



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

Nr: OT.434.29.2017

Data ukończenia: 19 września 2017 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AACE</b>	American Association Of Clinical Endocrinologists
<b>ACC/AHA</b>	American College of Cardiology/American Heart Association
<b>ACE</b>	Enzym konwertujący angiotensynę ( <i>angiotensin-converting enzyme</i> )
<b>ACEI</b>	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i> )
<b>ACCP</b>	American Collage of Chest Physicians
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADS</b>	Australian Diabetes Society
<b>AF</b>	Migotanie przedsionków
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AGS</b>	American Geriatrics Society
<b>ARB</b>	Inhibitory receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AUA</b>	American Urological Association
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>BP</b>	Ciśnienie tętnicze (ang. <i>Blood Pressure</i> )
<b>BPH</b>	Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i> )
<b>BOO</b>	Przerwanie pęcherza moczowego (ang. <i>Bladder Outlet Obstruction</i> )
<b>BPO</b>	Przeszkoda podpęcherzowa (ang. <i>benign prostatic obstruction</i> )
<b>CCB</b>	Antagoniści kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i> )
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CDB</b>	Cena detaliczna brutto
<b>CHADS2</b>	Skala służąca do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków
<b>CHA2DS2-VASc</b>	Skala CHA2DS2 obejmująca dodatkowe czynniki ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (tj. chorobę naczyniową, wiek, płeć)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>CHEST</b>	American College of Chest Physicians
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CrCl</b>	Klirens kreatyniny
<b>CUA</b>	Canadian Urological Association
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DALY</b>	Disability-adjusted life years
<b>DDD</b>	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>DGA</b>	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
<b>DPP-4</b>	Inhibitor dipeptydylopeptydazy
<b>DW</b>	Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (ang. <i>disability weights</i> )
<b>DVT/ZŻG</b>	Zakrzepica żył głębokich (ang. <i>deep vein thrombosis</i> )
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EKG</b>	Elektrokardiografia
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ESH</b>	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension)
<b>GLP-1</b>	Agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1
<b>HA</b>	Nadciśnienie tętnicze ( <i>hypertensio arterialis</i> )

<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HAS-BLED</b>	Skala medyczna używana do oceny ryzyka krwawień
<b>HC</b>	Hypertension Canada
<b>HDCz</b>	Heparyna drobnocząsteczkowa
<b>HNF</b>	Heparyna niefrakcjonowana
<b>HRS</b>	Heart Rhythm Society
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>INR</b>	Znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego
<b>IPSS</b>	Skala oceny nasilenia dolegliwości związanych z zaburzeniami oddawania moczu
<b>i.v.</b>	Iniekcja dożylna
<b>JACC</b>	Journal of the American College of Cardiology
<b>JNC</b>	Joint National Committee
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LAA</b>	Długodziałające analogi insuliny
<b>LUTS</b>	Dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i> )
<b>MP</b>	Medycyna Praktyczna
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NOAC</b>	Nowe doustne antykoagulanty
<b>NPH</b>	Insulina izofanowa ( <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> )
<b>OAB</b>	Zespół pęcherza nadreaktywnego
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>PDD</b>	Prescribed daily dose
<b>PE/ZP</b>	Zator tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary embolism</i> )
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>POCHP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PSA</b>	Antygen gruczołu krokowego
<b>PT INR</b>	Czas wskaźnika protrombinowego
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>PTK</b>	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
<b>PTNT</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>RAA</b>	Układ renina-angiotensyna-aldosteron
<b>RACGP</b>	Royal Australian College of General Practitioners
<b>RAS</b>	Bloker układu renina-angiotensyna (ang. <i>renin-angiotensin system inhibitors</i> )
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RTG</b>	Badanie Rentgena
<b>RV</b>	Prawa komora serca

<b>SBP</b>	Skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
<b>s.c.</b>	Iniekcja podskórna
<b>SGLT-2</b>	Inhibitor sodozależnego-kotransportera 2 glukozy
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SPC</b>	Terapia jednotabletkowa (ang. <i>single pill combination</i> )
<b>TIA</b>	Przemijający atak niedokrwienny
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TRUS/DRE</b>	Badania gruczołu krokowego
<b>TTR</b>	Odsetek czasu w przedziale terapeutycznym INR
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>VKA</b>	Antagoniści witaminy K
<b>VTE/ŻChZZ</b>	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. <i>venous thromboembolism</i> )
<b>WDS</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>YLD</b>	Lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową (ang. <i>years lost due to disability</i> )
<b>YLL</b>	Lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową (ang. <i>years of life lost</i> )

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>7</b>
2.1. Charakterystyka populacji docelowej .....	7
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+ .....	8
2.3. Metodologia opracowania .....	12
<b>3. Problemy zdrowotne .....</b>	<b>14</b>
3.1. Cukrzyca .....	14
3.1.1. Opis choroby .....	14
3.1.2. Rekomendacje kliniczne .....	15
3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta .....	22
3.2. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa .....	25
3.2.1. Opis choroby .....	25
3.2.2. Rekomendacje kliniczne .....	26
3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta .....	33
3.3. Migotanie przedsionków .....	34
3.3.1. Opis choroby .....	34
3.3.2. Rekomendacje kliniczne .....	35
3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta .....	38
3.4. Nadciśnienie tętnicze .....	39
3.4.1. Opis choroby .....	39
3.4.2. Rekomendacje kliniczne .....	40
3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta .....	45
3.5. Przerost gruczołu krokowego .....	48
3.5.1. Opis choroby .....	48
3.5.2. Rekomendacje kliniczne .....	49
3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta .....	53
<b>4. Źródła.....</b>	<b>61</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>64</b>

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 2.08.2017, znak PLO.461.223.2017.BRB.1037509 (data wpływu do AOTMiT 7.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1793) w przedmiocie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

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

Załącznik do zlecenia stanowi lista leków wskazana wg grup limitowych. Listę leków z załącznika, wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w rozdz. 2.2

Niniejsze opracowanie przygotowano w oparciu o wcześniejsze analizy Agencji w zakresie leków zleconych do oceny w populacji powyżej 75. roku życia (Opracowanie nr. OT.434.25.2016, OT.434.55.2016 oraz OT.434.4.2017). Tam gdzie było to właściwe (szczególnie w zakresie jednostek chorobowych) wykorzystano wcześniej opracowane materiały.

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Charakterystyka populacji docelowej

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

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

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

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

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

Podjmując się opieki i leczenia chorego geriatrycznego należy również pamiętać, że osoba w wieku podeszłym nie posiada rezerw, które mogłyby uchronić ją przed nagłym pogorszeniem stanu zdrowia w reakcji na silny stres. "Zespół słabości" (ang. *frailty syndrome*) charakteryzuje się wystąpieniem takich objawów jak niezamierzona utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, wolne tempo poruszania się i niski poziom aktywności fizycznej, które prowadzą do nasilonych zaburzeń homeostazy i stwarzają ryzyko wystąpienia ciężkiej niesprawności.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Cechy charakterystyczne populacji docelowej:

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

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

## 2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+

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

- nadciśnienie tętnicze: dyslipidemie, cukrzyca, złe nawyki żywieniowe (spożywanie sodu, tłuszcze nasycone, alkohol), leczenie hormonalne;
- choroba niedokrwienna serca: miażdżyca (hiperlipidemia);



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

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Opracowanie odnosi się do oceny poszczególnych leków tylko w zakresie wybranych, najistotniejszych wskazań do stosowania w populacji osób starszych, tj. nie wszystkie wskazania do stosowania leków wymienionych w załączniku do zlecenia zostały uwzględnione w raporcie. Jest to uzasadnione ze względu na zapisy ustawy, zgodnie z którymi sporządzona zostanie lista leków wydawanych bezpłatnie, bez dopłat pacjenta, niezależnie od wskazań, których dotyczą. Jednocześnie, zgodnie z treścią komunikatu MZ z dnia 28.08.2016 r. w sprawie leków dla seniorów: „Przystępują one uprawnionym pacjentom we wskazaniach określonych w decyzji o objęciu refundacją. Jeżeli lek jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, to jest w nich wszystkich bezpłatny dla pacjenta. Jeżeli natomiast lek jest refundowany w określonych wskazaniach, to jest bezpłatny dla seniorów tylko i wyłącznie w tych właśnie wskazaniach.” W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu oceniano tylko wskazania refundowane w aktualnym Obwieszeniu MZ w sprawie leków refundowanych. Ponadto przede wszystkim oceniono jednostki chorobowe charakterystyczne dla populacji osób starych i mające znaczący wpływ na jakość ich życia.

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

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

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie refundacyjne*	Wskazanie	Komentarz
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	A10BB09	Gliclazidum	Cukrzyca	Cukrzyca typu 2	Typowa dla wieku starczego jest cukrzyca typu II. Ponadto pochodne sulfonilomocznika zarejestrowane są w cukrzycy typu 2
			A10BB12	Glimepiridum			
			A10BB07	Glipizidum			
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwwzakrzepowe	Leki przeciwwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	B01AA07	Acenocoumarolum	Profilaktyka powikłań zakrzepowozatorowych i ich leczenie**	Żylna choroba zakrzepowozatorowa	-
			B01AA03	Warfarinum	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.</li> <li>Wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowozatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego.</li> <li>Zapobieganie powikłaniom zakrzepowozatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.**</li> </ul>	Żylna choroba zakrzepowozatorowa  Migotanie przedsionków	-  Jest to najczęściej występująca utrwalona postać arytmii serca, częstość jej występowania zwiększa się wraz z wiekiem. Szacuje się, że występuje u >10% osób w wieku 80-89 lat. Ponadto stanowi przyczynę udaru niedokrwiennego mózgu [Szczeklik 2014]
Układ moczowopłciowy i hormony płciowe	Leki urologiczne	Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	G04CA01	Alfuzosinum	Przerost gruczołu krokowego	Przerost gruczołu krokowego	-
Układ moczowopłciowy i hormony płciowe	Leki antyadrenergiczne	Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	G04CA***	Doxazosinum	Przerost gruczołu krokowego	Przerost gruczołu krokowego	-

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Wskazanie refundacyjne*	Wskazanie	Komentarz
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki stosowane w nadciśnieniu tętniczym; antagoniści receptora $\alpha$ -adrenergicznego;	C02CA04		Samoistne nadciśnienie tętnicze**	Nadciśnienie tętnicze	-
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Leki urologiczne	Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne	G04CA02	Tamsulosinum	Przerost gruczołu krokowego	Przerost gruczołu krokowego	-
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Leki urologiczne	Leki stosowane w łagodnym rozroście gruczołu krokowego	G04CA03	Terazosinum	Przerost gruczołu krokowego	Przerost gruczołu krokowego	-
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	-	C02***		Nadciśnienie tętnicze**	Nadciśnienie tętnicze	-
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Leki urologiczne	Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy	G04CB01	Finasteridum	Przerost gruczołu krokowego	Przerost gruczołu krokowego	-

\*Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71)

\*\* Lek jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach

\*\*\*Brak pełnego kodu ATC dla substancji w danym wskazaniu

Większość uwzględnionych w niniejszym opracowaniu problemów zdrowotnych jest jednostkami chorobowymi o charakterze przewlekłym i nieuleczalnym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta. Zakrzepica w zależności od przyczyny powstania może mieć charakter uleczalny jednak ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia tej choroby w populacji pacjentów po 75 roku życia w opracowaniu przyjęto, że choroba ta również ma charakter przewlekły i nieuleczalny.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

### 2.3. Metodologia opracowania

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

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

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

Jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DALY, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości dotyczą populacji polskiej w wieku powyżej 60 lat lub powyżej 70 lat dla danych z 2015 roku.

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

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

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

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

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

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

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

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

W opracowaniu uwzględniono produkty lecznicze, które znalazły się na liście refundacyjnej, obowiązującej od 1 lipca 2017 roku, zgodnie z załącznikiem dołączonym do zlecenia MZ.

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

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

przy czym, zawsze gdzie było to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD.

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

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubieniem zaznaczono te produkty, które stanowią podstawę limitu w swoich grupach.

## 3. Problemy zdrowotne

### 3.1. Cukrzyca

#### 3.1.1. Opis choroby

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

- epizod choroby: 0,015 (0,012 – 0,018);
- stopa cukrzycowa: 0,133 (0,130 – 0,136);
- neuropatia cukrzycowa: 2015 r. - 0,133 (0,089 – 0,187)
- retinopatia/ślepotą: 2015 r. – 0,187 (0,124 – 0,260)
- amputacja: 0,102 (0,086 – 0,151).

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

[Źródła: WHO [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_country/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/),  
[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1)  
<http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-weights>

#### Definicja

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

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

[Źródła: Szczekliki 2012, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

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

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

[Źródła: Szczekliki 2012, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Epidemiologia

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

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

[Źródła: Szczekliki 2012, Walicka 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

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

[Źródła: Szczeklik 2012, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)].

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

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

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

[Źródła: Kostka 2009, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)].

### 3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy z uwzględnieniem stosowania następujących pochodnych sulfonilomocznika drugiej generacji:

- Gliclazidum
- Glimepiridum
- Glipizidum

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);

- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Diabetes Canada (<http://guidelines.diabetes.ca/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.ispad.org>, <http://www.diabetes.org>, <http://www.easd.org>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.08.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;"><b>PTD 2017 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/ycprv2ux">https://tinyurl.com/ycprv2ux</a></p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2 (oprócz przypadków gdy jest źle tolerowana lub przeciwwskazana) [A].</li> <li>• Kiedy monoterapia w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach jest niewystarczająca należy dodać drugi lek doustny, agonistę GLP-1 lub insulinę bazalną. Decyzji nie należy odkładać o czas dłuższy niż 3-6 miesięcy [A].</li> <li>• U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim po zawale, powinno się rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe. Oprócz metforminy efekt ten wykazano dla niektórych leków z grupy GLP-1 i jednego leku z grupy SGLT-2 [A].</li> </ul> <p><u>Etapu leczenia cukrzycy typu 2:</u></p> <p><u>Etap I (monoterapia)</u> – redukcja masy ciała, ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z przyjmowaniem metforminy. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy alternatywnie monoterapia jednym z wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pochodna sulfonylomocznika,</b></li> <li>• inhibitor DPP-4 (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń),</li> <li>• inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) (zwłaszcza przy współistniejącej otyłości lub/i tendencji do niedocukrzeń),</li> <li>• agonista PPAR-γ (pioglitazon, przeciwwskazany w niewydolności serca).</li> </ul> <p><u>Etap II (terapia doustna skojarzona):</u></p> <p><u>IIa</u> – modyfikacja stylu życia + terapia dwulekowa na bazie metforminy w jednym z przedstawionych poniżej schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + <b>pochodna sulfonylomocznika,</b></li> <li>• metformina + lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1),</li> <li>• metformina + inhibitor SGLT-2,</li> <li>• metformina + agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p><u>IIb</u> - modyfikacja stylu życia + terapia trójlekowa na bazie metforminy, do której należy dołączyć leki o różnych mechanizmach działania spośród następujących grup [E]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pochodna sulfonylomocznika,</b></li> <li>• inhibitor α-glukozydazy (akarboza),</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• agonista receptora GLP-1,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu I do etapu III.</p> <p><u>Etap III – (insulinoterapia prosta)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (insulina bazowa – NPH lub analogi insuliny długodziałających) z ewentualną kontynuacją metforminy (zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze).</p> <p><u>Etap IV – (insulinoterapia złożona)</u></p> <p>Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją leczenia metforminą:</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + insulina w 2 dawkach (bazowa lub mieszanki insulinowe)</li> <li>• metformina + intensywna insulinoterapia.</li> </ul> <p>Brak skutecznego wyrównania metabolicznego u pacjenta stosującego metforminę w skojarzeniu z insulinoterapią jest wskazaniem do uzupełnienia schematu leczenia o jeden z wybranych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lek inkretynowy (inh bitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1),</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• agonista PPAR-γ.</li> </ul> <p>Jeżeli u chorego na cukrzycę przewiduje się przeżycie dłuższe niż 10 lat realizując ogólne cele leczenia, należy dążyć do stopniowego wyrównania cukrzycy, przyjmując jako docelową wartość HbA1c ≤7%. W przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii docelową wartością jest HbA1c jest ≤8%. Dodatkowo wśród osób powyżej 65 roku życia leczenie pochodnymi sulfonilomocznika należy rozpoczynać od małych dawek ze względu na ryzyko hipoglikemii oraz nie należy zwlekać z rozpoczynaniem stosowania insulinoterapii jeżeli są do tego wskazania.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej,</p> <p>[B] – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych lub rejestru,</p> <p>[C] – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań,</p> <p>[E] – Stanowisko eksperckie lub doświadczenie kliniczne,</p> <p><u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p style="text-align: center;"><b>ADA 2017 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7isatx2">https://tinyurl.com/y7isatx2</a></p>	<p>Podstawą leczenia cukrzycy na każdym jego etapie jest modyfikacja stylu życia (postępowanie nefarmakologiczne, rozumiane przede wszystkim jako redukcja masy ciała, implementacja zaleceń dietetycznych oraz aktywność fizyczna dostosowana do możliwości i stanu ogólnego pacjenta).</p> <p><u>Monoterapia:</u> lekiem z wyboru jest metformina [A], chyba że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c ≥9% - rozważ stosowanie od początku terapii dwulekowej,</li> <li>• HbA1c ≥10%, glikemia ≥300 mg/dL lub istotne objawy kliniczne hiperglikemii – rozważ od początku stosowanie złożonego schematu iniekcyjnego [E].</li> </ul> <p><u>Terapia dwulekowa [A]:</u> schemat leczenia metformina + inne lek spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pochodna sulfonilomocznika,</b></li> <li>• tiazolidinediony,</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• agonista receptora GLP-1,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• insulina bazowa.</li> </ul> <p><u>Terapia trójkowa:</u> schemat leczenia metformina + 2 inne leki spośród wymienionych poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pochodna sulfonilomocznika,</b></li> <li>• tiazolidinediony,</li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• agonista receptora GLP-1,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> <li>• insulina bazowa.</li> </ul> <p>Z zastrzeżeniem, iż nie należy łączyć dwóch leków inkretynowych (inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1) oraz insuliny bazowej z <b>pochodnymi sulfonilomocznika</b>. W doborze konkretnego schematu leczenia decydować powinna indywidualna ocena pacjenta, zwłaszcza w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego [E]. W tym kontekście wytyczne zwracają na uwagę na korzystne wyniki badań dotyczących metforminy, liraglutynu i empagliflozyny, a także na potencjalnie korzystny wpływ pioglitazonu i inhibitorów alfa-glukozydazy.</p> <p><u>Złożony schemat iniekcyjny:</u></p> <p>Wyjściowo zwykle metformina +/- inny lek przeciwhiperglikemiczny + insulina bazowa, w przypadku braku zadawalającego wyrównania metabolicznego konwersja do schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jak wyżej + 1 iniekcja insuliny szybko działającej przed najbardziej obfitym posiłkiem,</li> <li>• jak wyżej + agonista GLP-1,</li> <li>• zamiana na schemat z zastosowaniem 2 iniekcji mieszanek insulinowych,</li> <li>• indywidualna ocena wskazań do innego schematu insulinoterapii, np. basal-bolus lub 2x iniekcja mieszanki + bolus szybko działającej insuliny przed posiłkiem.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>[A] – Dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych, metaanalizy</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>[B] – Dodatkowe dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych            [C] – Dodatkowe dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań            [E] – Opinie ekspertów lub doświadczenie kliniczne  <u>Brak informacji o poziomie dowodów.</u></p>
<p>NICE 2017            (Wik. Brytania)</p> <p>Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła konflikt interesów Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y7kpv5ng">https://tinyurl.com/y7kpv5ng</a></p>	<p><u>Etap I: Monoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą.</li> </ul> <p>Stopniowe zwiększanie standardowej dawki przez okres kilku miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastąpienie metforminy o standardowym uwalnianiu metforminą o zmodyfikowanym uwalnianiu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową:           <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitorami DPP-4,</li> <li>pioglitazonem (antagonista PPAR-γ),</li> <li><b>pochodnymi sulfonilomocznika,</b></li> <li>w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Etap II: Pierwsza intensyfikacja leczenia.</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy należy uzupełnić o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory DPP-4,</li> <li>pioglitazon,</li> <li><b>pochodną sulfonilomocznika,</b></li> <li>inhibitor SGLT-2.</li> </ul> <p>Terapię u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy zastąpić jednym z wymienionych schematów dwulekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitor DPP-4 + pioglitazon,</li> <li>inhibitor DPP-4 + <b>pochodna sulfonilomocznika,</b></li> <li>pioglitazon + <b>pochodna sulfonilomocznika.</b></li> </ul> <p>W wybranych przypadkach można rozważyć terapię dwulekową z zastosowaniem jednego z wymienionych powyżej oraz inhibitora SGLT-2.</p> <p><u>Etap III: Druga intensyfikacja leczenia.</u></p> <p>Terapię na bazie metforminy, uzupełnioną wcześniej o dodatkowy lek nie insulinowy, należy zmodyfikować wg wybranego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metformina + inhibitor DPP-4 + <b>pochodna sulfonilomocznika,</b></li> <li>metformina + pioglitazon + <b>pochodna sulfonilomocznika.</b></li> </ul> <p>Na tym etapie można także rozważyć rozpoczęcie insulinoterapii lub włączenie do leczenia analogu GPL-1, którego zastosowanie należy rozważyć w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> oraz typowymi psychologicznymi i zdrowotnymi powikłaniami otyłości. Zastosowanie analogów GLP-1 przy BMI &lt;35 kg/m<sup>2</sup> można rozważyć także w przypadku przeciwwskazań do insulinoterapii wynikających z trybu pracy lub w przypadku istnienia przewidywalnych dodatkowych korzyści zdrowotnych z redukcji masy ciała. Kontynuacja leczenia analogami GLP-1 uzasadniona jest tylko, jeśli w ciągu 6 miesięcy uzyskana zostanie zadawalająca odpowiedź metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcja HbA1c o min. 1 p.p.,</li> <li>redukcja wyjściowej masy ciała o min. 3% w ciągu 6 miesięcy.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący jednocześnie insulinę i analogi GLP-1 powinni pozostawać pod nadzorem wielospecjalistycznego zespołu lekarskiego.</p> <p>W wybranych przypadkach również na tym etapie leczenia można rozważyć terapię trójlekową z zastosowaniem jednego z inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Alternatywą dla postępowania opisanego powyżej jest rozpoczęcie na tym etapie insulinoterapii.</p> <p>W przypadku nieskuteczności dwulekowego schematu leczenia u pacjentów wyjściowo z przeciwwskazaniami lub nietolerancją metforminy należy wdrożyć insulinoterapię.</p> <p><u>Etap IV: Insulinoterapia.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wybór schematu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych insulin należy uzależnić od indywidualnych wskazań,</li> <li>przy braku przeciwwskazań lub nietolerancji należy rozważyć kontynuację stosowania metforminy,</li> <li>należy rozważyć zasadność kontynuacji stosowania innych, poza metforminą, leków przeciwhiperglykemicznych.</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>AACE/ACE 2017 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikt interesów. Deklaracje dostępne są na stronie: <a href="https://tinyurl.com/y9y7y3zo">https://tinyurl.com/y9y7y3zo</a></p>	<p>Rekomendacje podkreślają rolę zmiany stylu życia w terapii cukrzycy typu 2, ale wskazują, że zmiany te nie powinny wpływać na opóźnienie włączenia farmakoterapii. Docelowe wartości stężenia HbA1c powinny być wyznaczane w sposób zindywidualizowany, uwzględniający wiele czynników, w tym choroby współistniejące. Również dobór leczenia powinien opierać się na indywidualnej analizie charakterystyki pacjenta i właściwościach poszczególnych interwencji.</p> <p>Postępowanie w cukrzycy typu 2 (kolejność występowania leków odpowiada hierarchii zaleceń):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap I (HbA1c &lt;7,5%): monoterapia jednym z następujących leków: metformina, agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, <b>po pochodna sulfonylomocznika/glinidy</b> (zalecana ostrożność),</li> <li>• etap II (wyjściowe HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> lub <math>&gt;9,0\%</math> bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): metformina lub inny lek z etapu I + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, inhibitor DPP-4, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, <b>po pochodna sulfonylomocznika/glinidy</b> (zalecana ostrożność),</li> <li>• etap III (wyjściowe HbA1c <math>&gt; 9,0\%</math> bez objawów cukrzycy lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii dwulekowej) – metformina lub inny lek z etapu I + lek z etapu II + jeden z następujących leków: agonista GLP-1, inhibitor SGLT-2, tiazolidynedion (zalecana ostrożność), insulina bazalna (zalecana ostrożność), inhibitor DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna w postaci o szybkim uwalnianiu, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, <b>po pochodna sulfonylomocznika/glinidy</b> (zalecana ostrożność),</li> <li>• etap IV (nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej): należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię.</li> </ul> <p>Jeśli wyjściowy poziom HbA1c <math>&gt; 9,0\%</math> i występują objawy cukrzycy – należy rozpocząć insulinoterapię w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p>W rekomendacjach wskazano na potencjalnie korzystny efekt liraglutytu i empagliflozyny w zastoinowej niewydolności serca oraz agonistów GLP-1, tiazolidynedionu w średnich dawkach (możliwy efekt redukcji ryzyka udaru) i kolesewelamu w miażdżycowej chorobie sercowo-naczyniowej.</p> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>RACGP 2016 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wytyczne przygotowano zgodnie z polityką konfliktu interesów RACGP, którą można znaleźć na stronie: <a href="http://www.racgp.org.au/support/policies/organisational">http://www.racgp.org.au/support/policies/organisational</a></p>	<p>Leczenie prowadzące do zmniejszenia poziomu HbA1c powinno zostać rozpoczęte od modyfikacji stylu życia. W dalszej kolejności do terapii włączane są leki [A].</p> <p>Algorytm postępowania farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia: metformina stanowi pierwszą linię leczenia, chyba że jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Alternatywnie u pacjenta można zastosować: <b>po pochodne sulfonylomocznika</b>, DPP-4, SGLT-2, insulinę, akarbozę lub tiazolidynedion.</li> <li>• II linia: jeżeli metformina nie była podawana w I linii leczenia można ją dodać do terapii (jeżeli nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). <b>Po pochodna sulfonylomocznika</b> jest zwyczajowo pierwszym z leków dodawanych do metforminy. Jeżeli jest on przeciwwskazany lub nietolerowany, można rozpocząć terapię innym lekiem: DPP-4, SGLT-2. Alternatywnie można zastosować analog GLP-1, insulinę, akarbozę, tiazolidynedion,</li> <li>• III linia: należy rozważyć terapię trójlekową lub dodanie agonisty receptora GLP-1 lub insuliny. Alternatywnie można zastosować akarbozę lub tiazolidynedion [B], następnie w zależności od dokonanego wyboru terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjent na terapii trójlekowej: zamiana <math>\geq 1</math> leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę ew. inny lek doustny,</li> <li>○ pacjent przyjmuje agonistę receptora GLP-1: dodanie lub zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową,</li> <li>○ pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub analog GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>W rekomendacjach wskazano na możliwe korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 i analog GLP-1 w populacji pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub ryzykiem jej rozwoju. Jakkolwiek zaznaczono, iż brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków.</p> <p>W wytycznych wskazano również szczegółowe zasady postępowania u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Terapia obejmuje leczenie nadciśnienia tętniczego, zmniejszenie poziomu lipidów we krwi i leczenie przeciwzakrzepowe.</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u> [A] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej we wszystkich przypadkach, [B] – Dowody uzasadniające stosowanie leku w praktyce klinicznej w większości przypadków, [C] – Dowody wskazujące na konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji, [D] – Słaby poziom dowodów i konieczność zachowania ostrożności przy zastosowaniu rekomendacji, <u>Poziom dowodów:</u> I – Dowody uzyskane z przeglądów systematycznych i badań poziomu drugiego,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II – Dowody uzyskane z randomizowanych badań klinicznych (RCT),</i>  <i>III-1 – Dowody uzyskane z badań pseudo-RCT,</i>  <i>III-2 – Dowody uzyskane z badań: nierandomizowanych, kliniczno-kontrolnych, kohortowych lub badań ITS z grupą kontrolną,</i>  <i>III-3 – Dowody uzyskane z niekontrolowanych badań porównawczych: historycznych badań kontrolnych, dwóch lub więcej badań jednogrupowych, badań ITS bez grupy kontrolnej</i>  <i>IV – Serie przypadków</i>  <i>PP (practice point) – Opinie ekspertów lub komisji eksperckich.</i></p>
<p><b>ADS 2016 (Australia)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u>            Nie podano informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana)</p> <p>Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c <math>\leq 7\%</math> (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pochodne sulfonilomocznika,</b></li> <li>• inhibitor DPP-4,</li> <li>• inhibitor SGLT-2,</li> </ul> <p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 miesiącach jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi skutku to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Czwarta linia terapii. Jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent na terapii trójlekowej: zamiana <math>\geq 1</math> leku doustnego na agonistę receptora GLP-1 lub insulinę lub inny lek doustny,</li> <li>• pacjent przyjmuje analog GLP-1: zmiana na insulinę podstawową lub mieszaną insulinową,</li> <li>• pacjent przyjmuje insulinę bazową: dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonistę receptora GLP-1 lub wprowadzenie intensywnej insulinoterapii, tzw. basal-bolus, lub prowadzenie terapii w modelu baza-plus (ang. <i>basal-plus</i>).</li> </ul> <p><u>Brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p>
<p><b>SIGN 2014 (Szkocja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u>            Deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c <math>\leq 7\%</math> (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> (48 mmol/mol). Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Etap I: Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina (terapia z wyboru u osób z nadwagą) [A],</li> <li>• <b>pochodne sulfonilomocznika</b> (u pacjentów bez nadwagi lub u pacjentów z nadwagą, którzy nie tolerują metforminy) [A].</li> </ul> <p>Etap II: Terapia dwulekowa. Włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pochodnych sulfonilomocznika</b> (terapia z wyboru) [A],</li> <li>• tiazolidynodionów (pioglitazon) [A],</li> <li>• DPP-4.</li> </ul> <p>Etap III: Terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/<b>pochodne sulfonilomocznika</b> są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, z włączeniem dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tiazolidynodionów (pioglitazon) lub DPP-4 [A],</li> <li>• leków z grupy analogów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) [A],</li> <li>• raz dziennie przed snem insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA). Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej),</li> <li>• W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótkodziałające insuliny posiłkowe [A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędów</p> <p>1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędów</p> <p>1 - Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędów</p> <p>2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędów oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędów oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</p> <p>2 - Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędów oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	3 - Opisy lub serie opisów przypadków 4 - Opinie ekspertów <u>Siła rekomendacji:</u> [A] - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników [B] - Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+ [C] - Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+ [D] - Dane z poziomu 3 lub 4; lub ; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana, DPP-4 – inhibitor dipeptydylopeptydazy, SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy, GLP-1 – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1, LAA – długodziałające analogi insuliny

### Podsumowanie rekomendacji

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

Pochodne sulfonilomocznika są wymienione jako opcja terapeutyczna w cukrzycy typu 2 we wszystkich znalezionych wytycznych klinicznych (w PTD 2017, ADA 2017 i SIGN 2014 określone stopniem rekomendacji A). Stosowanie ich, jako monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, rekomendowane jest w II linii terapii, natomiast leczenie w I linii terapii jest możliwe w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania metforminy, która jest lekiem pierwszego wyboru we wszystkich wytycznych. Wg wytycznych PTD 2017 w przypadku leczenia pochodnymi sulfonilomocznika osób powyżej 65 roku życia należy rozpoczynać od małych dawek leku ze względu na ryzyko hipoglikemii. Dłużej działające preparaty są szczególnie niebezpieczne u osób starszych, dlatego osobom tym zaleca się raczej stosowanie krócej działających preparatów, takich jak pochodne sulfonilomocznika. Niepożądanym działaniem ubocznym jest wzrost masy ciała gdyż zwiększa insulinooporność.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Gliklazyd** – brak rekomendacji;
- **Glimepiryd** – brak rekomendacji;
- **Glipizyd** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Gliklazyd** – u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a kontrola stężenia glukozy we krwi w trakcie leczenia powinna być szczególnie uważna;
- **Glimepiryd** – stosowanie glimepirydu może prowadzić do hipoglikemii, dlatego ważne jest, aby posiłki spożywane były o regularnych porach. Podczas leczenia konieczne jest też regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zalecane jest oznaczanie stężenia glikowanej hemoglobiny.
- **Glipizyd** – w celu uniknięcia hipoglikemii u pacjentów w podeszłym wieku, osłabionych lub niedożywionych, którzy nieregularnie przyjmują posiłki oraz pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, dawki początkowa i podtrzymująca powinny być zmniejszone. Należy również systematycznie kontrolować stężenie glukozy we krwi oraz oznaczać stężenie hemoglobiny glikowanej.

### 3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Gliclazidum</b>									
Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt. (2 blist.po 20 szt.)	9,18	9,64	11,30	5,49	ryczałt	9,01	60	0,15
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	14,15	14,86	17,23	8,23	ryczałt	12,20		0,20
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	21,55	22,63	25,00	8,23	ryczałt	19,97		0,33
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	21,38	22,45	24,82	8,23	ryczałt	19,79		0,33
Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	13,82	14,51	16,89	8,23	ryczałt	11,86		0,20
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	120 tabl.	25,91	27,21	31,20	16,46	ryczałt	21,14		0,35
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	21,60	22,68	25,99	12,35	ryczałt	18,44		0,31
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczałt	12,48		0,21
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	14,42	15,14	17,51	8,23	ryczałt	12,48		0,21
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	28,84	30,28	34,27	16,46	ryczałt	24,21		0,40
Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	19,39	20,36	23,67	12,35	ryczałt	16,12		0,27
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	19,44	20,41	23,72	12,35	ryczałt	16,17		0,27
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	12,96	13,61	15,98	8,23	ryczałt	10,95		0,18
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	14,26	14,97	17,34	8,23	ryczałt	12,31	0,21	
<b>Glimepiridum</b>									
Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 szt.	4,61	4,84	6,09	4,12	ryczałt	5,17	2	2,59
Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	7,78	8,17	10,53	8,23	ryczałt	5,50		2,75
Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	12,96	13,61	16,92	12,35	ryczałt	9,37		4,69

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Amaryl 4, tabl., 4 mg</b>	<b>30 szt.</b>	<b>11,88</b>	<b>12,47</b>	<b>16,46</b>	<b>16,46</b>	<b>ryczałt</b>	<b>6,40</b>		<b>3,20</b>
Avaron, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	3,19	3,35	4,60	4,12	ryczałt	3,68		1,84
Avaron, tabl., 2 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	6,75	7,09	9,45	8,23	ryczałt	4,42		2,21
Avaron, tabl., 3 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	9,99	10,49	13,80	12,35	ryczałt	6,25		3,13
Avaron, tabl., 4 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	13,93	14,63	18,62	16,46	ryczałt	8,56		4,28
Diaril, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	4,10	4,31	5,56	4,12	ryczałt	4,64		2,32
Diaril, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,70	7,04	9,41	8,23	ryczałt	4,38		2,19
Diaril, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,61	10,09	13,40	12,35	ryczałt	5,85		2,93
Diaril, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,83	12,42	16,41	16,41	ryczałt	6,40		3,20
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,89	4,08	5,33	4,12	ryczałt	4,41		2,21
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,86	8,25	10,62	8,23	ryczałt	5,59		2,80
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,56	12,14	15,45	12,35	ryczałt	7,90		3,95
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45		4,23
Glidamid, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,64	6,97	9,34	8,23	ryczałt	4,31		2,16
Glidamid, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,35	14,02	18,01	16,46	ryczałt	7,95		3,98
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,24	3,4	4,65	4,12	ryczałt	3,73		1,87
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,48	6,8	9,17	8,23	ryczałt	4,14		2,07
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	9,72	10,21	13,52	12,35	ryczałt	5,97		2,99
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	17,60	16,46	ryczałt	7,54		3,77
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	26,79	24,69	ryczałt	11,70		5,85
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	2,48	2,6	3,85	3,85	ryczałt	3,20		1,60
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	4,97	5,22	7,59	7,59	ryczałt	3,20		1,60
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	7,18	7,54	10,85	10,85	ryczałt	4,80		2,40
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	8,64	9,07	13,06	13,06	ryczałt	6,40		3,20
Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg	30 szt.	2,72	2,86	4,11	4,11	ryczałt	3,20		1,60
Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg	30 szt.	5,44	5,71	8,08	8,08	ryczałt	3,20		1,60

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg	30 szt.	8,10	8,51	11,82	11,82	ryczałt	4,80		2,40
Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg	30 szt.	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40		3,20
Glitoprel, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,12	3,28	4,53	4,12	ryczałt	3,61		1,81
Glitoprel, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,69	5,97	8,34	8,23	ryczałt	3,31		1,66
Glitoprel, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	8,61	9,04	12,35	12,35	ryczałt	4,80		2,40
Glitoprel, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,56	12,14	16,13	16,13	ryczałt	6,40		3,20
Pemidal, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,91	7,26	9,63	8,23	ryczałt	4,60		2,30
Pemidal, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,37	10,89	14,20	12,35	ryczałt	6,65		3,33
Pemidal, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,82	14,51	18,51	16,46	ryczałt	8,45		4,23
Symglic, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,02	3,17	4,43	4,12	ryczałt	3,51		1,76
Symglic, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,70	5,99	8,36	8,23	ryczałt	3,33		1,67
Symglic, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	7,68	8,06	11,37	11,37	ryczałt	4,80		2,40
Symglic, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	10,80	11,34	15,33	15,33	ryczałt	6,40		3,20
Symglic, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,82	18,71	23,95	23,95	ryczałt	9,60		4,80
<b>Glipizidum</b>									
Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5,35	5,62	6,87	4,12	ryczałt	5,95	10	0,60

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

- Gliclazidum: 0,15 – 0,40 zł
- Glimepiridum: 1,60 – 5,85 zł
- Glipizide: 0,60 zł



## 3.2. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

### 3.2.1. Opis choroby

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

- ostry zawał serca: 2015 r. – 0,552 (0,377 – 0,707)

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

[Źródła: WHO [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_country/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/),  
[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1)  
<http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-weights>

#### Definicja

Zakrzepica żył głębokich (ZŻG) (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) i zatorowość płucna (ZP) (ang. *Pulmonary Embolism*, PE) to dwie postaci kliniczne żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) (ang. *Venous Thromboembolism*, VT).

Zakrzepica żył głębokich polega na powstaniu zakrzepu w układzie żył głębokich (pod powięzią głęboką kończyny), dotyczy najczęściej kończyn dolnych. Tradycyjne określenie ZŻG obejmuje także zakrzepicę w żyłach przeszywających oraz biodrowych.

Zatorowość płucna to zamknięcie lub zwężenie tętnicy płucnej lub części jej rozgałęzień przez materiał zatorowy, będący często powikłaniem ZŻG.

[Źródło: Szczeklik 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Epidemiologia

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ok. 57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ok. 36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku  $> 80$  lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku  $> 60$  lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

[Źródło: Szczeklik 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Wystąpienie zmian zatorowych w płucach jest obarczone dużą śmiertelnością, niezależnie od rokowania w odniesieniu do przewlekłej podstawowej choroby. Za czynniki związane z największym ryzykiem zgonu uważa się zaburzenia hemodynamiczne, nasilone zaburzenia czynności prawej komory serca oraz zwiększone stężenie sercowych troponin we krwi. Śmiertelność w przebiegu nieleczzonego zatoru tętnicy płucnej jest duża i wynosi około 30%. Prawidłowe rozpoznanie oraz szybko rozpoczęte odpowiednie leczenie pozwala ją zmniejszyć do 2-18%. ZP jako powikłanie ZŻG występuje zazwyczaj po 3-7 dniach i w około 10% przypadków kończy się zgonem w ciągu godziny od pojawienia się pierwszych objawów.

U około połowy chorych na ŻChZZ niestosujących terapii przeciwzakrzepowej, choroba powraca w ciągu 3 miesięcy. Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ZŻG wynosi w ciągu 2, 5 i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe. Jeżeli przyczyną ZŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.

[Źródło: Szczeklik 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

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

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

[Źródło: mp.pl (<http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.33.1>), Szczeklik 2015, Windyga 2010, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

### 3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej pod kątem stosowania antagonistów witaminy K:

- Acenokumarolu
- Warfaryny

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Medline (via Pubmed);
- National Guideline Clearinghouse;
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (<http://www.dga-gefaessmedizin.de/startseite.html>)
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.08.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Medycyna Praktyczna 2012 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Profilaktyka u pacjentów poddawanych planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego</u> W pierwszej kolejności (zalecenie słabe, niska jakość dowodów), niezależnie od stosowania ucisku pneumatycznego kończyn dolnych, zaleca się stosowanie przez 10–14 dni inhibitora czynnika Xa (ap ksabanu lub rywaroksabanu) lub dabigatranu (zalecenie silne, średnia jakość dowodów). Inne opcje stanowią heparyna (drobnocząsteczkowa lub niefrakcjonowana), fondaparynuks oraz <b>antagoniści witaminy K</b> (zalecenie silne, średnia jakość dowodów).</p> <p><u>Profilaktyka u pacjentów ze świeżym niedokrwiennym udarem mózgu</u> Zaleca się stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej) lub ucisku pneumatycznego kończyn dolnych (zalecenie słabe, średnia jakość dowodów).</p> <p><u>Profilaktyka u pacjentów ze świeżym krwotocznym udarem mózgu</u> Zaleca się stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej) lub ucisku pneumatycznego kończyn dolnych (zalecenie słabe, niska jakość dowodów).</p> <p><u>Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE)</u> Chorzy z VTE wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub PE. W terapii DVT zaleca się stosowanie heparyny (drobnocząsteczkowej lub niefrakcjonowanej), fondaparynuksu (zalecenie silne, wysoka jakość dowodów) lub rywaroksabanu (zalecenie silne, średnia jakość dowodów). W leczeniu PE zalecane jest stosowanie heparyny lub fondaparynuksu (zalecenie silne, wysoka jakość dowodów).</p> <p>U chorych ze świeżą DVT kończyny dolnej i ze świeżą PE (stabilnych homodynamicznie) zalecane jest rozpoczęcie podawania <b>VKA</b> w tym samym dniu, w którym rozpoczęto pozajelitowe podawanie leczenia przeciwkrzepliwego (zalecenie silne, średnia jakość dowodów). U chorych po 60. r.ż. dawki początkowe <b>VKA</b> są zwykle mniejsze niż u młodszych chorych (warfaryna 5 mg, acenokumarol 4 mg)</p> <p><u>Definicje jakości dowodów:</u> <i>wysoka – dowody z RCT bez ograniczeń lub badań obserwacyjnych wskazujących na bardzo duży efekt interwencji;</i> <i>średnia – dowody z RCT z ograniczeniami lub badań obserwacyjnych wskazujących na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki;</i> <i>niska – dane z badań obserwacyjnych bez dodatkowych zalet lub z RCT ze znacznymi ograniczeniami.</i></p> <p><u>Definicje siły zaleceń:</u> <i>silne – członkowie Grupy Roboczej są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania;</i> <i>słabe – członkowie Grupy Roboczej nie są pewni bilansu korzystnych i niekorzystnych konsekwencji danego postępowania.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p data-bbox="193 916 312 965"><b>ACCP 2016 USA</b></p> <p data-bbox="135 1010 371 1081"><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p data-bbox="403 264 927 291">Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP.</p> <p data-bbox="403 297 1102 324">W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając apixaban.</p> <ol data-bbox="403 331 1465 1574" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="403 331 1465 380">1. Dla pacjentów z ZŻG kończyny dolnej lub ZP 3-miesięczna terapia antykoagulantami jest bardziej zalecana niż brak terapii [1B].</li> <li data-bbox="403 387 1465 461">2. Jako terapię długoterminową w leczeniu ZŻG kończyny dolnej sugeruje się (poza chorobą nowotworową) 3-miesięczną terapię antykoagulantami tj. dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem bardziej niż terapię <b>VKA</b> [2B].</li> <li data-bbox="403 468 1465 517">W przypadku pacjentów, którzy nie są leczeni wymienionymi wyżej antykoagulantami sugeruje się leczenie <b>VKA</b> bardziej niż terapię HDCz.[2C]</li> <li data-bbox="403 524 1465 598">3. W przypadku pacjentów z ZŻG kończyny dolnej lub ZP z chorobą nowotworową sugerowaną terapią 3-miesięczną jest terapia HDCz bardziej niż <b>VKA</b>, dabigatranem, rywaroksabanem, apiksabanem i edoksabanem [2C].</li> <li data-bbox="403 604 1465 654">4. Pacjentom z ZŻG kończyny dolnej lub ZP, którzy otrzymują rozszerzoną terapię sugeruje się nie zmieniać antykoagulantu po pierwszych trzech miesiącach [2C].</li> <li data-bbox="403 660 1465 710">6. U pacjentów z proksymalną ZŻG kończyny dolnej lub ZP spowodowaną nie przez zabieg chirurgiczny, lecz przejściowe czynniki ryzyka, zaleca się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące.</li> <li data-bbox="403 716 1465 817">7. U pacjentów z izolowaną dystalną ZŻG kończyny dolnej spowodowaną chirurgicznie lub niechirurgicznymi przejściowymi czynnikami ryzyka, bardziej sugeruje się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące niż krótsze leczenie [2C] i bardziej zaleca się leczenie antykoagulantami przez 3 miesiące niż leczenie przewlekłą lub dłuższą (6, 12, 24 mies.) [1B].</li> <li data-bbox="403 824 1465 898">8. U pacjentów z samoistną ZŻG kończyn dolnych (izolowaną dystalną lub proksymalną) lub ZP zaleca się leczenie antykoagulantami przynajmniej przez 3 miesiące bardziej niż krótszą terapię lub dłuższą terminową [1B].</li> <li data-bbox="403 904 1465 1005">9. U pacjentów z pierwszym epizodem samoistnej proksymalnej ZŻG kończyny dolnej lub ZP, u których występuje niskie lub umiarkowane ryzyko krwawienia sugeruje się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B], u pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się 3-miesięczną terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż przewlekłą [1B].</li> <li data-bbox="403 1012 1465 1113">10. Pacjentom z drugim epizodem samoistnej ZŻG lub ZP, u których występuje niskie ryzyko krwawienia zaleca się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [1B], umiarkowane ryzyko- sugeruje przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B], wysokie ryzyko- sugeruje 3-miesięczną bardziej niż przewlekłą [2B].</li> <li data-bbox="403 1120 1465 1220">11. U pacjentów z ZŻG kończyny dolnej lub ZP z chorobą nowotworową, którzy nie charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia zaleca się przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [1B], a którzy charakteryzują się wysokim ryzykiem krwawienia sugeruje przewlekłą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż 3-miesięczną [2B].</li> <li data-bbox="403 1227 1465 1276">14. Pacjentom z ostrą izolowaną ZŻG kończyny dolnej, którzy są poddawani kuracji przeciwkrzepliwą zaleca się stosowanie tego samego antykoagulantu jak w przypadku pacjentów z ostrą proksymalną ZŻG. [1B]</li> <li data-bbox="403 1283 1465 1384">15. Pacjentom z ostrą izolowaną ZŻG kończyny dolnej, którzy są poddawani badaniom obrazowym nie zaleca się terapii przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina się nie rozszerza [1B], sugeruje się terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina się rozszerza, ale pozostaje ograniczona do żył dystalnych [2C], zaleca się terapię przeciwkrzepliwą jeśli skrzeplina rozszerza się do żył proksymalnych [1B].</li> <li data-bbox="403 1391 1465 1440">16. Pacjentom z ostrą proksymalną ZŻG kończyny dolnej sugeruje się samą terapię przeciwkrzepliwą bardziej niż stosowanie leczenia trombolitycznego celowanego (ang. catheter-directed thrombolysis- CDT). [2C]</li> <li data-bbox="403 1447 1465 1525">29. Chorym z nawrotem ŻChZZ stosującym terapię <b>VKA</b> w zakresie terapeutycznym lub przyjmującym dabigatran, rywaroksaban, apiksaban lub edoksaban sugeruje się zmianę leczenia na co najmniej tymczasową terapię HDCz [2C].</li> <li data-bbox="403 1532 1465 1581">30. Chorym z nawrotem ŻChZZ stosującym długoterminową terapię HDCz sugeruje się zwiększenie dawki HDCz o ok. ¼-½ [2C].</li> </ol> <p data-bbox="403 1588 1465 1637">Autorzy sugerują, aby u pacjentów z niestrawnością i historią krwawień żołądkowo jelitowych stosować <b>VKA</b> lub apixaban.</p> <p data-bbox="403 1644 1465 1738"><i>Siła rekomendacji GRADE w ACCP: 1A- silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody; 1B- silna rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; 1C- silna rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody; 2A- słaba rekomendacja, wysokiej jakości dowody; 2B- słaba rekomendacja, umiarkowanej jakości dowody; 2C- słaba rekomendacja, słabej lub bardzo słabej jakości dowody.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>JACC 2016 USA</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZP.</p> <p>W rekomendacji wymieniono leki z grupy NOAC, uwzględniając ap ksaban.</p> <p>Stosowanie pełnych dawek leków fibrynolitycznych jako leczenie początkowe przy średnim ryzyku zatoru płucnego ma niekorzystną ocenę bilansu korzyści i ryzyka. Inwazyjne metody cewnikowania są rekomendowane dla pacjentów ze wskazaniem do leczenia reperfuzyjnego i wysokim ryzykiem krwawienia. Doustne leki przeciwzakrzepowe- rywaroksaban, dabigatran, ap ksaban, edoksaban są wskazane przy leczeniu i profilaktyce, wykazując niemniejszą skuteczność i lepsze bezpieczeństwo w porównaniu z tradycyjnymi środkami - heparyną i <b>VKA</b>. Nie są jednak wskazane dla pacjentów z chorobą nowotworową, niewydolnością nerek, kobiet w ciąży i karmiących. Stosowanie filtrów żyły głównej jako wspomaganie leczenia antykoagulantami nie wykazuje wpływu na polepszenie wyników leczenia w perspektywie 3 i 6 miesięcy. Długotrwałe leczenie antykoagulantami, w tym apiksabanem jest wskazane także jako wtórna profilaktyka po zatorowości płucnej.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>CHEST 2016 USA</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dotyczą terapii przeciwzakrzepowej w VTE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z proksymalną DVT lub PE zalecana jest długoterminowa (3-miesiące) terapia przeciwkrzepliwa (1B).</li> <li>• W długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej wytyczne wskazują na wyższość stosowania debigatranu (2B), rywaroksybanu (2B) apiksabanu (2B) lub edoksabanu (2B) nad stosowaniem <b>antagonistów witaminy K</b> oraz wyższość stosowania <b>antagonistów witaminy K</b> nad stosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej (2C).</li> <li>• W przypadku współistnienia choroby nowotworowej wskazana jest wyższość stosowania heparyny drobnocząsteczkowej nad <b>antagonistami witaminy K</b> (2B), debigatranem (2C), rywaroksybanem (2C) apiksabanem (2C) lub edoksabanem (2C).</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>1 – silna 2 – słaba</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>A – wysoka B – średnia C – niska</p>
<p><b>NICE 2015 (Wlk. Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Rekomendacja dotyczy diagnozowania i postępowania w przypadku ŻChZZ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Chorzy z potwierdzoną proksymalną ŻŻG i ZP powinni być leczeni HDCz lub fondaparynuksem.</li> <li>b) Pacjenci z ŻŻG lub ZP i ciężką niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności nerek powinni stosować HNF lub HDCz z dostosowaniem dawki leku.</li> <li>c) U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy rozważyć terapię z użyciem HNF.</li> <li>d) U pacjentów z ZP i niestabilnością hemodynamiczną zaleca się leczenie z użyciem HNF i rozważenie terapii trombolitycznej.</li> <li>e) Terapię HDCz należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe i kontynuować przez 5 dni lub do osiągnięcia INR<math>\geq</math>2 przez co najmniej 24 godziny.</li> <li>f) Chorym z aktywnym nowotworem i zdiagnozowaną ZP lub proksymalną ŻŻG rekomenduje się terapię HDCz, która powinna być kontynuowana przez 6 miesięcy. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści dalszego leczenia.</li> <li>g) Chorym ze zdiagnozowaną proksymalną ŻŻG należy podać <b>VKA</b> w ciągu 24 godzin od postawienia diagnozy i kontynuować leczenie przez 3 miesiące. Po tym czasie należy rozważyć ryzyko i korzyści przedłużenia leczenia.</li> <li>h) Pacjentom z samoistną ZP lub proksymalną ŻŻG należy podawać <b>VKA</b> powyżej 3 miesięcy, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu ŻŻG oraz zwiększone ryzyko krwawienia.</li> <li>i) Należy rozważyć podanie leków trombolitycznych za pomocą cewnika bezpośrednio do żyły u pacjentów z objawową zakrzepicą żył udowych lub biodrowych, których objawy trwają mniej niż 14 dni, mają dobry stan funkcjonalny, przewidywaną długość życia <math>\geq</math> 1 rok, niskie ryzyko krwawienia.</li> <li>j) Terapię trombolityczną należy rozważyć u pacjentów z ZP i hemodynamiczną niestabilnością, ale nie należy stosować u pacjentów ze stabilnością hemodynamiczną niezależnie od tego, czy występuje dysfunkcja prawej komory.</li> <li>k) Należy stosować filtry żyły głównej u pacjentów z proksymalną ŻŻG lub ZP, którzy nie mogą przyjmować antykoagulantów i zaprzestać ich używania w sytuacji, gdy przyjmowania antykoagulantów jest możliwe.</li> </ol> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>DGA 2015 Niemcy</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Uczestniczący eksperci przedłożyli pisemne oświadczenie (formularz) dotyczące ewentualnych konfliktów interesów przed procedurą konsensusu. Uczestnicy, którzy mieli istotne konflikty interesów w odniesieniu do niektórych pytań, wstrzymali się od głosowania w odpowiednich zaleceniach.</p>	<p>Celem leczenia zakrzepicy żyłnej jest minimalizacja ryzyka zatoru płucnego. Bezpośrednio po rozpoznaniu rozpoczyna się leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku niektórych leków przeciwzakrzepowych początkowo podaje się większą dawkę niż w kolejnej fazie leczenia podtrzymującego.</p> <p>Nowe doustne antykoagulanty (NOAC) aktualnie stosowane w przypadku zakrzepicy żyłnej lub ZP to apiksaban, edoksaban, dabigatran, rywaroksaban. Dobrze znanym standardem terapii podtrzymującej są też <b>antagoniści witaminy K (VKA)</b> z dostosowaniem dawki do międzynarodowego normalizowanego współczynnika (INR) pomiędzy 2,0 a 3,0. W przypadku terapii <b>VKA</b> konieczne jest monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi. Ponadto istnieje duża interaktywność z innymi lekami. Bezpośrednie doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC) są lepsze od <b>VKA</b> w tych aspektach.</p> <p>Praktyczne zalety NOAC obejmują: podawanie doustne, brak konieczności kontrolowania koagulacji i dostosowania dawki, a także brak ryzyka małej małopłytkowości wywołanej heparyną typu II. Wadą jest wyższy koszt NOAC w porównaniu z <b>VKA</b>.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>SIGN 2014 Szkocja</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Deklaracje konfliktu interesów dostępne są na prośbę w SIGN.</p>	<p>Rekomendacja dotyczy profilaktyki i leczenia ZŻG i ZP.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjentom z podejrzeniem ZP lub ZŻG zaleca się stosowanie terapii z użyciem dawki terapeutycznej HDCz lub fondaparynuksu do czasu, aż diagnoza zostanie uznana za bardzo mało prawdopodobną (A, 1+).</li> <li>W przypadku potwierdzenia ZP zaleca się równoległe stosowanie terapii <b>VKA</b>. Kontynuacja terapii z użyciem heparyny lub fondaparynuksu zalecana jest do czasu utrzymania wskaźnika INR <math>\geq 2,0</math> przez co najmniej 5 dni. Nie zaleca się rutynowego leczenia trombolitycznego u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem ZP.</li> <li>Filtry żyły głównej powinny być stosowane w przypadku przeciwwskazań do stosowania antykoagulantów. U pacjentów z ZŻG kończyn dolnych stosowanie HNF i.v. może być odpowiednią alternatywą w niektórych przypadkach: gdy rozważane jest leczenie trombolityczne, gdy pacjent jest bezpośrednio po operacji lub gdy istnieje szczególne ryzyko krwawienia.</li> <li>Pacjenci z ŻChZZ kończyn dolnych i nowotworem powinni być leczeni HDCz (bardziej preferowana metoda wyboru niż <b>VKA</b> (A)) przez okres od 3 do 6 miesięcy. Po tym okresie należy wykonać bilans korzyści i ryzyka.</li> <li>Po pierwszym epizodzie ZŻG kończyn dolnych lub ZP powinno rozpocząć się leczenie <b>VKA</b>. Stosowanie HDCz jest alternatywną terapią, którą należy rozważyć, jeśli terapia <b>VKA</b> jest problematyczna, np. z powodu słabej intensywności koagulacji (2++).</li> <li>U pacjentów z nowotworem należy rozważyć terapię z użyciem raczej HDCz niż <b>warfaryny</b> (A). Po przerwaniu terapii <b>VKA</b> nie zaleca się stosowania aspiryny i statyny w celu zapobiegania nawrotom ŻChZZ (C, 2+)</li> </ol> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ - Wysokiej jakości metaanalizy i przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku błędu</p> <p>1+ - Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu</p> <p>1 - Metaanalizy i przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o wysokim ryzyku błędu</p> <p>2++ - Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych i kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>2+ - Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o niskim ryzyku błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo-skutkowego.</p> <p>2 - Badania kliniczno-kontrolne i kohortowe o wysokim ryzyku błędu oraz istotnym ryzyku braku związku przyczynowo-skutkowego</p> <p>3 - Opisy lub serie opisów przypadków</p> <p>4 - Opinie ekspertów</p> <p><u>Sila rekomendacji:</u></p> <p>[A] - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT poziomu 1++ odnoszące się bezpośrednio do danej populacji; lub kilka badań z poziomu 1+ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników</p> <p>[B] - Kilka badań z poziomu 2++ odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 1++ lub 1+</p> <p>[C] - Kilka badań z poziomu 2+, odnoszących się bezpośrednio do danej populacji i wykazujących spójność wyników; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2++</p> <p>[D] - Dane z poziomu 3 lub 4; lub ; lub ekstrapolowane dane z badań o poziomie 2+</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ESC 2014</b> <b>Europa</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Żaden ze współautorów nie zadeklarował konfliktu interesów</p>	<p>Rekomendacja dotyczy rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej.</p> <p>W fazie ostrej zaleca się HNF (dożylnie), HDCz (podskórnie) lub fondaparynuks (podskórnie) przez 5-10 dni (I, A).</p> <p>Do wstępnej antykoagulacji w ZP bardziej niż HNF preferowane są HDCz lub fondaparynuks, ponieważ ich podanie wiąże się z mniejszym ryzykiem poważnych krwawień i małopłytkowości wywołanej heparyną.</p> <p>Podawanie doustnych leków przeciwkrzepliwych należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, a najlepiej w tym samym dniu co parenteralny lek przeciwkrzepliw. Podawanie <b>VKA</b> (I, B) powinno się zacząć z podaniem heparyny pozajelitowo. Alternatywnie można podawać leki z grupy NOAC: dabigatran (I, B) lub edoksaban (I, B). Jeśli zamiast tego podaje się rywaroksaban lub apiksaban (I, B); leczenie doustne jednym z tych leków należy rozpocząć bezpośrednio lub 1–2 dni po podaniu HNF, HDCz lub fondaparynuksu. Leki te wykazują zbliżoną skuteczność, a ponadto są bezpieczniejsze (szczególnie pod względem poważnych krwawień) niż standardowa terapia heparyną lub doustnym <b>VKA</b>.</p> <p>W niektórych przypadkach przedłużone podawanie antykoagulantów będzie potrzebne przez okres powyżej 3 miesięcy lub nawet dożywotnio w ramach prewencji wtórnej. Obecnie leczenie za pomocą NOAC może być postrzegane jako alternatywa dla standardowej terapii.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>Klasa I – dowody że dana terapia/procedura jest korzystna, efektywna</i></p> <p><i>Klasa II – sprzeczne dowody lub rozbieżność opinii o efektywności danej terapii lub procedurze</i></p> <p><i>Klasa IIa – siła dowodów opowiada się za korzyścią terapii</i></p> <p><i>Klasa IIb – użyteczność/efektywność terapii jest słabiej udokumentowana</i></p> <p><i>Klasa III – dowody że dana terapia/procedura jest nieefektywna/nieużyteczna, a w niektórych przypadkach może szkodzić zdrowiu.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A – dane z przeglądów systematycznych RCT lub metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane z badań RCT lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>C – opinie ekspertów lub małe retrospektywne badania, rejestry badań.</i></p>
<p><b>ICS 2013</b> <b>(międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p><u>Profilaktyka u pacjentów poddawanych planowanej operacji stawu biodrowego</u></p> <p>Zalecane opcje: heparyna drobnocząsteczkowa, fondaparynuks, <b>antagoniści witaminy K</b>, rywaroksaban, apiksaban, dabigatran, desirudyna (wysoka jakość dowodów). Heparyna powinna być stosowana łącznie z uciskiem pneumatycznym kończyny.</p> <p><u>Profilaktyka u pacjentów poddawanych planowanej operacji stawu kolanowego</u></p> <p>Zalecane opcje: heparyna drobnocząsteczkowa, <b>warfaryna</b>, rywaroksaban, apiksaban, dabigatran, desirudyna (wysoka jakość dowodów). Alternatywną opcję stanowi ucisk pneumatyczny kończyny (średnia jakość dowodów ze względu na małą wielkość próby w badaniu). Heparyna powinna być stosowana w połączeniu z uciskiem pneumatycznym kończyny (wysoka jakość dowodów).</p> <p><u>Leczenie zakrzepicy żyłnej</u></p> <p>Początkowe leczenie: heparyna niefrakcjonowana lub drobnocząsteczkowa, lub fondaparynuks (wysoka jakość dowodów). Od początku należy też podawać <b>antagonistę witaminy K</b>. Alternatywne opcje stanowią rywaroksaban i dabigatran (wysoka jakość dowodów). U pacjentów z historią nowotworów początkowe leczenie stanowi heparyna.</p> <p>Leczenie przeciwzakrzepowe powinno trwać co najmniej 3 miesiące. W przypadku niewykrycia czynnika ryzyka, leczenie można kontynuować przez nieograniczony czas (wysoka jakość dowodów). Leczenie należy kontynuować przez nieograniczony czas w przypadku wystąpienia drugiego epizodu zakrzepicy. W długotrwałej prewencji, po zakończeniu 3–12 miesięcy standardowej terapii, można rozważyć stosowanie rywaroksabanu lub dabigatranu.</p> <p><u>Zalecenia specyficzne dla populacji geriatrycznej</u></p> <p>Pacjenci powyżej 60. roku życia poddawani dużym zabiegom chirurgicznym stanowią grupę wysokiego ryzyka i powinni otrzymywać profilaktycznie heparynę lub fondaparynuks (wysoka jakość dowodów). Leki te mogą być skojarzone z metodami mechanicznymi (jakość dowodów: wysoka lub niska w zależności od rodzaju operacji).</p> <p>Pacjenci z ostrym stanem chorobowym powyżej 75. roku życia, u których występuje paraliż dolnej kończyny lub ograniczona ruchliwość, powinni być poddani leczeniu profilaktycznemu. Rekomendowane opcje to heparyna lub fondaparynuks (jakość dowodów: wysoka).</p> <p><u>Definicje jakości dowodów</u></p> <p><i>wysoka – dane z 1 RCT o odpowiedniej metodologii i dużej mocy statystycznej lub spójne wyniki &gt; 1 RCT, lub dane z przeglądu systematycznego;</i></p> <p><i>średnia – dane z RCT gorszego metodologicznie lub cechującego się niższą mocą statystyczną, lub niespójne wyniki &gt; 1 RCT;</i></p> <p><i>niska – dane z badań obserwacyjnych.</i></p>

Skróty: VTE/ŻCHZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; DVT/ŻŻG – zakrzepica żył głębokich; PE/ZP - zator tętnicy płucnej, HDCz– heparyna drobnocząsteczkowa; HNF– heparyna niefrakcjonowana; VKA– antagoniści witaminy K; NOAC– nowe doustne antykoagulanty; RV– prawa komora serca; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnie, INR - znormalizowany czas protrombinowy

## Podsumowanie rekomendacji

Wszystkie rekomendacje kliniczne wśród opcji terapeutycznych wymieniają: leki z grupy NOAC, antagonistów witaminy K (warfaryna, acenokumarol) i heparynę drobnocząsteczkową. Wg wytycznych polskich (MP 2012) acenokumarol i warfaryna są lekami o podobnej budowie chemicznej. Dostępne dane pokazują, że skuteczność acenokumarolu i warfaryny w zapobieganiu incydentom zakrzepowym jest taka sama. U pacjentów po 60. roku życia dawki początkowe są zwykle mniejsze niż u młodszych (warfaryna 5 mg i acenokumarol 4 mg), natomiast u chorych, u których możliwe jest zaprzestanie podawania VKA, sugerowane jest odstawienie leku od razu niż stopniowe zmniejszanie dawki.

Specyficzne wytyczne dla populacji geriatrycznej (ICS 2013) zalecają podawanie antagonisty witaminy K już w I linii leczenia zakrzepicy żyłnej. Natomiast najnowsze wytyczne CHEST 2016 wskazują w przypadku długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej na wyższość apiksabanu, dabigatranu i rywaroksabanu (siła rekomendacji 2, jakość dowodów B) nad stosowaniem VKA oraz drobnocząsteczkowych heparyn (słaba rekomendacja, dowody średniej jakości). Podobnie wytyczne niemieckie DGA 2015 wskazują na więcej zalet leków z grupy NOAC wobec antagonistów witaminy K, jednocześnie zaznaczając, że NOAC są droższe od VKA.

#### **Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:**

- **Warfaryna** – brak rekomendacji.
- **Acenokumarol** – brak rekomendacji

#### **Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:**

- **Warfaryna** – W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 zalecana jest mniejsza dawka początkowa (5 mg przez 2 kolejne dni).
- **Acenokumarol** – Pacjenci w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać zmniejszenia dawek w czasie terapii (dawki początkowej jak i dawek podtrzymujących). Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie terapeutycznym, należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR.



### 3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Acenocoumarolum</b>									
Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 szt.	8,32	8,74	11,86	11,86	ryczałt	5,12	5	1,02
<b>Warfarinum</b>									
Warfin, tabl., 3 mg	100 szt. (1 słoik po 100 szt.)	14,47	15,19	17,86	9,88	ryczałt	12,25	7,5	1,63
Warfin, tabl., 5 mg	100 szt. (1 słoik po 100 szt.)	23,33	24,5	28,44	16,47	ryczałt	19,08		2,54

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

- Acenocoumarolum: 1,02 zł
- Warfarinum: 1,63 – 2,54 zł

### 3.3. Migotanie przedsionków

#### 3.3.1. Opis choroby

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

- migotanie, trzepotanie przedsionków: 2015 r. - 0,224 (0,151 – 0,312)

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70 roku życia dla wszystkich chorób sercowo-naczyniowych wynosi: 1686,8 (dane z 2015 roku).

[Źródła: WHO [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html)  
<http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-weights>]

#### Definicja

Migotanie przedsionków (AF, ang. *atrial fibrillation*) jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń rytmu serca. Migotanie przedsionków jest arytmia charakteryzującą się całkowicie zdeorganizowaną depolaryzacją przedsionków, niepowodującą efektywnego hemodynamicznie skurczu (wg definicji Douglasa P. Zipesa). Za pomocą elektrokardiografii ukazującej nieregularne wychylenia linii izoelektrycznej o małej i zmiennej amplitudzie oraz częstotliwości 350-600/min może być wykryta aktywność elektryczna przedsionków.

Niezastawkowe migotanie przedsionków odnosi się do przypadków chorych bez reumatycznej wady zastawki mitralnej, bez protezy zastawkowej oraz pacjentów, u których nie przeprowadzono zabiegów naprawczych zastawki.

Różnice jakie występują u chorych w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, w porównaniu do osób młodszych, stanowią: liczne choroby współistniejące, w tym schorzenia układu sercowo-naczyniowego, duża chorobowość i zachorowalność z powodu migotania przedsionków, wyższe ryzyko krwawień oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych, częściej utrwalone i nienawracające (napadowe lub przetrwałe) migotanie przedsionków, często nietypowe objawy, ograniczona odpowiedź częstotliwości rytmu komór na wpływ układu współczulnego związana ze starzeniem się układu przewodzącego, większa wrażliwość na działanie proarytmiczne leków wynikająca z upośledzonej funkcji wątroby i nerek, częściej nierozpoznawana arytmia niż u młodszych pacjentów.

Źródło: [Krupa 2006, Zapolski 2010, Bogatowska-Stieblich 2011]

#### Epidemiologia

Migotanie przedsionków występujące u 1–2% populacji ogólnej, stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca. Z uwagi na starzenie się społeczeństwa na przełomie ostatnich 50 lat liczba chorych podwoiła się.

Częstość występowania tego stanu chorobowego zwiększa się z wiekiem: 0,5% dla 40-50 lat i >10% dla 80-89 lat. W populacji ogólnej ok. 85% chorych z migotaniem przedsionków ma > 65 lat. 25-35% przypadków stanowi migotanie przedsionków napadowe, 15-25% - przetrwałe i 40-50% - utrwalone. Migotanie przedsionków na ogół związane jest z organiczną chorobą serca ale może występować również u osób, u których nie występują towarzyszące choroby serca. Jednakże izolowane AF jest bardzo rzadkie u osób w podeszłym wieku.

[Źródło: Wytyczne ESC 2012, Bogatowska-Stieblich 2011]

#### Diagnostyka

Podstawowym narzędziem stosowanym w diagnostyce migotania przedsionków jest elektrokardiogram (EKG). Jeśli są podejrzenia o przetrwałe lub utrwalone migotania przedsionków wykonuje się dodatkowo badanie holterowskie, EKG wysiłkowe, test marszowy. Przeprowadza się także badania pozwalające wykryć przyczynę lub powikłania choroby, tj.: echokardiografię, RTG klatki piersiowej, badania laboratoryjne. Tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MR) pozwala określić anatomię lewego przedsionka (przed planowaną ablacją), a z zastosowaniem kontrastu – dodatkowo ocenić stopień jego włóknienia.

Migotanie przedsionków często rozpoznaje się dopiero po wystąpieniu powikłań, tj.: udaru mózgu lub niewydolności serca. Należy zwrócić uwagę na występowanie nadciśnienia tętniczego, ponieważ występuje ono u około połowy starszych osób z migotaniem przedsionków.

Ocenę ryzyka udaru niedokrwionego mózgu dokonuje się za pomocą skali CHADS2. U osób, które uzyskały 0-1 punktów w skali CHADS2 zaleca się stosowanie nowej, bardziej precyzyjnej skali CHA2DS2-VASc.

[Źródło: Bogołowska-Stieblich 2011, Lelakowski 2008]

### Leczenie i cele leczenia

Sporadycznie zdarza się żeby migotanie przedsionków bezpośrednio zagrażało życiu. Decydując się na konkretną opcję terapeutyczną należy zatem wziąć pod uwagę bezpieczeństwo prowadzonej terapii.

W przypadku ostrej fazy zalecanym podejściem terapeutycznym jest: farmakologiczna kontrola częstotliwości rytmu komór, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i oczekiwanie na ustąpienie napadu (objawy umiarkowane), kardiowersja, najczęściej farmakologiczna (arytmia trwa > 24 h, gdy < 48 h można ją przeprowadzić bez wcześniejszego leczenia przeciwkrzepliwego), kardiowersja elektryczna (migotanie przedsionków wywołuje istotne zaburzenia hemodynamiczne lub towarzyszy mu ból wieńcowy).

W przypadku przewlekłej fazy zalecanym podejściem terapeutycznym jest: wyeliminowanie czynników sprzyjających arytmii, a gdy występuje choroba organiczna serca podejmuje się optymalne leczenie, przyjmowanie tzw. tabletki podręcznej – jednorazowej dawki propafenonu (napadowe migotanie przedsionków), przywrócenie rytmu zatokowego najczęściej za pomocą kardiowersji elektrycznej i utrzymanie go za pomocą leków, optymalne kontrolowanie częstotliwości rytmu komór (przetrwale migotanie przedsionków), kontrolowanie częstotliwości rytmu komór z kliniczną oceną efektów leczenia i kontrolą EKG (utrwalone migotanie przedsionków).

Preferowanymi lekami pierwszego rzutu u osób w podeszłym wieku są leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia. U tych osób lepiej tolerowane mogą być leki podawane w mniejszych dawkach w terapii skojarzonej, np. beta-adrenolityki z glikozydami naporstnicy. Należy również zachować szczególną ostrożność stosując leki beta-adrenolityczne u pacjentów starszych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Problematyczne dla osób w podeszłym wieku może być leczenie antagonistami witaminy K. Ograniczeniami leków z tej grupy są: wąskie okno terapeutyczne, powolny początek działania, znaczne różnice osobnicze w efektach działania, interakcje z lekami i składnikami pożywienia, konieczność częstego oznaczania wskaźnika INR i modyfikacji dawki.

[Źródło: Szczeklik 2013, Bogołowska-Stieblich 2011]

### Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym

U chorych z  $\geq 2$  punktami w skali CHADS2 powinno się długotrwale stosować leczenie przeciwkrzepliwie antagonistą witaminy K (acenokumarol, warfaryna) utrzymując międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR) w przedziale 2-3. Leczenie to zmniejsza o 60-80% częstość tych powikłań. Kwas acetylosalicylowy stosuje się w przypadku przeciwwskazań do podawania antagonistów witaminy K oraz u osób z mniejszym wynikiem w skali CHADS2. Alternatywą dla antagonistów witaminy K mogą być nowe leki (niewymagające monitorowania efektu przeciwkrzepliwego): dabigatran (inhibitor trombinowy), rywaroksaban, apiksaban (inhibitory czynnika Xa). Trwają także badania nad innymi substancjami czynnymi: betriksaban, dareksaban, edoksaban.

[Źródło: Szczeklik 2013]

### Przebieg naturalny i rokowanie

U chorego pierwszy wykryty epizod migotania przedsionków może być jedynym napadem albo kolejnym nawrotem napadowego migotania przedsionków lub nawet długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków. Rocznie ok. 18% przypadków migotania przedsionków napadowego i 30% przetrwałego ulega utrwaleniu.

Migotanie przedsionków u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie powodując 2-krotne zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego, która może być gorsza niż u chorego po zawale serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca.

U chorych nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotne. Przewlekła źle kontrolowana tachyarytmia może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca.

[Źródło: Szczeklik 2013]

## 3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia migotania przedsionków z uwzględnieniem stosowania antagonisty witaminy K:

- Warfarinum

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stronę Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego
- Medline (via Pubmed);
- National Guideline Clearinghouse;
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (<http://www.dga-gefaessmedizin.de/startseite.html>)
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.08.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6 Wytyczne praktyki klinicznej – migotanie przedsionków.**

Kraj/region	Rekomendowane interwencje
PTK 2016 (Polska)	Na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dostępne jest tłumaczenie wytycznych ESC z 2016 r. dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. W niniejszym raporcie przedstawiono opis jedynie źródłowej rekomendacji, tj. ESC 2016.
ESC 2016 (Europa)  <u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów	<p>U chorych z <math>\geq 2</math> punktami w skali CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: <b>antagonisty witaminy K</b>, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub bezpośredniego inhibitora bitora trombiny (dabigatranu), lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/A].</p> <p>U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na jakiegokolwiek leczenie OAC (<b>antagonistami witaminy K</b> lub NOAC), należy rozważyć leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d. i kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/d [IIa/B].</p> <p>U pacjentów z AF, u których zaleca się terapię OAC, a jednocześnie nie ma możliwości leczenia <b>antagonistami witaminy K</b> z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K lub brakiem możliwości monitorowania wskaźnika, zaleca się zastosowanie jednego z NOAC: bezpośredniego inhibitora bitora trombiny (dabigatranu) lub doustnego inhibitora bitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/B];</p> <p>U większości pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa, u których zalecana jest terapia przeciwzakrzepowa, zamiast <b>antagonisty witaminy K</b> z utrzymaniem wskaźnika INR 2,0–3,0 należy (po uwzględnieniu względnego stosunku korzyści do ryzyka) rozważyć zastosowanie jednego z NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (dabigatranu) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [IIa/A].</p> <p>W przypadku leczenia dabigatranem u większości pacjentów zaleca się dawkę 150 mg, natomiast dawka 110 mg. jest rekomendowana w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>osób starszych <math>\geq 80</math>. roku życia;</li> <li>jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcję z dabigatranem (np. werapamilu);</li> <li>wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED <math>\geq 3</math>);</li> <li>niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/B];</li> </ol> <p>W przypadku leczenia rywaroksabanem u większości pacjentów zaleca się dawkę 20 mg/d., natomiast dawka 15 mg/d. jest rekomendowana w przypadku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED <math>\geq 3</math>);</li> <li>niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/C].</li> </ol> <p>Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) nie są zalecane u chorych z istotną niewydolnością nerek (CrCl <math>&lt; 30</math> ml/min) [III/A];</p> <p>Co szczególnie ważne, starszy wiek (<math>&gt;65</math> lat) wiąże się ze stosunkowo dużym ryzykiem udaru mózgu, które stale się zwiększa z wiekiem, a także nasila wpływ innych czynników ryzyka (takich jak niewydolność serca oraz pęć).</p> <p><i>Klasa zaleceń:</i></p> <p><i>I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, dane leczenie lub zabieg są przydatne, korzystne, skuteczne</i></p> <p><i>II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</i></p>

Kraj/region	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Ila – dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością</i></p> <p><i>Ilb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</i></p> <p><i>III – dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</i></p> <p><i>Poziom wiarygodności danych:</i></p> <p><i>A – dane pochodzące z wielu RCT lub metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z pojedynczych RCT lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p>
<p><b>NICE 2014</b> <b>(Wlk. Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Leki przeciwzakrzepowe (ap ksaban, dabigatran, rywaroksaban lub <b>antagoniści witaminy K</b>) rekomendowane są dla pacjentów z CHA2DS2-VASc <math>\geq 2</math> (mężczyzn z CHA2DS2-VASc <math>\geq 1</math>). Opcje stosowania leku należy przedyskutować z pacjentem. Leki przeciwzakrzepowe nie są wskazane dla pacjentów &lt;65 r.ż. z AF, ale bez czynników ryzyka udaru innych niż płeć (CHA2DS2-VASc = 0 dla mężczyzn lub CHA2DS2-VASc = 1 dla kobiet).</p> <p>Oceniając leczenie <b>antagonistami witaminy K (VKA)</b> należy w trakcie każdej wizyty pacjenta skalkulować TTR. Jeśli nie można poprawić kontroli antykoagulacji, należy ocenić ryzyko i korzyści z alternatywnych strategii i omówić je z pacjentem. Badania kliniczne antykoagulantów doustnych innych niż VKA wykazały, że stopień korzyści tych leków w porównaniu z <b>warfaryną</b> może zależeć od czasu w zakresie terapeutycznym (TTR) grupy warfaryny. Jeżeli jednak niski TTR pacjenta jest wynikiem niestosowania się do zaleceń lekarza, mało prawdopodobne jest poprawa po zmianie na antykoagulant innego niż VKA.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>CCS 2016</b> <b>(Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<p>U pacjentów, u których jest wskazana profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy stosować doustne antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy w zależności od występujących czynników ryzyka.</p> <p>Jeżeli wskazana jest profilaktyka doustnym antykoagulantem sugeruje się stosowanie u większości pacjentów leków nie będących antagonistami witaminy K (NOAC) zamiast <b>warfaryny</b> ze względu na zmniejszenie ryzyka udaru i poważnych krwawień. Przewaga korzyści terapii tymi lekami jest mniejsza u chorych leczonych <b>warfaryną</b>, u których nie ma ryzyka powikłań krwotocznych a wskaźnik INR jest dobrze kontrolowany.</p> <p>Podczas terapii doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy rozważyć ograniczenie wszelkich czynników powodujących ryzyko krwawienia (tj. stosowanie NLPZ, kortykosteroidów, nadmiernego spożywania alkoholu, itp.)</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>SIGN 2013</b> <b>(Szkocja)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<p>W przypadku wartości skali CHADS<sub>2</sub> &gt;1 zaleca się stosowanie <b>antagonistów witaminy K (warfaryna)</b> w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2.0-3.0 oraz stosowanie nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.</p> <p>Randomizowane badania kliniczne pokazują, że <b>warfaryna</b> jest efektywniejsza niż aspiryna w zapobieganiu udarom u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Przeciwwskazania do stosowania <b>warfaryny</b> obejmują zwiększone ryzyko krwawienia.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>ACC/AHA/HRS 2014</b> <b>(USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z AF, leczenie przeciwzakrzepowe powinno być zindywidualizowane, na podstawie decyzji po omówieniu z pacjentem bezwzględnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu i krwawienia (Poziom wiarygodności: C).</li> <li>• Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien opierać się na ryzyku wystąpienia powikłań zakrzepowozatorowych, niezależnie od tego, czy AF jest napadowe, trwałe, lub stałe. (Poziom wiarygodności: B).</li> <li>• U pacjentów z niezastawkowym AF, wynik CHA2DS2 - Vasc jest zalecany do oceny ryzyka udaru mózgu (Poziom wiarygodności: B).</li> <li>• Dla pacjentów z AF, którzy mają mechaniczne zastawki serca, zalecana jest <b>warfaryna</b>. Międzynarodowy znormalizowany współczynnik (INR) znajdujący się w normach 2.0-3.0 lub 2.5-3.5 powinien bazować na typie oraz lokalizacji umiejscowienia zastawki (Poziom wiarygodności: B).</li> <li>• Dla pacjentów z niezastawkowym AF z wcześniej występującym udarem, przemijającym atakiem niedokrwiennym (TIA) lub wynikiem w skali CHA2DS2 - Vasc wynoszącym 2 lub więcej, zaleca się stosowanie doustnych antykoagulantów. Opcje terapeutyczne obejmują: <b>warfarynę</b> (INR 2,0 do 3,0) (Poziom wiarygodności: A), dabigatran (Poziom wiarygodności: B), rywaroksaban (Poziom wiarygodności: B), lub ap ksaban. (Poziom wiarygodności: B).</li> <li>• Wśród pacjentów leczonych <b>warfaryną</b> INR należy określić co najmniej raz w tygodniu przed rozpoczęciem leczenia przeciwzakrzepowego i przynajmniej raz w miesiącu, kiedy INR jest stabilny (gdy jest w normie) (Poziom wiarygodności: A).</li> <li>• Dla pacjentów z niezastawkowym AF, którzy nie są w stanie utrzymać terapeutycznego poziomu INR w przypadku stosowania <b>warfaryny</b>, zalecane jest użycie bezpośredniego inhibitora trombiny lub czynnika Xa (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban) (Poziom wiarygodności: C).</li> <li>• U pacjentów z niezastawkowym AF, z wynikiem CHA2DS2 - Vasc równym 2 lub więcej, którzy mają klirens kreatyniny [CrCl] &lt; 15 ml / min lub są hemodializowani, uzasadnione jest zastosowanie <b>warfaryny</b> (INR 2,0 do 3,0) w ramach leczenia przeciwkrzepliwego (Poziom wiarygodności: B).</li> <li>• U pacjentów z niezastawkowym AF i wynikiem CHA2DS2 - Vasc równym 1, możliwe jest nie stosowanie terapii przeciwzakrzepowej lub leczenia antykoagulantami bądź aspiryną. (Poziom wiarygodności: C).</li> </ul>

Kraj/region	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Poziomy wiarygodności:</i></p> <p><i>A – dane z wielu RCT lub metaanalizy</i></p> <p><i>B – dane z pojedynczych RCT lub nierandomizowanych badań</i></p> <p><i>C – opinie ekspertów, opisy przypadków lub rejestry</i></p>

Skróty: AF - migotanie przedsionków, VKA – antagoniści witaminy K, TTR - odsetek czasu w przedziale terapeutycznym INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (czasu protrombinowego), CHA2DS2-VASc - skala obejmująca zastoinową niewydolność serca (Congestive heart failure), nadciśnienie tętnicze (Hypertension), wiek  $\geq$  75 lat (Age: 2 pkt.), cukrzycę (Diabetes), udar mózgu (Stroke: 2 pkt.), chorobę naczyniową (Vascular disease), wiek 65–74 lat, płeć (żeńską) (Sex category), CHADS2 - skala służąca do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, CrCl – klirens kreatyniny, TIA – przemijający atak niedokrwienny

### Podsumowanie rekomendacji

Wg wytycznych PTK/ESC 2016 **antagoniści witaminy K (warfaryna)** są obecnie jedynymi lekami o ustalonym bezpieczeństwie u pacjentów z AF i reumatyczną wadą zastawki mitralnej i/lub mechaniczną protezą zastawki serca. Ograniczeniem stosowania VKA, zwłaszcza dla osób w podeszłym wieku, jest wąski przedział terapeutyczny, wymagający częstego monitorowania i modyfikacji dawek. Aczkolwiek leki z grupy antagonistów witaminy K, jeżeli są stosowane z odpowiednim TTR, skutecznie zapobiegają udarom mózgu u pacjentów z AF.

Niektóre wytyczne podkreślają również, że w wielu przypadkach leczenia antykoagulantami należy przedyskutować z pacjentem ewentualne ryzyko wystąpienia udaru mózgu i krwawienia.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Warfaryna** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Warfaryna** – W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 zalecana jest mniejsza dawka początkowa (5 mg przez 2 kolejne dni).

### 3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Warfarinum</b>									
Warfin, tabl., 3 mg	100 szt. (1 słoik po 100 szt.)	14,47	15,19	17,86	9,88	ryczałt	12,25	7,5	1,63
Warfin, tabl., 5 mg	100 szt. (1 słoik po 100 szt.)	23,33	24,5	28,44	16,47	ryczałt	19,08		2,54

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

- Warfarinum: 1,63 – 2,54 zł

## 3.4. Nadciśnienie tętnicze

### 3.4.1. Opis choroby

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

- 0,246 (0,201 – 0,300).

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

[Źródła: WHO [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates\\_country/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/), [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf?ua=1](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1)]

#### Definicja

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

[Źródło: Szczeklik 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Epidemiologia

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

[Źródło: Kostka 2009, Szczeklik 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

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

[Źródło: Kostka 2009, Szczeklik 2015, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

#### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

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

[Źródło: Kostka 2009, Raport\_Populacja\_osob\_75\_roku\_zycia (OT.434.25.2016)]

### 3.4.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia z uwzględnieniem stosowania antagonistów receptora  $\alpha$ -adrenergicznego:

- Terazosyna
- Doksazosyna

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stronę Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (<http://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>)
- Stronę Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (<https://nadcisnienietetnicze.pl>)
- Medline (via Pubmed);
- National Guideline Clearinghouse;
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>)
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (<http://www.dga-gefaessmedizin.de/startseite.html>)
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>)
- Hypertension Canada (<https://www.hypertension.ca/en/>)
- American Geriatrics Society (<http://www.americangeriatrics.org/>)
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>)
- European Society of Hypertension (<http://www.eshonline.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.08.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej – nadciśnienie tętnicze.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTNT 2015 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym farmakoterapię hipotensyjną można rozpocząć od 5 głównych grup leków hipotensyjnych (tzw. leki I rzutu) o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne),</li> <li>- beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne),</li> <li>- antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe),</li> <li>- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę,</li> <li>- leki blokujące receptor AT1 (sartany).</li> </ul> <p>Nie zaleca się stosowania w I czy II linii leczenia innych leków hipotensyjnych (np. <b><math>\alpha</math>-adrenolityków</b>) ze względu na brak badań oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe i wpływ na śmiertelność. Można je jednak stosować w terapii skojarzonej w przypadku indywidualnych wskazań.</p> <p>Do podstawowych połączeń 2-lekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACEI + antagonistą wapnia [kolor zielony]</li> <li>• ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny [ziel.]</li> <li>• ARB + diuretyk tiazydowy [ziel.]</li> <li>• ARB + antagonistą wapnia [ziel.]</li> <li>• ACEI + beta-adrenolityk – u pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi [ziel.]</li> <li>• leki blokujące RAA + diuretyki oszczędzające potas – możliwa hiperkaliemia [ziel.]</li> <li>• antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy oraz beta-adrenolityk + antagonistą wapnia (pochodna dihydropirydyny) – rzadziej stosowane, głównie w przypadku przeciwwskazań do leków blokujących układ RAA [ziel.]</li> </ul> <p>Niezalecane jest m.in. połączenie dwulekowe ARB – ACEI [czerw.] diuretyk w połączeniu z <b><math>\alpha</math>-adrenolitykiem</b> ze względu na zwiększone ryzyko hipotonii ortostatycznej.</p> <p>W przypadku leczenia pacjentów w wieku powyżej 65 lat z nadciśnieniem 2 i 3 stopnia (SBP powyżej 150 mm Hg) należy dążyć do redukcji SBP do wartości 140-150 mm Hg [ziel.]. U pacjentów &gt; 65 lat z nadciśnieniem 1 stopnia (SBP powyżej 140 mm Hg) można rozważyć terapię hipotensyjną z docelową wartością poniżej 140 mm Hg [żółty].</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów powyżej 80 roku życia z nadciśnieniem 1 stopnia nie zaleca się terapii hipotensyjnej [czerw].</p> <p><i>Siła rekomendacji oznaczona jest kolorami:</i></p> <p><i>zielony — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej;</i></p> <p><i>żółty — sugestię zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego;</i></p> <p><i>czerwony — zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania.</i></p>
<p><b>HC 2017 (Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie odnaleziono informacji o konflikcie interesów autorów</p>	<p>Zalecenia niefarmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ćwiczenia fizyczne [D]</li> <li>• zmniejszenie wagi ciała [B]</li> <li>• ograniczenie picia alkoholu [B]</li> <li>• dieta niskotłuszczowa [B]</li> <li>• ograniczenie spożycia soli [A]</li> <li>• suplementacja wapnia i magnezu nie jest wskazana [B]</li> <li>• zwiększenie spożycia potasu w diecie [A]</li> <li>• ograniczenie stresu, techniki relaksacyjne [B]</li> </ul> <p>Leczenie farmakologiczne:</p> <p>I linia leczenia – monoterapia lub terapia jednotabletkowa (SPC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diuretyki tiazydowe [A], długodziałające diuretyki tiazydowe [B]</li> <li>- beta-blokery u pacjentów &lt;60 r.ż. [B],</li> <li>- długodziałające blokery kanału wapniowego [B],</li> <li>- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE)[B],</li> <li>- leki blokujące receptor AT1 (ARB, sartany) [B]</li> </ul> <p>II linia leczenia – Jeśli docelowy poziom BP nie będzie osiągnięty należy zastosować dodatkowy lek hipotensyjny z pierwszej linii leczenia lub kombinację tych leków [B].</p> <p>III linia leczenia – Jeśli docelowy poziom BP nadal nie zostanie osiągnięty należy dodać inny hipotensyjny lek [D]</p> <p><b>Alfa-blokery</b> nie są rekomendowane w I linii leczenia nadciśnienia bez komplikacji [A]. Beta-blokery nie są rekomendowane w I linii leczenia nadciśnienia bez komplikacji u pacjentów ≥60 r.ż. [A], a inhibitory ACE nie są wskazane w I linii leczenia nadciśnienia bez komplikacji u czarnych pacjentów.</p> <p><i>Poziom zaleceń był oceniany na podstawie siły dowodów począwszy od klasy A (najsilniejsze dowody, na podstawie najwyższej jakości badań) do stopnia D (naj słabsze dowody, w oparciu o badania niskiej jakości lub na podstawie opinii ekspertów)</i></p>
<p><b>NICE 2016 (Wlk. Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Chorobę należy podejrzewać u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 140/90 mm Hg lub wyższym.</p> <p>Docelową wartością ciśnienia jest wartość poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów 80-letnich lub młodszych oraz ciśnienie poniżej 150/90 mm Hg w populacji chorych w wieku 80 lat lub starszych.</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB - w zależności od tolerancji leku,</li> <li>• u osób powyżej 55 r.ż. oraz osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego w każdym wieku, w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie CCB (w przypadku, gdy podanie tego leku nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny),</li> <li>• nie zaleca się połączenia ACEI + ARB;</li> <li>• możliwa terapia diuretykami tiazydowymi (indapamide, chlortalidone)</li> <li>• beta-blokery nie są preferowane do zastosowania w pierwszej linii leczenia. Jednakże ich podania mogą być rozważone u młodszych osób, w szczególności np. z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania ACEI oraz ARB (w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i gdy wymagane jest zastosowanie drugiego leku należy użyć CCB bądź diuretyk tiazydopodobny).</li> </ul> <p>II linia leczenia:</p> <p>Zaleca się terapię składającą się z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACEI lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić na diuretyk tiazydowy).</p> <p>III linia leczenia:</p> <p>Zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB + CCB + diuretyki, gdy jest wymagana terapia za pomocą 3 leków.</p> <p>IV linia leczenia</p> <p>W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką ACEI lub ARB z CCB i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów. Jeżeli terapia diuretykami na IV etapie leczenia nie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przynosi skutku można rozważyć leczenie beta- lub <b>alfa-blokerami</b>.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>AGS 2012/2015 (USA)</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>W grupie leków oddziałujących na układ serowo-naczyniowy wytyczne wśród alfa1-blokerów wymieniają m.in. <b>terazosynę</b>. W wytycznych opisano, że <b>terazosyna</b> powoduje wysokie ryzyko niedociśnienia ortostatycznego i nie jest rekomendowana w rutynowym leczeniu nadciśnienia. W wytycznych opisano, iż są dostępne alternatywne leki o lepszym profilu ryzyka do korzyści [Jakość dowodów umiarkowana].</p> <p><b>Terazosyna</b> jest ponadto wymieniana w wytycznych jako lek, którego zastosowanie niesie za sobą ryzyko zapaści ze strony układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>wysoka - dowody obejmują spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych badań na reprezentatywnej populacji, które bezpośrednio oceniają wpływ leczenia na uzyskany efekt zdrowotny (<math>\geq 2</math> spójne wysokiej jakości RCT lub wiele spójnych badań obserwacyjnych bez znaczących uchybień metodologicznych,</p> <p>umiarkowana - dowody są wystarczające do określenia wpływu na wyniki zdrowotne, jednakże liczba, jakość, spójność dowodów, uogólnienia w rutynowej praktyce lub pośredni charakter dowodów wpływa na wyniki zdrowotne</p> <p>niska – dowody są niewystarczające by oszacować efekty zdrowotne ze względu na ograniczoną liczbę badań lub niespójność dowodów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>silna - korzyści przeważają nad ryzykiem i obciążeniem pacjenta (ang. burden) lub ryzyko i obciążenie pacjenta przeważają nad korzyściami,</p> <p>słaba - korzyści bilansują się z ryzykiem i obciążeniem pacjenta,</p> <p>niewystarczająca – niewystarczające dowody by rozstrzygnąć o korzyściach i ryzyku terapii</p>
<p><b>CHEP 2014 (Kanada)</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów i zrezygnowali z głosowania przy niektórych punktach wytycznych</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze samoistne:</p> <p>W monoterapii zaleca się zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (poziom A),</li> <li>beta-blokery (u osób poniżej 60 r.ż.) (poziom B),</li> <li>inhibitory konwertazy angiotensyny - ACEI (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych) (poziom B),</li> <li>antagoniści kanału wapniowego - CCB (poziom B),</li> <li>inhibitory receptora angiotensyny - ARB (poziom B).</li> </ol> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zamianę na lek z innej grupy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania <b>alfa-blokerów</b>, jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Natomiast beta-blokery nie są zalecane u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych (poziom A).</p> <p>Gdy leczenie nie jest skuteczne (nie osiągnięto odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego), należy dodać drugi lek wybrany z powyższej listy. Leczenie dwoma substancjami można rozpocząć również wtedy, gdy wyjściowe wartości ciśnienia są wyższe o 20 mm Hg dla SBP lub 10 mm Hg dla DBP od wartości pożądanых. Nie zaleca się stosowania połączenia ACEI z ARB.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>klasa A – oparta na dowodach z randomizowanych badań klinicznych lub przeglądów systematycznych tych badań,</p> <p>klasa B – oparta na dowodach z niższej jakości RCT lub przeglądach tych badań,</p> <p>klasa C – oparta na badaniach niższego poziomu, o gorszej precyzji wyników,</p> <p>klasa D – oparte na podstawie opinii ekspertów.</p>
<p><b>JNC 2014 (USA)</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> 4 członków panelu (24%) zgłosiło konflikt interesów i zrezygnowało z głosowania przy niektórych punktach wytycznych</p>	<p>W populacji osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym (niepowiązany z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek), zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydopodobnego, CCB, ACEI lub ARB w monoterapii bądź w skojarzeniu [B]. Według rekomendacji połączenie ACEI oraz ARB nie powinno być stosowane.</p> <p>Wskazana w wytycznych strategia leczenia zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zwiększenie dawki stosowanego w monoterapii do maksimum przed dodaniem drugiego leku, (jeśli nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego) lub</li> <li> dodanie kolejnego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku lub</li> <li>rozpoczęcie terapii 2 lekami z różnych klas lub lekiem złożonym.</li> </ul> <p><b>Alfa blokery</b> nie są rekomendowane w I linii leczenia ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Pacjenci powyżej 60 lat powinni stosować terapię hipotensyjną do docelowego obniżenia SBP poniżej 150 mm Hg i DBP poniżej 90 mm Hg [A].</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>wysoka - dowody obejmują spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych i przeprowadzonych badań na reprezentatywnej populacji, które bezpośrednio oceniają wpływ leczenia na uzyskany efekt zdrowotny (<math>\geq 2</math> spójne wysokiej jakości RCT lub wiele spójnych badań obserwacyjnych bez znaczących uchybień metodologicznych,</p> <p>umiarkowana - dowody są wystarczające do określenia wpływu na wyniki zdrowotne, jednakże liczba, jakość,</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>spójność dowodów, uogólnienia w rutynowej praktyce lub pośredni charakter dowodów wpływa na wyniki zdrowotne</i></p> <p><i>niska – dowody są niewystarczające by oszacować efekty zdrowotne ze względu na ograniczoną liczbę badań lub niespójność dowodów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – silna rekomendacja</i></p> <p><i>B – umiarkowana rekomendacja</i></p> <p><i>C – słaba rekomendacja</i></p> <p><i>D – rekomendacja przeciw stosowaniu terapii</i></p> <p><i>E – opinie ekspertów, dalsze badania są rekomendowane</i></p> <p><i>N – bez rekomendacji za lub przeciw terapii (nie ma wystarczających dowodów na poparcie stosowania lub przeciw stosowaniu terapii)</i></p>
<p><b>ASH 2014 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Farmakoterapia powinna być wdrożona wśród pacjentów, u których ciśnienie wynosi &gt; 140/90 mm Hg (1 stopień nadciśnienia) i u których zmiana stylu życia nie przyniosła oczekiwanych efektów.</p> <p>Zalecenia:</p> <p>Ciśnienie początkowe: 140-159/90-99 mmHg:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjenci czarnoskórzy w każdym wieku: CCB lub tiazidy (I linia); jeśli to konieczne należy dodać ACEI lub ARB (II linia),</li> <li>u pozostałych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 60 r. ż. zaleca się stosowanie ACEI lub ARB (I linia), w razie potrzeby dodając CCB lub diuretyk tiazydowy (II linia),</li> <li>≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI lub ARB (I linia) lub jako leczenie II linii ARB lub ACE (lub CCB lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze).</li> </ul> </li> </ol> <p>W razie konieczności, w ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB + ACEI lub ARB + diuretyk tiazydowy (III linia). Natychmiastową farmakoterapię hipotensyjną należy zastosować u pacjentów, u których ciśnienie wynosi ≥160/100 mm Hg (2 stopień nadciśnienia), za pomocą kombinacji 2 leków. U pacjentów &gt;80 lat zalecanym poziomem BP, warunkującym rozpoczęcie terapii, jest ≥150/90 mm Hg.</p> <p><b>Alfa blokery</b> nie są zalecaną opcją w I linii leczenia, mogą być jednakże przydatne w leczeniu opornego nadciśnienia w kombinacji z innymi lekami takimi jak: diuretyki, beta-blokery czy inhibitory ACE. Szczególnie korzystne może być połączenie z diuretykami ponieważ mogą potencjalnie niwelować niektóre z niepożądanych efektów tej grupy leków. <b>Alfa blokery</b> mogą być również efektywną opcją leczenia nadciśnienia dla pacjentów, którzy jednocześnie cierpią na rozrost gruczołu krokowego.</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>ESH/ESC 2013, (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Zaleca się, aby leczenie nadciśnienia tętniczego rozpocząć od zmiany stylu życia w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowych. Niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii zaleca się u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi).</p> <p>Zalecane leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego są zalecane do rozpoczęcia i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach (klasa zaleceń I, poziom A)</li> <li>nie ma dowodów naukowych na to, że należy dokonywać wyboru różnych leków w zależności od wieku,</li> <li>rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważyć u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe (klasa zaleceń IIb, poziom C)</li> <li>w przypadku rozpoczęcia leczenia od monoterapii lub leczenia skojarzonego, dawki można stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP,</li> <li>nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> <li>kombinacja diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny,</li> <li>połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia,</li> <li>kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C)</li> </ul> </li> <li>połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające.</li> </ul> <p>U pacjentów z nadciśnieniem opornym: przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i <b>alfa-1-adrenolityku — doksazosyny</b> (klasa zaleceń IIa, poziom B).</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i antagonistów wapnia (klasa zaleceń I, poziom A).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	<i>Klasa zaleceń:</i>		
	Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;	Jest zalecane /jest wskazane
	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć /Można rozważyć
	Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	
	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	
	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
	<i>Poziom wiarygodności danych:</i>		
	Klasa	Definicja	
	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	

Skróty: ACEI- (z ang. angiotensin converting enzyme inh bitors) inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB -(z ang. angiotensin receptor blockers) inh bitory receptora angiotensyny, RAA - Układ renina-angiotensyna-aldosteron, CCB - (z ang. calcium channel blockers) antagoniści kanału wapniowego, SBP - (z ang. systolic blood pressure) ciśnienie skurczowe BP - (z ang. blood pressure) ciśnienie tętnicze, RAS - (z ang. renin-angiotensin system inhibitors) bloker układu renina-angiotensyna, SPC – (z ang. single pill combination) terapia jednotabletkowa

### Podsumowanie rekomendacji

W wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wskazuje się na 5 głównych grup leków hipotensyjnych tj.: diuretyki tiazydowe (lub tiazydopodobne), beta-adrenolityki, antagonistów wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę oraz leki blokujące receptor AT1 (sartany). Ponadto w celu zwiększenia skuteczności leczenia zalecane jest zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch lub trzech leków. Wg wytycznych PTNT 2015 ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład alfa-adrenolityków (terazosyna, doksazosyna). Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań oraz w nadciśnieniu tętniczym opornym, na ogół jako leków IV i V rzutu. Również zgodnie z rekomendacją ESH/ESC 2013 leki z grupy alfa-adrenolityków (doksazosyna) są najczęściej stosowane w ramach terapii wielolekowej nadciśnienia opornego najwcześniej na trzecim etapie leczenia.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Terazosyna** – brak rekomendacji.
- **Doksazosyna** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Terazosyna** – Ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jako działania niepożądanego wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku.
- **Doksazosyna** – Może być stosowana jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (tiazydowe leki moczopędne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia lub inhibitory konwertazy angiotensyny), gdy przy zastosowaniu tych leków w monoterapii nie osiągnięto wystarczającego zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

### 3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Terazosinum*</b>									
Hytrin, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	64,80	68,04	75,94	45,99	30%	43,75	5	8,75
Hytrin, tabl., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	18,36	19,28	21,94	9,20	30%	15,50		3,10
Hytrin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	29,70	31,19	36,29	23,00	30%	20,19		4,04
Kornam, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,57	20,55	23,36	9,86	30%	16,46		3,29
Kornam, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	32,29	33,90	39,26	24,64	30%	22,01		4,40
<b>Doxazosinum*</b>									
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	5,67	5,95	9,34	9,34	30%	2,80	4	0,70
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	34,02	35,72	46,00	46,00	30%	13,80		3,45
Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	11,34	11,91	17,27	17,27	30%	5,18		1,30
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	10,80	11,34	13,27	6,16	30%	8,96		2,24
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	16,85	17,69	21,08	12,32	30%	12,46		3,12
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	21,56	22,64	28,00	24,64	30%	10,75		2,69
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	60 szt.	36,17	37,98	46,26	46,26	30%	13,88		3,47
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	19,70	20,69	26,05	24,64	30%	8,80		2,20
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	49,25	51,71	59,99	49,28	30%	25,49		6,37
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,06	20,01	25,37	24,64	30%	8,12		2,03
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	58,32	61,24	71,52	71,52	30%	21,46		5,37
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	19,12	20,08	25,44	24,64	30%	8,19		2,05
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	15,54	6,16	30%	11,23	2,81	
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,03	16,83	20,22	12,32	30%	11,60	2,90	

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,70	20,69	26,05	24,64	30%	8,80		2,20
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	15,54	6,16	30%	11,23		2,81
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,30	21,32	24,71	12,32	30%	16,09		4,02
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5,40	5,67	8,87	8,87	30%	2,66		0,67
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5,35	5,62	8,82	8,82	30%	2,65		0,66
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	10,80	11,34	16,44	16,44	30%	4,93		1,23
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	10,69	11,22	16,32	16,32	30%	4,90		1,23
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	72,36	75,98	88,19	88,19	30%	26,46		6,62
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,90	19,85	25,21	24,64	30%	7,96		1,99
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,93	14,63	18,02	12,32	30%	9,40		2,35
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,49	22,56	27,92	24,64	30%	10,67		2,67
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	18,90	19,85	25,21	24,64	30%	7,96		1,99
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	56,70	59,54	69,82	69,82	30%	20,95		5,24
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,68	19,61	23,00	12,32	30%	14,38		3,60
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	26,91	24,64	30%	9,66		2,42
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	26,91	24,64	30%	9,66		2,42
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	38,23	40,14	48,42	48,42	30%	14,53		3,63
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	12,57	13,2	15,13	6,16	30%	10,82		2,71
Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,82	18,71	22,10	12,32	30%	13,48		3,37
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	61,56	64,64	74,92	73,92	30%	23,18		5,80
Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,79	19,73	25,09	24,64	30%	7,84		1,96
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	5,67	5,95	9,34	9,34	30%	2,80		0,70
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	34,02	35,72	46,00	46,00	30%	13,80		3,45

\*Produkty lecznicze zawierające terazosynę i deksazosynę we wskazaniu innym niż przerost gruczołu krokowego występują w ramach odpłatności 30%. Podstawę limitu w grupie 76.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory

alfa-adrenergiczne, w ramach której finansowana jest terazosyna i deksazosyna stanowi lek Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) finansowany ze środków publicznych we wskazaniu: przerost gruczołu krokowego.

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

- Terazosinum: 3,10 – 8,75 zł
- Doxazosinum: 0,66 – 6,62 zł

## 3.5. Przerost gruczołu krokowego

### 3.5.1. Opis choroby

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

- rozrost gruczołu krokowego 2015 r. – 0,067 (0,043 – 0,097)

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70 roku życia dla rozrostu gruczołu krokowego wynosi: 19,7 (dane z 2015 roku).

[Źródła: WHO [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index2.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html)  
<http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-weights>]

#### Definicja

Łagodny rozrost gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH) polega na przeroście elementów gruczołowych i zrębu strefy przejściowej. Rozrost strefy przejściowej powoduje powstanie płatów bocznych gruczołaka, natomiast rozrost strefy środkowej prowadzi do powstania płata środkowego gruczołaka stercza. Strefa obwodowa i spoidło przednie są spychane wówczas na zewnątrz i stanowią torebkę chirurgiczną gruczołaka stercza.

Zespół objawów składający się na kliniczny obraz łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest efektem współistnienia trzech całkowicie odmiennych procesów patologicznych:

- powiększenia gruczołu krokowego (ang. *benign prostatic hyperplasia*, BPH),
- przeszkody podpęcherzowej, czyli wzmożonego napięcia mięśni gruczołaka, cewki moczowej oraz szyi pęcherza (ang. *benign prostatic obstruction*, BPO),
- dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych (ang. *lower urinary tract symptoms*, LUTS)

Najczęstszymi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są częstomocz dzienny i nocny, zwężenie strumienia moczu i wydłużenie czasu mikcji. Nierzadko występuje gwałtowne parcie na pęcherz. Niektórzy chorzy mają uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Do całkowitego zatrzymania moczu może dojść w każdym okresie choroby. U niektórych pacjentów może to być wyrazem stopniowego narastania przeszkody podpęcherzowej, u innych jest następstwem przetrzymania moczu w pęcherzu lub obrzęku gruczołu krokowego. Obrzęk może być spowodowany nadmiernym przekrwieniem lub zastojem krwi żyłnej, co zdarza się w przebiegu zapalenia gruczołu krokowego lub po wypiciu alkoholu. Przewlekłe zatrzymanie moczu, mające charakter stałego zalegania moczu w pęcherzu, może się stopniowo nasilać. Ostatecznie może doprowadzić do rozstrzeni pęcherza moczowego, ze stałym bezwiednym popuszczaniem moczu. Krwiomocz w przebiegu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zdarza się stosunkowo rzadko.

[Źródło: Szopiński 2012, Szczeklik 2015]

#### Epidemiologia

Częstość występowania łagodnego rozrostu gruczołu krokowego jest duża i dotyczy właściwie wszystkich starszejących się mężczyzn. Szacuje się, że u ok. 50% mężczyzn w wieku do 60 lat i 90% mężczyzn w wieku do 85 lat występuje, z histopatologicznego punktu widzenia BPH. Nasilenie dolegliwości związanych z oddawaniem moczu zwiększa się wraz z wiekiem. Objawy LUTS, o umiarkowanym lub znacznym nasileniu, występują u około połowy mężczyzn, u których stwierdza się zmiany histologiczne o typie BPH.

[Źródło: Szopiński 2012, Szczeklik 2015]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Przerost warstwy mięśniowej pęcherza moczowego może być przyczyną uciśnięcia śródściennych odcinków moczowodów. Odpływ moczu z górnych dróg moczowych staje się utrudniony i dochodzi do poszerzenia moczowodów oraz układów kielichowo-miedniczkowych nerek, a także ścieńczenia miąższu nerkowego. Zastój moczu w pęcherzu i górnych drogach moczowych sprzyja zakażeniu układu moczowego oraz powstaniu kamicy pęcherza moczowego. Oba te czynniki mogą być powodem kamicy nerkowej, a w końcowej fazie nawet niewydolności nerek. Rozwój niekorzystnych następstw BPH jest powolny. Czasem choroba przebiega bez wyraźnych dolegliwości i jest rozpoznawana dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie moczowym są znacznie zaawansowane.

[Źródło: Szopiński 2012, Szczeklik 2015]



### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Większość chorych na BPH stanowią ci, których wystarczy objąć baczna obserwacją oraz ci, u których występują wskazania do leczenia farmakologicznego. Nasilenie LUTS oraz następstwa BPO są wskazaniami do leczenia, którego dwa zasadnicze cele to:

- zniesienie lub złagodzenie LUTS i uzyskanie poprawy jakości życia zależnej od BPH,
- zahamowanie progresji choroby i przeciwdziałanie wystąpieniu jej niekorzystnych następstw (kamicy pęcherza, epizodów zatrzymania moczu, nawracającego zakażenia układu moczowego, upośledzenia czynności nerek, uszkodzenia mięśnia wypieracza moczu czy konieczności leczenia chirurgicznego).

Bezwzględne wskazania do leczenia chirurgicznego to:

- nawracające zatrzymanie moczu (niemożność samodzielnego oddania moczu przez chorego po co najmniej jednej próbie usunięcia cewnika z pęcherza)
- nawracający krwimocz, będący następstwem BPH,
- kamica pęcherza moczowego,
- rozległe uchyłki pęcherza,
- nawracające zakażenie układu moczowego, któremu sprzyja zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji w następstwie przeszkody podpęcherzowej (BOO),
- niewydolność nerek, będąca wynikiem zmian wtórnych w górnych drogach moczowych i nerkach powstałych w następstwie BOO.

Leczenie farmakologiczne chorych na BPH opiera się na lekach z grup:

- leki blokujące receptory  $\alpha$ -1 adrenergiczne,
- leki wpływające na środowisko hormonalne stercza,
- leki antymuskarynowe,
- preparaty pochodzenia roślinnego.

[Źródło: Szopiński 2012, Szczeklik 2015]

### 3.5.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego z uwzględnieniem stosowania antagonistów receptora  $\alpha$ -adrenergicznego:

- Terazosyny
- Doksazosyny
- Tamsulozyny
- Alfuzosyny

oraz inhibitora 5-alfa reduktazy:

- Finasterydu

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Medline (via Pubmed);
- National Guideline Clearinghouse;
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
- European Association of Urology (<http://uroweb.org/>)
- Canadian Urological Association (<https://www.cua.org/en>)
- American Urological Association (<https://www.auanet.org/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.08.2017. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej – łagodny rozrost gruczołu krokowego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EAU 2015 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w leczeniu nieneurogennych objawów zaburzeń ze strony dolnych dróg moczowych (ang. <i>lower urinary tract symptoms</i>, LUTS), w tym w łagodnym rozroście prostaty, u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat.</p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Postępowanie zachowawcze: mężczyźni z łagodnymi objawami powinni być poddani uważnej obserwacji (Poziom dowodów 1b; siła rekomendacji A); mężczyznom z LUTS powinno się doradzać odnośnie do stylu życia (modyfikacje behawioralne i dietetyczne) przed postępowaniem farmakologicznym lub zastosować łącznie z nim (1b, A);</li> <li>Leczenie farmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>Antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych mogą być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS (1a; A). Wytyczne wymieniają m.in. <b>alfuzosynę</b>, <b>doksazosynę</b>, <b>tamsulozynę</b>, <b>terazosynę</b> i sylodosynę. Porównanie pośrednie <math>\alpha</math>1-blokerów oraz ograniczone wyniki porównań bezpośrednich wykazały zbliżoną skuteczność wszystkich leków w odpowiednich dawkach (brak porównania z sylodosyną). Antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych często są rozważani jako I-linia leczenia LUTS z powodu swojego szybkiego początku działania, dobrej skuteczności i niskiego odsetka ciężkich zdarzeń niepożądanych. Okuliści powinni zostać poinformowani, że pacjenci przyjmują te leki przed zabiegiem chirurgicznym zaćmy.</li> <li>Inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy: mogą być oferowane osobom z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS i powiększoną prostatą (&gt;40 ml) (1b, A), mogą one zapobiegać progresji choroby w odniesieniu do ostrego zatrzymania moczu i konieczności przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego (1b, A). Wytyczne wymieniają dutasteryd i <b>finasteryd</b>. Skuteczność kliniczną tych leków w porównaniu do placebo obserwuje się po minimum 6-12 mies. terapii, zaś po 2-4 latach terapii obserwowano zmniejszenie prostaty o 18-28%. Wytyczne wskazują na porównywalną skuteczność dutasterydu i <b>finasterydu</b> w leczeniu objawów LUTS. Redukcja objawów zależy od wyjściowej wielkości prostaty. <b>Finasteryd</b> może nie być bardziej skuteczny niż placebo, gdy wielkość prostaty przekracza 40 ml. Wykazano, że inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy redukują LUTS wolniej niż antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i że <b>finasteryd</b> jest mniej efektywny niż <b>doksazosyna</b> lub <b>terazosyna</b>, lecz wykazuje podobną efektywność co <b>tamsulozyna</b>. Wyniki jednego z badań wskazują, że dutasteryd u mężczyzn z objętością prostaty &gt;30 ml i zwiększonym ryzykiem progresji choroby redukuje LUTS przynajmniej tak samo (lub nawet bardziej skutecznie) niż <b>tamsulozyna</b>. Wytyczne wskazują, że z powodu wolnego początku działania leków są one właściwe do zastosowania jedynie w przypadku długoczasowego leczenia (lata).</li> <li>Antagoniści receptora muskarynowego: mogą być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS, z objawami dotyczącymi fazy wypełniania pęcherza moczowego (ang. <i>bladder storage symptoms</i>) (1b, B). Należy zachować ostrożność w ich stosowaniu u mężczyzn z przeszkodą podpęcherzową (ang. <i>Bladder Outlet Obstruction</i>, BOO) (4; C).</li> <li>Inhibitory 5-fosfodiesterazy (tadalafil): redukują umiarkowane do ciężkich LUTS w fazie gromadzenia i opróżniania u osób z/bez zaburzeń erekcji (1a; A).</li> <li>Fitoterapia – brak specyficznej rekomendacji w leczeniu LUTS u mężczyzn z powodu heterogeniczności produktów, ograniczonego czasu na wydanie rekomendacji i ograniczeń metodologicznych.</li> <li>Analogi wazopresyny (desmopresyna) – do rozważenia w przypadku nykturii lub poliurii nocnej (1b, A).</li> <li>Terapie ratunkowe: antagoniści receptorów <math>\beta</math>-3 (mirabegron): mogą być oferowane osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS z objawami dotyczącymi fazy wypełniania pęcherza moczowego (ang. <i>bladder storage symptoms</i>) (1b, B).</li> <li>Terapie łączone: antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy lub antagoniści receptora muskarynowego.</li> <li>Leczenie chirurgiczne.</li> </ul> </li> </ol> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p>1a: dowody pochodzą z metaanalizy lub badań RCT</p> <p>1b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego RCT</p> <p>2a: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji</p> <p>2b: dowody pochodzą z przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego innego typu</p> <p>3: dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych</p> <p>4: dowody pochodzą z opinii ekspertów lub raportów komitetów eksperckich</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>A: oparta na spójnych badaniach klinicznych o dobrej jakości, z przynajmniej jednym RCT, odpowiadających rozważanemu problemowi</p> <p>B: oparta na prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych, ale bez RCT</p> <p>C: rekomendacja wydana pomimo braku bezpośrednich odpowiednich badań klinicznych dobrej jakości</p>
<p><b>NICE 2015 (Wlk. Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w objawach ze strony dolnych dróg moczowych (LUTS) u mężczyzn. Pochodzą z 2010 r. i zostały uaktualnione w 2015 r.</p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Postępowanie zachowawcze: wytyczne wymieniają m.in. postępowania behawioralne (trening mięśni), zastosowanie materiałów chłonnych w przypadku nietrzymania moczu.</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>2. Postępowanie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie farmakologiczne można zaoferować tylko mężczyznom z kłopotliwymi LUTS w przypadkach kiedy leczenie zachowawcze jest nieskuteczne lub nie jest właściwe (2010 r.),</li> <li>▪ Należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące i aktualnie przyjmowane leki w przypadkach oferowania chorym z LUTS leczenia farmakologicznego (2010 r.),</li> <li>▪ Antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych mogą być oferowani osobom z umiarkowanymi do ciężkich LUTS. Wytyczne wymieniają m.in. <b>alfuzosynę, doksazosynę, tamsulozynę i terazosynę</b> (2010 r.).</li> <li>▪ Antagoniści receptora muskarynowego: mogą być oferowani osobom z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder</i>, OAB) (2010 r.).</li> <li>▪ Inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy (<b>finasteryd</b>): mogą być oferowane osobom z LUTS i powiększoną prostatą (większą niż 30 g) lub poziomem PSA (ang. <i>prostate-specific antigen</i>) wyższym niż 1,4 ng/ml i którzy mają wysokie ryzyko progresji choroby (np. starsi mężczyźni) (2010 r.).</li> <li>▪ Można rozważyć leczenie skojarzone antagonistami receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitorami 5<math>\alpha</math>-reduktazy u mężczyzn z kłopotliwymi, umiarkowanymi do ciężkich LUTS i powiększoną prostatą (większą niż 30 g) lub poziomem PSA wyższym niż 1,4 ng/ (2010 r.).</li> <li>▪ Można rozważyć stosowanie antagonistów receptora muskarynowego w takim samym stopniu jak antagonistów receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych u mężczyzn, którzy nadal mają LUTS w fazie gromadzenia po monoterapii antagonistami receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych (2010 r.).</li> <li>▪ Można rozważyć podanie diuretyków pętlowych późnym popołudniem u mężczyzn z nocną poliurią (2010 r.)</li> <li>▪ Można rozważyć podanie desmopresyny doustnie u mężczyzn z nocną poliurią, kiedy wykluczono inne medyczne jej przyczyny a osoby te nie odnoszą korzyści z innego leczenia. Należy zbadać poziom sodu 3 dni po pierwszym podaniu. Jeśli poziom sodu znajduje się poniżej dolnej granicy normy – należy przerwać leczenie (2010 r.).</li> <li>▪ Nie należy oferować inhibitorów 5-fosfodiesterazy wyłącznie w celach leczenia LUTS, z wyjątkiem badań klinicznych (2015 r.).</li> </ul> <p>3. Ponowna ocena objawów, skuteczności leczenia, zdarzeń niepożądanych. Terapia antagonistami receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych powinna być poddana ocenie w 4-6 tyg. terapii i co każde 6-12 miesięcy.</p> <p>4. Postępowanie chirurgiczne.</p> <p>5. Terapie alternatywne</p> <p><i>Nie odnaleziono informacji o sile rekomendacji i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>AUA 2014 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w łagodnym rozroście prostaty. Skierowane są do mężczyzn w wieku &gt;45 lat z LUTS, bez historii sugerującej LUTS z przyczyn innych niż łagodny rozrost prostaty (ang. <i>benign prostatic hyperplasia</i>, BPH); LUTS mogą, ale nie muszą być związane z łagodnym rozrostem prostaty, przeszkodą podpecherzową (ang. <i>bladder outlet obstruction</i>, BOO) lub histologicznym BPH.</p> <p>Wytyczne zalecają m.in.:</p> <p>1. Postępowanie ogólne (ang. <i>basic management</i>) – kiedy wstępne badanie wykazuje obecność LUTS z lub bez obecności powiększenia prostaty, objawy nie są zbyt uciążliwe lub kiedy pacjent nie chce otrzymać leczenia, dalsza ocena nie jest rekomendowana. W przypadkach, kiedy objawy są uciążliwe, lekarz powinien przedyskutować z pacjentem możliwe leczenie, jego potencjalne korzyści oraz możliwe skutki uboczne.</p> <p>2. Postępowanie ukierunkowane (ang. <i>detailed management</i>) – w przypadkach kiedy pacjent ma utrzymujące się uciążliwe LUTS, powinien skonsultować się z urologiem. Kiedy rozważa się leczenie farmakologiczne, należy wziąć pod uwagę obecność pęcherza nadreaktywnego, wielkość prostaty i poziom PSA. Informacja o potencjalnych korzyściach, skutkach ubocznych i alternatywnym leczeniu LUTS wtórnych do BPH powinna być przekazana pacjentowi z umiarkowanymi do ciężkich objawów LUTS, które są na tyle uciążliwe by rozważyć podjęcie terapii (rekomendacja* oparta na konsensusie).</p> <p>W przypadkach współistnienia przeszkody podpecherzowej i OAB pacjent powinien być leczony terapią skojarzoną antagonistami receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitorami receptorów muskarynowych. Kiedy przeważają objawy BOO, lekami pierwszego wyboru są antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych dla LUTS z powodu BPH. Antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy, osobno lub w skojarzeniu, wykazują wyższą skuteczność w przypadkach rozrostu prostaty potwierdzonej oceną PSA, badaniem TRUS lub DRE.</p> <p>Wśród dostępnych opcji farmakologicznych wytyczne wymieniają m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antagonistów receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych (<b>alfuzosynę, doksazosynę, tamsulozynę, terazosynę</b> i sylodosynę, przy czym podkreślono, że sylodosyna została zarejestrowana na terenie Stanów Zjednoczonych, jednak w dniu przeprowadzenia przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono opublikowanych dowodów naukowych dotyczących jej stosowania u chorych z BPH),</li> </ul> <p><b>Alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna</b> są właściwą i skuteczną opcją leczenia dla pacjentów z uciążliwymi, umiarkowanymi do ciężkich LUTS wtórnymi do BPH. Istnieją niewielkie różnice w profilu zdarzeń niepożądanych, jednakże wszystkie te substancje wydają się wykazywać podobną efektywność kliniczną (opcja** oparta na przeglądzie i konsensusie ekspertów).</p> <p>Rozsądnym wyborem są starsze, mniej kosztowne leki generyczne, które jednakże wymagają właściwego dawkowania i monitorowania ciśnienia krwi (opcja** oparta na konsensusie). Chorzy z planowaną operacją zażmy powinni unikać rozpoczynania leczenia tymi lekami, u chorych nieplanujących operacji zażmy odstawienie leków nie jest rekomendowane.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy (dutasteryd, <b>finasteryd</b>) – mogą być wykorzystywane z zapobieganiem progresji LUTS wtórnych do BPH i redukowaniem ryzyka zatrzymania moczu i ewentualnej operacji chirurgicznej prostaty w</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przyszłości (rekomendacja* oparta na przeglądzie i konsensusie). Inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy są odpowiednią i skuteczną alternatywą dla mężczyzn z LUTS wtórnych do BPH, którzy mają objawy rozrostu prostaty (opcja** oparta na przeglądzie i konsensusie). Wytyczne podkreślają, że <b>finasteryd</b> jest mniej skuteczny niż antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych w poprawie LUTS i nie jest właściwą opcją leczenia dla osób z LUTS, którzy nie mają powiększonej prostaty.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Terapie skojarzone: antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy są właściwą i skuteczną metodą leczenia chorych z LUTS związanych ze znaczącym rozrostem prostaty potwierdzonym badaniem, poziomem PSA i badaniem DRE (opcja** oparta na przeglądzie i konsensusie ekspertów). Wytyczne wymieniają możliwość łączenia antagonistów receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitorów receptorów muskarynowych.</li> <li>▪ Leki antymuskarynowe – są właściwą i skuteczną metodą leczenia LUTS wtórnych do BPH u mężczyzn bez podwyższonej objętości moczu zalegającego po mikcji i kiedy LUTS są bardzo uciążliwe.</li> <li>▪ Terapia uzupełniająca i alternatywne</li> <li>▪ Terapie minimalnie inwazyjne.</li> <li>▪ Postępowanie chirurgiczne.</li> </ul> <p><i>Rekomendacja*: wytyczne używają tego terminu, gdy: 1) wyniki kliniczne opcji alternatywnych są wystarczające i dobrze znane, by podjąć decyzję i 2) znaczna, ale nie jednorodna większość ekspertów zgadza się, która z interwencji jest preferowana</i></p> <p><i>Opcja**: wytyczne używają tego terminu, gdy: 1) wyniki kliniczne interwencji nie są wystarczająco dobrze znane, by podjąć decyzję i 2) nie są znane preferencje pacjenta lub są one niejednoznaczne.</i></p>
<p><b>CUA 2010 (Kanada)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w łagodnym przerście prostaty. Wybór odpowiedniego postępowania powinien zależeć od ciężkości objawów, stopnia ich uciążliwości dla pacjenta i preferencji pacjenta.</p> <p>W przypadku objawów łagodnych (IPSS&lt;7 pkt.) zaleca się baczna obserwację i zalecenie pacjentowi modyfikacji stylu życia.</p> <p>Leczenie farmakologiczne obejmuje zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antagonistów receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych, które są doskonałą opcją terapeutyczną i I-linią leczenia u chorych z uciążliwymi objawami, którzy wymagają leczenia (poziom dowodów 1; siła rekomendacji A). Wytyczne wymieniają <b>alfuzosynę, doksazosynę, tamsulozynę, terazosynę</b>. W wytycznych podkreślono, że substancje te różnią się nieco profilem bezpieczeństwa, jednak wykazują podobną efektywność kliniczną. Wybór pomiędzy tymi substancjami zależy od obecności chorób współistniejących, skutków ubocznych i tolerancji. Wytyczne podkreślają, że substancje te nie zapobiegają progresji choroby.</li> <li>▪ Inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy (dutasteryd i <b>finasteryd</b>) są właściwą opcją leczenia dla chorych z LUTS ze znaczącym rozrostem prostaty. Redukują one ryzyko zatrzymania moczu i ryzyko operacji chirurgicznej (1; A).</li> <li>▪ Terapie skojarzone: antagoniści receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitory 5<math>\alpha</math>-reduktazy – dla chorych z LUTS i rozrostem prostaty. Znacząco zmniejszają one nasilenie objawów i poprawiają przepływ moczu, mogą one opóźnić progresję choroby w porównaniu z monoterapią.</li> <li>▪ Inhibitory receptora muskarynowego: dowody wskazują, że pacjenci z przeszkodą podpęcherzową z powodu BPH i współistniejącą nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego może być pomocna terapia skojarzona antagonistami receptorów <math>\alpha</math>1-adrenergicznych i inhibitorami receptorów muskarynowych (1; A).</li> <li>▪ Inhibitory fosfodiesterazy – nie są rekomendowane na moment wydania wytycznych w leczeniu LUTS spowodowanych BPH,</li> <li>▪ Fitoterapie,</li> <li>▪ Postępowanie operacyjne.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 – meta-analizy badań RCT lub dobrej jakości RCT,</li> <li>2 – niższej jakości RCT lub meta-analizy dobrej jakości badań kohortowych,</li> <li>3 – dobrej jakości badania kliniczno-kontrolne lub serie przypadków,</li> <li>4 – opinie ekspertów nie poparte dowodami.</li> </ol> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A – dowody poziomu 1,</li> <li>B – dowody poziomu 2 lub 3, większościowe dowody poziomu 1,</li> <li>C – dowody poziomu 4, większościowe dowody poziomu 2 lub 3, opinie ekspertów,</li> <li>D – rekomendacja nie jest możliwa z powodu niewystarczających lub sprzecznych dowodów.</li> </ol>

Skróty: BPH - Łagodny rozrost gruczołu krokowego, BOO - Przerwanie pęcherza moczowego, BPO - Przeszkoda podpęcherzowa, LUTS - Dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, OAB - Zespół pęcherza nadreaktywnego, PSA - Antygen gruczołu krokowego, TRUS/DRE – badanie gruczołu krokowego, IPSS - Skala oceny nasilenia dolegliwości związanych z zaburzeniami oddawania moczu

## Podsumowanie rekomendacji

Wg odnalezionych wytycznych klinicznych głównymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są: antagoniści receptorów  $\alpha$ 1-adrenergicznych (doksazosyna, terazosyna, alfuzosyna, tamsulozyna), inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy (finasteryd) i inhibitory receptora muskarynowego, przy czym jako pierwsza linia leczenia wymieniane są alfa blokery ze względu na szybki początek działania, dobrą skuteczność

i niski odsetek działań niepożądanych. Inhibitory 5 $\alpha$ -reduktazy są natomiast wskazane w przypadku długotrwałej terapii i przy większym przeroście gruczołu krokowego.

Ponadto w celu zwiększenia skuteczności leczenia zalecane jest zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch lub trzech leków. Podtrzymuje się nadal wartość terapeutyczną doksazosyny i terazosyny. Mimo konieczności kontroli ciśnienia tętniczego i stopniowego dostosowania dawki, leki te wykazują skuteczność równie wysoką jak leki o mniejszym działaniu na łożysko naczyniowe – alfuzosyna i tamsulozyna. Cechują się też podobnym profilem działań niepożądanych. Baczna obserwacja jest opcją godną polecenia chorym w przypadku łagodnych objawów. Decyzja o wyborze sposobu leczenia powinna uwzględniać preferencje pacjenta.

#### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Terazosyna** – brak rekomendacji.
- **Alfuzosyna** – brak rekomendacji
- **Tamsulozyna** – brak rekomendacji
- **Doksazosyna** – brak rekomendacji
- **Finasteryd** – brak rekomendacji

#### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Terazosyna** – Ryzyko wystąpienia niedociśnienia, jako działania niepożądanego wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku.
- **Alfuzosyna** – Farmakokinetyczne i kliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa dowodzą, że nie ma potrzeby zmniejszania dawki u osób w podeszłym wieku. Można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej u pacjentów, u których istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.
- **Tamsulozyna** – Podobnie jak w przypadku stosowania innych antagonistów receptora  $\alpha_1$ -adrenergicznego, w pojedynczych przypadkach podczas leczenia tamsulozyną mogą wystąpić spadki ciśnienia tętniczego krwi i rzadko, w konsekwencji, omdlenia.
- **Doksazosyna** - Może być stosowana jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (tiazydowe leki moczopędne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia lub inhibitory konwertazy angiotensyny), gdy przy zastosowaniu tych leków w monoterapii nie osiągnięto wystarczającego zmniejszenia ciśnienia tętniczego.
- **Finasteryd** – Pomimo możliwości wystąpienia poprawy klinicznej w krótkim czasie, kontynuowanie leczenia może być konieczne przez okres co najmniej 6 miesięcy, aby obiektywnie ocenić czy nastąpiła poprawa.

### 3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu (grupa limitowa 76.0)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Alfuzosinum</b>									
Alfabax, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	18,14	19,05	25,41	25,41	ryczałt	4,27	7,5	0,57
Alfabax, tabl. o przedłużonym	30 szt. (3 blist.po)	20,50	21,53	27,90	27,90	ryczałt	4,27		0,57

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
uwalnianiu, 10 mg	10 szt.)								
AlfuLEK 10, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	25,38	26,65	33,01	32,85	ryczałt	4,43		0,59
Alfurion, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	13,50	14,18	20,54	20,54	ryczałt	4,27		0,57
Alfuzostad 10 mg, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	15,12	15,88	22,24	22,24	ryczałt	4,27		0,57
Alfuzostad 10 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	27,91	27,91	ryczałt	4,27		0,57
Alugen 10 mg, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	20,52	21,55	27,91	27,91	ryczałt	4,27		0,57
Dalfaz SR 5, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	20 szt.	9,17	9,63	12,70	10,95	ryczałt	4,95		0,66
Dalfaz Uno, tabl. o przedl. uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	13,50	14,18	20,54	20,54	ryczałt	4,27		0,57
Dalfaz Uno, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	30 szt.	29,16	30,62	36,98	32,85	ryczałt	8,40		1,12
<b>Tamsulosinum</b>									
Adatam, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt.	18,25	19,16	24,52	24,52	ryczałt	3,20	0,4	8,00
Adatam, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt.	54,76	57,5	67,78	67,78	ryczałt	9,60		24,00
Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,28	20,24	25,60	24,64	ryczałt	4,16		10,40
Apo-Tamis, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt.	57,89	60,78	71,06	71,06	ryczałt	9,60		24,00
Bazetham, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,96	18,86	24,22	24,22	ryczałt	3,20		8,00
Bazetham Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt.	18,36	19,28	24,64	24,64	ryczałt	3,20		8,00
<b>Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg</b>	<b>30 szt. (3 blist.po 10 szt.)</b>	<b>18,36</b>	<b>19,28</b>	<b>24,64</b>	<b>24,64</b>	<b>ryczałt</b>	<b>3,20</b>		<b>8,00</b>
Fokusin, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	57,78	60,67	70,95	70,95	ryczałt	9,60		24,00
Omnis 0,4, kaps. o zmodyfikowanym	30 szt. (3 blist.po	19,44	20,41	25,77	24,64	ryczałt	4,33		10,83

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
uwalnianiu, 0,4 mg	10 szt.)								
Omnice Ocas 0,4, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	25,38	26,65	32,01	24,64	ryczałt	10,57		26,43
Omsal 0,4 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	11,88	12,47	17,83	17,83	ryczałt	3,20		8,00
Omsal 0,4 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,14	19,05	24,41	24,41	ryczałt	3,20		8,00
Prostamnic, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,12	20,08	25,44	24,64	ryczałt	4,00		10,00
Ranlosin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	30 szt.	19,23	20,19	25,55	24,64	ryczałt	4,11		10,28
Ranlosin, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt.	53,99	56,69	66,97	66,97	ryczałt	9,60		24,00
Symlosin SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,93	18,83	24,20	24,20	ryczałt	3,20		8,00
Symlosin SR, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	90 szt.	38,88	40,82	51,10	51,10	ryczałt	9,60		24,00
TamisPras, tabl. o przedłużonym działaniu, 0,4 mg	30 szt.	19,53	20,51	25,87	24,64	ryczałt	4,43		11,08
Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,12	20,08	25,44	24,64	ryczałt	4,00		10,00
Tamsudil, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	12,53	13,16	18,53	18,53	ryczałt	3,20		8,00
Tamsudil, kaps. twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0,4 mg	90 szt. (9 blist.po 10)	56,65	59,48	69,76	69,76	ryczałt	9,60		24,00
Tamsugen 0,4 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt.	17,93	18,83	24,20	24,20	ryczałt	3,20		8,00
TamsuLEK, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0,4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,12	20,08	25,44	24,64	ryczałt	4,00		10,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Tamsulosin Genoptim, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	60 kaps.	25,03	26,28	34,56	34,56	ryczałt	6,40		16,00
Tamsulosin Genoptim, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 kaps.	37,55	39,43	49,71	49,71	ryczałt	9,60		24,00
Tamsulosin Genoptim, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 kaps.	12,52	13,15	18,51	18,51	ryczałt	3,20		8,00
Tanyz, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,12	20,08	25,44	24,64	ryczałt	4,00		10,00
Tanyz Eras, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg	60 szt.	38,23	40,14	48,42	48,42	ryczałt	6,40		16,00
Tanyz ERAS, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt.	18,36	19,28	24,64	24,64	ryczałt	3,20		8,00
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	90 szt.	54,65	57,38	67,66	67,66	ryczałt	9,60		24,00
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	38,77	40,71	48,99	48,99	ryczałt	6,40		16,00
Uprox, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,39	20,36	25,72	24,64	ryczałt	4,28		10,70
Uprox XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.4 mg	30 szt.	18,34	19,26	24,62	24,62	ryczałt	3,20		8,00
Uprox XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.4 mg	60 szt.	36,42	38,24	46,52	46,52	ryczałt	6,40		16,00
Uprox XR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 0.4 mg	90 szt.	54,65	57,38	67,66	67,66	ryczałt	9,60		24,00
Urostat, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt.	12,53	13,16	18,53	18,53	ryczałt	3,20		8,00
Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt.	11,83	12,42	17,78	17,78	ryczałt	3,20		8,00
Urostat 0,4 mg kapsułka o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarda, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 0.4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,28	18,14	23,50	23,50	ryczałt	3,20		8,00
<b>Terazosinum</b>									
Hytrin, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	64,80	68,04	75,94	45,99	ryczałt	35,92	5	7,18



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Hytrin, tabl., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	18,36	19,28	21,94	9,20	ryczałt	15,94		3,19
Hytrin, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	29,70	31,19	36,29	23,00	ryczałt	16,49		3,30
Kornam, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,57	20,55	23,36	9,86	ryczałt	16,70		3,34
Kornam, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	32,29	33,9	39,26	24,64	ryczałt	17,82		3,56
<b>Doxazosinum</b>									
Adadox, tabletki, 2 mg	30 tabl.	5,67	5,95	9,34	9,34	ryczałt	3,20	4	0,80
Adadox, tabletki, 4 mg	90 tabl.	34,02	35,72	46,00	46,00	ryczałt	9,60		2,40
Adadox, tabletki, 4 mg	30 tabl.	11,34	11,91	17,27	17,27	ryczałt	3,20		0,80
Apo-Doxan 1, tabl., 1 mg	30 szt.	10,80	11,34	13,27	6,16	ryczałt	10,31		2,58
Apo-Doxan 2, tabl., 2 mg	30 szt.	16,85	17,69	21,08	12,32	ryczałt	11,96		2,99
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	30 szt.	21,56	22,64	28,00	24,64	ryczałt	6,56		1,64
Apo-Doxan 4, tabl., 4 mg	60 szt.	36,17	37,98	46,26	46,26	ryczałt	6,40		1,60
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 tabl.	19,70	20,69	26,05	24,64	ryczałt	4,61		1,15
Cardura XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 8 mg	30 szt.	49,25	51,71	59,99	49,28	ryczałt	17,11		4,28
Doxagen, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,06	20,01	25,37	24,64	ryczałt	3,93		0,98
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	90 szt.	58,32	61,24	71,52	71,52	ryczałt	9,60		2,40
Doxalong, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	19,12	20,08	25,44	24,64	ryczałt	4,00		1,00
Doxanorm, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	15,54	6,16	ryczałt	12,58		3,15
Doxanorm, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,03	16,83	20,22	12,32	ryczałt	11,10		2,78
Doxanorm, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,70	20,69	26,05	24,64	ryczałt	4,61		1,15
Doxar, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,96	13,61	15,54	6,16	ryczałt	12,58		3,15
Doxar, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,30	21,32	24,71	12,32	ryczałt	15,59	3,90	
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5,40	5,67	8,87	8,87	ryczałt	3,20	0,80	
Doxar, tabl., 2 mg	28 szt.	5,35	5,62	8,82	8,82	ryczałt	3,20	0,80	
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	10,80	11,34	16,44	16,44	ryczałt	3,20	0,80	

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Doxar, tabl., 4 mg	28 szt.	10,69	11,22	16,32	16,32	ryczałt	3,20		0,80
Doxar, tabl., 4 mg	120 tabl.	72,36	75,98	88,19	88,19	ryczałt	12,80		3,20
Doxar, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,90	19,85	25,21	24,64	ryczałt	3,77		0,94
Doxonex, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	13,93	14,63	18,02	12,32	ryczałt	8,90		2,23
Doxonex, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,49	22,56	27,92	24,64	ryczałt	6,48		1,62
Dozox, tabl., 4 mg	30 tabl.	18,90	19,85	25,21	24,64	ryczałt	3,77		0,94
Dozox, tabl., 4 mg	90 tabl.	56,70	59,54	69,82	69,82	ryczałt	9,60		2,40
Kamiren, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,68	19,61	23,00	12,32	ryczałt	13,88		3,47
Kamiren, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	26,91	24,64	ryczałt	5,47		1,37
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	20,52	21,55	26,91	24,64	ryczałt	5,47		1,37
Kamiren XL, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 4 mg	60 szt.	38,23	40,14	48,42	48,42	ryczałt	6,40		1,60
Zoxon 1, tabl., 1 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	12,57	13,2	15,13	6,16	ryczałt	12,17		3,04
Zoxon 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	17,82	18,71	22,10	12,32	ryczałt	12,98		3,25
Zoxon 4, tabl., 4 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	61,56	64,64	74,92	73,92	ryczałt	10,60		2,65
Zoxon 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	18,79	19,73	25,09	24,64	ryczałt	3,65		0,91

**Tabela 12. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu (grupa limitowa 77.0)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
<b>Finasteridum</b>									
Adaster, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	66,42	69,74	81,25	81,25	ryczałt	9,60	5	1,92
Adaster, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	22,14	23,25	29,25	29,25	ryczałt	3,20		0,64
Androster, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	23,00	24,15	30,15	29,36	ryczałt	3,99		0,80
Androster, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	69,01	72,46	83,97	83,97	ryczałt	9,60		1,92
Antiprost, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	23,98	25,18	31,17	29,36	ryczałt	5,01		1,00
Antiprost, tabl. powl., 5 mg	100 szt.	87,48	91,85	104,14	97,87	ryczałt	16,94		3,39
Apo-Fina, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	23,38	24,55	30,55	29,36	ryczałt	4,39		0,88
Apo-Fina, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	71,06	74,61	86,12	86,12	ryczałt	9,60		1,92
FinaGen, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	19,44	20,41	26,18	26,18	ryczałt	3,20		0,64
Finahit, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	15,12	15,88	21,88	21,88	ryczałt	3,20		0,64
Finahit, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	45,36	47,63	59,14	59,14	ryczałt	9,60		1,92
Finamef, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	19,44	20,41	26,41	26,41	ryczałt	3,20		0,64
Finamef, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	19,44	20,41	26,41	26,41	ryczałt	3,20		0,64
Finamef, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	68,04	71,44	82,95	82,95	ryczałt	9,60		1,92
Finamef, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	22,68	23,81	29,81	29,36	ryczałt	3,65		0,73
Finaran, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	21,60	22,68	28,68	28,68	ryczałt	3,20		0,64
Finaride, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,06	22,11	28,11	28,11	ryczałt	3,20		0,64
Finaster, tabl. powl., 5 mg	120 szt.	89,00	93,45	106,62	106,62	ryczałt	12,80		2,56
Finaster, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	70,09	73,59	85,10	85,10	ryczałt	9,60		1,92
Finaster, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	23,98	25,18	31,17	29,36	ryczałt	5,01		1,00
Finasterid Stada 5 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	19,98	20,98	26,98	26,98	ryczałt	3,20	0,64	
Finasteridum Bluefish, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	15,12	15,88	21,88	21,88	ryczałt	3,20	0,64	
Finasteridum Bluefish, tabl.	90 szt.	45,36	47,63	59,14	59,14	ryczałt	9,60	1,92	

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CDB [zł]	WLF [zł]	PO]	WDŚ [zł]	DDD [mg]	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
powl., 5 mg									
Finpros, tabl. powl., 5 mg	60 szt.	46,28	48,59	57,76	57,76	ryczałt	6,40		1,28
Finpros 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	21,38	22,45	28,45	28,45	ryczałt	3,20		0,64
Finxta, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	23,89	25,08	30,85	27,40	ryczałt	6,65		1,33
Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	19,44	20,41	26,41	26,41	ryczałt	3,20		0,64
Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	18,36	19,28	25,28	25,28	ryczałt	3,20		0,64
Hyplafin, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	23,11	24,27	30,27	29,36	ryczałt	4,11		0,82
Lifin, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	23,76	24,95	30,72	27,40	ryczałt	6,52		1,30
Penester, tabl. powl., 5 mg	90 szt. (6 blist.po 15 szt.)	72,36	75,98	87,49	87,49	ryczałt	9,60		1,92
<b>Penester, tabl. powl., 5 mg</b>	<b>30 szt. (2 blist.po 15 szt.)</b>	<b>22,25</b>	<b>23,36</b>	<b>29,36</b>	<b>29,36</b>	<b>ryczałt</b>	<b>3,20</b>		<b>0,64</b>
Proscar, tabl. powl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	22,68	23,81	29,58	27,40	ryczałt	5,38		1,08
Symasteride, tabl. powl., 5 mg	90 tabl.	58,32	61,24	72,75	72,75	ryczałt	9,60		1,92
Symasteride, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	20,52	21,55	27,55	27,55	ryczałt	3,20		0,64
Uronezyr, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	19,44	20,41	26,41	26,41	ryczałt	3,20		0,64
Zasterid, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	20,52	21,55	27,32	27,32	ryczałt	3,20		0,64

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

- Alfuzosinum: 0,57 – 1,12 zł
- Tamsulosinum: 8,00 – 26,43 zł
- Terazosinum: 3,19 – 7,18 zł
- Doxazosinum: 0,80 – 3,90 zł
- Finasteridum: 0,64 – 3,39 zł

## 4. Źródła

<b>Wytyczne kliniczne</b>	
<b>Cukrzyca</b>	
<b>AACE-ACE, 2017</b>	Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Henry RR, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2017 Executive Summary.
<b>ADA, 2017</b>	Cefalu WT. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2017; January 2017 Volume 40, Supplement 1
<b>ADS, 2016</b>	Gunton JE, Cheung NW, Davis TM, Colagiuri, S Zoungas S. Australian Diabetes Society. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. Updated November 2016.
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Published: 2 December 2015. Last updated May 2017
<b>PTD, 2016</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2017 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2017; tom 3 (Supl. A).
<b>RACGP 2016</b>	The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2016–18. Melbourne, 2016.
<b>SIGN 2014</b>	Management of diabetes, A national clinical guideline. Healthcare Improvement Scotland. Last updated 2014
<b>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa</b>	
<b>ACCP 2016</b>	American Collage of Chest Physicians: Antithrombotic Therapy for VTE Disease, CHEST Guideline and Expert Panel Report 2016; 149(2):315-352.
<b>CHEST 2016</b>	Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report, Chest. 2016; 149(2):315-352
<b>DGA 2015</b>	Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.
<b>ESC 2014</b>	European Society of Cardiology (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne). Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i postępowania w ostrej zatorowości płucnej w 2014 roku. Kardiologia Polska 2014; 72 (11): 997-1053.
<b>International Consensus Statement 2013</b>	Nicolaidis AN, Fareed J i in. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. Int Angiol. 2013; 32(2):111-260.
<b>JACC 2016</b>	Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol. 2016 Mar 1;67(8):976-90. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
<b>Medycyna Praktyczna 2012</b>	Bała M. (red.) Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych. Aktualizacja 2012.
<b>NICE 2015</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Apixaban for the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and/or pulmonary embolism. Technology appraisal guidance Published: 4 June 2015.
<b>SIGN 2014</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. December 2010. Updated October 2014.
<b>Migotanie przedsionków</b>	
<b>ACCP 2012</b>	Managing Atrial Fibrillation Insights Into Pathophysiology, Advances in Treatment. American College of Chest Physicians 2012
<b>AHA/ACC/HRS 2014</b>	2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Vol. 64, No 21, 2014
<b>CCS 2016</b>	2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Canadian Journal of Cardiology 32 (2016) 1170e1185
<b>ESC 2016</b>	2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)
<b>NICE 2014</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Atrial fibrillation: management. Clinical guideline. Published: 18 June 2014

<b>SIGN 2014</b>	Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. A guide for primary care. January 2014
<b>Nadciśnienie</b>	
<b>AGS 2012/2015</b>	Fick D. et al: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):616-31;
<b>ASH 2014</b>	Michael A, Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community, A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension; The Journal of Clinical Hypertension, Volume 16, Issue 1, pages 14–26, January 2014
<b>CHEP 2014</b>	2014 CHEP Recommendations for Management of Hypertension, Part 1: Diagnosis & Assessment
<b>ESH/ESC 2013</b>	Mancia G. et al., Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku; Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym; Nadciśnienie Tętnicze rok 2013, tom 17, nr 2, str. 69-168
<b>HC 2017</b>	2017 Hypertension Canada Guidelines for the Management of Hypertension
<b>JNC 2014</b>	James PA, Oparil S, Carter B, et al: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014; 311(5): 507-520.
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline, Published: 24 August 2011, last updated 2016, nice.org.uk/guidance/cg127
<b>PTNT 2011</b>	Zespół redagujący: Krystyna Widecka, Tomasz Grodzicki, Krzysztof Narkiewicz, Andrzej Tykarski, Joanna Dziwura Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – rok 2011 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
<b>PTNT 2015</b>	Zespół redagujący: Tykarski A et al., Zespół ekspertów: Adamczak M et al., Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
<b>Przerost gruczołu krokowego</b>	
<b>AUA 2014</b>	American Urological Association Guideline: Management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) 2010, last updated 2014
<b>CUA 2010</b>	2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. October 2010 • Volume 4, Issue 5. 2010 Canadian Urological Association
<b>EAU 2015</b>	Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO), European Association of Urology 2015
<b>NICE 2015</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Lower urinary tract symptoms in men: management Clinical guideline. Published: 23 May 2010. Last updated June 2015, nice.org.uk/guidance/cg97
<b>PTU 2015</b>	Zastosowanie sylodosyny do leczenia dolegliwości i objawów ze strony dolnych dróg moczowych u chorych na łagodny rozrost stercza. Opinia ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego, artykuł ukazał się w Przeglądzie Urologicznym 2015/2 (90)
<b>Pozostałe źródła</b>	
<b>AWA Victoza 2017</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji VICTOZA (liraglutidum) nr OT.4350.12.2017
<b>Bellwon 2009</b>	Bellwon J., Rynkiewicz A., Stan epidemii chorób serca i naczyń. Komu profilaktyka pierwotna, komu wtórna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego? <a href="http://www.termedia.pl/Stan-epidemii-chorob-serca-i-naczyn-Komu-profilaktyka-pierwotna-komu-wtorna-w-schorzeniach-ukladu-sercowo-naczyniowego-.8.11994,1,0.html">http://www.termedia.pl/Stan-epidemii-chorob-serca-i-naczyn-Komu-profilaktyka-pierwotna-komu-wtorna-w-schorzeniach-ukladu-sercowo-naczyniowego-.8.11994,1,0.html</a>
<b>Bellwon 2009</b>	Bellwon J., Rynkiewicz A., Stan epidemii chorób serca i naczyń. Komu profilaktyka pierwotna, komu wtórna w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego? <a href="http://www.termedia.pl/Stan-epidemii-chorob-serca-i-naczyn-Komu-profilaktyka-pierwotna-komu-wtorna-w-schorzeniach-ukladu-sercowo-naczyniowego-.8.11994,1,0.html">http://www.termedia.pl/Stan-epidemii-chorob-serca-i-naczyn-Komu-profilaktyka-pierwotna-komu-wtorna-w-schorzeniach-ukladu-sercowo-naczyniowego-.8.11994,1,0.html</a>
<b>Bogolowska-Stieblich 2012</b>	Agata Bogolowska-Stieblich, Ewa Marcinowska-Suchowierska, Zaburzenia rytmu serca u osób w podeszłym wieku; Borgis - Postępy Nauk Medycznych 5/2011, s. 395-401
<b>ChPL Alugen</b>	ChPL Alugen
<b>ChPL Diagen</b>	ChPL Diagen
<b>ChPL Diaril</b>	ChPL Diaril
<b>ChPL Dipizide BP</b>	ChPL Dipizide BP
<b>ChPL Doxar</b>	ChPL Doxar
<b>ChPL Acenocumarol WZF</b>	ChPL Acenocumarol WZF
<b>ChPL Hytrin</b>	ChPL Hytrin
<b>ChPL Tamsugen</b>	ChPL Tamsugen

<b>ChPL Warfarin</b>	ChPL Warfarin
<b>ChPL Finagen</b>	ChPL Finagen
<b>Goldhaber 1999</b>	Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999; 353(9162):1386-9.
<b>GUS 2004</b>	<a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf</a>
<b>GUS 2004</b>	<a href="http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf">http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf</a>
<b>Heit 1999</b>	Heit J.A. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost. 2005; 3(8):1611-7.
<b>Kostka 2009</b>	Kostka T, Koziarska-Rosińska M (red). Choroby wieku podeszłego. PZWL Warszawa 2009
<b>Krupa 2006</b>	Krupa W.: Porównanie wytycznych dotyczących leczenia migotania przedsionków- zmiany w standardach w 2006 roku, Folia Cardiologica Excerpta 2006, tom 1, nr 8, 405–410 Copyright © 2006 Via Medica ISSN 1896–2475
<b>Lelakowski 2008</b>	Lelakowski J.: Leczenie farmakologiczne migotania przedsionków, Pol. Merk. Lek., 2008, XXV, 148, 303
<b>Medycyna Praktyczna</b>	Medycyna Praktyczna, <a href="http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.33.1">http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.33.1</a>
<b>Pasierski 2011</b>	Problemy kardiologiczne w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej red. T. Pasierski, Wyd. I Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2011, str. 139, 196 – 198, 202, 355-356.
<b>Raport Populacja osób 75 roku życia 2016</b>	<i>Raport AOTMiT Populacja_osob_75_roku_zycia nr OT.434.25.2016</i>
<b>Rekomendacja nr 34/2013</b>	<i>Rekomendacja nr 34/2013 Prezesa AOTM z dnia 18 marca 2013 r.</i>
<b>Rosenthal 2009</b>	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, wyd. Czelej, Wydanie I, Lublin 2009, str. 156-157
<b>Rosenthal 2009</b>	Woolery W.A., Zakażenia występujące u osób starszych, w: Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, Wyd. Czelej 2009
<b>Szczekliak 2015</b>	Gajewski P.(red.) i wsp., Choroby nerek i dróg moczowych w: Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, str. 148
<b>Szczekliak 2015</b>	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. w: Gajewski P.(red.) i wsp., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, str. 511-553
<b>Szczekliak 2014</b>	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
<b>Szczekliak 2013</b>	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013
<b>Szczekliak 2012</b>	Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
<b>Szopiński 2012</b>	Tomasz Szopiński, Jakub Dobruch, Piotr L. Chłosta, Andrzej Borówka, Leczenie farmakologiczne łagodnego rozrostu stercza; Postępy Nauk Medycznych, t. XXV, nr 4, 2012
<b>Walicka 2015</b>	Walicka M., Chlebus M., i in.; Chorobowość z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2010–2014. Diabetologia Praktyczna 2015;1(1):13-18
<b>White 2003</b>	White R.H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 3–14.
<b>WHO</b>	<a href="http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/">http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/</a>
<b>WHO</b>	<a href="http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1">http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1</a>
<b>Windyga 2010</b>	Windyga J., Leczenie wstępne i wtórna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich, 2010;tom 1,2:119-125
<b>WOBASZ-SENIOR 2007</b>	Zdrojewski T. i wsp., Badanie WOBASZ Senior - ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków
<b>WOBASZ-SENIOR 2007</b>	Zdrojewski T. i wsp., Badanie WOBASZ Senior - ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków <a href="https://www.researchgate.net/publication/292986763_Badanie_WOBASZ_Senior_-_ocena_epidemiologii_czynnikow_ryzyka_chorob_serca_i_naczyn_u_starszych_Polakow">https://www.researchgate.net/publication/292986763_Badanie_WOBASZ_Senior_-_ocena_epidemiologii_czynnikow_ryzyka_chorob_serca_i_naczyn_u_starszych_Polakow</a>
<b>Zapolski 2010</b>	Zapolski T., Wysokiński A., Znaczenie migotania przedsionków w powstawaniu zatorowości systemowej, Polski Przegląd Kardiologiczny 2010; 12(1): 45-54

## **5. Załączniki**

- Zał. 1. Aneks do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia – Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia