhibitorów angiotensyny po leczeniu torasemidem, albo rozpoczęcie terapii skojarzonej tymi lekami, może powodować przemijające spadki ciśnienia. Efekt ten może być zminimalizowany poprzez zmniejszenie początkowej dawki inhibitora angiotensyny i (lub) zmniejszenie dawki albo czasowe odstawienie torasemidu.</p> <p>Torasemid może zwiększać reaktywność tętnic na leki obkurczające naczynia (np. adrenalina, noradrenalina).</p> <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. indometacyna) i probenecyd mogą zwiększać działanie moczopędne i hipotensyjne torasemidu.</p> <p>Nie badano jednoczesnego podawania torasemidu i cholestyraminy u ludzi, ale w badaniach na zwierzętach stwierdzano zmniejszenie absorpcji torasemidu.</p> |
| <p>Działania niepożądane</p> | <p>Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$ w tym pojedyncze przypadki), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p> <p>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</p> <p>Bardzo rzadko obserwowano zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek, a także płytek krwi.</p> <p>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</p> <p>Często: Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, w zależności od wielkości stosowanej dawki i czasu leczenia pojawić się mogą zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, zwłaszcza przy stosowaniu diety niskosodowej. Może wystąpić hipokaliemia (ICD10: E87.6), zwłaszcza przy diecie ubogiej w potas, przy towarzyszących wymiotach (ICD10: R11), biegunce (ICD10: K52.9), stosowaniu dużej ilości środków przeczyszczających, a także w przypadku zaburzeń czynności wątroby.</p> <p>Przy znacznej diurezie, szczególnie na początku leczenia, a także u pacjentów w podeszłym wieku mogą pojawić się objawy utraty elektrolitów i płynów, takie jak bóle (ICD10: R51) i zawroty głowy (ICD10: R42), spadki ciśnienia (ICD10: I95.2), osłabienie (ICD10: R53), senność (ICD10: R40.0), stany splątania (ICD10: R41.0), utrata apetytu (ICD10: R63.0), kurcze mięśniowe (ICD10: R25.2). Może okazać się konieczna zmiana dawki leku. Torasemid może powodować zwiększenie stężenia kwasu moczowego, glukozy i lipidów w osoczu. Mogą zaostrzyć się objawy kwasicy metabolicznej (ICD10: E87.3).</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego</p> <p>Rzadko: parestezje kończyn (ICD10: R20.2).</p> |

| Informacje | Dane |
|---|------------------|
| Status refundacyjny w Polsce | Nier refundowany |
| Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej | Apteczna |

Praktyka kliniczna

| |
|--|
| |
| |
| |
| |

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – torasemidu w postaci tabletek (produkt leczniczy Diuver®), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.09.2016 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [44], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [45], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [46], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [47], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [48], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [49], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [50], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [51], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [52] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [53].

Na chwilę obecną (stan na dzień 07.09.2016 roku) nie zidentyfikowano żadnych rekomendacji finansowych dotyczących ocenianej interwencji w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Tabela 4. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 07.09.2016 roku]

| Organizacja | Kraj | Rekomendacja |
|---|-----------------|---------------------|
| Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) | Polska* | Nie zidentyfikowano |
| <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) | Australia | |
| <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH) | Kanada | |
| <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE) | Wielka Brytania | |
| <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) | Szkocja | |
| <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG) | Walia | |
| <i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS) | Francja | |

| Organizacja | Kraj | Rekomendacja |
|---|---------------|--------------|
| <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> | Niemcy | |
| <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i> | Szwecja | |
| <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i> | Nowa Zelandia | |

* zidentyfikowano pozytywną rekomendację AOTMIIT dla preparatu leczniczego Diuver® w leczeniu udokumentowanej niewydolności serca w klasach NYHA II – NYHA IV (wskazanie odmienne od wnioskowanego) (decyzja z dnia 9 listopada 2009 roku).

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – torasemidu w postaci tabletek (produkt leczniczy Diuver®), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 07.09.2016 roku.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) [54], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [47], HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja) [50], PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) [55], PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia) [56], TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja) [57], DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania) [58], CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia) [59], AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) (Włochy) [60], MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) (Hiszpania) [61], MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia) [62], ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii) [63] oraz HC (*Health Canada*) (Kanada) [64].

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane dane na temat decyzji refundacyjnych dotyczących torasemidu w postaci tabletek (produkt leczniczy Diuver®).

Tabela 5. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla torasemidu w postaci tabletek (Diuver®) - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 07.09.2016 r

| Organizacja | Kraj | Kierunek decyzji, poziom refundacji | Komentarz |
|--|-----------------|--|--|
| Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) | Polska | | |
| <i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i> | Wielka Brytania | | |
| <i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i> | Francja | Nie wydano decyzji | |
| <i>Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)</i> | Nowa Zelandia | | |
| <i>Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)</i> | Australia | | |
| <i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)</i> | Szwecja | Refundowany. Brak danych w zakresie procentowego poziomu refundacji. | Refundacja tylko dla pacjentów wymagających stosowania diuretyków pętlowych, którzy nie mogą stosować furosemidu; brak danych w zakresie procentowego poziomu refundacji |
| <i>Danish Medicines Agency (DMA)</i> | Dania | | |
| <i>College voor Zorgverzekeringen (CVZ)</i> | Holandia | Nie wydano decyzji | |
| <i>Agenzia Italiana del Farmacia (AIF)</i> | Włochy | | |

| Organizacja | Kraj | Kierunek decyzji, poziom refundacji | Komentarz |
|--|----------------------------|---|--|
| Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS) | Hiszpania | | |
| Medical Product Database (MPD) | Finlandia | | |
| Open Drug Database (ODD) | Niemiecka część Szwajcarii | Refundowany na poziomie 10% lub 20% (w zależności od dawki i postaci handlowej) | Refundacja dla torasemidu pod postacią handlową inną niż produkt leczniczy Diuver® |
| Health Canada (HC) | Kanada | Nie wydano decyzji | |

3.4. Leki stosowane w schemacie z torasemidem w terapii NTO

[Redacted content]

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę poszczególnych grup leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w leczeniu NTO w schemacie z torasemidem.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, ACEI)

Mechanizm działania

Działanie leków z grupy ACEI polega na hamowaniu enzymu konwertazy angiotensyny, który przekształca angiotensynę I (AT I) w angiotensynę II (AT II) i tym samym zmniejsza poziom AT II we krwi. W warunkach fizjologicznych angiotensyna II podnosi ciśnienie tętnicze krwi, głównie na skutek wazokonstrykcji oraz poprzez stymulację wydzielania aldosteronu w układzie renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Zahamowanie wydzielania aldosteronu powoduje zablokowanie resorpcji zwrotnej jonów Na⁺ w kanaliku dalszym nerki i zwiększanie ich wydalania razem z wodą, czyli działanie moczopędne i hipotensyjne. Hamowanie syntezy AT II powoduje, zatem spadek ciśnienia tętniczego [84].

Wskazania

Inhibitory konwertazy angiotensyny stosuje się szczególnie w przypadku, gdy oprócz nadciśnienia tętniczego pacjent choruje na:

- niewydolność serca lub inne uszkodzenie lewej komory serca, takie jak przerost lub nieprawidłowe działanie lewej komory serca,
- cukrzycę lub tzw. zespół metaboliczny (otyłość brzuszną współwystępującą z co najmniej dwoma innymi nieprawidłowościami spośród trzech następujących: nieprawidłowej gospodarki tłuszczowej, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy lub tzw. stanów przedcukrzycowych),
- chorobę nerek (tzw. nefropatię), zwłaszcza, kiedy chorobie tej towarzyszy zwiększona utrata białka z moczem,
- gdy chory przeżył udar mózgu lub zawał serca,
- gdy chory jest obciążony wysokim ryzykiem tzw. powikłań sercowo-naczyniowych (np. udaru mózgu lub zawału serca),
- migotanie przedsionków,
- miażdżycę tętnic szyjnych [84].

Przeciwwskazania

Inhibitory konwertazy angiotensyny są przeciwwskazane w przypadku:

- ciąży (z powodu ryzyka wystąpienia wad płodu),
- obustronnego zwężenia tętnic nerkowych,
- zwężenia tętnicy nerkowej jedynej nerki,
- obrzęku naczyniowego,
- hiperkaliemii [84].

Antagoniści receptora angiotensyny (ARB, sartany)

Mechanizm działania

Mechanizm działania leków z grupy ARB polega na blokowaniu receptora angiotensynowego typu 1 (AT₁). Zablokowanie receptora AT₁ uniemożliwia działanie angiotensyny II uwalnianej przez układ renina–angiotensyna–aldosteron i doprowadza do zablokowania rozwoju objawów uzależnionych od biologicznego działania angiotensyny, polegających na skurczu naczyń krwionośnych, retencji sodu i płynów w organizmie (zależnego od aldosteronu), co z kolei powoduje wzrost oporu następczego i przerost lewej komory serca. Angiotensyna II zwiększa też ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu, co zmniejsza potencjał fibrynolityczny osocza i prowadzi do progresji zmian miażdżycowych. W odróżnieniu od inhibitorów enzymu konwertującego (ACEI), leki te nie wpływają na stężenie bradykininy, powodują także zwiększenie poziomu angiotensyny II w surowicy krwi [85].

Wskazania

Leki z grupy ARB stosuje się szczególnie u pacjentów, którzy oprócz nadciśnienia tętniczego chorują na:

- niewydolność serca,
- przerost lewej komory serca,
- cukrzycę lub tzw. zespół metaboliczny,
- chorobę nerek (tzw. nefropatię), zwłaszcza kiedy chorobie tej towarzyszy zwiększona utrata białka z moczem,
- migotanie przedsionków,
- zamiast inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI), gdy występują działania niepożądane w postaci męczącego, suchego kaszlu [85].

Przeciwwskazania

Sartany są przeciwwskazane w przypadku:

- ciąży (mogą powodować wady płodu),
- obustronnego zwężenia tętnic nerkowych,
- zwężenia tętnicy nerkowej jedynej nerki,
- hiperkaliemii [85].

Blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia)

Mechanizm działania

Blokery kanałów wapniowych zmniejszają przedostawanie się jonów wapnia do komórek mięśniowych. Ponieważ wapń jest potrzebny do skurczu komórki, zablokowanie jego dopływu powoduje jej rozkurcz. Leki z tej grupy dzielą się na dwie podgrupy. Różnica pomiędzy podgrupami polega na tym, że przedstawiciele jednej z nich (tzw. pochodne dihydropirydyny) nie działają na serce, natomiast drugiej (niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych) - wpływają na serce, powodując zwolnienie częstości jego skurczów oraz zmniejszenie jego kurczliwości, a więc też zmniejszenie ilości krwi, jaką serce wyrzuca do tętnic podczas skurczu. Obie te grupy leków działają na tętnice, powodując ich rozkurcz, przez co zmniejszają ciśnienie tętnicze krwi [86].

Wskazania

Blokery kanałów wapniowych stosuje się szczególnie w przypadku, gdy oprócz nadciśnienia tętniczego pacjent choruje na:

- chorobę niedokrwinną serca (zwłaszcza, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów),
- miażdżycę tętnic obwodowych (np. tętnic szyjnych lub tętnic kończyn dolnych),
- cukrzycę,
- kiedy chory jest w wieku >60 lat a także u osób rasy czarnej (dotyczy to grupy pochodnych dihydropirydyny, ponieważ udowodniono ich szczególnie korzystne działanie w tych wypadkach),
- przerost lewej komory serca (dotyczy to grupy pochodnych dihydropirydyny),
- niektóre zaburzenia rytmu serca (dotyczy to grupy niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych, gdyż leki z tej grupy zwalniają częstość uderzeń serca) [86].

Ponadto, blokery kanałów wapniowych zalecane są jako terapia dla kobiet chorujących na nadciśnienie tętnicze i będących w ciąży (dotyczy to grupy pochodnych dihydropirydyny) [86].

Przeciwwskazania

Blokery kanałów wapniowych są przeciwwskazane w przypadku:

- niewydolności serca (w przypadku grupy niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych jest to przeciwwskazanie bezwzględne, natomiast w przypadku grupy pochodnych dihydropirydyny jest to przeciwwskazanie względne, tzn. są sytuacje, w których korzyści ze stosowania tego leku przewyższają ryzyko jego stosowania),
- niektórych zaburzeń rytmu serca (w przypadku grupy niedihydropirydynowych blokerów kanałów wapniowych są to bloki przewodzenia przedsionkowo komorowego II i III stopnia, a więc związane ze zbyt wolną akcją serca, które stanowią przeciwwskazanie bezwzględne, natomiast w przypadku grupy pochodnych dihydropirydyny są to zaburzenia rytmu polegające na zbyt szybkim biciu serca i stanowią one przeciwwskazanie względne) [86].

Leki beta-adrenolityczne (β -blokery, β -adrenolityki, leki β -sympatykolityczne)*Mechanizm działania*

β -blokery to grupa leków działających antagonistycznie na receptory β_1 i β_2 adrenergiczne. Hamują aktywność układu współczulnego, wywierając działanie na niemal cały organizm. Jest to jedna z najważniejszych grup leków stosowanych w kardiologii, a zwłaszcza w chorobie niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego. Znajdują też zastosowanie w leczeniu innych schorzeń. Leki beta-adrenolityczne wpływają na receptory beta-adrenergiczne znajdujące się w sercu, co powoduje zmniejszenie pojemności minutowej serca i zwolnienie jego czynności. W działaniu hipotensyjnym leków beta-adrenolitycznych podkreśla się również hamujący wpływ na układ renina-angiotensyna, wyrażający się zmniejszeniem wydzielania reniny w obrębie aparatu przykłębuszkowego [87].

Wskazania

Leki beta-adrenolityczne są szczególnie przydatne u chorych z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z chorobą wieńcową lub/i zaburzeniami rytmu serca oraz u chorych po przebyłym zawale mięśnia sercowego. Podkreślana jest również przydatność leków beta-adrenolitycznych u chorych cechujących się krążeniem hiperkinetycznym oraz u chorych z zaznaczoną komponentą wegetatywną. β -blokery odznaczają się dużą skutecznością i dobrą tolerancją w leczeniu nadciśnienia tętniczego w wieku podeszłym. Dotychczas przeprowadzone wielośrodkowe badania wykazały, że leki beta-adrenolityczne, obok diuretyków, powodują zmniejszenie chorobowości i umieralności w przewlekłym leczeniu nadciśnienia pacjentów w starszym wieku [87].

Przeciwwskazania

Leki beta-adrenolityczne, z powodu oddziaływania na układ przewodzący serca, są przeciwwskazane u chorych z większym od pierwszego stopnia blokiem przedsionkowo-komorowym. Omawiana grupa leków jest również przeciwwskazana u chorych z miażdżycą zarostową tętnic kończyn dolnych oraz zespołem Raynauda. Ze względu na wpływ na kurczliwość serca leki beta-adrenolityczne należy również ostrożnie podawać chorym z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym z jawną niewydolnością serca [87].

Leki alfa-adrenolityczne (α -blokery, α_1 -adrenolityki)*Mechanizm działania*

Leki z tej grupy łączą się z receptorami na powierzchni komórek naczyń krwionośnych i w ten sposób blokują przyłączenie się do tych receptorów substancji chemicznych, które powodują pobudzenie receptorów alfa, a przez to pobudzenie skurczu komórek mięśniowych. Blokują więc skurcz tętnic, obniżając w ten sposób ciśnienie [88].

Wskazania

Alfa-blokery nie wpływają niekorzystnie na metabolizm, więc mogą być stosowane u osób z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak cukrzyca, czy zaburzenia gospodarki lipidowej (tłuszczowej), są też bezpieczne u osób z astmą oskrzelową i miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Leki blokujące receptory α są szczególnie wskazane u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego (prostaty), ponieważ oprócz blokowania receptorów alfa w ścianie tętnic, blokują też receptory w ujściu pęcherza moczowego i w prostaty, co ułatwia oddawanie moczu [88].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania α -adrenolityków są nadwrażliwość na pochodne chinazoliny, niewydolność serca spowodowana mechaniczną przeszkodą, na przykład zwężeniem zastawek aorty, zwężeniem zastawki

mitralnej, zaciskającym zapaleniem osierdza, zatorem płucnym, niewydolnością serca z niskim ciśnieniem napełniania. Leki te są ogólnie przeciwwskazane u kobiet w ciąży, wolno je stosować jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki jest większa niż potencjalne zagrożenie dla płodu. Nie należy stosować tej grupy leków u matek karmiących. Nie zaleca się leczenia tymi preparatami dzieci do 12. roku życia, ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa takiej terapii [92].

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3,4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3,4].

4.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej oraz wybór komparatora

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować, jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, europejskie, amerykańskie, australijskie).

4.2.1. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz wybór komparatora

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje zarówno zmianę stylu życia pacjenta (przede wszystkim redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia soli kuchennej, regularne ćwiczenia aerobowe, ograniczenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia papierosów), jak i farmakoterapię. Standardowa farmakoterapia polega na stosowaniu leków należących do kilku grup, podawanych pojedynczo lub w skojarzeniu, włączanych w zależności od obrazu klinicznego i towarzyszących schorzeń. Wybór leku zależy od indywidualnego profilu danego pacjenta – wieku, chorób współtowarzyszących, ryzyka groźnych powikłań nadciśnienia, stopnia otyłości, indywidualnej tolerancji danego leku, pici i rasy (są leki, których nie wolno stosować u kobiet w ciąży i leki, które będą szczególnie korzystnie działały u osób rasy czarnej). W terapii nadciśnienia tętniczego w Polsce jest obecnie stosowanych ponad 100 leków (w tym około 10 preparatów złożonych). Podstawowe grupy leków w leczeniu nadciśnienia

tętniczego to: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora angiotensyny (ARB), diuretyki, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (tzw. β -bloker) oraz blokery kanałów wapniowych [16].

W zależności od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego, wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i jego wartości docelowych, farmakoterapię rozpoczyna się zwykle od zastosowania jednego leku w małej dawce (może to być dowolny z wyżej wymienionych grup leków, chyba, że istnieją szczególne wskazania albo przeciwwskazania do wyboru leku z określonej grupy) albo dwóch leków w małych dawkach (dotyczy chorych z ciśnieniem tętniczym podwyższonym o $>20/10$ mm Hg lub obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym) [16]. W **nadciśnieniu tętniczym opornym (NTO)** konieczne jest zastosowanie dodatkowych schematów leczenia, w sytuacji braku uzyskania prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego przy pomocy trzech leków hipotensyjnych, z których co najmniej jeden jest diuretykiem.

W niniejszym opracowaniu ograniczono się do opisanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego wskazania - pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (NTO).

Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie

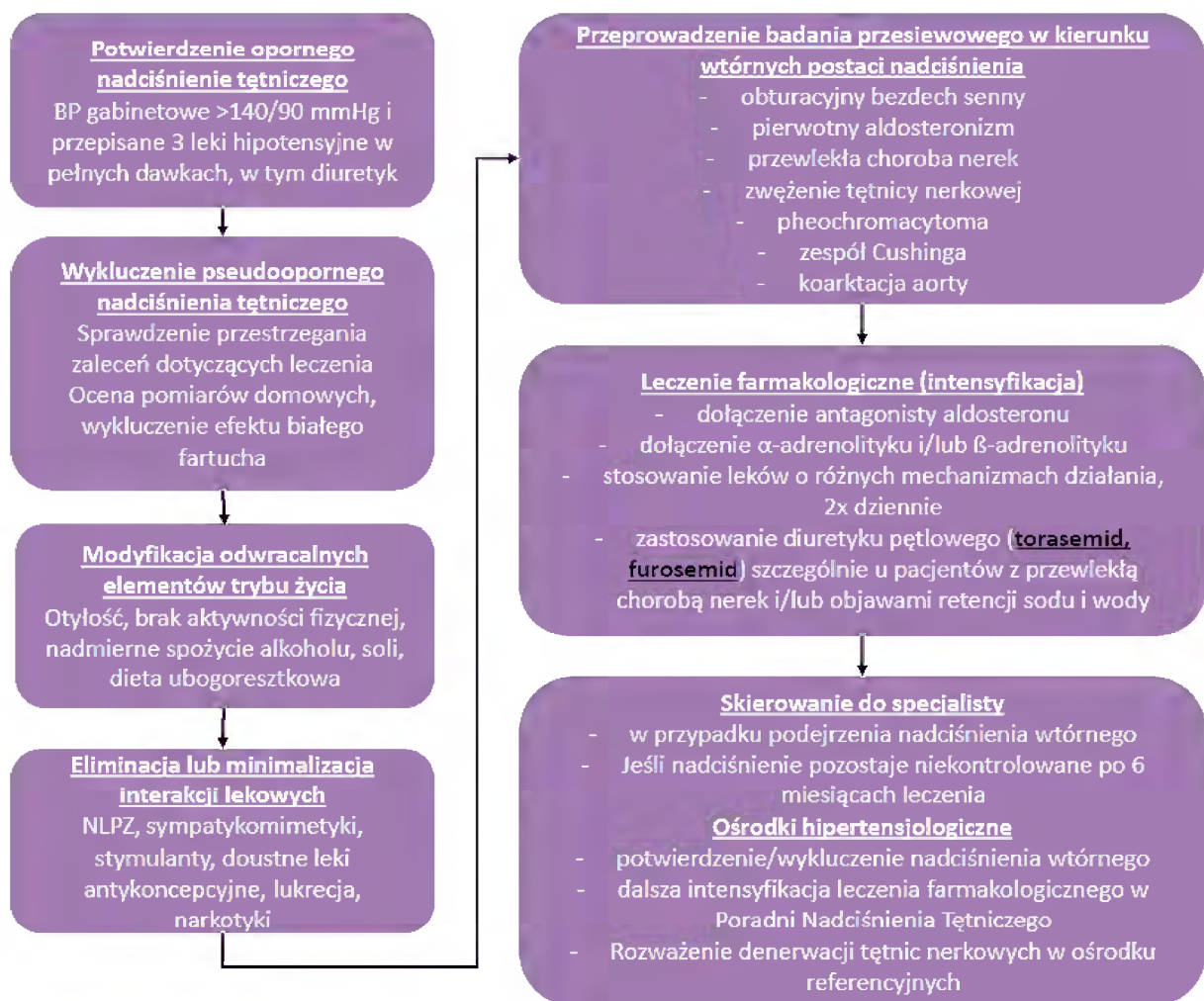
| Organizacja/Rok [Referencja] | Zalecenia postępowania klinicznego |
|---|---|
| Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)/2015 [17] | <p>Przed wdrożeniem dodatkowej terapii należy wykluczyć pozorną oporność i wyeliminować usuwalne przyczyny oporności.</p> <p>U pacjentów nieskutecznie leczonych lekiem blokującym układ RAA, diuretykiem oraz antagonistą wapnia w maksymalnych dawkach należy dołączyć antagonistę aldosteronu.</p> <p>W kolejnym kroku należy dołączyć α-adrenolityk (doksazosyna) lub β-adrenolityk (preferowane wazodylatory).</p> <p>W kolejnym kroku należy zamienić diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny na pętlowy (szczególnie torasemid), zwłaszcza przy znacznym upośledzeniu funkcji nerek.</p> <p>W kolejnym kroku należy rozważyć dołączenie leku bezpośrednio rozszerzającego tętniczkę (dihydralazyna) lub działającego ośrodkowo (klonidyna).</p> <p>W wyjątkowych przypadkach rzeczywistego opornego nadciśnienia tętniczego, po wyczerpaniu wszystkich powyższych zaleceń farmakoterapii, można rozważyć procedury inwazyjne (denerwację nerek).</p> |
| European Society of Hypertension (ESH), European Society of Cardiology (ESC)/2013 [11] | <p>Przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i alfa-1-adrenolityku - doksazosyny. Dobry efekt zazwyczaj daje również zwiększenie dawki diuretyku i zastosowanie diuretyku pętlowego zamiast tiazydu lub chlortalidonu przy upośledzonej funkcji nerek.</p> <p>W przypadku nieskuteczności farmakoterapii można rozważyć procedury inwazyjne, takie jak odnerwienie nerek i stymulację baroreceptorów szyjnych.</p> |
| American Heart Association (AHA)/2008 [19] | <p>Intensyfikacja terapii lekami moczopędnymi oraz ewentualnie dołączenie antagonisty mineralokortykoidów (aldosteronu).</p> <p>Zalecane jest łączenie leków o różnych mechanizmach działania.</p> <p>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub przyjmujących silne środki rozszerzające naczynia (np. minoksydyl) zaleca się zastosowanie leku z grupy diuretyków pętlowych.</p> |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE)/2011 [65] | <p>U pacjentów, u których poziom potasu we krwi nie przekracza 4,5 mmol/l zaleca się dołączenie spironolaktonu (antagonista aldosteronu) w dawce 25 mg/dzień.</p> <p>U pacjentów, u których poziom potasu we krwi jest wyższy niż 4,5 mmol/l zaleca się podwyższenie dawki diuretyku tiazydowego.</p> |
| American Society of Hipertension (ASH), International Society of Hipertension (ISH)/2014 [66] | <p>U pacjentów, u których nie udaje się ustabilizować ciśnienia tętniczego za pomocą trzech leków hipotensyjnych, zaleca się dodanie do terapii antagonisty aldosteronu (np. spironolaktonu), leku z grupy α-blokerów/β-blokerów, środka</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>działającego ośrodkowo lub środka bezpośrednio rozszerzającego naczynia krwionośne.</p> <p>Wytyczne ASH/ISH podkreślają również rolę wykluczenia oporności rzekomej oraz wykluczenia wpływu stosowania przez pacjenta innych leków podczas terapii NTO.</p> |
| <p>National Heart Foundation of Australia/2016 [67]</p> | <p>Wytyczne tej organizacji u pacjentów z NTO zalecają optymalne dostosowanie terapii farmakologicznej (zastosowanie terapii hipotensyjnej specyficznie nastawionej na leczenie nadciśnienia opornego; wytyczne nie podają jednak konkretnego rodzaju leków, które miałyby być zastosowane).</p> <p>Rozważaną opcją terapeutyczną jest również zabieg ablacji tętnic nerkowych, jest to jednak metoda stosunkowo nowa i brak jest dostatecznych dowodów naukowych potwierdzających jej skuteczność u pacjentów z NTO.</p> |

W ramach intensyfikacji farmakoterapii w nadciśnieniu opornym wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [17] zalecają włączenie do terapii antagonisty aldosteronu, α -adrenolityku lub β -adrenolityku, a w przypadku dalszej nieskuteczności leczenia, zastosowanie **diuretyków pętlowych**, przy czym preferowanym lekiem z tej grupy jest **torasemid**.

Schemat postępowania w opornym nadciśnieniu zalecany przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego przedstawiono poniżej w formie graficznej.

Rysunek 1. Algorytm postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym wg PTNT [17]



Wg zaleceń zagranicznych towarzystw, takich jak ESH/ESC [11], NICE [65], AHA [19] czy ASH/ISH [66], również pierwszą próbą farmakoterapii NTO powinno być włączenie leku z grupy antagonistów aldosteronu (najlepiej spironolaktonu) lub adrenolityków oraz/lub zwiększenie dawki leku moczopędnego. U pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek zaleca się zastosowanie leku z grupy **diuretyków pętlowych**.

Ponadto, do rozważanych metod terapii nadciśnienia tętniczego często zalicza się również zabieg ablacji (denerwacji) tętnic nerkowych, dotychczas brak jest jednak wystarczających dowodów naukowych na potwierdzenie skuteczności tej metody w NTO.

Podsumowując, **diuretyki pętlowe** stanowią osobną grupę terapeutyczną leków hipotensyjnych stosowanych u pacjentów z NTO. Są alternatywą leczenia dla pacjentów, u których inne schematy terapii nadciśnienia opornego (np. włączenie antagonistów aldosteronu lub adrenolityków) zawiodły. Są również preferowaną grupą leków dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (względem innych rodzajów diuretyków). Dlatego w niniejszym raporcie leki z tej grupy rozpatrywano, jako możliwe interwencje opcjonalne dla interwencji ocenianej w analizowanym wskazaniu.

Do grupy **diuretyków pętlowych** należą:

- torasemid,
- furosemid,
- bumetanid,
- kwas etakrynowy [77].

Spśród nich w Polsce zarejestrowane w analizowanym wskazaniu są: **furosemid** oraz **torasemid** (interwencja wnioskowana). Obecnie ze środków publicznych w Polsce (stan na: wrzesień 2016 roku – [obwieszczenie aktualne na dzień 1 września 2016 r.](#)) finansowany jest jedynie furosemid [4].

W związku z tym, mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, a także opinię ekspertów klinicznych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych [12] jako komparator (interwencję opcjonalną) dla torasemidu (produkt leczniczy Diuver®) w niniejszym raporcie wybrano furosemid.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [2,3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [1]. Furosemid został również wskazany jako najbardziej adekwatny komparator dla torasemidu przez ekspertów klinicznych, którzy swoją opinię wyrazili w ankiecie dostępnej w załączniku do niniejszego opracowania [12].

4.2.2. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca oraz wybór komparatora

Diuretyki są jedyną grupą leków stosowanych w terapii niewydolności serca, za pomocą, których możliwa jest odpowiednia kontrola objawów retencji płynów w organizmie [68].

Obrzęki obwodowe u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wymagają podawania leków moczopędnych. Zwykle są to leki z grupy diuretyków tiazydowych oraz diuretyków pętlowych. Łagodną postacią niewydolności serca najczęściej leczy się tiazydami, w przypadku ciężkiej niewydolności serca z obrzękami (lub stwierdzonym klinicznie zastojem w krążeniu płucnym) konieczne jest podawanie odpowiednich dawek diuretyków pętlowych, które zaliczane są do grupy silnych diuretyków (o silnym działaniu moczopędnym, zdolnych do eliminacji około 20% ładunku sodowego znajdującego się w przesączu pierwotnym) [31].

W niniejszym opracowaniu ograniczono się do opisu wytycznych praktyki klinicznej dotyczących analizowanego wskazania - obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca.

Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

| Organizacja/Rok [Referencja] | Zalecenia postępowania klinicznego |
|---|---|
| Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)/2012 [29] | <p>Diuretyki zmniejszają duszność oraz obrzęki, dlatego zaleca się ich stosowanie u pacjentów z HF z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoiny.</p> <p>Diuretyki pętlowe powodują bardziej intensywne i krócej trwające odwodnienie w porównaniu z tiazydami, które mają łagodniejsze, dłużej trwające działanie moczopędne. Tiazidy działają mniej skutecznie u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek.</p> <p>W przypadku pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory zalecane jest stosowanie diuretyków pętlowych.</p> <p>(Wytyczne PTK w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca są zgodne z wytycznymi ESC z 2012 roku)</p> |
| European Society of Cardiology (ESC)/2016 [30] | <p>Najnowsze wytyczne ESC na rok 2016 dotyczące postępowania w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca pozostają niezmienione pod względem zalecanej strategii terapeutycznej z wytycznymi z roku 2012, opisanymi powyżej (jako wytyczne PTK).</p> |
| American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association (ACCF/AHA) 2013 [68] | <p>U większości chorych z niewydolnością serca preferowaną grupą diuretyków w leczeniu objawów retencji płynów są diuretyki pętlowe.</p> <p>Najczęściej stosowanym diuretykiem pętlowym jest furosemid, jednakże u niektórych pacjentów korzystniejsze może okazać się zastosowanie innych leków z tej grupy (torasemid, bumetanid) ze względu na lepszą biodostępność po podaniu doustnym.</p> |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE)/ 2010 [69] | <p>Diuretyki powinny być rutynowo stosowane u pacjentów z niewydolnością serca w celu łagodzenia zmian zastoinowych i zatrzymania płynów w organizmie (brak wyszczególnienia co do preferowanej grupy diuretyków).</p> |
| Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)/ 2013 [70] | <p>U pacjentów z HF z występującymi objawami przewodnienia organizmu (hiperwolemii), takimi jak obrzęki i duszność zaleca się stosowanie diuretyków.</p> <p>Diuretyki pętlowe są preferowane względem tiazydów u pacjentów z poważnym przeciążeniem objętościowym płynami, ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 mL/min) oraz trwałym obrzękiem. W przewlekłych przypadkach torasemid może wykazywać lepszą skuteczność niż pozostałe diuretyki pętlowe.</p> |
| Heart Failure Society of America (HFSA)/2010 [71] | <p>Stosowanie diuretyków jest niezbędnym elementem terapii u pacjentów z niewydolnością serca, u których objawy zastoinowe są efektem zatrzymania sodu lub wody w organizmie.</p> <p>Z reguły diuretyki pętlowe są bardziej przydatne w przywracaniu prawidłowego statusu objętościowego niż diuretyki tiazydowe.</p> <p>U pacjentów, u których występuje słaba przyswajalność leków przy podaniu doustnym lub następuje nieprawidłowy efekt moczopędny, korzystne może okazać się zastosowanie torasemidu.</p> |

Aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (które stanowią tłumaczenie wytycznych ESC z 2012 roku opublikowanych w języku angielskim) zalecają stosowanie leków moczopędnych u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoiny (przewodnienia, obrzęków) w przebiegu niewydolności serca [29]. Diuretyki tiazydowe charakteryzują się łagodniejszym i dłużej trwającym działaniem moczopędnym, jednakże u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek oraz u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory zalecane jest stosowanie **diuretyków pętlowych** [29].

Według zaleceń organizacji ESC [30], ACCF/AHA [68], ICSI [70] oraz HFSA [71] dotyczących postępowania w przypadku obrzęków u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, również zalecaną terapią jest podanie doustne leków moczopędnych. Najczęściej stosowanymi diuretykami są diuretyki tiazydowe oraz diuretyki

pętlowe, przy czym podkreśla się potencjalną przewagę **diuretyków pętlowych**, w szczególności u pacjentów z niewydolnością nerek oraz z ciężkimi postaciami obrzęków.

Wytyczne takich organizacji jak ACCF/AHA [68], ICSI [70] oraz HFSA [71] podkreślają możliwe korzyści płynące z zastosowania **torasemidu** względem innych diuretyków pętlowych, ze względu na jego lepszą przyswajalność przy podaniu doustnym, jak również mniejsze obciążanie nerek u pacjentów z przewlekłymi chorobami i niewydolnością nerek.

Diuretyki pętlowe stanowią osobną grupę terapeutyczną leków stosowanych w leczeniu obrzęków w przebiegu zastoinowej niewydolności serca względem diuretyków tiazydowych, ponadto charakteryzują się odmiennym mechanizmem i siłą działania diuretycznego niż tiazyd (i inne rodzaje leków moczopędnych, takich jak diuretyki tiazydopodobne lub oszczędzające potas), dlatego wyboru komparatora (interwencji opcjonalnej) dla torasemidu (interwencji wnioskowanej) dokonano spośród leków należących do grupy diuretyków pętlowych.

Do grupy **diuretyków pętlowych** należą:

- torasemid,
- furosemid,
- bumetanid,
- kwas etakrynowy [77].

Spśród nich w Polsce zarejestrowane w analizowanym wskazaniu są: **furosemid** oraz **torasemid** (interwencja wnioskowana). Obecnie ze środków publicznych w Polsce (stan na: wrzesień 2016 roku – obwieszczenie aktualne na dzień 1 września 2016 r.) finansowany jest jedynie **furosemid** [4].

W związku z tym, mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, a także opinię ekspertów klinicznych w zakresie chorób sercowo-naczyniowych [12] jako komparator (interwencję opcjonalną) dla torasemidu (produkt leczniczy Diuver®) w niniejszym raporcie wybrano furosemid.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [2,3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [1]. Furosemid został również wskazany jako najbardziej adekwatny komparator dla torasemidu przez ekspertów klinicznych, którzy swoją opinię wyrazili w ankiecie dostępnej w załączniku do niniejszego opracowania [12].

4.3. Informacje o interwencji opcjonalnej (furosemid)

Poniżej przedstawiono charakterystykę furosemidu na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex® [72].

Tabela 8. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: furosemid [72]

| Informacje | Dane |
|---|---|
| Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna | Furosemidum Polfarmex®, tabletki |
| Kod ATC, grupa terapeutyczna | Kod ATC: C03CA, leki moczopędne pętlowe, pochodne sulfonamocznika. |
| Substancja czynna | Furosemid |
| Mechanizm działania (na podstawie ChPL) | Furosemid należy do środków moczopędnych, tzw. diuretyków pętlowych. Hamuje resorpcję zwrotną jonu chlorkowego w ramieniu wstępującym pętli nefronu, nasilając wydalanie sodu, potasu, wapnia i magnezu wraz z wodą. Obniża ciśnienie |

| Informacje | Dane |
|--|---|
| | krwi, początkowo poprzez zmniejszenie objętości osocza, płynów pozakomórkowych i pojemności minutowej serca, a w późniejszym okresie w wyniku zmniejszenia oporu obwodowego. Jest szczególnie skuteczny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. |
| Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL) | Obrzęki, będące objawem chorób układu krążenia (zastoinowa niewydolność serca), wątroby i nerek (w tym marskość wątroby i zespół nerczycowy) (ICD10: R60); nadciśnienie tętnicze (ICD10: I10), w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie. |
| Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu | Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, w zależności od stanu pacjenta. <u>Obrzęki</u> : początkowo 40 mg rano, a następnie 20 mg rano lub 40 mg co drugi dzień lub rzadziej; może być jednak konieczna dawka codzienna 80 mg lub większa, zwłaszcza w oligurii. <u>Nadciśnienie tętnicze</u> : początkowa dawka wynosi 40 mg 2x/dobę, następnie dawkę należy dostosować zależnie od reakcji pacjenta na lek. |
| Sposób podawania | Doustnie. |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji | Leki obniżające ciśnienie krwi, alkohol, inhibitory IMAO, fenotiazyny, leki β-adrenolityczne zwiększają efekt hipotensyjny furosemidu. Furosemid osłabia działanie leków przeciwcukrzycowych (insuliny, pochodnych sulfonilomocznika), zmniejsza wydalanie litu, nasilając ryzyko toksycznego działania. Nasila działanie ototoksyczne (zaburzenia słuchu) i nefrotoksyczne antybiotyków aminoglikozydowych (zwłaszcza kanamycyny, neomycyny, wankomycyny) oraz nefrotoksyczne działanie cefalosporyn (zwłaszcza cefaleksyny). Zwiększa siłę działania salicylanów, sukcylocholin, osłabia działanie leków zwiotczających mięśnie szkieletowe. Indometacyna osłabia działanie furosemidu. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą osłabiać działanie furosemidu i zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek, zwłaszcza w przypadku współistniejącej niewydolności nerek. Stosowanie furosemidu z acetazolamidem, amfoterycyną, kortykosteroidami i teofiliną zwiększa ryzyko wystąpienia hipokaliemii. Hipokaliemia w wyniku stosowania furosemidu może nasilać działanie i toksyczność digoksyny, disopyramidu, flekainidu, chinidyny oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas stosowania z pimozydem i terfenadyną. |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na furosemid, sulfonamidy lub substancje pomocnicze preparatu, bezmocz, niedrożność dróg moczowych, stany przedśpiączkowe i śpiączka wątrobowa, niedobory elektrolitów, okres ciąży i karmienia piersią. |
| Działania niepożądane | Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej (hipowolemia ze spadkiem ciśnienia tętniczego (ICD10: E86), hiponatremia (ICD10: E87.1), hipokaliemia (ICD10: E87.6), zwiększona utrata wapnia z moczem, zasadowica hipochloremiczna (ICD10: E87.8)), rzadko: nudności (ICD10: R11), zaburzenia żołądkowe, zwiększenie poziomu kwasu moczowego i nasilenie dny (ICD10: M10.2), przemijające zwiększenie stężenia kreatyniny, glukozy i cholesterolu we krwi, bóle głowy (ICD10: R51), zawroty głowy (ICD10: R42), niedociśnienie (ICD10: I95.2). Sporadycznie wysypka (ICD10: R21), nadwrażliwość skóry na światło słoneczne (ICD10: L56.1), zapalenie trzustki (ICD10:K85). Furosemid może powodować przemijające lub nieodwracalne zaburzenia słuchu (ICD10: H91.0). Długotrwałe stosowanie furosemidu może powodować hipomagnezemię (ICD10: E83.4), bardzo rzadko tężyczkę (ICD10: R29.0). |
| Podmiot odpowiedzialny | Polfarmex S.A. |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | Nr 9211 |
| Procedura rejestracyjna | Centralna |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 15.02.2002 roku |

| Informacje | Dane |
|---------------------------------|-------------|
| Status leku sierocego (TAK/NIE) | Nie |
| Status refundacyjny w Polsce | Refundowany |

4.4. Wybór komparatora - podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 9. Podsumowanie wyboru komparatora

| Wytypowany komparator | Wytyczne kliniczne polskie | Wytyczne kliniczne zagraniczne | Rejestracja URPL lub EMA | Aktualna praktyka | Refundacja w Polsce | Czy uwzględnić jako komparator? |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|--|
| Furosemid | Tak | Tak | Tak | Tak | Tak* | Tak: to porównanie będzie wymagane przez AOTMiT |

* Szczegółowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanej technologii opcjonalnej (na podstawie Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79) [4]) przedstawiono (rozd.10).

4.5. Leki stosowane w schemacie z furosemidem w terapii NTO

Schematy terapeutyczne z udziałem diuretyku pętlowego (torasemidu lub furosemidu) stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego opornego (NTO) zostały przedstawione w rozdziale 3.4.

4.6. Dodatkowe dane literaturowe dotyczące interwencji ocenianej i opcjonalnej

Torasemid (interwencja oceniana) i furosemid (interwencja opcjonalna) są pochodnymi kwasu sulfamylbenzoesowego. Pod względem chemicznym furosemid to kwas 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoylantranilowy, natomiast torasemid to 1-izopropyl-3-([3-metylo-fenylamino]pirydyno)-3-sulfonylo) mocznik. Chociaż mechanizm działania moczopędnego obydwu leków jest identyczny, różnice w budowie cząsteczkowej wpływają na ich odmienne właściwości farmakokinetyczne oraz dodatkowe działania. Torasemid jest środkiem farmakologicznym neutralnym metabolicznie zarówno wobec gospodarki lipidowej jak i węglowodanowej organizmu. Siła działania torasemidu jest czterokrotnie większa niż siła furosemidu - dawka 10 mg torasemidu odpowiada dawka 40 mg furosemidu [77].

Mechanizm działania hipotensyjnego torasemidu wiąże się głównie z jego bezpośrednim działaniem moczopędnym, jednak lek ten obniża ciśnienie tętnicze również niezależnie od wielkości diurezy [91].

Torasemid odznacza się również dodatkowymi cechami, odróżniającymi go od furosemidu, m.in. posiada aktywność przeciwaldosteronową, na skutek hamowania sekrecji aldosteronu w mięśniu sercowym, a także łączy się z jego receptorem. Efekt antyaldosteronowy torasemidu może wyjaśniać wiele korzystnych odrębności tego leku w porównaniu z furosemidem, m.in. mniejszą utratę jonów potasu [91]. Torasemid dużo słabiej niż pozostałe diuretyki pętlowe pobudza wtórnie oś renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) oraz aktywność układu współczulnego, zmniejsza również przebudowę lewej komory u chorych z niewydolnością serca. Ponadto, poprzez zmniejszenie aktywności proteinyazy prokolagenu typu 1, torasemid hamuje proces przebudowy i włóknienia ścian naczyń oraz mięśnia sercowego [77, 78].

Również pod względem cech farmakokinetycznych oraz biodostępności po podaniu doustnym, torasemid cechuje się odmiennymi parametrami niż furosemid. Całkowita biodostępność torasemidu wynosi ok. 80% (według innych opracowań nawet do 100%), zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów w stanie przewodnienia, tj. z niewydolnością serca, marskością wątroby i przewlekłą chorobą nerek. Biodostępność furosemidu jest niższa, wynosi ok. 60%, i cechuje się dużą zmiennością. U chorych z mocznicą wchłanianie furosemidu zmniejsza się do ok. 36–44% podanej dawki doustnej. W sytuacji przewodnienia torasemid wchłania się dobrze i osiąga szybko (po godzinie) wysokie stężenie terapeutyczne, co zapewnia przewidywalną diurezę. Z kolei absorpcja furosemidu z przewodu pokarmowego maleje, czego konsekwencją jest spadek ilości oddawanego moczu. Pożądany efekt terapeutyczny można osiągnąć dopiero w wyniku zwiększenia dawki furosemidu lub parenteralnego podania leku [77].

Po przyjęciu doustnym działanie torasemidu pojawia się wcześniej oraz utrzymuje dłużej niż w przypadku furosemidu. Czas działania torasemidu wynosi ok. 6–12 godzin, co wynika z wolniejszej eliminacji leku z organizmu w stosunku do furosemidu. Wydłużony czas działania torasemidu umożliwi przyjmowanie go raz na dobę, co może mieć znaczenie dla bardziej systematycznego przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta. Dłuższy czas działania diuretycznego torasemidu może się również wiązać z lepszą tolerancją leku przez pacjenta [91].

Kolejną zaletą torasemidu jest możliwość przełamania zjawiska oporności na leczenie moczopędne. Oporność na diuretykoterapię została zdefiniowana jako zmniejszenie efektu moczopędnego lub nawet jego utrata, zanim zostanie osiągnięty cel terapeutyczny w postaci ustąpienia obrzęków i objawów przewodnienia. Główną przyczyną jest zjawisko hamowania, które polega na zwiększonym wchłanianiu sodu w kanalikach nerkowych po utracie płynów wywołanej diuretykami. Efekt ten pojawia się, gdy skończy się aktywność leku diuretycznego. Częściej dotyczy furosemidu, który ma krótki czas działania. Jedną z metod przełamania oporności jest zwiększenie częstości podawania leków lub zastosowanie preparatu o dłuższym czasie działania, w związku z czym w takim przypadku torasemid może okazać się korzystniejszą opcją terapeutyczną [77].

Torasemid w 99% wiąże się z białkami osocza. Wiązanie furosemidu z białkami jest nieznacznie niższe i wynosi 95%. Wolne cząsteczki leku mają aktywność farmakologiczną, natomiast związane z białkami pozostają nieaktywne i stanowią formę magazynu, z którego są powoli uwalniane. Wysoki stopień wiązania z białkami zapewnia długo utrzymujące się, stabilne, terapeutyczne stężenie leku w osoczu oraz wolne jego działanie. Po zażyciu torasemidu rzadziej niż po furosemidzie obserwowane jest zjawisko gwałtownych mikcji, co znacząco wpływa na komfort pacjentów podczas jego stosowania [77].

Istnieją przesłanki pozwalające stwierdzić, że torasemid jest lekiem bezpieczniejszym niż furosemid. W przypadku torasemidu nie potwierdzono danych na temat silnej ototokstyczności, wykazanej w przypadku furosemidu [91].

Porównanie parametrów farmakokinetycznych torasemidu i furosemidu oraz interpretację znaczenia klinicznego torasemidu względem furosemidu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Różnice parametrów farmakokinetycznych torasemidu i furosemidu (na podstawie Dyrła W, Kuch M, „Torasemid i furosemid – podobieństwa i różnice” [77])

| Parametr | Torasemid | Furosemid | Interpretacja | Znaczenie kliniczne torasemidu |
|---|------------|------------|---|--|
| Czas maksymalnego stężenia w osoczu [h] | 1-2 | 1-5 (1,6) | Dobre, stabilne wchłanianie torasemidu | Stabilnie wysokie stężenie leku po doustnym podaniu. |
| Biodostępność [%] (średnio) | 79-91 (80) | 11-90 (53) | Wysokie stężenie torasemidu po doustnym podaniu | Przewidywalne efekty działania. |
| Wiązanie z białkami [%] | 99 | 95 | Wolny i długi czas działania torasemidu | Długo utrzymujące się działanie leku. |
| Czas działania [h] | 6-12 | 4-6 | | |

| Parametr | Torasemid | Furosemid | Interpretacja | Znaczenie kliniczne torasemidu |
|---------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|---|
| Czas półtrwania [h] | 3-4 | 1-1,5 | Dłuższy czas eliminacji torasemidu. Mała nerkowa eliminacja torasemidu | Częstość mikcji równomiernie rozłożona w ciągu doby. Brak odczucia nagłego parcia na mocz. |
| Wydalenie | Z żółcią – 80% Z moczem – 20% | Z żółcią – 3% Z moczem – 97% | | Bezpieczeństwo przy upośledzeniu czynności nerek |

4.6. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Zwiększenie diurezy, czyli wydalania moczu, jest bardzo istotnym aspektem terapii zarówno **pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie** jak i **obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca**. Główny efekt działania leków moczopędnych jest zawsze taki sam - nasilenie diurezy wskutek wzrostu wydalania jonów sodowych (Na⁺), co powoduje szybsze pozbywanie się wody przez organizm. Zwiększenie wydalania wody z moczem powoduje obniżenie się objętości płynów ustrojowych, w tym krwi. W związku z tym zmniejsza się obciążenie wstępne i następcze serca, spada ciśnienie krwi i zmniejszają się obrzęki. Jednakże poszczególne leki moczopędne (m.in. oceniane w tym raporcie interwencja wnioskowana i opcjonalna) różnią się pod względem właściwości farmakologicznych i uzyskiwanych efektów terapeutycznych, a co za tym idzie, w różny sposób zaspokajają potrzeby pacjentów, którzy je stosują [79].

Dostępne dane literaturowe jak i wytyczne praktyki klinicznej zwracają uwagę na przewagę torasemidu nad furosemidem pod względem wpływu na jakość życia pacjentów. Torasemid jest lekiem nowocześniejszym, a jego właściwości farmakokinetyczne (szerzej opisane w rozdziale 4.6. niniejszego opracowania), takie jak: dłuższy czas działania, wyższa biodostępność, aktywność przeciwaldosteronowa, neutralność metaboliczna, stwarzają nowe możliwości terapeutyczne. Zwraca się uwagę na poprawę komfortu życia pacjentów, stosujących torasemid – lek ten powoduje znacząco mniejszą częstość mikcji, jak również, dzięki dłuższemu czasowi działania, pozwala na rzadsze jego przyjmowanie, co istotnie wpływa na poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjenta (ang. *compliance*). Terapia torasemidem jest znacząco mniej uciążliwa w skutkach niż terapia furosemidem, co przekłada się na wyższy komfort pacjenta podczas wykonywania codziennych aktywności [77].

W związku z powyższym można stwierdzić, że obecnie refundowana ze środków publicznych opcja terapeutyczna (furosemid) nie zaspokaja w pełni potrzeb dotyczących jakości życia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie oraz pacjentów z obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca, a poprawę w tym zakresie można osiągnąć poprzez zastosowanie terapii torasemidem.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

5.1. Wyniki zdrowotne w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie

Do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej torasemid (produkt leczniczy Diuver®) z furosemidem w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
 - zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości wyjściowej ([REDACTED]);
 - zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) względem wartości wyjściowej; ([REDACTED]);
 - ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, ogólna efektywność leczenia, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia);
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs);
 - zgony ogółem;
 - liczba hospitalizacji;
 - rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe definicje ww. punktów końcowych zamieszczono w analizie efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver®.

Należy zaznaczyć, że wskazane ostatecznie punkty końcowe do porównania torasemidu z furosemidem w terapii pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie, takie jak poziom rozkurczowego oraz skurczowego ciśnienia krwi, stanowią surogaty, które mają udowodniony związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi i korelują z ryzykiem powikłań nadciśnienia tętniczego [73,74].

U chorych na nadciśnienie tętnicze istnieje bezpośrednia zależność między kontrolą poziomu rozkurczowego oraz skurczowego ciśnienia krwi a ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu incydentów sercowo-naczyniowych (ryzyko

zgonu z przyczyn naczyniowych wzrasta wprost proporcjonalnie do ciśnienia tętniczego) [73]. Również ryzyko wystąpienia udaru mózgu zwiększa się liniowo wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego krwi [74].

Ponadto, w oparciu o materiały zamieszczone na stronach agencji EMA (*European Medicines Agency*): „*Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs*” oraz „*Guideline on clinical investigation of medical products In the treatment of hypertension*” głównym celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest zapobieganie zgonom oraz śmiertelności powiązanej z podwyższonym ciśnieniem krwi. Podstawą oceny skuteczności leków hipotensyjnych jest ich wpływ na skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie krwi. W związku z tym, redukcja ciśnienia tętniczego jest szeroko akceptowalnym punktem końcowym w tej jednostce chorobowej [75,76].



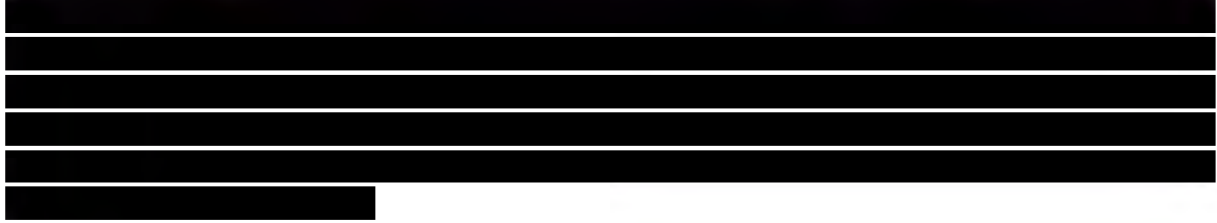
5.2. Wyniki zdrowotne w obrzękach spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

Do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej porównującej torasemid (produkt leczniczy Diuver®) z furosemidem w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca wybrano następujące punkty końcowe oceniające:

- skuteczność kliniczną:
 - zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej (jako część odpowiedzi diuretycznej) [90];
 - zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków (poprawa, brak zmian, pogorszenie) - oceniana wg skali nasilenia obrzęków [80], [81], [82], [83];
 - ocena stanu pacjenta wg skali NYHA: zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA (poprawa, brak zmian, pogorszenie), zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej, liczba pacjentów wg klasy NYHA;
 - nagłe parcie na mocz, nykturia;
 - nasilenie diurezy (odpowiedź diuretyczna) [90];
 - poziom elektrolitów we krwi i moczu (mogących mieć wpływ na efektywność i bezpieczeństwo terapii związane z zaburzeniami równowagi elektrolitowej organizmu) w tym nasilenie natriurezy, kaliurezy; poziom sodu we krwi poziom potasu we krwi [89]);
 - ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, ogólna efektywność leczenia, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia, średnia liczba mikcji w ciągu 6h od przyjęcia leku, uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3, 6 i 12 h od przyjęcia leku);
- profil bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
 - zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs);
 - zgony ogółem;
 - liczba hospitalizacji.

- rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe definicje ww. punktów końcowych zamieszczono w analizie efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Diuver®.



6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

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

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

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

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Diuver®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)


| Kryteria włączenia | |
|---|--|
| Populacja (wskazanie) | <p>Populacja dorosłych pacjentów z:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pierwotnym nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie; 2) Obrzękami spowodowanymi zastoinową niewydolnością serca. |
| Interwencja | <p>Produkt leczniczy Diuver® (torasemid) występujący w postaci tabletek (5 mg lub 10 mg), stosowany doustnie.**</p> |
| Komparator | <p>Furosemid (w postaci tabletek, stosowany doustnie).**</p> |
| Wyniki we wskazaniu nr 1 (pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie) | <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP) względem wartości wyjściowej; ▪ zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (DBP) względem wartości wyjściowej; ▪ ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, ogólna efektywność leczenia, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia); <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); ▪ zgony ogółem; ▪ liczba hospitalizacji; ▪ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. |
| Wyniki we wskazaniu nr 2 (obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca) | <p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; ▪ zmiana nasilenia stopnia ciężkości obrzęków (poprawa, brak zmian, pogorszenie); ▪ zmiana nasilenia objawów NS w skali NYHA (poprawa, brak zmian, pogorszenie); ▪ zmiana klasy NYHA względem wartości wyjściowej; ▪ liczba pacjentów wg klasy NYHA; ▪ nagłe parcie na mocz; ▪ nykturia; ▪ nasilenie diurezy; ▪ nasilenie natriurezy; ▪ nasilenie kaliurezy; ▪ poziom sodu we krwi; ▪ poziom potasu we krwi; ▪ ocena jakości życia (poziom tolerowania leku, ogólna efektywność leczenia, nasilenie parcia na mocz, poprawa jakości życia względem dotychczas stosowanego diuretyku, poprawa jakości życia w odniesieniu do poczucia w ograniczenia codziennego życia, średnia liczba mikcji w ciągu 6h od przyjęcia leku, uśredniona, skumulowana liczba mikcji w ciągu 3, 6 i 12 h od przyjęcia leku). <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem, poszczególne typy AEs); |

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony ogółem; ▪ liczba hospitalizacji. ▪ rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. |
| Typ badań | <p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p> |
| Inne | <p>Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.</p> <p>Badania opublikowane i nieopublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)*</p> |

* W analizie wykonalności raportu HTA uwzględniono również badania w toku (możliwość publikacji wyników wstępnych lub końcowych w 2016 r.); ** w przypadku wskazania: pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie w obu ramionach stosuje się leczenie skojarzone, którego charakterystykę podano w rozdziale Leki stosowane w schemacie z torasemidem w terapii NTO.

8. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Diuver® 5 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Diuver® 10 mg (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
7. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008.
8. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015 s. 387-438.
9. Prejbisz A., Klocek M., Gąsowski J. i inni. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive atients: the Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn.* 2015; 125 (4): 249-259 Copyright by Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
10. Januszewicz A., Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze. W: Szczelik A. (red.): *Choroby wewnętrzne*, tom I. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
11. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym, Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiologia Polska*, 2013; 71, supl. III: 27–118.
12. 
13. Paszport pacjenta z niewydolnością serca. Sekcja Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Materiał niepublikowany (dostępny online na stronie PTK), http://www.ptkardio.pl/Paszport_pacjenta_z_niewydolnoscia_serca_br_i_Pobierz_pomoc_dla_pacjentow_i_-2318
14. Jankowska A. E., Kalicinska E., Drozda M., i inni Comparison of clinical profile and management of outpatients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction treated by general practitioners and cardiologists in contemporary Poland: The results from the DATA-HELP registry. *International Journal of Cardiology* 176 (2014) 852–858.
15. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze – zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005: 11-37.
16. MP, Nadciśnienie tętnicze pierwotne: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1> (listopad 2016).
17. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i in. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.
18. Szwench E., Florczak E., Prejbisz A. i in. Oporne nadciśnienie tętnicze - postępy w diagnostyce i leczeniu. *Kardiologia Polska*, 2012; 70, 1: 66–74.
19. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. i in. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 2008;117(25): e510-26.
20. Kaplan N. M. Nadciśnienie Tętnicze – aspekty kliniczne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006: 4-59.

21. Grodzicki T., Januszewicz A., Januszewicz W. Terapia nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2004: 19-22.
22. Kawecka-Jaszcz K., Klocek M. Nadciśnienie tętnicze i jakość życia - cz. I. <http://www.mp.pl/artykuly/10244,nadcisnienie-tetnicze-i-jakosc-zycia-cz-i> (listopad 2016).
23. Tobiasz-Adamczyk B., Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Jakość życia w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Metody pomiaru i znaczenie kliniczne. Termedia, Poznań, 2006.
24. Tykarski A., Brzezińska U. Terapia hipotensyjna a przestrzeganie zaleceń. Nadciśnienie tętnicze, 2005, 9(3): 217-227.
25. Tykarski A. Nadciśnienie tętnicze oporne. Choroby Serca i Naczyń, 2005, 2 (4): 190-193.
26. McAdam-Marx C., Ye X., Sung J.C., Brixner D.I., Kahler K.H. Results of a retrospective, observational pilot study using electronic medical records to assess the prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension in an ambulatory care setting. Clinical Therapeutics, 2009; 31: 1116-1123.
27. de la Sierra A., Segura J., Banegas J.R. i in. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension, 2011; 57: 898-902.
28. World Health Organization. A global brief on hypertension. Geneva, World Health Organization, 2013.
29. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. Kardiologia Polska, 2012; 70, supl. II: 101-176.
30. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., i in. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal, 2016, 37:2129-2200.
31. Kuch J. Niewydolność serca (HF) – patogeneza, klinika, leczenie. Przewodnik Lekarza, 2003, 6 (10): 5-12.
32. Chlebus H. Niewydolność serca. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1990.
33. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Failure Review, 2006; 11: 95-107.
34. Kelder J.C., Cramer M.J., van Wijngaarden J. i in. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation, 2011; 124: 2865-2873.
35. MP, Niewydolność serca: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19.1>. (listopad 2016).
36. Gryglewska B., Fedyk-Łukasik M., Grodzicki T. Zaostrzenie niewydolności serca - najczęstsze przyczyny i możliwości zapobiegania. Przewodnik Lekarza, 2003, 6 (7/8): 56-67.
37. Mościcka S., Wójcik D., Mamcarz A. Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. Forum Medycyny Rodzinnej 2015;9(6):435-442 (abstrakt).
38. Fiodorenko-Dumas Ź., Paprocka-Borowicz M., Dumas I., Kołcz-Trzęsicka A. Jakość życia i stan zdrowia u pacjentów z obrzękiem kończyn dolnych. Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu, 2012, 18 (3), 247-251.
39. Banach M., Okoński P. Niewydolność mięśnia sercowego – wytyczne postępowania farmakologicznego oraz inwazyjnego. Przewodnik Lekarza 2004; 3: 67-80.
40. Maniecka-Bryła I., Bryła M., Bryła P., i in. The burden of premature mortality in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost. BMC public health 2015; 15:101.
41. Niewydolność serca w Polsce – raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK, <http://www.niewydolnosc-serca.pl/barometr.pdf>.
42. Więczkowska H, Bryl W, Hoffmann K, Nadciśnienie tętnicze — choroba trudna i kosztowna, *Forum Zaburzeń Metabolicznych*, 2011, tom 2, nr 2, 132-136.
43. <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1003> (listopad 2016).
44. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
45. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
46. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
47. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
48. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
49. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>
50. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>

51. IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*): <https://www.iqwig.de/>
52. SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*): <http://www.sbu.se/en/>
53. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
54. BIL (*Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami*): <http://www.bil.aptek.pl>
55. PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) <http://pharmac.govt.nz/>
56. PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) <http://www.pbs.gov.au/>
57. TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) <http://www.tlv.se>
58. DMA (*Danish Medicines Agency*) <http://www.medicinpriser.dk/>
59. CVZ (*College voor zorgverzekeringen*) <http://www.medicijnkosten.nl/>
60. AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
61. MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) <http://www.msssi.gob.es/>
62. MPD (*Medical Product Database*) http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
63. ODD (*Open Drug Database*) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
64. HC (*Health Canada*) www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php (listopad 2016)
65. NICE clinical guideline 127. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults.2011.
66. Weber M.A., Schiffrin E.L., William B. White W.B., i in. 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. *Journal of Hypertension*, 2014, 32:3–15.
67. Gabb G.M., Mangoni A., Anderson C.S., i in. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults — 2016. *Medical Journal of Australia*, 2016, 205 (2):85-89.
68. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure, 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.
69. NICE 2010. Chronic heart failure in adults: management (CG108). The National Institute for Health and Care Excellence, 2010.
70. ICSI 2013. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Heart Failure in Adults.
71. Lindenfeld J., Albert N.M., Boehmer J.P., i in. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *Journal of Cardiac Failure* 2010;16:475e539.
72. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Furosemidum Polfarmex® [źródło: <http://www.urpl.gov.pl/pl>].
73. MP, Wpływ ciśnienia tętniczego na ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych w różnych grupach wiekowych – metaanaliza. <http://www.mp.pl/artykuly/15386,wpływ-cisnienia-tetniczego-na-ryzyko-zgonu-z-przyczyn-naczyniowych-w-roznych-grupach-wiekowych-metaanaliza> (listopad 2016).
74. Czarnecka D., Zabojszcz M. Nadciśnienie tętnicze a udar mózgu. *Choroby Serca i Naczyń*, 2004, 1 (1): 19–25.
75. ICH Topic E 12. Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs. June 2000. CPMP/ICH/541/00.
76. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products In the treatment of hypertension. London, 22 January 2009. Doc. Ref. CPMP/EWP/238/95 Rev. 3.
77. Dyrła W., Kuch M. Torasemid i furosemid – podobieństwa i różnice. *Medycyna Faktów* 2014, 2(23): 7-11.
78. Zastosowanie torasemidu w leczeniu niewydolności serca www.farmacjapraktyczna.pl/2011/09/zastosowanie-torasemidu-leczeniu-niewydolnosc-serca/ (listopad 2016).
79. Torasemid – działanie i właściwości <http://www.farmacjapraktyczna.pl/2013/06/torasemid-dzialanie-wlasciwosci/> (listopad 2016).
80. Guelph General Hospital Congestive Heart Failure Pathway <http://gbhn.ca/ebc/documents/CHFGBHSClinicalPathwayFeb2010.pdf> (listopad 2016).
81. Hogan M. *Medical-Surgical Nursing* (2nd ed.), 2007. Salt Lake City: Prentice Hall.

82. S.B. O'Sullivan, T.J. Schmitz. Physical rehabilitation: assessment and treatment (5th ed.), 2007. Philadelphia: F. A. Davis Company. s.659.
83. <http://epomedicine.com/clinical-medicine/physical-examination-edema/> (listopad 2016).
84. http://nadcisnienie.mp.pl/badania_leczenie/59543,inhibitory-konwertazy-angiotensyny-inhibitory-ace-acei (listopad 2016).
85. http://nadcisnienie.mp.pl/badania_leczenie/59544,antagonisci-receptora-angiotensyny-arb-sartany (listopad 2016).
86. http://nadcisnienie.mp.pl/badania_leczenie/59637,blokery-kanalow-wapniowych (listopad 2016).
87. <http://www.mp.pl/artykuly/10249,leki-beta-adrenolityczne-w-leczeniu-nadcisnienia-tetniczego-aktualny-stan-wiedzy> (listopad 2016).
88. http://nadcisnienie.mp.pl/badania_leczenie/59638,leki-blokujace-receptory-945-alfa-blokery-945-blokery (listopad 2016).
89. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney International*, 1985; 98: 988—1000.
90. Vaduganathan M, Kumar V, Voors AA, Butler J. Unsolved challenges in diuretic therapy for acute heart failure: a focus on diuretic response. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13(10):1075-8.
91. Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J, Nessler J, Tykarski A, Niemczyk M, Wożakowska-Kapłon B. Diuretyki pętłowe stare i nowe — czym się kierować przy wyborze leku? Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 2015; 73 (3): 225-232.
92. Widecka K. Leki a-adrenolityczne i działające centralnie. *Nadciśnienie tętnicze rok 2007*, Suplement A; A1-A26.

9. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i> , ESH) oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. <i>European Society of Cardiology</i> , ESC) [11] | 8 |
| Tabela 2. Skale oceny nasilenia obrzęków | 10 |
| Tabela 3. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [5,6] | 19 |
| Tabela 4. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 07.09.2016 roku] | 22 |
| Tabela 5. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla torasemidu w postaci tabletek (Diuver®) - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 07.09.2016 r | 23 |
| Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie | 30 |
| Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca | 33 |
| Tabela 8. Podstawowe informacje w zakresie komparatora: furosemid [72] | 34 |
| Tabela 9. Podsumowanie wyboru komparatora | 36 |
| Tabela 10. Różnice parametrów farmakokinetycznych torasemidu i furosemidu (na podstawie Dyrła W, Kuch M, „Torasemid i furosemid – podobieństwa i różnice” [77]) | 37 |
| Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) | 43 |
| Tabela 12. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanej technologii opcjonalnej w Polsce [4] | 51 |

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm postępowania w opornym nadciśnieniu tętniczym wg PTNT [17] 31

11. ZAŁĄCZNIK NR 1– INFORMACJE DOTYCZĄCE FINANSOWANIA TECHNOLOGII OPCJONALNEJ W POLSCE

Tabela 12. Podstawowe informacje dotyczące stopnia i poziomu finansowania refundowanej technologii opcjonalnej w Polsce [4]

| Substancja czynna | Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN] |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|--|--------------------|--|
| Furosemid | | | | | | | | | |
| Furosemidum | Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg | 37.0, Leki moczopędne - pętlowe | 2,46 | 2,58 | 3,61 | 3,60 | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. | Ryczałt | 3,21 |
| Furosemidum | Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg | 37.0, Leki moczopędne - pętlowe | 2,45 | 2,57 | 3,60 | 3,60 | | Ryczałt | 3,20 |

12. ZAŁĄCZNIK NR 2 – WYNIKI ANKIETY PRZEPROWADZONEJ WŚRÓD EKSPERTÓW KLINICZNYCH



Szanowna Pani/ Szanowny Panie,

Serdecznie dziękujemy, że zgodził/a się Pan/Pani na udzielenie konsultacji w ramach projektu oceniającego zastosowanie produktu leczniczego Diuver® (torasemid) **w leczeniu:**

- **pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie (PNT)**
- **obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca (ZNS).**

Pierwotne nadciśnienie tętnicze oporne na leczenie definiowane jest jako: samoistne nadciśnienie tętnicze, które nie ma dających się ustalić jednoznacznych przyczyn, a jego wartość wynosi $\geq 140/90$ mmHg przy stosowaniu co najmniej 3 leków (w tym diuretyku), właściwie skojarzonych i w pełnych dawkach.

Obrzęki spowodowane zastoinową niewydolnością serca definiowane są jako: uogólnione obrzęki, których przyczyną wystąpienia jest niewydolność serca o charakterze zastoinowym. Ten typ NS cechuje się trwałą dysfunkcją tego organu, w wyniku, której jego pojemność minutowa ulega zmniejszeniu w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek i narządów.

Produkt leczniczy Diuver® stosowany w dawkach: (1) 2,5-5 mg doustnie/dobę w leczeniu PNT oraz (2) 5-20 mg doustnie w leczeniu obrzęków w ZNS, zawiera substancję czynną torasemid, należącą do diuretyków pętlowych.

Poniżej przedstawiamy pytania, które będą dotyczyć analizowanego problemu decyzyjnego (APD) i przeglądu systematycznego (PS) dowodów naukowych Pana/Pani odpowiedzi umożliwią przyjęcie założeń odpowiednich względem aktualnej praktyki klinicznej leczenia PNT oraz obrzęków spowodowanych ZNS w warunkach polskich.

Pytanie dotyczące ocenianej interwencji, tj. produktu leczniczego Diuver

A table with a light purple header and a light grey footer. The main body of the table is completely redacted with black bars. The table appears to have multiple columns and rows.

Pytania dotyczące wyboru alternatywnej metody leczenia względem produktu leczniczego Diuver

A table with a light purple header and a light grey footer. The main body of the table is completely redacted with black bars. The table appears to have multiple columns and rows.

[Redacted]

a) [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

b) [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Pytania dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

[Redacted text block]

Odp. Tak. Ten punkt końcowy jest istotny klinicznie.

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

Pytania dotyczące epidemiologii

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | I | [Redacted] | ■ | I |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | ■ | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | ■ | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | ■ | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | ■ | |

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

| | | + | | |
|--|--|---|--|--|
| | | + | | |

Odpowiedź 7. a) około 50 %

[Redacted text block]

Pytania dotyczące polskiej praktyki klinicznej

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Diuver® (torasemid) stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie oraz obrzęków spowodowanych zastoinową niewydolnością serca

| | | |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |