



IGNORANTIA NOCET

Teldipin[®] (lek złożony: telmisartan+amlodypina)
stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych
z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio
kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny
w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
KRKA Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 28.05.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

28 maja 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.7.2018.MZ.5. Pierwotnie analiza została zakończona 14.02.2018 roku

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oszacowanie liczebności populacji; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; ⊗ Opis wyboru komparatorów; ⊗ Opis komparatorów; ⊗ Opis spodziewanych efektów drowotnych i kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis interwencji; ⊗ Opis komparatora; ⊗ Analiza finansowa; ⊗ Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Analiza finansowa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych; ⊗ Opis problemu zdrowotnego.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis rekomendacji finansowych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy KRKA Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Wybór populacji docelowej.....	14
3.2. Definicja.....	14
3.3. Etiologia i patogeneza.....	16
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny.....	21
3.5.2. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.3. Monitorowanie aktywności choroby	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	25
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	28
3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego	28
3.7.2. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych	51
3.7.3. Rekomendacje AOTMiT	53
3.7.4. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych	60

4. Interwencja – telmisartan+amlodypina (lek złożony)	70
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania telmisartanu+amlodypiny (lek złożony) 73	
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	73
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	75
5. Komparatory	75
5.1. Telmisartan+amlodypina (leczenie skojarzone).....	78
6. Efekty zdrowotne	81
7. Rodzaj i jakość dowodów	83
8. Kierunki analiz	85
8.1. Analiza kliniczna.....	85
8.2. Analiza ekonomiczna	86
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	87
9. Załączniki	89
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisany w Rozporządzeniu MZ	89
9.2. Monitorowanie aktywności choroby – skale i kwestionariusze	90
10. Spis tabel	92
11. Spis rysunków	93
12. Bibliografia	94

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABPM	ang. <i>ambulatory blood pressure monitoring</i> – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
ACC/AHA	ang. <i>American College of Cardiology / American Heart Association</i> – Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne / Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne
ACE-I	ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> – inhibitor konwertazy angiotensyny
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AMLO	amlodypina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> – antagonist receptoru angiotensyny II (sartan)
ASH	ang. <i>American Society of Hypertension</i> – Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BP	ang. <i>blood pressure</i> – ciśnienie tętnicze krwi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCB	ang. <i>calcium channel blocker</i> – antagonist kanału wapniowego
CHEP	ang. <i>Canadian Hypertension Education Program</i> – kanadyjski program edukacyjny dotyczący nadciśnienia tętniczego
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DBP	ang. <i>diastolic blood pressure</i> – rozkurczowe ciśnienie tętnicze
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska ds. Agencja Leków
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBPM	ang. <i>home blood pressure monitoring</i> – domowe pomiary ciśnienia tętniczego
HDL	ang. <i>high-density lipoproteins</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HTN	ang. <i>hypertension</i> – nadciśnienie tętnicze
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Skrót	Rozwinięcie
ISH	ang. <i>International Society of Hypertension</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
JNC 8	ang. <i>The Eighth Joint National Committee</i> – Ósmy Raport Narodowego Komitetu ds. Wykrywania, Prewencji i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego
KLRP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LDL	ang. <i>low-density lipoproteins</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
MPR	ang. <i>medication possession ratio</i> – wskaźnik posiadania leku
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHFA	ang. <i>National Heart Foundation of Australia</i> – australijska fundacja kardiologiczna
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPAR	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i> – receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
SBP	ang. <i>systolic blood pressure</i> – skurczowe ciśnienie tętnicze
SCORE	ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> – ocean globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – szkockie wytyczne międzyuczelniane
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
TELM	telmisartan
T/P	ang. <i>through-to-peak</i> – wskaźnik określający stosunek obniżenia ciśnienia tętniczego krwi bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku względem maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WOBASZ	Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia Ludności

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊕ proponowana interwencja (I);
 - ⊕ proponowane komparatory (C);
 - ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - ⊕ rodzaj włączanych badań (S).
-

POPULACJA

Nadciśnienie tętnicze (HTN, ang. *hypertension*) u osób dorosłych, zgodnie z definicją ESH¹ oraz ESC², definiuje się jako skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, ang. *systolic blood pressure*) ≥ 140 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mmHg.

Nadciśnienie tętnicze, w zależności od etiologii dzieli się na pierwotne (samoistne) – powstałe bez jednoznacznej przyczyny oraz wtórne – o znanej przyczynie (m.in. choroby nerek, choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, ostry stres, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zwiększenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego, choroby układu nerwowego, stosowanie niektórych leków). Z uwagi wnioskowane wskazanie dla leku Teldipin®, przedmiotem niniejszej analizy jest nadciśnienie tętnicze pierwotne. W ramach klasyfikacji ICD-10³ pierwotnemu nadciśnieniu tętniczemu przyporządkowany jest kod I10.

Aktualne postępowanie medyczne

Farmakoterapię zaleca się rozpocząć od monoterapii – u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (u których należy obniżyć ciśnienie o $< 20/10$ mmHg). W przypadku nieskuteczności monoterapii, należy zmienić lek na inny lub dodać do terapii drugi lek o odmiennym mechanizmie działania. U chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. oraz 3. stopnia (u których należy obniżyć ciśnienie o $> 20/10$ mmHg), leczenie należy rozpocząć terapią dwulekową (lek złożony lub terapia skojarzona). W następnej kolejności rozważa się dołączenie do terapii trzeciego leku.

Terapia dwulekowa polega na podaniu leku złożonego lub skojarzeniu dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania. Najczęściej stosowane połączenia w terapii skojarzonej są kombinacje leków z grup: ARB⁴, ACE-I⁵, CCB⁶, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, beta-adrenolityki (nie zalecane są połączenia inhibitora ACE-I z ARB ze względu na zwiększone

¹ ang. *European Society of Hypertension* – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

² ang. *European Society of Cardiology* – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

³ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

⁴ang. *angiotensin receptor blocker* – inhibitor konwertazy angiotensyny

⁵ang. *angiotensin receptor blocker* – antagonist receptoru angiotensyny II

⁶ang. *calcium channel blocker* – antagonist kanału wapniowego

ryzyko działań niepożądanych). Obecnie większość terapii dwulekowych dostępna jest w formie preparatów złożonych. **Stosowanie leków złożonych pozwala osiągnąć lepsze efekty terapeutyczne, jako że chorzy częściej stosują się do zaleceń (ang. *compliance*) ze względu na prostotę ich dawkowania (zmniejszenie liczby stosowanych tabletek).** Ponadto, terapia lekiem złożonym pozwala zminimalizować działania niepożądane względem algorytmu monoterapii poprzez możliwość zastosowania mniejszych dawek poszczególnych leków.

Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa dla leku złożonego Teldipin® zawierającego telmisartan (TELM) oraz amlodypinę (AMLO), została określona na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Teldipin®*. Stanowią ją dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (samoistnym), u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane refundacyjne dla leków stosowanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. [REDACTED]

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie lek złożony zawierający telmisartan oraz amlodypinę stosowany w analizowanym wskazaniu.

KOMPARATORY

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych jest telmisartan oraz amlodypina podawane w takich samych dawkach co produkt leczniczy Teldipin® w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej. Wybór komparatora oparto o informacje przedstawione w międzynarodowych oraz polskich wytycznych klinicznych. Należy podkreślić, iż terapia chorych z nadciśnieniem tętniczym w praktyce klinicznej jest wysoko zindywidualizowana pod względem doboru stosowanej grupy

leków o określonym mechanizmie działania (w szczególności ze względu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące).

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

Efekty zdrowotne

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie, jakości życia związanego z chorobą oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na odpowiedź na leczenie) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonego komparatora.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

DALSZE KIERUNKI ANALIZ

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa telmisartanu i amlodypiny podawane w postaci leku złożonego względem wybranego komparatora tj. telmisartan i amlodypina podawane w ramach terapii skojarzonej, w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że istnieją badania bezpośrednio porównujące terapię lekiem złożonym względem monoterapii TELM lub AMLO. Odnaleziono dwa randomizowane, podwójnie zaślepiene badania przeprowadzone w populacji chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w których interwencją badaną stanowiła terapia złożona telmisartanem (w dawce 40 lub 80 mg) z amlodypiną w dawce 5 mg (badanie *TEAMSTA-5*) lub z amlodypiną w dawce 10 mg (badanie *TEAMSTA-10*). Interwencją porównywaną była monoterapia amlodypiną w dawce 5 lub 10 mg. Odnaleziono także publikację opisującą przedłużenie obu badań (publikacja *Neldam 2012*). Ponadto, zidentyfikowano badanie *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012*) obejmujące populację chorych na ciężką postać nadciśnienia, w którym terapię złożoną TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 10 mg porównywano względem monoterapii tymi lekami.

Biorąc pod uwagę komparator przyjęty w niniejszej analizie (leczenie skojarzone TELM+AMLO), uznano, iż w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z technologią opcjonalną, w następnej kolejności należy podjąć próbę wykonania porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (monoterapia TELM lub AMLO). Podczas wstępnego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono randomizowane badania umożliwiające wykonanie porównania pośredniego – publikacje *Littlejohn 2009* oraz *Littlejohn 2009a*. W obu badaniach chorzy leczeni byli różnymi kombinacjami dawek TELM i AMLO stosowanymi w oddzielnych preparatach. Pierwsze z ww. badań może posłużyć do porównania pośredniego wyników z badaniami *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*. Natomiast badanie *Littlejohn 2009a* ze względu na charakterystykę populacji (chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci nadciśnienia tętniczego) będzie mogło posłużyć do wykonania porównania pośredniego wyników z badaniem *TEAMSTA Severe HTN*, opisującym zbliżoną grupę chorych.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w populacji docelowej. Rozpatrzone

zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Teldipin® w przedstawionym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowanego w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W analizie zostaną również przeanalizowane kwestie związane z wpływem konieczności stosowania przez chorych wielu leków na częstość niestosowania się chorych do zaleceń, a co za tym idzie obniżenie skuteczności terapii.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla leku złożonego zawierającego telmisartan (TELM) oraz amlodypinę (AMLO), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Teldipin®* [16], stanowią dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane refundacyjne dla leków stosowanych u chorych z nadciśnieniem tętniczym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2. Definicja

Nadciśnienie tętnicze (HTN, ang. *hypertension*) u osób dorosłych, zgodnie z definicją ESH⁷ oraz ESC⁸, definiuje się jako skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, ang. *systolic blood pressure*) ≥ 140 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP, ang. *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mmHg [3].

W poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację chorych ze względu na wartości pomiarów ciśnienia krwi (BP, ang. *blood pressure*), zgodnie z klasyfikacją ESH/ESC 2013.

⁷ ang. *European Society of Hypertension* – Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

⁸ ang. *European Society of Cardiology* – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

Tabela 1.
Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]
Ciśnienie optymalne	<120	i <80
Ciśnienie prawidłowe	120-129	i/lub 80-84
Ciśnienie wysokie prawidłowe	130-139	i/lub 85-89
Nadciśnienie 1. stopnia	140-159	i/lub 90-99
Nadciśnienie 2. stopnia	160-179	i/lub 100-109
Nadciśnienie 3. stopnia	≥180	i/lub ≥110
Izolowane nadciśnienie skurczowe*	≥140	i <90

*izolowane nadciśnienie skurczowe należy dzielić na stopnie 1., 2. i 3., zgodnie z podanymi kategoriami ciśnienia skurczowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie ESH/ESC 2013 [81]

W ramach klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) nadciśnieniu tętniczemu przyporządkowane są kody I10-I15:

- ⊗ I10 Nadciśnienie samoistne (pierwotne);
- ⊗ I11 Nadciśnieniowa choroba serca;
- ⊗ I12 Choroba nadciśnieniowa z zajęciem nerek;
- ⊗ I13 Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek;
- ⊗ I15 Nadciśnienie wtórne [62].

Nadciśnienie tętnicze, w zależności od etiologii dzieli się na:

- ⊗ pierwotne (samoistne) – powstałe bez jednoznacznej przyczyny;
- ⊗ wtórne o znanej przyczynie – spośród których wymienia się m.in. choroby nerek, choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego, zwężenie cieśni aorty, stan przedzrzucawkowy, ostry stres, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, zwiększenie objętości płynu wewnątrznaczyniowego, choroby układu nerwowego, stosowanie niektórych leków (np. kortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne) czy też narażenie na substancje toksyczne (np. narkotyki, metale ciężkie) [3].

Z uwagi na przedmiot niniejszej analizy (wnioskowane wskazanie dla leku Teldipin®), informacje w kolejnych rozdziałach zostaną przedstawione wyłącznie dla nadciśnienia tętniczego pierwotnego.

3.3. Etiologia i patogeneza

Patomechanizm powstawania nadciśnienia tętniczego u chorego nie jest do końca poznany. Przyczyną rozwoju choroby mogą być zaburzenia układów odpowiedzialnych za regulację BP. Na rozwój nadciśnienia tętniczego wpływa wiele czynników tak zwanych modyfikowalnych, związanych ze stylem życia, w tym między innymi: otyłość brzuszna, niska aktywność fizyczna, palenie tytoniu, nadmierne spożycie alkoholu, wysokie spożycie soli kuchennej, stres oraz czynniki klasyfikowane jako niemodyfikowalne – wiek, nieprawidłowy metabolizm glukozy, zaburzenia gospodarki lipidowej czy też uwarunkowania genetyczne [61].

Pierwotne nadciśnienie tętnicze powstaje bez jednoznacznej przyczyny, powodowane jest różnymi czynnikami, którymi mogą być uwarunkowania genetyczne lub środowiskowe, powodujące zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. Pierwotne nadciśnienie tętnicze ujawnia się u chorych między 30. a 50. rokiem życia. Kluczową rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywają:

- ⊗ układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) – wpływa na układ sercowo-naczyniowy, gospodarkę wodno-elektrolitową oraz ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Geny kodujące różne składowe tego układu należą do grupy genów mogących odpowiadać za predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego;
- ⊗ układ współczulny – w wyniku wzmożenia aktywności tego układu dochodzi do wzrostu ciśnienia tętniczego;
- ⊗ peptydy natriuretyczne – krążą w osoczu przyczyniając się do utrzymania stałej wysokości ciśnienia krwi poprzez modulację aktywności układów: adrenergicznego oraz RAA, ostatecznie obniżając BP;
- ⊗ substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń (tlenek azotu – obniża BP, endoteliny – podwyższają BP) [3, 45, 53].

3.4. Rozpoznawanie

Każdy chory wraz z otrzymaniem rozpoznania nadciśnienia tętniczego powinien zostać skierowany na pełne badania kliniczne obejmujące dokładne zebranie wywiadu, badanie przedmiotowe oraz wskazane testy laboratoryjne i inne badania diagnostyczne. Celem powyższego postępowania jest:

- ⊗ określenie wysokości ciśnienia tętniczego – kluczowy etap przeprowadzanego rozpoznania;
- ⊗ ustalenie przyczyny nadciśnienia (pierwotne czy wtórne);
- ⊗ ocenę innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego;
- ⊗ wykrycie ewentualnych chorób towarzyszących;
- ⊗ określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego – u chorych na nadciśnienie tętnicze zaleca się korzystanie z karty ryzyka opracowanej przez ESH i ESC [3, 87].

Pomiar pośredni ciśnienia, wykonany prawidłowo w gabinecie lekarskim, stanowi podstawę rozpoznania. Obecnie do pomiaru BP rekomendowane są sfigmomanometry półautomatyczne osłuchowe lub oscylometryczne. W dbałości o wiarygodność uzyskiwanych wartości BP wymaga się używania aparatu spełniającego kryteria dokładności pomiarów, odpowiedniego przygotowania chorego i prawidłowej techniki badającego [87].

W poniższej tabeli przedstawiono zasady prawidłowego pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim przedstawione na podstawie informacji zawartych w dokumencie opracowanym przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT).

Tabela 2.
Zasady prawidłowego pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub przychodni

Wymagania dotyczące sprzętu
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ aparat na ramię posiadający certyfikat dokładności; ⊗ rozmiar mankietu dobrany do wielkości ramienia chorego (w „idealnym” mankiecie część gumowa powinna mieć długość 80%, a szerokość 40% obwodu ramienia).
Przygotowanie chorego
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakaz picia kawy i palenia tytoniu przez chorego co najmniej 30 minut przed pomiarem; ⊗ kilkuminutowy odpoczynek w pozycji siedzącej z podpartymi plecami, w cichym pomieszczeniu, bezpośrednio przed pomiarem; ⊗ chory w pozycji siedzącej, z podpartymi plecami, kończyna górna obnażona, bez uciskającej odzieży, luźno wsparta ze zgięciem łokciowym na poziomie 4. międzyżebra; ⊗ mankiety na wysokości serca niezależnie od pozycji ciała chorego.

Technika pomiaru
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ pompowanie powietrza w mankiecie do ciśnienia o 30 mmHg wyższego od słyszalnych tonów (wyczuwalnego tętna); ⊗ wypuszczanie powietrza z prędkością 2 mmHg/s; ⊗ pierwszy pomiar na obu kończynach górnych, kolejne pomiary należy wykonywać na rękę, na której zmierzono wyższą wartość BP; ⊗ za ciśnienie skurczowe (SBP) uznaje się moment pojawienia się pierwszego tonu przy opróżnianiu mankieta – I faza Korotkowa; ⊗ za ciśnienie rozkurczowe (DBP) uznaje się moment zaniku słyszalności ostatniego tonu przy opróżnianiu mankieta – V faza Korotkowa; ⊗ dla ustalenia wartości BP należy obliczyć średnią z 2 pomiarów, przeprowadzonych w czasie tej samej wizyty w odstępach 1-2 minut; ⊗ pomiar tętna powinien być dokonany po drugim pomiarze BP.
Sytuacje szczególne
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ trzeci pomiar przeprowadza się (i uwzględnia w wyliczeniu średniej), jeśli różnica między 1. a 2. pomiarem przekracza 10 mmHg; ⊗ przy różnicy wartości między kończynami jako właściwą należy przyjąć wartość wyższą; ⊗ u osób w starszym wieku, chorych na cukrzycę oraz na inne choroby mogące powodować hipotonię ortostatyczną należy dokonywać też pomiaru w 1. i 3. minucie od przyjęcia pozycji stojącej.

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTNT 2015 [87]

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego stwierdzone jest na podstawie **co najmniej dwóch** różnych wizyt u lekarza, podczas których wartości BP wynoszą **≥140 mmHg** dla SBP i/lub **≥90 mmHg** dla DBP. Gdy wartość BP jest mniejsza niż 160/100 mmHg rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy potwierdzić, na podstawie ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM, ang. *ambulatory blood pressure monitoring*), a w razie braku możliwości, poprzez realizację domowych pomiarów ciśnienia tętniczego (HBPM, ang. *home blood pressure monitoring*) według zasad przedstawionych w poniższej tabeli [3, 87].

Tabela 3.
Zalecenia dotyczące prowadzenia domowych pomiarów ciśnienia tętniczego

Zalecenia przeprowadzania domowych pomiarów BP
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ zaleca się używanie w pełni automatycznych aparatów posiadających walidację z mankietem zakładanym na ramię; ⊗ pomiary należy wykonywać przez 7 kolejnych dni; ⊗ należy wykonywać po 2 pomiary w kilkunastominutowych odstępach, rano i wieczorem, o stałych porach, w równych odstępach czasu (np. 6:00-18:00, 7:00-19:00 itp.); ⊗ pomiary powinny być wykonywane bezpośrednio przed przyjęciem leków, a w godzinach porannych przed jedzeniem; ⊗ pomiary należy wykonywać zgodnie z zasadami opisanymi w Tabeli 2; ⊗ chory powinien zapisywać uzyskane wartości BP w poszczególnych pomiarach w kolejnych dniach w dzienniczku samokontroli; ⊗ średnie BP dla HBPM oblicza się, pomijając wartości z pierwszej doby prowadzenia pomiarów; ⊗ należy rozważyć celowość HBPM u chorych z podwyższonym poziomem lęku; ⊗ należy rozważyć celowość HBPM u chorych skłonnych do ciągłej modyfikacji terapii. Wartości pomiarów domowych nie powinny służyć doraźnej modyfikacji terapii przez samego chorego.

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTNT 2015 [87]

W zależności od miejsca wykonywania pomiaru BP, PTNT oraz ESH i ESC zalecają przyjęcie odmiennych norm przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku pomiarów w gabinecie lekarskim i poza nim

Kategoria		Ciśnienie skurczowe [mmHg]	Ciśnienie rozkurczowe [mmHg]
BP w gabinecie lub w przychodni		≥140	i/lub ≥90
BP w pomiarze ambulatoryjnym	W ciągu dnia (lub czuwania)	≥135	i/lub ≥85
	W nocy (lub w czasie snu)	≥120	i/lub ≥70
	Średnia w ciągu doby	≥130	i/lub ≥80
	BP w pomiarach domowych	≥135	i/lub ≥85

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych ESH/ESC 2013, PTNT 2015 [81, 87]

Wartości BP uzyskane z pomiaru gabinetowego interpretowane są na podstawie klasyfikacji nadciśnienia tętniczego (Tabela 1). Wysokość BP ma kluczowe znaczenie przy szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u chorego. Pozostałe elementy wymagane do tej oceny uzyskiwane są na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego i badań dodatkowych [87].

Badanie podmiotowe (wywiad)

Wywiad to kolejny etap postępowania diagnostycznego po pomiarze ciśnienia. Przy jego użyciu zbierane są dane wykazujące na wtórny charakter choroby, dotyczące stylu życia oraz całościowego stanu zdrowia chorego. Należy odnotować przyjmowanie innych leków, a u kobiet konieczne jest również uzyskanie informacji o wartościach BP w trakcie ciąży. Wywiad powinien być prowadzony zgodnie z wytycznymi ESH i ESC z 2013 roku [81, 87].

Badanie przedmiotowe

Cele badania przedmiotowego obejmują ustalenie lub potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego, określenie aktualnej wartości BP, przesiewową ocenę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia, obecności powikłań narządowych oraz pogłębienie szacunkowej oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. Prawidłowe badanie przedmiotowe powinno obejmować co najmniej dwa pomiary ciśnienia tętniczego wykonane podczas 2 lub 3 wizyt zaplanowanych w odstępach ustalanych zależnie od wielkości podwyższenia wartości ciśnienia (szczegóły dotyczące prawidłowego przeprowadzania pomiaru BP opisano powyżej). Ponadto, konieczne jest dokonanie pomiarów masy ciała, wzrostu i obwodu talii. Badanie dna oka jest ważnym etapem i cennym źródłem informacji o stadium choroby. Dodatkowo dokonuje się osłuchania tętnic szyjnych, oceny rytmu serca, drożności oskrzeli, stanu tętnicy brzusznej oraz tętnic nerkowych. Podczas badania powinno zwrócić się uwagę na siłę mięśniową

kończyn, obecność tętna na tętnicach obwodowych oraz występowanie obrzęków. Zaleca się również przeprowadzenie oceny neurologicznej chorego [3, 81, 87].

Badania dodatkowe

Celem badań dodatkowych jest dostarczanie danych wskazujących na obecność dodatkowych czynników ryzyka, poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, a także ocena występowania lub braku powikłań narządowych. Diagnostyka powinna postępować od najprostszych do bardziej skomplikowanych badań. Wyróżnia się badania dodatkowe **podstawowe**, które należy wykonać u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym, **rozszerzone**, do wykonania u niektórych chorych oraz **specjalistyczne**, będące częścią pogłębionej diagnostyki w ośrodkach referencyjnych [81, 87].

W poniższej tabeli zaprezentowano zakres wyżej wymienionych badań dodatkowych wykonywanych u chorych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.

Tabela 5.
Badania podstawowe, rozszerzone i specjalistyczne wykonywane u chorych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego wg ESH/ESC 2013

Kategorie badań	Badania
Badania podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ morfologia krwi obwodowej; ⊗ stężenie glukozy w osoczu na czczo; ⊗ stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL (ang. <i>low-density lipoproteins</i> – lipoproteiny niskiej gęstości) i HDL (ang. <i>high-density lipoproteins</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości), trójglicerydów w surowicy; ⊗ stężenie potasu, sodu i kwasu moczowego w surowicy; ⊗ stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. <i>glomerular filtration rate</i>); ⊗ badanie ogólne moczu (albuminuria); ⊗ 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram.
Badania rozszerzone	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ echokardiografia; ⊗ ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych i tętnic nerkowych; ⊗ ilościowa ocena białkomoczu (w przypadku dodatniego wyniku testu paskowego); ⊗ stężenie potasu i sodu w moczu; ⊗ badanie dna oka; ⊗ doustny test obciążenia glukozą; ⊗ ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego; ⊗ 24-godzinna rejestracja elektrokardiogramu (EKG) w przypadku zaburzeń rytmu serca; ⊗ pomiar wskaźnika kostka – ramię.

Kategorie badań	Badania
Badanie specjalistyczne	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń (obowiązkowe w przypadku nadciśnienia tętniczego opornego lub powikłanego); ⊗ poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego na podstawie przesłanek klinicznych lub uzyskanych wyników badań dodatkowych.

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTNT 2015 [87]

U chorych z podejrzeniem nadciśnienia białego fartucha (prawidłowe wartości BP w pomiarze ABPM i nieprawidłowe w pomiarze metodą tradycyjną), maskowanego nadciśnienia tętniczego (nieprawidłowe wartości BP w pomiarze ABPM i prawidłowe w pomiarze metodą tradycyjną), hipotonii oraz nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży i chorych z jaskrą, wskazana jest automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego. Wartości średnie z ABPM czy z domowych pomiarów BP z większą wiarygodnością określają ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i wykazują większy stopień korelacji z występowaniem powikłań subklinicznych niż wyniki pomiarów w gabinecie oraz są podstawą do wykrycia nadciśnienia maskowanego. Powtarzalność wyników jest większa niż w pomiarach tradycyjnych. Pomimo rozpowszechnienia stosowania ABPM w ostatnich latach, wysoki koszt badania stanowi ograniczenie w jego stosowaniu [81, 87].

3.5. **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

3.5.1. **Obraz kliniczny**

Niepowikłane pierwotne nadciśnienie tętnicze ma mało charakterystyczny obraz kliniczny. U większości chorych nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. U niektórych chorych przez długi czas choroba ma charakter chwiejny (do wzrostu ciśnienia dochodzi pod wpływem zmęczenia, zdenerwowania itp.) i nie powoduje powikłań narządowych, u innych zaś od początku ma charakter utrwalony (stała podwyższona wartość BP). Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się. Inne objawy podmiotowe oraz objawy przedmiotowe pojawiają się wraz z rozwinięciem się powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego tj. hiperglikemia, dyslipidemia aterogenna, przerost i przeciążenie lewej komory czy zmiany na dnie oka [3].

3.5.2. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U części chorych rozwija się nadciśnienie wtórne będące konsekwencją chorób współistniejących – choroby nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego czy zaburzeń hormonalnych. Nadciśnienie wtórne może wystąpić w przebiegu ciąży, w okresie menopauzy, a także wynikać ze stosowanej farmakoterapii (niesteroidowe środki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, doustne środki antykoncepcyjne) [61].

Pierwotne nadciśnienie tętnicze stanowi ponad 90% całkowitej liczby rejestrowanych nadciśnień tętniczych. Ujawnia się między 30. a 50. rokiem życia i może mieć zróżnicowany przebieg. Powikłania nadciśnienia tętniczego najczęściej obejmują:

- ⊗ układ sercowo-naczyniowy (przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, zawał serca, rozwój zmian strukturalnych w naczyniach krwionośnych);
- ⊗ układ nerwowy (przejściowy napad niedokrwienny, udar mózgu);
- ⊗ narząd wzroku (zmiany na dnie oka);
- ⊗ układ moczowy (niewydolność nerek) [3, 61].

U większości chorych z nadciśnieniem tętniczym współistnieją czynniki oddziałujące na ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. W związku z tym postępowanie diagnostyczne u chorego na nadciśnienie tętnicze obejmuje oszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego, które dokonywane jest w oparciu o wartość BP oraz ilości występujących czynników ryzyka u badanego [3, 87]. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym dokonywana jest według tabeli umieszczonej poniżej.

Tabela 5.
Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym

Sytuacja kliniczna	Wartość BP			
	Wysokie prawidłowe (130-139 mmHg /85-89 mmHg)	1. stopnia (140-59 mmHg /90-99 mmHg)	2. stopnia (160-179 mmHg /100-109 mmHg)	3. stopnia (≥180/110 mmHg)
Brak czynników ryzyka	Przeciętne*	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
1-2 czynniki ryzyka	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Wysokie
≥3 czynniki ryzyka	Umiarkowane	Umiarkowane	Wysokie	Wysokie

Sytuacja kliniczna	Wartość BP			
	Wysokie prawidłowe (130-139 mmHg /85-89 mmHg)	1. stopnia (140-59 mmHg /90-99 mmHg)	2. stopnia (160-179 mmHg /100-109 mmHg)	3. stopnia (≥180/110 mmHg)
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN ⁹ 3	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego, PChN ≥4	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

PChN 3 – przewlekła choroba nerek w 3. stadium (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²); PChN ≥ 4 – przewlekła choroba nerek od 4. stadium (eGFR <30 ml/min/1,73 m²)

*oznacza ryzyko sercowo-naczyniowe w populacji zdrowej, które w odpowiednich grupach wiekowych jest niższe niż „niskie” globalne ryzyko sercowo-naczyniowe

Źródło: opracowanie na podstawie wytycznych ESH/ESC 2013 [81]

Podwyższone ciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników zwiększających ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazuje liniowy związek z zachorowalnością i umieralnością z powodu zawału serca, udaru mózgu, niewydolności serca, choroby tętnic obwodowych, niewydolności nerek. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych rośnie około 2-krotnie, gdy ciśnienie skurczowe jest wyższe o 20 mmHg lub rozkurczowe o 10 mmHg względem wartości referencyjnych. W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego i redukcja ciśnienia rozkurczowego o 5-6 mmHg zmniejsza ryzyko powikłań choroby niedokrwiennej serca o 16%, a udaru mózgu o 38%. Zaobserwowano, że nadciśnienie tętnicze zwiększa śmiertelność chorych po przebyłym zawale serca oraz z dławicą piersiową, w porównaniu do osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [3, 48, 65].

Na podstawie informacji odnalezionych w literaturze, stwierdza się, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza niż u osób zdrowych. Szczególnie w zakresie funkcjonowania fizycznego, aktywności związanej ze stanem zdrowia, witalności i ogólnej oceny zdrowia. Badacze zaobserwowali, że u chorych z utrwalonym ciśnieniem tętniczym (wartość BP nie waha się znacząco) występuje większe nasilenie depresji, gorszy nastrój oraz niższy poziom dobrego samopoczucia oraz spadek energii, wyższy poziom odczuwania bólu, silniejsze reakcje emocjonalne oraz większa izolacja społeczna niż u osób z nadciśnieniem „białego fartucha”. Ponadto nasilenie natręctw, fobii, lęku i zaburzeń snu, których obecność negatywnie wpływa na jakość życia, u osób z nadciśnieniem tętniczym jest większe niż u osób

⁹ PChN – przewlekła choroba nerek, stadium może przyjąć wartości z zakresu 1-5, przy czym im wyższe stadium, tym cięższa postać

z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Natomiast różnice te zanikają, gdy chorzy są efektywnie leczeni [71].

Działania terapeutyczne najczęściej nie powodują natychmiastowego, bezpośrednio odczuwanego przez chorego efektu, lecz jedynie pozwalają na uniknięcie lub opóźnienie rozwoju późnych powikłań. Terapia hipotensyjna u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym trwa do końca życia, a jak wskazują wyniki Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności I (WOBASZ I), skuteczność terapii w odniesieniu do możliwości wyleczenia tej jednostki chorobowej jest niska. Efektywność terapii w badaniu WOBASZ I zaobserwowano u 10% wśród mężczyzn i 16% wśród kobiet. Skuteczność terapii zależy od odpowiedniego dobrania modelu leczenia chorego, który powinno się dobierać na podstawie zaawansowania nadciśnienia tętniczego oraz występowania ryzyka sercowo-naczyniowego [24, 54, 87].

3.5.3. Monitorowanie aktywności choroby

W celu osiągnięcia skuteczności działań terapeutycznych niezbędnym jest monitorowanie postępów leczenia. Obejmuje ono określenie następujących parametrów:

- ⊗ ocenę aktywności choroby, w tym:
 - ⊗ pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
 - ⊗ ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego – na podstawie systemu oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego (SCORE, ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*). System ten polega na ocenie ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia w czasie 10 lat;
 - ⊗ ocenę jakości życia:
 - ⊗ krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia (SF-36, ang. *36-Item Short Form Health Survey*). Ocenia jakość życia w kontekście fizycznym, psychicznym oraz społecznym;
 - ⊗ ocenę przestrzegania zalecanego dawkowania leków (ang. *compliance*) – jak wynika z danych literaturowych, często obserwuje się pozorną nieskuteczność leczenia spowodowaną nieprzestrzeganiem zaleceń terapeutycznych;
 - ⊗ oceny działań niepożądanych (profil bezpieczeństwa) [41, 66, 81, 87].
-

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenia (na podstawie efektywności obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, weryfikacji osiągnięcia prawidłowego ciśnienia krwi);
- ⊗ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali SCORE);
- ⊗ ocena jakości życia (na podstawie kwestionariusza SF-36);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

Opisy wymienionych powyżej poszczególnych skali i kwestionariuszy przedstawiono w załączniku 9.2.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroby układu sercowo-naczyniowego odpowiadają za 49% (17 mln) zgonów rocznie z powodu chorób niezakaźnych na świecie. Samo nadciśnienie tętnicze wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) stanowi główną przyczynę zgonów na świecie. Związane z nim powikłania stanowią większy problem niż te spowodowane przez palenie tytoniu czy cukrzycę. Na podstawie informacji odnalezionych w literaturze, szacuje się, że częstość występowania nadciśnienia tętniczego na świecie w 2000 roku wynosiła 26,4% (972 mln osób), a w 2025 roku wzrośnie do 29,2% (1 650 mln osób). Według ekspertów, aż 13% wszystkich zgonów na świecie spowodowanych jest podwyższonym ciśnieniem tętniczym [33, 65].

W Polsce w 2011 r. choroby serca i naczyń odpowiadały za 46,0% ogółu zgonów (40,8% u mężczyzn i 51,8% u kobiet), w tym u 26,9% do 64. roku życia (tzw. zgonów przedwczesnych). Na podstawie danych z badania *WOBASZ*, przeprowadzonego w latach 2003-2005 oraz 2013-2014 wynika, iż nadciśnienie tętnicze cechuje się bardzo dużym rozpowszechnieniem w populacji dorosłych w Polsce. W badaniu *WOBASZ I* częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 33% u kobiet i 42% u mężczyzn [33]. Według badania *NATPOL 2011* rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wykazuje tendencję wzrostową. Wśród osób w wieku 18-79 lat wzrosło w czasie 10 lat z 30 do 32%. Do tej liczby należy dodać około miliona osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia (na podstawie

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

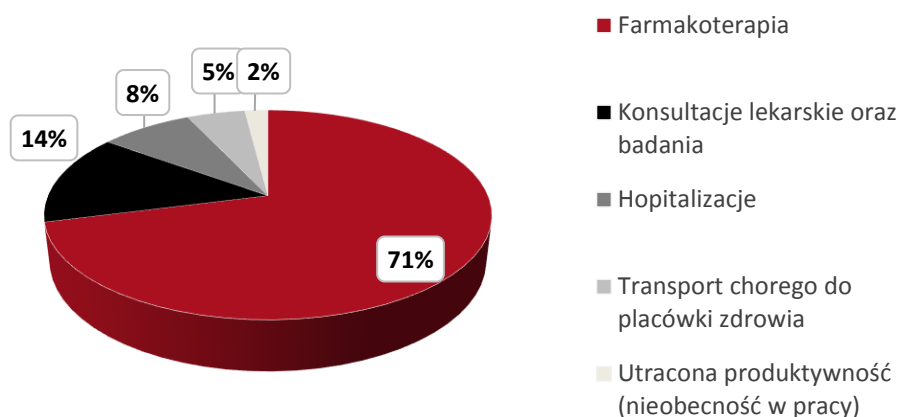
Według przeprowadzonych kalkulacji w ramach programu *PENT*¹⁰ średni całkowity roczny koszt leczenia jednego chorego z nadciśnieniem tętniczym wyniósł **1 570 PLN**. Szacuje się, że roczne koszty takiej terapii są w Polsce bardzo wysokie i sięgają **14 miliardów PLN** [61].

Starzejące się społeczeństwo europejskie powoduje zmiany proporcji składowych całkowitego rocznego kosztu leczenia. Wnioski z obserwacji naukowych wskazują, że na przestrzeni ostatniej dekady nastąpił znaczący wzrost wydatków blisko o 61% na leczenie farmakologiczne, związane ze zmianami demograficznymi [30, 43]. Wzrost wydatków na farmakoterapię z powodu nadciśnienia tętniczego stanowi ogromne obciążenie nie tylko w aspekcie medycznym, ale również społecznym i ekonomicznym, zarówno dla chorego jak i dla budżetu państwa [61]. Istnienie korelacji liniowej wieku z występowaniem nadciśnienia tętniczego, w starzejącym się społeczeństwie powoduje wzrost liczby chorych wymagających leczenia [46, 55]. Na podstawie informacji z dostępnej literatury można wnioskować, że wzrost występowania nadciśnienia tętniczego na przestrzeni ostatnich dekad jest zjawiskiem globalnym [19, 20, 44].

Poniżej przedstawiono proporcjonalny rozkład składowych kosztów całkowitych leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce.

¹⁰ Program Epidemiologiczny oceniający częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji powyżej 18. roku życia

Rysunek 1.
Struktura kosztów całkowitych leczenia nadciśnienia tętniczego



Źródło: opracowanie własne na podstawie Paczkowski 2012 [43]

Pomimo poprawy skuteczności terapii oraz korzystnej zmiany struktury nakładów finansowych w przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego (wzrost nakładów na farmakoterapię), ta jednostka chorobowa stanowi nadal istotny problem zarówno kliniczny jak i ekonomiczny. Analizy farmakoekonomiczne przeprowadzone na świecie i w Polsce wskazują, iż złotym środkiem umożliwiającym racjonalizację kosztów w przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego jest wzrost skuteczności jego leczenia [43].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2, 3.7.4), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również przeanalizowano ich sposób finansowania w Polsce.

3.7.1. Wytyczne kliniczne leczenia pierwotnego nadciśnienia tętniczego

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. W wyniku przeszukiwania baz medycznych

i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów¹¹, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego. Ze względu na dużą ilość odnalezionych dokumentów, ograniczono się do opisu najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
ACC/AHA	2017 [72]	Zapobieganie, rozpoznanie, ocena ryzyka, oraz postępowanie u dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym
CHEP	2017 [80]	Rozpoznanie, ocena ryzyka, zapobieganie oraz leczenie u dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym
NHFA	2016 [85]	Rozpoznanie i postępowanie u dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym
NICE	2016 [86]	Rozpoznanie i postępowanie u dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym
ASH/ISH	2014 [78]	Leczenie nadciśnienia tętniczego
JNC 8	2014 [82]	Leczenie nadciśnienia tętniczego
ESH/ESC	2013 [81]	Leczenie nadciśnienia tętniczego

Wytyczne polskie

Organizacja ¹³	Rok wydania	Cel
PTNT	2015 [87]	Leczenie nadciśnienia tętniczego
KLRP	2013 [84]	Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku

¹¹Odnaleziono również wytyczne SIGN 2017 (ang. *Schottish Intercollegiate Guidelines Network* – szkockie wytyczne międzyuczelniane), wytyczne zostały oparte na omawianych wytycznych NICE 2016, nie uwzględniono więc ich w dokumencie

¹²ACC/AHA (ang. *American College of Cardiology / American Heart Association* – Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne / Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne), CHEP (ang. *Canadian Hypertension Education Program* – kanadyjski program edukacyjny dotyczący nadciśnienia tętniczego), NHFA (ang. *National Heart Foundation of Australia* – australijska fundacja kardiologiczna), NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii), ASH (ang. *American Society of Hypertension* – Amerykańskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego), ISH (ang. *International Society of Hypertension* – Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego), JNC 8 (ang. *The Eighth Joint National Committee* – Ósmy Raport Narodowego Komitetu ds. Wykrywania, Prewencji i Leczenia Nadciśnienia Tętniczego)

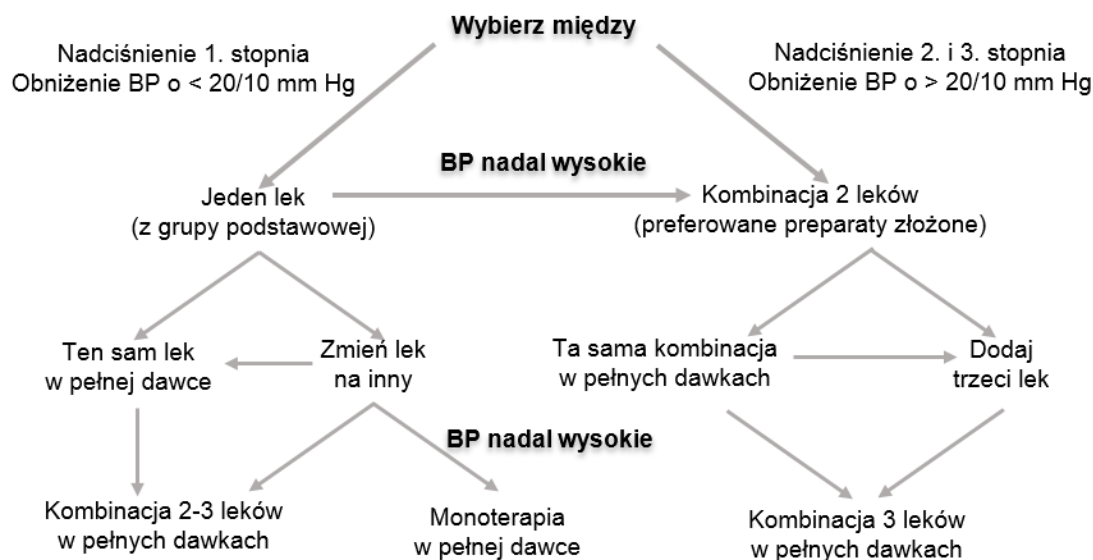
¹³KLRP – Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno rozpocząć się od leczenia niefarmakologicznego, polegającego na zmianie stylu życia. Modyfikacje te odnoszą się do takich czynników jak: utrzymanie prawidłowej masy ciała, prowadzenie odpowiedniej diety, ograniczenie spożywania soli, alkoholu, nadmiernego spożywania kawy i innych produktów bogatych w kofeinę, zaprzestanie palenia tytoniu, wprowadzenie aerobowego wysiłku fizycznego, kontrolowanie stężenia glukozy oraz lipidów we krwi (KLRP 2013, JNC 8 2014, NICE 2016, NHFA 2016, ACC/AHA 2017). W wytycznych ESH/ESC 2013 podkreślono, że modyfikacje stylu życia nie powinny opóźniać leczenia farmakologicznego.

W przypadku nadciśnienia tętniczego pierwszego stopnia, polskie wytyczne (PTNT 2015) rekomendują rozpoczęcie farmakoterapii, gdy modyfikacje stylu życia po 3. miesiącach od ich wprowadzenia okażą się nieskuteczne lub od drugiej wizyty w przypadku nadciśnienia 2. stopnia. U chorych z nadciśnieniem 1. oraz 2. stopnia, u których występują powikłania narządowe, cukrzyca lub PChN, a także jawna choroba układu sercowo-naczyniowego oraz u wszystkich chorych z nadciśnieniem 3. stopnia – należy wprowadzić farmakoterapię od pierwszej wizyty.

PTNT zaleca rozpocząć leczenie od monoterapii – u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia (u których należy obniżyć ciśnienie o $<20/10$ mmHg). W przypadku nieskuteczności monoterapii, należy zmienić lek na inny lub dodać do terapii drugi lek o odmiennym mechanizmie działania. U chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. oraz 3. stopnia (u których należy obniżyć ciśnienie o $>20/10$ mmHg), leczenie należy rozpocząć terapią dwulekową (lek złożony lub terapia skojarzona). W następnej kolejności rozważa się dołączenie do terapii trzeciego leku. Poniżej przedstawiono schematyczny algorytm leczenia w terapii hipotensyjnej.

Rysunek 2 Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej



Źródło. Opracowanie własne na podstawie PTNT [87]

W odnalezionych wytycznych PTNT 2015, KLRP 2013, ACC/AHA 2017, CHEP 2017, NHFA 2016, NICE 2016, ASH/ISH 2014, JNC 8 2014 oraz ESH/ESC 2013 rekomenduje się stosowanie leków z grup:

- ⊗ inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I, ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*);
- ⊗ antagonistów receptora angiotensyny II, tzw. sartany (ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*);
- ⊗ antagonistów kanału wapniowego (CCB, ang. *calcium channel blocker*);
- ⊗ diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych.

Dodatkowo wytyczne PTNT 2015, KLRP 2013, ACC/AHA 2017, CHEP 2017 oraz ESH/ESC 2013 zalecają stosowanie w monoterapii leków z grupy beta-adrenolityków.

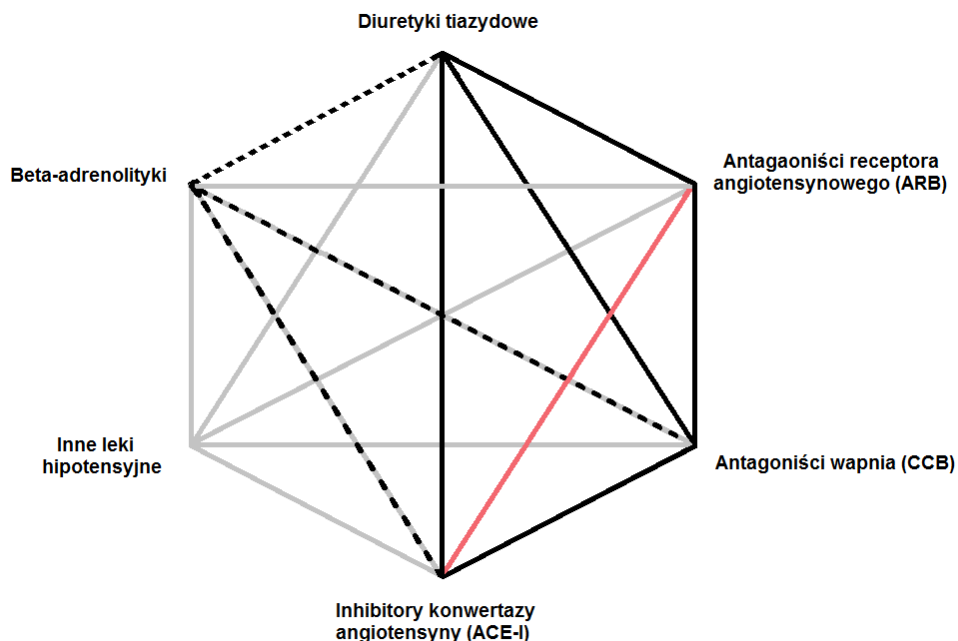
Terapia dwulekowa polega na podaniu leku złożonego lub skojarzeniu dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania. Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia. Najczęściej stosowane połączenia w terapii skojarzonej:

- ⊗ ARB+CCB;
- ⊗ ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny;

- ⊗ ARB + diuretyk oszczędzający potas;
- ⊗ ARB + beta-adrenolityk;
- ⊗ ACE-I+CCB;
- ⊗ ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny;
- ⊗ ACE-I + diuretyk oszczędzający potas;
- ⊗ ACE-I + beta-adrenolityk;
- ⊗ CCB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny;
- ⊗ CCB + beta-adrenolityk;
- ⊗ diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + beta-adrenolityk;
- ⊗ diuretyk oszczędzający potas + beta-adrenolityk.

Schemat preferowanych oraz mniej zalecanych przez PTNT połączeń zaprezentowano na poniższym rysunku.

Rysunek 3. Połączenia leków w terapii skojarzonej (lub złożonej)*



*ciągłą linią czarną zaznaczono preferowane połączenia; czarna linia przerywana – przydatne połączenie, lecz z pewnymi ograniczeniami; czarno-szara linia przerywana – preferowane połączenie wg PTNT, natomiast wg ESH/ESC – połączenie możliwe; szare linie – połączenie możliwe, lecz niedokładnie zbadane; czerwona linia – połączenie niezalecane

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTNT [81, 87]

We wszystkich odnalezionych wytycznych nie zalecano połączenia inhibitora ACE-I z ARB ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek (ryzyko hipotonii,

niewydolności nerek i hiperkaliemii), przy jednoczesnym braku dodatkowych korzyści (ACC/AHA 2017 nie zaleca również połączeń ww. leków z inhibitorem reniny). Wg KLRP 2013 oraz NHFA 2016 nie zaleca się również kojarzenia beta-adrenolityków i niedihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego (werapamil, diltiazem) ze względu na zwiększone ryzyko zaburzeń serca (m.in. bradykardii). Ponadto w wytycznych NHFA 2016 zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy kojarzeniu ACE-I lub ARB z diuretykami oszczędzającymi potas, ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.

Konieczność stosowania wielu leków w różnych dawkach i o różnych porach dnia staje się coraz ważniejszym czynnikiem wpływającym na nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich [64]. Obecnie większość terapii dwulekowych dostępna jest w formie preparatów złożonych. **Stosowanie leków złożonych pozwala osiągnąć lepsze efekty terapeutyczne, jako że chorzy częściej stosują się do zaleceń (ang. *compliance*) ze względu na prostotę ich dawkowania (zmniejszenie liczby stosowanych tabletek).** Ponadto, terapia lekiem złożonym pozwala zminimalizować działania niepożądane względem algorytmu monoterapii poprzez możliwość zastosowania mniejszych dawek poszczególnych leków (ACC/AHA 2017, CHEP 2017, NHFA 2016, PTNT 2015, ASH/ISH 2014, KLRP 2013, ESH/ESC 2013). Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w populacji docelowej zostanie szerzej omówione w rozdziale 3.7.2.

Jeśli terapia skojarzona z dwóch leków okaże się nieskuteczna, należy wprowadzić kolejny, trzeci lek (NHFA 2016, NICE 2016, PTNT 2015, ASH/ISH 2014, JNC 8 2014, KLRP 2013). ESH/ESC zaleca przed tym zastosować połączenie dwóch innych leków. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA (ACE-I lub ARB), antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego. Jako czwarty lek rekomenduje się zastosowanie kolejnego diuretyku (np. spironolaktonu), bądź w przypadku nieskuteczności – dołączenie jako czwartego leku alfa- lub beta-adrenolityków (NICE 2016).

W poniższej tabeli zaprezentowano polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu nadciśnienie tętniczego pierwotnego.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Monoterapia		
PTNT 2015	Diuretyki tiazydowe/ tiazdyopodobne	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, w szczególności chorzy po 80. roku życia i po przebyłym udarze mózgu. Preferowanymi lekami wśród diuretyków powinny być preparaty tiazydopodobne (chlortalidon, indapamid). Często niezbędnym elementem uzupełniającym terapię diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym jest suplementacja potasem.
KLRP 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym zwłaszcza w wieku podeszłym, a także z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca. Szczególnie zalecane są u chorych po 80. roku życia (I linia leczenia).
ACC/AHA 2017		Zalecane jako leki pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A ^{Sf}) ze współistniejącą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, u których występują objawy przeciążenia objętościowego (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO), cukrzycą (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A ^{Sf}), po przebyłym przemijającym ataku niedokrwinnym, udarze (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A). U chorych rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym, współistniejącą cukrzycą (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: B-R).
CHEP 2017		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowe z lub bez skurczowego oraz chorzy na izolowane nadciśnienie skurczowe. Zalecane w monoterapii w I linii leczenia (Poziom rekomendacji: A). Preferowane diuretyki o przedłużonym mechanizmie działania (Poziom rekomendacji: B).
NHFA 2016		Zalecane jako leczenie pierwszej linii u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I). W przypadku chorych po przebyłym udarze lub przemijającym ataku niedokrwinnym, chorych ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą, a także starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I). U chorych ze współistniejącą chorobą tętnic obwodowych zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: słaba).
NICE 2016		Zalecane jako leczenie w I linii u chorych >55. roku życia oraz u chorych rasy czarnej (pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) w każdym wieku, u których leczenie CCB było niemożliwe. Preferowane jest stosowanie diuretyków tiazydopodobnych, takich jak chlortalidon, indapamid, niż diuretyków konwencjonalnych tiazydowych, tj. bendroflumetiazyd lub hydrochlorotiazyd (jeśli

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		chorzy otrzymali już leczenie diuretykami tiazydowymi i ich ciśnienie krwi jest stabilne i dobrze kontrolowane, można kontynuować terapię).
ASH/ISH 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia. Zalecane głównie u chorych rasy czarnej w każdym wieku oraz u chorych innej rasy niż czarna, w wieku ≥ 60 lat, w przypadku braku chorób współistniejących. Wymienia się głównie takie diuretyki jak: chlortalidon, indapamid oraz hydrochlorotiazyd.
JNC 8 2014		Jako leczenie pierwszej linii u chorych z nadciśnieniem tętniczym rasy innej niż czarna, w tym chorych z współwystępującą cukrzycą, u których rozpoznano przewlekłą chorobę nerek (Poziom rekomendacji B). Zalecane w leczeniu chorych rasy czarnej (Poziom rekomendacji: B), w tym chorych ze współistniejącą cukrzycą (Poziom rekomendacji: C). Rekomendacja obejmuje leczenie diuretykami tiazydopodobnymi, w tym diuretykami tiazydowymi (bendroflumetazyd, hydrochlorotiazyd), chlortalidonem oraz indapamidem.
ESH/ESC 2013		Zalecane jako leki pierwszego wyboru. Zalecane u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca (klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), przerostem lewej komory (klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), izolowanym nadciśnieniem skurczowym (w podeszłym wieku – klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A) oraz u chorych rasy czarnej. Wymienia się diuretyki tiazydowe, chlortalidon oraz indapamid.
PTNT 2015		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia jako I linia leczenia, ze współistniejącą tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych chorych oraz w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytych zawale serca. Preferowanymi lekami u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym są preparaty wazodylatacyjne (karwedilol, nebiwolol).
KLRP 2013	Beta-adrenolityki	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą chorobą wieńcową, niewydolnością serca (tylko metoprolol, bisoprolol, karwedilol, nebiwolol), zaburzeniami rytmu. U chorych w wieku podeszłym jako leki I linii zalecane są jedynie w przypadku istnienia indywidualnych wskazań.
ACC/AHA 2017		Zalecane jako pierwsza linia leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytych zawale mięśnia sercowego lub ze stabilną dławicą piersiową) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO). Jako opcjonalna terapia u chorych ze współistniejącą chorobą wieńcową (z zachowaną frakcją wyrzutową) z dusznicą bolesną, po przebytych zawale mięśnia sercowego (ponad 3 lata wcześniej) (poziom rekomendacji: IIB, siła dowodów: C-EO) oraz u osób z chorobami aorty piersiowej (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Jednakże nie zalecane jest stosowanie tych leków w

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		terapii skurczowego nadciśnienia tętniczego u chorych z przewlekłą niewydolnością aorty (poziom rekomendacji: IIA, siła dowodów: C-LD). Chorzy po przebyłym zawale mięśnia sercowego lub przebytej ostrej chorobie wieńcowej powinni kontynuować farmakoterapię dłużej niż trzy lata (poziom rekomendacji: IIA, siła dowodów: B-NR).
CHEP 2017		Zalecane w terapii I linii jako monoterapii u chorych z nadciśnieniem rozkurczowym z lub bez skurczowego, u chorych <60. roku życia (Poziom rekomendacji: B).
NHFA 2016		Nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków w pierwszej linii leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez współwystępujących schorzeń, ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa względem skuteczności (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I). Zalecane u chorych po przebyłym zawale mięśnia sercowego (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: II). Zalecane u chorych z objawową dusznicą bolesną (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: II). U chorych z przewlekłą niewydolnością serca zaleca się stosowanie wybranych beta-adrenolityków (karwedilol, bisoprolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu, nebiwolol) (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: II).
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia jako pierwsza linia leczenia. Zalecany u chorych ze współistniejącą chorobą obwodową tętnic (Klasa zaleceń: IIb, poziom wiarygodności: A), migotaniem przedsionków, niewydolnością serca, u kobiet w ciąży oraz po przebyłym zawale serca lub udarze mózgu. W przypadku chorób serca – klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A.
PTNT 2015		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia jako I linia leczenia. Zaleca się pochodne dihydropirydnowe, takie jak amlodypina, lerkandypina, lacydypina.
KLRP 2013		Zalecane do leczenia chorych z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej. W szczególności u osób w wieku podeszłym (pochodne dihydropirydyny), w tym także chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym.
ACC/AHA 2017	CCB	Zalecane jako pierwsza linia leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A ^{Sr}). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą cukrzycą (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A ^{Sr}). U dorosłych rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym, współistniejącą cukrzycą. (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: B-R). Zalecana u chorych po transplantacji nerki, w oparciu o poprawę GFR oraz szanse przyjęcia nerki (poziom rekomendacji: IIA, siła dowodów: B-R).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>Jako opcjonalna terapia u chorych z chorobą wieńcową (z zachowaną frakcją wyrzutową) z dusznicą bolesną, po przebytych zawałach mięśnia sercowego (ponad 3 lata wcześniej) (poziom rekomendacji: IIB, siła dowodów: C-EO).</p> <p>Nie zaleca się stosowania niedihydropirydynowych CCB w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (poziom rekomendacji: III – bez korzyści, siła dowodów: B-R).</p>
CHEP 2017		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego oraz chorzy na izolowane nadciśnienie skurczowe. Zalecane jest stosowanie CCB o wydłużonym mechanizmie działania podawane w monoterapii w I. linii leczenia (Poziom rekomendacji: B)</p> <p>Preferowane dihydropirydynowe CCB u chorych na izolowane nadciśnienie skurczowe (Poziom rekomendacji: A).</p>
NHFA 2016		<p>Zalecane jako leczenie pierwszej linii u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań w monoterapii (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>W przypadku chorych po przebytych udarze lub przemijającym ataku niedokrwinnym, chorych ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą, a także starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>U chorych ze współistniejącą chorobą tętnic obwodowych zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: słaba).</p> <p>Zalecane u chorych z objawową dusznicą bolesną (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: II).</p>
NICE 2016		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia powyżej 55 r.ż. oraz chorzy rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego w każdym wieku – I linia leczenia.</p>
ASH/ISH 2014		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, zalecana w przypadku niepowodzenia modyfikacji stylu życia.</p> <p>Zalecane głównie u chorych rasy czarnej w każdym wieku oraz u chorych innej rasy niż czarna, w wieku ≥ 60 lat., gdy nadciśnienie tętnicze jest jedynym lub głównym schorzeniem.</p> <p>Zalecane również u chorych rasy czarnej ze współistniejącą cukrzycą.</p> <p>Wymienia się pochodnie niedihydropirydynowe: diltiazem oraz werapamil.</p>
JNC 8 2014		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, jako leczenie I linii u chorych rasy innej niż czarna, włączając w to chorych na cukrzycę (Poziom rekomendacji: B), u których nie zdiagnozowano przewlekłej choroby nerek. Zaleca się również stosować u chorych rasy czarnej (Poziom rekomendacji: B), w tym chorych z cukrzycą (Poziom rekomendacji: C).</p> <p>Wymienia się: amlodypinę, nitrendypinę oraz diltiazem.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ESH/ESC 2013		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia jako I linia leczenia.</p> <p>Zalecany u chorych ze współistniejącym występowaniem dławicy piersiowej, chorobą tętnic obwodowych, u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym (w podeszłym wieku, klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), w zespole metabolicznym (klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności: C), z przerostem lewej komory ((klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), w bezobjawowej miażdżycy (klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności: B), u kobiet w ciąży oraz u chorych rasy czarnej.</p>
PTNT 2015	ACE-I	<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia jako I linia leczenia. Zalecane w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą (w przypadku cukrzycy klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A).</p>
KLRP 2013		<p>Jako lek I linii u chorych z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, niewydolnością nerek, po udarze i w nadciśnieniu współistniejącym z cukrzycą.</p> <p>Zaleca się stosowanie jako lek II linii u chorych ≥80 r.ż.</p>
ACC/AHA 2017		<p>Zalecane jako pierwsza linia leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A^{Sr}).</p> <p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwienną chorobą serca (po przebytych zawale mięśnia sercowego lub ze stabilną dławicą piersiową) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO), cukrzycą (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A^{Sr}), przewlekłą niewydolnością nerek z albuminurią (poziom rekomendacji: IIa, siła dowodów: B-R), po przebytych przemijającym ataku niedokrwiennym, udarze (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A).</p>
CHEP 2017		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego.</p> <p>Zalecane w monoterapii w pierwszej linii leczenia u chorych rasy innej niż czarna (Poziom rekomendacji: B).</p>
NHFA 2016		<p>Zalecane jako leczenie pierwszej linii u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań w monoterapii (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>W przypadku chorych po przebytych udarze lub przemijającym ataku niedokrwiennym, chorych ze współistniejącą cukrzycą, a także starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>U chorych ze współistniejącą chorobą tętnic obwodowych zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: słaba).</p> <p>Zalecane u chorych z nadciśnieniem i przewlekłą chorobą nerek z mikro lub makroalbuminurią jako leczenie pierwszej linii (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>Zalecane u chorych po przebytych zawale mięśnia sercowego (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: II).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Zalecane u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: II).
NICE 2016		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia <55. roku życia – I linia leczenia.
ASH/ISH 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, jako I linia leczenia farmakologicznego. Zalecane głównie oraz u chorych innej rasy niż czarna, gdy nadciśnienie tętnicze jest jedynym lub głównym schorzeniem. Terapia zalecana również u chorych ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (również chorzy rasy czarnej), cukrzycą oraz udarem w wywiadzie. Wymienia się takie leki jak: benazepryl, paptopryl, perindopryl, chinapryl czy ramipryl.
JNC 8 2014		Jako leczenie nadciśnienia tętniczego I linii u chorych ≥18. r.ż. ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (Poziom rekomendacji: B). Zalecane również u chorych innej rasy niż czarna, w tym chorych z cukrzycą (Poziom rekomendacji B). Wymienia się kaptopryl, enalapryl oraz lizynopryl.
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia. Zalecany u chorych z chorobami współistniejącymi tj.: cukrzyca (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), zespół metaboliczny (Klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności: C), niewydolność serca (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz, mikroalbuminuria (dla białkomoczu i mikroalbuminurii klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), choroba tętnic obwodowych, migotanie przedsionków, dysfunkcja nerek przerost lewej komory (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), bezobjawowa miażdżyca (Klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności: B) oraz u chorych po przebytym zawale serca.
PTNT 2015	ARB	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia. Zaleca się terapię u chorych z przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy) i po przebytym udarze mózgu. Natomiast u chorych z towarzyszącą chorobą niedokrwinną lub niewydolnością serca zalecane są jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I.
ACC/AHA 2017		Zalecane jako pierwsza linia leczenia u chorych z nadciśnieniem tętniczym (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A ^{sr}). Stosowany jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I w leczeniu nadciśnienia tętniczego ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek oraz albuminurią (poziom rekomendacji: IIB, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytym zawale mięśnia sercowego lub ze stabilną dławicą piersiową) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO), cukrzycą (poziom

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>rekomendacji: I, siła dowodów: A^{Sf}), po przebytych przemijającym ataku niedokrwiennym, udarze (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A).</p> <p>U chorych z nadciśnieniem w prewencji nawrotu epizodów migotania przedsionków (poziom rekomendacji: IIA, siła dowodów: B-R).</p>
CHEP 2017		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego oraz chorzy na izolowane nadciśnienie skurczowe. Zalecane w monoterapii w I linii leczenia (Poziom rekomendacji: B).</p>
NHFA 2016		<p>Zalecane jako leczenie pierwszej linii u chorych z nadciśnieniem tętniczym bez powikłań w monoterapii (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>W przypadku chorych po przebytych udarze lub przemijającym ataku niedokrwiennym, chorych ze współistniejącą cukrzycą, a także starszych chorych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>U chorych ze współistniejącą chorobą tętnic obwodowych zaleca się zastosowanie któregośkolwiek z leków hipotensyjnych pierwszej linii skutecznie obniżającego poziom ciśnienia krwi (Poziom rekomendacji: słaba).</p> <p>U chorych z nadciśnieniem i przewlekłą chorobą nerek z mikro lub makroalbuminurią jako leczenie pierwszej linii (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p> <p>Zalecane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą niewydolnością serca, którzy nie tolerują leczenia ACE-I, (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).</p>
NICE 2016		<p>Zalecane jako leczenie I linii u chorych poniżej 55. roku życia, u których leczenie inhibitorem angiotensyny I (ACE-I) było nietolerowane przez chorego.</p>
ASH/ISH 2014		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia jako I linia leczenia.</p> <p>Zalecana u chorych rasy innej niż czarna, w każdym wieku. Zalecane również u chorych z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, niedokrwienną chorobą serca oraz udarem w wywiadzie.</p> <p>Wymienia się takie leki jak: kandasartan, losartan, telmisartan czy walsartan.</p>
JNC 8 2014		<p>Jako leczenie nadciśnienia tętniczego I. linii u chorych ≥18. r.ż. ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek (Poziom rekomendacji: B).</p> <p>Zalecane również u chorych innej rasy niż czarna, w tym chorych z cukrzycą (Poziom rekomendacji B).</p> <p>Wymienia się eprosartan, kardesartan, losartan, walsartan oraz irbesartan.</p>
ESH/ESC 2013		<p>Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		Zaleca się u chorych z takimiż chorobami współistniejącymi jak: cukrzyca (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A), zespół metaboliczny (Klasa zaleceń: IIa, poziom wiarygodności: C), schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz, mikroalbuminuria (dla białkomoczu i mikroalbuminurii klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A) migotanie przedsionków, niewydolność serca, przerost lewej komory, dysfunkcja nerek oraz u chorych po przebytych zawale serca.
Terapia dwulekowa (skojarzona lub preparaty złożone)		
PTNT 2015	ARB+CCB	U chorych z nadciśnieniem 2. oraz 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna.
KLRP 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię (jako II linia leczenia), lub chorzy z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia jako I linia leczenia.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (o średnim ciśnieniu tętniczym wyższym o 20/10 mmHg od prawidłowego) jako pierwsza linia leczenia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytych zawale serca lub zdużnicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (zalecenie dla dihydropirydynowych CCB) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO).
CHEP 2017		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego oraz chorzy na izolowane nadciśnienie skurczowe (jako II linia leczenia). Zalecane podawanie leku złożonego w I (Poziom rekomendacji: B) i II (Poziom rekomendacji: D) linii leczenia.
NHFA 2016		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I), zwłaszcza w przypadku współwystępowania z cukrzycą i/lub zaburzeniami lipidowymi.
NICE 2016		U chorych, u których leczenie I linii okazało się nieskuteczne. Preferowane względem ACE-I+CCB w przypadku chorych rasy czarnej (pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego).
ASH/ISH 2014		Terapia zalecana u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których monoterapia była niewystarczająca. Zalecane również jako terapia I linii u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia.
JNC 8 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji: E).
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym z grup podwyższonego ryzyka oraz ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (Klasa zaleceń: IIb). Chorzy z białkomoczem lub mikroalbuminurią (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PTNT 2015	ARB + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny	U chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia oraz w przypadku chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna.
KLRP 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 2. oraz 3. stopnia, a także chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których monoterapia okazała się nieskuteczna. Szczególnie zalecane skojarzenie u chorych po przebytych udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniem mózgu oraz ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (o średnim ciśnieniu tętniczym wyższym o 20/10 mmHg od prawidłowego) jako pierwsza linia leczenia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytych zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO).
CHEP 2017		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego. Zalecana u chorych na izolowane nadciśnienie rozkurczowe w II linii. Zalecane podawanie leku złożonego w I (Poziom rekomendacji: B) i II (Poziom rekomendacji: D) linii leczenia.
NHFA 2016		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I), zwłaszcza w przypadku współwystępowania z niewydolnością serca lub po przebytych udarze mózgu.
NICE 2016		Zalecane jako II linia leczenia, u chorych, u których terapia przy użyciu CCB nie jest zalecana (np. ze względu na brak tolerancji).
ASH/ISH 2014		Terapia zalecana u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których monoterapia była niewystarczająca. Zalecane również jako terapia I linii u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia.
JNC 8 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji: E).
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, zalecane u chorych z grup podwyższonego ryzyka oraz ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (Klasa zaleceń: IIb). Chorzy z białkomoczem lub mikroalbuminurią (klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A).
ACC/AHA 2017		ARB + diuretyk oszczędzający potas
NHFA 2016	Terapia zalecana z zachowaniem szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
KLRP 2013	ARB + beta-adrenolityk	Chorzy z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Zalecane u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, u których osiągnięto kontrolę objawów przeciążenia objętościowego (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-LD).
NHFA 2016		U chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebytych zawale serca lub z niewydolnością serca zaleca się stosowanie wybranych beta-adrenolityków (karwedilol, bisoprolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu, nebiwolol).
PTNT 2015	ACE-I+CCB	U chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna.
KLRP 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, a także chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię. Szczególnie korzystne skojarzenie przy niewystępujących chorobach współistniejących.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (o średnim ciśnieniu tętniczym wyższym o 20/10 mmHg od prawidłowego) jako pierwsza linia leczenia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytych zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (zalecenie dla dihydropirydynowych CCB) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP C-EO).
CHEP 2017		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego. Zalecane podawanie leku złożonego w I (Poziom rekomendacji: A) i II linii leczenia (Poziom rekomendacji: C – dla dihydropirydynowych CCB).
NHFA 2016		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I), zwłaszcza w przypadku współwystępowania z cukrzycą i/lub zaburzeniami lipidowymi.
NICE 2016		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia okazała się nieskuteczna.
ASH/ISH 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętnicze 1. stopnia, u których monoterapia była niewystarczająca. Zalecane również jako terapia I linii u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia. Skojarzenie zalecane u wszystkich chorych, szczególnie chorych rasy czarnej. Zalecane również przy współistniejących chorobach, takich jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek oraz u chorych z udarem w wywiadzie.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
JNC 8 2014	ACE-I + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji: E).
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, jako rozpoczęcie lub kontynuacja leczenia (Klasa zaleceń: I). Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dwóch leków u chorych z grup podwyższonego ryzyka oraz ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (Klasa zaleceń: IIb). Chorzy z białkomoczem lub mikroalbuminurią (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A).
PTNT 2015		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna. Terapia zalecana u chorych po przebytych udarze mózgu.
KLRP 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia, a także chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, którzy nie odpowiedzieli na monoterapię. Szczególnie zalecane u chorych po przebytych udarze mózgu lub przemijającym niedokrwieniem mózgu, z przewlekłą chorobą nerek.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (o średnim ciśnieniu tętniczym wyższym o 20/10 mmHg od prawidłowego) jako pierwsza linia leczenia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytych zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP C-EO), po przebytych przemijającym ataku niedokrwinnym, udarze (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: A).
CHEP 2017		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowe z lub bez skurczowego. Zalecane podawanie leku złożonego w pierwszej (Poziom rekomendacji: B) i drugiej (Poziom rekomendacji: D) linii leczenia.
NHFA 2016		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I), zwłaszcza w przypadku współwystępowania z niewydolnością serca lub po przebytych udarze mózgu.
NICE 2016		Zalecane jako druga linia leczenia, u chorych, u których terapia przy użyciu CCB nie jest zalecana (np. ze względu na brak tolerancji).
ASH/ISH 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których monoterapia była niewystarczająca. Zalecane również jako terapia I linii u wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym 2. i 3. stopnia. Zalecane u wszystkich chorych, również przy współistniejących chorobach, takich jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek czy u chorych z udarem w wywiadzie.
JNC 8 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji: E).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których monoterapia była nieskuteczna lub 2., lub 3. stopnia jako leczenie I linii. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dwóch leków u chorych z grup podwyższonego ryzyka oraz ze znacznie podwyższonym ciśnieniem tętniczym (Klasa zaleceń: IIb). Chorzy z białkomoczem lub mikroalbuminurią (Klasa zaleceń: I, poziom wiarygodności: A).
ACC/AHA 2017	ACE-I + diuretyk oszczędzający potas	Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebyłym zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO).
NHFA 2016		Terapia zalecana z zachowaniem szczególnej ostrożności ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.
PTNT 2015	ACE-I + beta-adrenolityk	Chorzy z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna. Chorzy z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca).
KLRP 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym po przebyłym zawale serca.
ACC/AHA 2017		Zalecane u chorych z nadciśnieniem 2. stopnia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Zalecane u chorych z opornym nadciśnieniem tętniczym oraz współistniejącą niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, u których osiągnięto kontrolę objawów przeciążenia objętościowego (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-LD).
NHFA 2016		U chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebyłym zawale serca lub z niewydolnością serca zaleca się stosowanie wybranych beta-adrenolityków (karwedilol, bisoprolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu, nebiwolol).
PTNT 2015		Chorzy z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna.
KLRP 2013	CCB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (o średnim ciśnieniu tętniczym wyższym o 20/10 mmHg od prawidłowego) jako pierwsza linia leczenia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO).
CHEP 2017		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym rozkurczowym z lub bez skurczowego oraz chorzy na izolowane nadciśnienie skurczowe w II linii leczenia. Zaleca się stosowanie dihydropirydynowych CCB (Poziom rekomendacji: B).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NHFA 2016	CCB + beta-adrenolityk	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym (Poziom rekomendacji: silna, Siła dowodów: I).
ASH/ISH 2014		Chorzy rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, jako II linia leczenia.
JNC 8 2014		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji: E). Połączenie zalecane szczególnie w leczeniu chorych rasy czarnej, którzy nie cierpią na przewlekłą chorobę nerkową, lecz może występować u nich cukrzyca.
ESH/ESC 2013		Chorzy z nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, u których monoterapia była nieskuteczna lub 2., lub 3. stopnia jako leczenie I linii.
PTNT 2015		Chorzy z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna. Zaleca się połączenie dihydropirydynowego antagonisty wapnia z beta-blokerem u kobiet w młodym i średnim wieku.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebytych zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii. (zalecenie dla dihydropirydynowych CCB) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP C-EO). Chorzy z opornym, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca oraz dusznicą bolesną (zalecenie dla dihydropirydynowych CCB) (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: B-NR). Jako opcjonalna terapia u chorych z chorobą wieńcową (z zachowaną frakcją wyrzutową) z dusznicą bolesną, po przebytych zawale mięśnia sercowego (ponad 3 lata wcześniej) (poziom rekomendacji: IIB, siła dowodów: C-EO).
CHEP 2017		Chorzy, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji D).
NHFA 2016		Skuteczna opcja terapeutyczna u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współwystępującą objawową chorobą wieńcową (skojarzenie beta-adrenolityku z antagonistami wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny). Połączenie terapii beta-adrenolitykiem z niedihydropirydynowym lekiem z grupy CCB wiąże się z ryzykiem wystąpienia bloku serca. Dlatego zalecane jest zachowanie szczególnej ostrożności w przypadku połączenia beta-adrenolityków z diltiazemem oraz nie zaleca się terapii beta-adrenolitykiem w połączeniu z werapamillem.
NICE 2016	Zalecane u chorych, u których monoterapia beta-adrenolitykiem okazała się nieskuteczna (leczenie II linii).	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
KLRP 2013	diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny + beta-adrenolityk	Chorzy z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia. Zalecany również w przypadku nadciśnienia 1. stopnia, gdy monoterapia okazała się nieskuteczna.
ACC/AHA 2017		Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia jako pierwsza linia leczenia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebyłym zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO).
CHEP 2017		Chorzy, u których monoterapia okazała się nieskuteczna (Poziom rekomendacji D).
NHFA 2016		Skuteczna opcja terapeutyczna u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Nie zaleca się jednak połączenia tych leków u chorych z nietolerancją glukozy, zespołem metabolicznym lub rozpoznaną cukrzycą.
ACC/AHA 2017	diuretyk oszczędzający potas + beta-adrenolityk	Chorzy z nadciśnieniem 2. stopnia (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: C-EO). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącą stabilną niedokrwinną chorobą serca (po przebyłym zawale serca lub z dusznicą bolesną), w przypadku nieskuteczności monoterapii (poziom rekomendacji: I, siła dowodów: SBP: B-R, DBP: C-EO).
Terapia trójlekowa (skojarzona lub preparaty złożone)		
PTNT 2015	ACE-I + CCB + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny	Terapia zalecana u chorych, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.
NICE 2016		Terapia zalecana u chorych w III linii leczenia, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne
JNC 8 2014		Terapia zalecana u chorych, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne (Poziom rekomendacji: E).
ASH/ISH 2014		Terapia zalecana u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. oraz 2. stopnia, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.
ESH/ESC 2013		Terapia zalecana u chorych z nadciśnieniem tętnicze 1. oraz 2. stopnia, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.
PTNT 2015	ARB + CCB + diuretyk	Terapia zalecana u chorych, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NICE 2016	tiazydowy/ tiazydopodobny	Terapia zalecana u chorych w III linii leczenia, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.
JNC 8 2014		Terapia zalecana u chorych, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne (Poziom rekomendacji: E).
ASH/ISH 2014		Terapia zalecana u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. oraz 2. stopnia, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.
ESH/ESC 2013		Terapia zalecana u chorych z nadciśnieniem tętniczym 1. oraz 2. stopnia, u których leczenie dwoma lekami było nieskuteczne.
KLRP 2013	diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny + 2 leki o odmiennym mechanizmie	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, u których terapia dwoma lekami okazała się nieskuteczna.
Terapia czterolekowa		
NICE 2016	ACE-I + CCB + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny + 4. lek o odmiennym mechanizmie	U chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym, u których terapia ACE-I + CCB + diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne okazała się nieskuteczna.
NICE 2016	ARB + CCB + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny + 4. lek o odmiennym mechanizmie	U chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym, u których terapia ARB + CCB + diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne okazała się nieskuteczna.

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych

Wyjaśnienie siły dowodów i poziomów rekomendacji:

Wytyczne ACC/AHA 2017

Poziom rekomendacji:

Klasa I – rekomendacja silna, sugerująca, że dana terapia powinna zostać wykorzystana

Klasa IIA – rekomendacja o umiarkowanej sile, sugerująca, że zastosowanie danej terapii jest uzasadnione

Klasa IIB – słaba rekomendacja, korzyść terapii jest nieznana

Klasa III (brak korzyści) – terapia nie jest rekomendowana, nie powinna być podawana

Siła dowodów:

Poziom A – dowody wysokiej jakości oparte o więcej niż jedno randomizowane badanie kliniczne lub metaanalizę randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości oraz o co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne potwierdzone badaniem rejestracyjnym wysokiej jakości

Poziom A^{sr} – dowody wysokiej jakości oparte o przegląd systematyczny

Poziom B-R – dowody umiarkowanej jakości oparte o co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne lub metaanalizę randomizowanych badań klinicznych o średniej jakości

Poziom SBP: B-R – dowody umiarkowanej jakości oparte o co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne lub metaanalizę randomizowanych badań klinicznych o średniej jakości dla skurczowego nadciśnienia tętniczego

Poziom B-NR – dowody umiarkowanej jakości oparte o co najmniej jedno prawidłowo zaprojektowane nierandomizowane badanie kliniczne, badanie obserwacyjne, badanie rejestracyjne lub metaanalizy powyższych badań

Poziom C-LD – ograniczone dowody oparte o randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub badania rejestracyjne z występującymi ograniczeniami dotyczącymi metodyki lub przeprowadzenia badania, metaanalizy tych badań lub badania fizjologiczne lub mechanistyczne na ludziach

Poziom C-EO – dowody oparte na opinii eksperta bazującej na doświadczeniu klinicznym

Poziom DBP: C-EO – dowody oparte na opinii eksperta bazującej na doświadczeniu klinicznym dla rozkurczowego nadciśnienia tętniczego

Wytyczne CHEP 2017

Poziom rekomendacji:

A – rekomendacja oparta o randomizowane badania kliniczne (lub przeglądy systematyczne badań klinicznych) wysokiej wiarygodności wewnętrznej, statystycznej dokładności oraz dla których wyniki badań mogą zostać bezpośrednio wykorzystane u ocenianej populacji, ze względu na podobną charakterystykę kliniczną oraz ze względu na znaczenie kliniczne otrzymanych wyników badań

B – rekomendacja oparta o wyniki dla podgrupy z randomizowanych badań klinicznych, przeglądy systematyczne o niższej dokładności lub na podstawie ekstrapolacji z badań, przeprowadzonych na grupie chorych różniących się od populacji docelowej, lub na podstawie wyników umiarkowanej wiarygodności, lub wyników surogatowych punktów końcowych

C – rekomendacja oparta na badaniach klinicznych o niższej wiarygodności wewnętrznej i/lub dokładności, lub na podstawie wyników surogatowych punktów końcowych, lub na podstawie wyników pochodzących z obserwacyjnych badań nierandomizowanych

D – rekomendacje oparte wyłącznie o opinię eksperta

Wytyczne NHFA 2016

Poziom rekomendacji:

Silna – korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem

Słaba – bilans korzyści i ryzyka nie jest jednoznaczny

Siła dowodów:

I – systematyczny przegląd randomizowanych badań klinicznych

II – randomizowane badanie kliniczne

Wytyczne JNC 8 2014

Poziom rekomendacji:

B – rekomendacja o umiarkowanej sile, oparta na dowodach o umiarkowanej pewności, że korzyść netto jest umiarkowana do znaczącej lub oparta na dowodach o wysokiej pewności, że korzyść netto jest umiarkowana

C – słaba rekomendacja, przynajmniej umiarkowana pewność oparta na dowodach, że korzyść netto jest mała

E – opinia eksperta. Korzyść netto jest niejasna. Bilans korzyści i ryzyka nie może być określony, ze względu na brak dowodów lub dowody są sprzeczne, jednak komitet uznał, za ważne przedstawienie zaleceń i rekomendacji. Zaleca się dalsze badania w danym obszarze.

Wytyczne ESH/ESC 2013

Klasa rekomendacji:

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, w obrębie klasy II wyróżnia się:

- Klasa IIa – dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością – należy rozważyć
- Klasa IIb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie – można rozważyć

Poziom wiarygodności danych:

A – dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz

B – dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych

C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

3.7.2. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych

U większość chorych z nadciśnieniem tętniczym skuteczna terapia wymaga podawania więcej niż jednego leku (w badaniu *The Strategies in Treatment of Hypertension Study* oszacowano, że dotyczy to co najmniej 75% chorych [23]). Często wraz z podwyższonym ciśnieniem tętniczym występują równolegle choroby współistniejące (np. cukrzyca, miażdżyca), a tym samym u tych osób konieczne jest stosowanie kilku różnych leków jednocześnie (wielolekowość).

W prowadzonych badaniach zaobserwowano, że im większa liczba produktów leczniczych jest zażywana, tym w mniejszym stopniu chory stosuje się do zaleceń lekarskich dotyczących schematu ich stosowania. Ocenia się, że 50-70% chorych nie przyjmuje swoich leków hipotensyjnych zgodnie z przepisany schematem terapeutycznym [64].

Z pojęciem przestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *adherence*) związany jest termin nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych (ang. *compliance*), tj. stopień, w jakim zachowanie chorego odbiega od zaleceń uzgodnionych z pracownikiem medycznym. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych opisują dwa podstawowe parametry:

- ⊕ realizacja schematu dawkowania leku (ang. *implementation of the dosing regimen*) – parametr ten opisuje zakres przyjmowania przez chorego kolejnych dawek leku w odniesieniu do zaleconego schematu dawkowania leku, począwszy od rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia (lub przerwania);
- ⊕ wytrwałość w realizacji schematu dawkowania (ang. *persistence with dosing regimen*) – długość okresu, w którym chory stosuje przepisana terapię, liczony od momentu zainicjowania terapii do jej przerwania [21].

Wielolekowość stanowi dodatkowo znaczne zagrożenie dla wystąpienia zjawiska polipragmazji, czyli stosowania wielu leków, które nie wzmacniają swojego efektu terapeutycznego, natomiast znacznie zwiększają ryzyko polekowych działań niepożądanych. Grupą szczególnie narażoną na to zjawisko są osoby w podeszłym wieku. Cechują się największą wielochorobowością, w tym dużym rozpowszechnieniem nadciśnienia tętniczego. Według przeprowadzonych badań, ryzyko związanych z wielolekowością działań niepożądanych przy stosowaniu 2 leków wynosi 6-13% i wzrasta wykładniczo wraz ze

wzrostem liczby stosowanych preparatów. Wyniki badań przeprowadzonych w Polsce wskazują, że ponad połowa starszych chorych przyjmuje w codziennym schemacie terapeutycznym więcej niż 5 leków jednocześnie, a u więcej niż 10% – co najmniej 10 leków. Niewątpliwie politerapia jest uznawana za jedno z najpoważniejszych zagrożeń w geriatric [8, 18, 22].

Uznaje się, iż głównymi działaniami zmierzającymi do poprawy stosowania się do zaleceń są: uproszczenie schematów dawkowania, zwiększenie systematyczności wizyt lekarskich, poprawę komunikacji między chorymi a osobami tworzącymi zespół terapeutyczny, w tym lekarzem i farmaceutą oraz edukacja chorego. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) kwestię leków złożonych uznała za jeden z priorytetów działań mających na celu zwiększenie efektywności obecnych schematów leczenia [63]. Wyniki badań klinicznych oraz obserwacyjnych dostarczają dowodów potwierdzających korzyści wynikające z zastępowania pojedynczych preparatów lekami złożonymi, zawierającymi 2 lub więcej substancji czynnych [21, 25, 37, 52, 67].

Na podstawie licznych danych literaturowych można wnioskować, iż obserwuje się, że zastosowanie preparatów złożonych z dwóch leków hipotensyjnych może poprawić przestrzeganie zaleceń terapeutycznych u chorych o około 20% [28]. W badaniu klinicznym *Wang 2014* obejmującym 896 chorych z nadciśnieniem tętniczym, średni odsetek wskaźnika posiadania leku (MPR, ang. *medication possession ratio*¹⁴) zwiększył się z 42% do 69% (p-wartość=0,001) po zamianie dwóch preparatów hipotensyjnych podawanych oddzielnie na preparat złożony [60]. W innym badaniu obserwacyjnym wskaźnik MPR po dwóch latach wzrósł o 9,5% w grupie leczonej lekiem dwuskładnikowym w porównaniu do grupy stosującej leki w oddzielnych preparatach [52]. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego z metaanalizą *Bangalore 2007*, analizującego dane z 9 badań klinicznych, stwierdzono, iż schemat leczenia lekiem złożonym stanowił opcję terapeutyczną, która niezależnie od rodzaju choroby przewlekłej wiązała się z wyższą częstością stosowania się do zaleceń lekarskich. Metaanaliza wyników z 4 badań ocenianych w ramach tego przeglądu,

¹⁴wskaźnik ten oznacza liczbę dni, w czasie których chory posiadał niezbędny dla kuracji lek, w stosunku do całkowitego czasu trwania terapii. W większości przypadków przyjmuje się, że o wysokim stopniu przestrzegania zaleceń lekarskich świadczy wskaźnik MPR powyżej 80% [28]

które dotyczyły chorych z nadciśnieniem tętniczym, wykazała istotne obniżenie ryzyka niestosowania się do zaleceń lekarskich w terapii lekiem złożonym o 24%, w porównaniu do leczenia skojarzonego ($p < 0,0001$) [5].

Bezpośrednim efektem nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych jest zmniejszona skuteczność leczenia, a pośrednim, rozmaite konsekwencje zdrowotne i finansowe. Według WHO nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych stanowi najpoważniejszą przyczynę niezadowolających efektów leczenia nadciśnienia. Natomiast poprawa przestrzegania zaleceń lekarskich w przypadku terapii nadciśnienia tętniczego, przekłada się na zwiększenie kontroli ciśnienia tętniczego we krwi, a tym samym lepszy stan zdrowia chorego i poprawę rokowania [64].

Podsumowując, zastąpienie terapii skojarzonej preparatami złożonymi stanowi bardzo istotny aspekt w terapii chorób przewlekłych wymagających wieloletniego stosowania leków, np. nadciśnienia tętniczego. Może ono bowiem prowadzić do zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz do poprawy skuteczności leczenia.

3.7.3. Rekomendacje AOTMiT

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena leku złożonego, tzn. zawierającego 2 substancje czynne, które mogą być stosowane również w ramach leczenia skojarzonego w postaci oddzielnych produktów leczniczych. W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁵ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania różnych terapii składających się z 2 substancji czynnych (terapii dwulekowych), stosowanych w leczeniu chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Łącznie odnaleziono 6 dokumentów dotyczących 5 produktów leczniczych.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Candezek Combi®	Rekomendacja nr 65 Prezesa AOTMiT	2017 [74]
Sobycombi®	Rekomendacja nr 28 Prezesa AOTMiT	2015 [77]
	Stanowisko nr 40 Rady Przejrzystości AOTMiT	2015 [89]

¹⁵ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Alortia®	Rekomendacja nr 232 Prezesa AOTMiT	2014 [75]
Tertens-AM®	Rekomendacja nr 205 Prezesa AOTMiT	2014 [76]
Egiramlon®	Rekomendacja nr 27 Prezesa AOTMiT	2013 [73]

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania czterech złożonych produktów leczniczych. Pierwsza rekomendacja wydana w 2013 r. dotyczyła finansowania produktu leczniczego Egiramlon® (ramipryl+amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego. Pozytywną rekomendację w 2014 r. uzyskały również leki Alortia® (losartan+amlodypina) oraz Tertens-AM® (indapamid+amlodypina), a w 2017 r. lek Candezek Combi® (kandesartan+amlodypina). Pierwsze 3 leki są obecnie finansowane w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane chorym na poziomie odpłatności równym 30%. Lek zawierający połączenie kandesartanu z amlodypiną rekomendację Prezesa AOTMiT otrzymał z końcem października 2017 roku i nie został do tej pory umieszczony na wykazie leków refundowanych [41].

W przypadku leku Somycombi® (bisoprolol+amlodypina), w 2015 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię w sprawie jego finansowania, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań w taki sposób, aby nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców. Jednakże ostateczna rekomendacja Prezesa była negatywna. Wynikała ona z braku odpowiednich dowodów w sprawie skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii, w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Ponadto, analiza ekonomiczna wykazała wzrost wydatków ponoszonych przez chorego.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Candezek Combi® (kandesartan + amlodypina)	Rekomendacja Prezesa 2017	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (nadciśnienie tętnicze u dorosłych chorych, którzy stosują kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach)	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Candezek Combi® w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0: Antagoniści angiotensyny II produkty jednoskładnikowe i złożone, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą porównujące efektywność kliniczną leków złożonych z lekami stosowanymi w oddzielnych preparatach w ramach terapii skojarzonej. Analizę uzupełniono o nowe badania, które zostały opublikowane po zakończeniu przeszukiwania medycznych baz danych w ramach ww. przeglądów, i przeprowadzono własne metaanalizy.</p> <p>Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie leku złożonego względem leczenia skojarzonego statystycznie istotnie poprawia stosowanie się do zaleceń lekarza, ale nie wpływa na skuteczność samej terapii poprzez normalizację czy też redukcję ciśnienia. Jednakże należy mieć na uwadze, że nie ma badań klinicznych porównujących skuteczność ocenianego produktu złożonego z wybranym komparatorem.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie preparatu złożonego kandesartan+amlodypina w porównaniu z kandesartanem i amlodypiną w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach jest tańsze z perspektywy płatnika publicznego, ale droższe z perspektywy wspólnej. Można więc wskazać, że oszczędności po stronie płatnika publicznego uzyskane są kosztem wzrostu wydatków chorego.</p>
Sobycombi® (bisoprolol + amlodypina)	Rekomendacja Prezesa 2015	Negatywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (nadciśnienie tętnicze u chorych, którzy stosują bisoprolol i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach)	Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie.

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Nie ma wątpliwości co do skuteczności leczenia w obu wskazaniach amlodypiny i bisoprololu, ale w przypadku przyjmowania beta-adrenolityków oraz blokerów kanałów wapniowych ważna jest chronoterapia. W związku z odmiennym mechanizmem działania, podawanie tych leków o różnych porach dnia może zapewnić lepszą kontrolę ciśnienia tętniczego przez cały dzień. Nie udowodniono (być może ze względu na brak badań) podobnej skuteczności wnioskowanej technologii w porównaniu do terapii skojarzonej podawanej w różnych porach dnia. Przedstawione dowody naukowe stanowią ograniczone źródło wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie terapii złożonej zawartej w jednym produkcie. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w zależności od zastępowanych produktów leczniczych, będzie wiązać się z oszczędnościami po stronie płatnika publicznego, jednakże kosztem wzrostu wydatków chorego.</p> <p><u>Agencja uznała wybór komparatora (leczenie skojarzone: bisoprolol+amlodypina) za zasadny.</u></p>
	Stanowisko Rady Przejrzystości 2015	Pozytywna		<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Sobycombi® (bisoprololi fumaras + amlodipinum), i wydawanie go chorym za odpłatnością 30%, pod warunkiem określenia cen dla wszystkich typów opakowań produktu leczniczego Sobycombi® w taki sposób, aby w żadnym przypadku nie powodowały one wzrostu wydatków świadczeniobiorców, w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu.</p> <p>Uzasadnienie: Skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego Sobycombi® w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia, w porównaniu ze stosowaniem skojarzonej terapii osobnymi preparatami amlodypiny i bisoprololu, potwierdzają słabej jakości dowody naukowe. Amlodypina i bisoprolol są jednak lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a łączenie preparatów jest rekomendowane w zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>jako działanie poprawiające współpracę pomiędzy lekarzem a chorym. To z kolei ma istotny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe.</p> <p>Z perspektywy płatnika publicznego przeprowadzone analizy ekonomiczne wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia, w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, w przypadku refundacji produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej 41.0. Ponieważ zmniejszenie kosztów terapii z perspektywy świadczeniobiorcy (lub, co najmniej, brak wzrostu cen leków w porównaniu ze stosowaniem osobno najtańszych preparatów amlodypiny i bisoprololu) sprzyja poprawie przestrzegania zaleceń lekarskich, cena wszystkich opakowań preparatu złożonego nie powinna być wyższa od sumy cen minimalnych jego poszczególnych składników.</p>
<p>Alortia® (losartan + amlodypina)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa 2014</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (nadciśnienie tętnicze u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym)</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Alortia®, jako lek dostępny w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej (45.0, antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz wydawanie go chorym z odpłatnością 30%.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność leczenia hipotensyjnego za pomocą złożonego produktu leczniczego (losartan + amlodypiną) w odniesieniu do redukcji podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego. Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych zalecają stosowanie łączonych preparatów jako działanie wspomagające przestrzeganie zaleceń lekarskich przez chorych. Ma to istotny wpływ na skuteczność prowadzonego leczenia. Przeprowadzone analizy ekonomiczna i finansowa wskazują na zmniejszenie kosztów leczenia w porównaniu ze stosowaniem obu preparatów osobno, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej. Prezes Agencji, w ślad za Radą Przejrzystości, uważa za zasadne, stałe utrzymanie ceny preparatu złożonego poniżej sumy cen minimalnych poszczególnych składników.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<u>Agencja uznała wybór komparatora (leczenie skojarzone: losartan+amlodypina) za zasadny.</u>
Tertens-AM® (indapamid + amlodypina)	Rekomendacja Prezesa 2014	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (nadciśnienie tętnicze u chorych, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach)	<p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tertens-AM® (indapamidum + amlodipinum), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go chorym z 30% odpłatnością.</p> <p>Amlodypina (lek z grupy CCB) oraz indapamid (diuretyk tiazydopodobny) są lekami powszechnie stosowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Tertens-AM® jest preparatem złożonym, w skład którego wchodzi indapamid i amlodypina. Odnalezione wytyczne zalecają skojarzone stosowanie diuretyka i antagonisty kanałów wapniowych. Wytyczne leczenia nadciśnienia tętniczego wskazują, że u chorych stosujących politerapię, można poprawić skuteczność leczenia oraz stosowanie się do zaleceń lekarskich poprzez zastępowanie lekami złożonymi preparatów stosowanych oddzielnie, dlatego też finansowanie preparatu złożonego zawierającego indapamid oraz amlodypinę wydaje się uzasadnione.</p> <p>Eksperti kliniczni wskazują na pozytywny wpływ upraszczania terapii na stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich, a co za tym idzie, na skuteczność leczenia.</p> <p><u>Agencja uznała wybór komparatora (leczenie skojarzone: indapamid+amlodypina) za zasadny.</u></p>
Egiramlon® (ramipryl + amlodypina)	Rekomendacja Prezesa 2013	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym (nadciśnienie tętnicze u chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach)	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon® (ramipryl+amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%.</p> <p>Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników.</p> <p>Uzasadnienie: Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Jednocześnie mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków.</p> <p>Międzynarodowe wytyczne są spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego chorego. Skojarzenie CCB i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.</p>

3.7.4. Analiza sposobu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

Jak wynika z analizy obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 r.*, we wskazaniu pierwotne nadciśnienie tętnicze finansowane są leki, składające się z pojedynczych substancji czynnych, a także leki złożone (produkty dwulekowe). Szczegółowe informacje na temat finansowania wszystkich dostępnych leków w terapii dorosłych chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w Polsce zaprezentowano w Tabeli 8.

Spośród terapii dwulekowych, dostępnych w postaci leków złożonych, finansowane są następujące połączenia leków:

- ⊗ ARB+CCB: losartan+amlodypina;
- ⊗ ARB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny:
 - ⊗ telmisartan+hydrochlortiazyd;
 - ⊗ kandesarta+hydrochlortiazyd;
 - ⊗ losartan+hydrochlortiazyd;
 - ⊗ walsartan+hydrochlortiazyd;
- ⊗ ACE-I+CCB:
 - ⊗ ramipryl+felodypina;
 - ⊗ ramipryl+amlodypina;
 - ⊗ peryndopryl+amlodypina;
 - ⊗ lizynopryl+amlodypina;
- ⊗ ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny:
 - ⊗ peryndopryl+indapamid;
 - ⊗ cylazapryl+hydrochlortiazyd;
 - ⊗ lizynopryl+hydrochlortiazyd;
 - ⊗ ramipryl+hydrochlortiazyd;
- ⊗ CCB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny: amlodypina+indapamid;
- ⊗ diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + diuretyk oszczędzający potas.

Leki z grupy leków złożonych dostępne są w ramach Wykazu leków refundowanych na poziomie odpłatności zryczałtowanej lub 30% odpłatności dla chorych z pierwotnym

nadciśnieniem tętniczym we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Niemniej jednak należy podkreślić, iż finansowanie poszczególnych leków złożonych obejmuje wyłącznie chorych, którzy uprzednio poddani byli terapii substancjami czynnymi wchodzącymi w skład leku złożonego.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółową analizę sposobu i poziomu finansowania (jeśli terapia jest finansowana) zalecanych leków w terapii nadciśnienia tętniczego.

Tabela 8.
Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Leki hipotensyjne – monoterapia**	
Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne	
<p style="text-align: center;">Indapamid</p> <p>(np. Diuresin SR®, Indapamide KRKA®, Indapamide SR®, Indapamide SR Genoptim®, Indapamide SR Mercapharm®, Indapamidum 123ratio®, Indapen®, Indapen SR®, Indapres®, Indix SR®, Ipres long 1,5®, Ivipamid®, Opamid®, Rawel SR®, Symapamid SR®, Tertensif SR®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p style="text-align: center;">Chlortalidon</p> <p>(np. Hygroton®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p style="text-align: center;">Klopamid</p> <p>(np. Clopamid VP®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p style="text-align: center;">Hydrochlorotiazyd</p> <p>(np. Hydrochlorothiazidum Polpharma®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
Beta-adrenolityki	
<p style="text-align: center;">Acebutolol</p> <p>(np. Sectral®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p style="text-align: center;">Atenolol</p> <p>(np. Atenolol Sanofi®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p>Karwedylol (np. Atram®, Avedol®, Carvedilol Genoptim®, Carvedilol ratiopharm®, Carvedilolum 123ratio®, Carvetrend®, Coryol®, Hypoten®, Symtrend®, Vivacor®)</p>	<p><u>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu</u> Finansowane wskazanie: Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II-IV. Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Zastoinowa niewydolność serca w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia. Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Bisoprolol (np. Bicardef®, Bisoprolol Actavis®, Bisoprolol VP®, Bisoratio 10®, Bisoratio 5®, Corectin 10®, Corectin 5®, Coronal 10®, Coronal 5®, Sobykor®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Tachyarytmie nadkomorowe – u pacjentów powyżej 6. roku życia. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Nebiwolol (np. Daneb®, Ebivol®, Ivineb®, Nebicard®, Nebilenin®, Nebilet®, Nebinad®, Nebispes®, NebivoLEK®, Nebivor®, Nedal®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Metoprolol (np. Metocard®, Selmet®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia, ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Propranolol (np. Propranolol Accord®, Propranolol WZF®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Napady anoksemiczne u dzieci do 18. roku życia – profilaktyka, niewydolność serca u dzieci do 18. roku życia, naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18. roku życia, naczyniaki płaskie, naczyniaki jamiste. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Sotalol (np. Biosotal®, SotoHEXAL®)</p>	<p><u>Brak finansowania w analizowanym wskazaniu</u> Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: 30%</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
CCB	
<p>Amlodypina (np. Adipine®, Agen 10®, Agen 5®, Aldan®, Almiden®, Ineta®, Amlaxopin®, Amlodipine Aurobindo®, Amlodipine Bluefish®, Amlodipinum 123ratio®, Amlomyl®, Amlonor®, Amlopin 10 mg®, Amlopin 5 mg®, Amlozek®, Apo-Amlo 10®, Apo-Amlo 5®, Cardilopin®, Damloc®, Finamlox®, Normodipine®, Tenox®, Vilpin®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe. Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Felodypina (np. Plendil®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Isradypina (np. Lomir SRO®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Lacydypina (np. Lacipil®, Lapixen®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Nimodypina (np. Nimotop S®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Nitrendypina (np. Nitrendynpina Egis®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Lerkanidypina (np. Karnidin®, Pinecard®, Primacor®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Diltiazem (np. Dilzem® retard, Oxycardil®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Werapamil (np. Staveran®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
ACE-I	
<p>Benazepryl (np. Lotensin®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18. roku życia. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p>Peryndopryl (np. Erbugen®, Perindanor®, Prenessa®, Prestarium 10 mg®, Prestarium 5mg®, Vidotin®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Cylazapryl (np. Cazaprol®, Cilan®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Chinapryl (np. Accupro®, Acurenal®, Pulsaren 20®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne, przewlekła choroba nerek oraz nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci od 6. do 18. roku życia. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Ramipryl (np. Ampril®, Apo-Rami®, Axtil®, Ivipril®, Piramil®, Polpril®, Ramicor®, Ramipril Billev®, Ramistad®, Ramve®, Tritace®, Vivace®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL oraz przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18. roku życia. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Enalapryl (np. Enarenal®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym nadciśnienie tętnicze). Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne, przewlekła choroba nerek oraz niewydolność serca inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18. roku życia. Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Kaptopryl (np. Captopril Jelfa®, Captopril Polfarmex®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p>Lizynopryl (np. LisiHEXAL®, Lisinoratio®, Lisiprol®, Ranopril®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Imidapryl (np. Tanatril®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze). Poziom odpłatności: Ryczałt</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
ARB	
<p>Telmisartan (np. Actelsar®, Micardis®, Polsart®, Pritor®, Telmabax®, Telmisartan Apotex®, Telmisartan EGIS®, Telmisartan Mylan®, Telmisartan Sandoz®, Telmisartanum 123ratio®, Telmix®, Telmizek®, Tezeo®, Tolura®, Znacodar®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL, leczenie renoprotekcyjne oraz przewlekła choroba nerek – u dzieci do 18. roku życia.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Kandesartan (np. Atacand®, Candepres®, Candesartan Genoptim®, Carzap®, Kandesar®, Kangen®, Karbis®, Ranacand®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne oraz przewlekła choroba nerek – u dzieci do 18. roku życia. Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6. roku życia.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Losartan (np. Apo-Lozart®, Cozaar®, Lakea®, Loreblok®, Lorista®, Losacor®, Losagen®, Losartan Bluefish®, Losartan Genoptim®, Losartan KRKA®, Losartanum 123ratio®, Losartic®, Lozap 50®, Presartan®, Rasoltan®, Xartan®, Zeprez®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL, przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL oraz nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Walsartan (np. Apo-Valsart®, Avasart®, Awalone®, Axudan®, Bespres®, Diovan®, Ivisart®, Nortivan®, Nortivan Neo®, Tensart®, Valorion®, Valsacor®, Valsargen®, Valsartan 123ratio®, Valsartan Aurobindo®, Valsartan Genoptim®, Valsotens, Valtap®, Valzek®, Vanatex®, Walsartan KRKA®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Leczenie renoprotekcyjne, przewlekła choroba nerek – u ChPL – u dzieci do 18. roku życia. Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 6. roku życia.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Eprosartan (np. Teveten®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Irbesartan (np. Ifirmasta®, Irprestan®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym pierwotne nadciśnienie tętnicze).</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Diuretyki oszczędzające potas	
<p style="text-align: center;">Spirololakton (np. Finospir®, Spironol®, Verospiron®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym leczenie dodatkowo nadciśnienia tętniczego, gdy dotychczasowe leczenie innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi jest niewystarczające).</p> <p>Finansowane wskazanie pozarejestrycyjne: Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia, pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory.</p> <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
Leki złożone – preparaty dwulekowe	
ARB+CCB	
<p>Telmisartan+amlodypina (np. Teldipin®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>
<p style="text-align: center;">Losartan+amlodypina (np. Alortia®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze: w leczeniu zastępczym chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania losartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w tym leku złożonym. <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
ARB+diuretyk tiazydowy/tiazypodobny	
<p style="text-align: center;">Telmisartan+hydrochlortiazyd (np. Actelsar HCT®, Gisartan®, MicardisPlus®, Polsart Plus®, PritorPlus®, Telhyd®, Telmidon®, Telmisartan/hydrochlorthiazide EGIS®, Telmizek HCT®, Tezeo HCT®, Tolucombi®, Znacodar Combi®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze: lek złożony 80/12,5 mg jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu. Lek złożony 80/25 mg jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób lekiem złożonym zawierającym telmisartan/hydrochlortiazyd w dawce 80 mg/12,5 mg lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlortiazidu podawanych osobno (na podstawie wskazania dla leku <i>MicardisPlus®</i>). <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p style="text-align: center;">Kandesartan+hydrochlortiazyd (np. Candepres HCT®, Candesartan + HCT Genoptim®, Carzap HCT®, Karbicombi®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii kandesartanem lub hydrochlortiazylem. <p>Poziom odpłatności: 30%</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p>Losartan+hydrochlortiazyd (np. Hyzaar®, Hyzaar Forte®, Loreblok HCT®, Lorista H®, Lorista HD®, Lorista HL®, Losacor HCT®, Losartan + HCT Genoptim®, Losartan HCT Bluefish®, Losartan Hydrochlorothiazyd KRKA®, Lozap HCT®, Presartan H®, Xartan HCT®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas leczenia tylko losartanem lub tylko hydrochlortiazylem. <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
<p>Walsartan+hydrochlortiazyd (np. ApoValsart HCT®, Awalten®, Axudan HCT®, Co-Bespres®, Co-Diovan®, Co-Nortivan®, Co-valsacor®, Tensart HCT®, Valsartan + HCT Genoptim®, Valsartan + hydrochlorothiazide Aurobindo®, Valsartan + hydrochlorothiazide Krka®, Valsartan HCT Mylan®, Valsotens HCT®, Valtap HCT®, Vanatex HCT®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco wyrównane podczas leczenia walsartanem lub hydrochlortiazylem, stosowanymi w monoterapii. <p>Poziom odpłatności: 30%</p>
ACE-I+CGB	
<p>Ramipryl+felodypina (np. Delmuno 2,5®, Delmuno 5®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy z nadciśnieniem tętniczym samoistnym otrzymujący takie same dawki ramiprylu i felodypiny jak zawarte w tym leku złożonym. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt.</p>
<p>Ramipryl+amlodypin (np. Egiramlon®, Ramizek Combi®, Rimal®, Sumilar®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach. <p>Poziom odpłatności: 30%.</p>
<p>Peryndopryl+amlodypina (np. Amlessa®, Co-Prestarium®, Prestozek Combi®, Vilpin Combi®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadciśnienie tętnicze samoistne i (lub) stabilna choroba wieńcowa, jako leczenie zastępcze u chorych, u których objawy są kontrolowane podczas jednoczesnego podawania peryndoprylu i amlodypiny, w takich samych dawkach. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
<p>Lizynopryl+amlodypina (np. Dironorm®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie krwi jest skutecznie kontrolowane przy jednoczesnym podawaniu lizynoprylu i amlodypiny w tych samych dawkach, jak w tym leku złożonym. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt.</p>
ACE-I+diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny	
<p>Peryndopryl+indapamid (np. Co-Indipam®, Co-Prenessa®, Indix Combi®, Noliprel Bi-Forte®, Noliprel Forte®, Tertensif Bi-Kombi®, Tertensif Kombi®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu peryndoprylu w monoterapii. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Cylazapryl+hydrochlortiazyd (np. Cazacombi®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pierwotne nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane cylazaprylem stosowanym w monoterapii. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Lizynopryl+hydrochlorotiazyd (np. Lisiprol HCT®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nadciśnienie tętnicze łagodne do umiarkowanego: chorzy, u których leczenie poszczególnymi substancjami czynnymi w takich samych dawkach, w oddzielnych lekach pozwoliło na uzyskanie kontroli ciśnienia tętniczego. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
<p>Ramipryl+hydrochlortiazyd (np. Ampril HD®, Ampril HL®, Ramicor Comb®, Ramizek HCT®, Tritace Comb®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ nadciśnienie tętnicze: chorzy, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii ramiprylem lub hydrochlortiazylem. <p>Poziom odpłatności: Ryczałt</p>
CCB+diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny	
<p>Amlodypina+indapamid (np. Tertens-AM®)</p>	<p>Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ pierwotne nadciśnienie tętnicze: leczenie substytucyjne, u chorych, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach. <p>Poziom odpłatności: 30%</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych*)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Diuretyk oszczędzający potas + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny	
Amilorid+hydrochlortiazyd (Tialorid®, Tialorid mite®)	Finansowane wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (w tym leczenie nadciśnienia tętniczego lekkiego do umiarkowanego). Finansowane wskazanie pozarejestracyjne: Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia, moczówka nerkopochodna. Poziom odpłatności: 30%
CCB+beta-adrenolityk	
Amlodypina+bisoprolol (np. Concoram®, Sobycombi®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
Diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny + beta-adrenolityk	
Nebivolol+hydrochlortiazyd (np. Nebilet HCT®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
ACE-I+beta-adrenolityk	
Peryndopryl+bisoprolol (np. Prestilol®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
ARB+beta-adrenolityk	
ARB+beta-adrenolityk	Brak leków zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu.
ARB + diuretyk oszczędzający potas	
ARB + diuretyk oszczędzający potas	Brak leków zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu.
ACE-I + diuretyk oszczędzający potas	
ACE-I + diuretyk oszczędzający potas	Brak leków zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu.
Diuretyk oszczędzający potas + beta-adrenolityk	
Diuretyk oszczędzający potas + beta-adrenolityk	Brak leków zarejestrowanych w Polsce we wskazaniu.
Leki złożone – trójlekowe	
ACE-I+CCB+diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny Peryndopryl+amlodypina+indapamid (np. Triplixam®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.
ARB+CCB+diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny Walsartan+amlodypina+hydrochlortiazyd (np. Exforge HCT®)	Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce.

*w przypadku leków zawierających substancje czynne finansowane w Polsce, przedstawiono przykłady jedynie refundowanych produktów leczniczych

**z uwagi na mnogość leków z poszczególnych grup, w tabeli wymieniono wszystkie substancje refundowane w Polsce oraz niektóre przykłady najczęściej wymienianych w zaleceniach, niefinansowanych substancji

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 r.* oraz strony internetowej <http://pharmindex.pl/index.php> [7, 42]

4. Interwencja – telmisartan+amlodypina (lek złożony)

Produkt leczniczy Teldipin® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 20 lipca 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma KRKA, d.d., Novo mesto [16, 57].

Lek Teldipin® jest produktem złożonym, dostępnym w postaci tabletek w 4 dostępnych dawkach: 40 lub 80 mg telmisartanu i 5 lub 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 9.
Charakterystyka produktu leczniczego Teldipin®

Kod ATC¹⁶	C09DB04 – leki działające na układ renina-angiotensyna, preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia.
Działanie leku	<p><u>Telmisartan</u></p> <p>Telmisartan jest wybiórczym antagonistą receptora dla angiotensyny II (typu AT₁), czynnym po podaniu doustnym. Dzięki bardzo dużemu powinowactwu, wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan wybiórczo wiąże się z receptorem AT₁. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznan jest skutek ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), odpowiedzialnego także za rozpad bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U ludzi dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane angiotensyną II. Działanie hamujące utrzymuje się w ciągu 24 godzin i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.</p> <p><u>Amlodypina</u></p> <p>Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania hipotensyjnego amlodypiny polega na bezpośrednim rozluźnieniu mięśni gładkich naczyń.</p> <p>U chorych z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi, zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej.</p>

¹⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono, aby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działanie metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Teldipin® jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego Teldipin® to jedna tabletka na dobę. Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia produktem złożonym Teldipin®, ciśnienie tętnicze musi być odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania ustalonych dawek poszczególnych substancji czynnych. Dawkę produktu leczniczego Teldipin należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych, przyjmowanych w momencie rozpoczęcia podawania produktu złożonego. Maksymalna dawka dobową amlodypiny to 10 mg, a telmisartanu 80 mg.</p> <p>Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Zaleca się popijanie tabletek wodą.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Lek wydawany z przepisu lekarza na receptę (Rp).</p> <p>Lek Teldipin® ma być dostępny w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.</p> <p>Odnalezione wytyczne kliniczne (szczegółowy opis w rozdziale 3.7.1) nie ograniczają czasu stosowania leku.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Lek ordynowany przez lekarzy wielu specjalizacji.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy poinformować lekarza o:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ planowanej/obecnej ciąży, gdyż wówczas nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II; ⊗ zaburzeniach wątroby i nerek, zaburzenia serca, hiperaldosteronizm – stosowanie leku u tych chorych wymaga ostrożności; ⊗ stosowaniu leków tj. ACE-I, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu, suplementów potasu – wymaga konsultacji z lekarzem; ⊗ <u>stosowaniu intensywnego leczenia moczopędnego, stosowania diety z małą ilością soli, wystąpieniu biegunki lub wymiotów, gdyż</u> u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu złożonego; ⊗ <u>współistniejącej cukrzycy</u>, gdyż u chorych z cukrzycą leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi podczas stosowania telmisartanu może wystąpić hipoglikemia. <p>Chorych należy poinformować, że podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania leków hipoglikemizujących, takich jak Teldipin® mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność. Jeśli u chorych przyjmujących amlodypinę wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.</p> <p>Produkt leczniczy Teldipin® zawiera laktozę oraz sorbitol. U chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy lub fruktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozygalaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.</p> <p>Chorego należy poinformować również o możliwych interakcjach z lekami i pożywieniem, z którymi wchodzi składniki produktu Teldipin®.</p>

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p>Podczas stosowania skojarzenia telmisartanu z amlodypina u chorych z zaburzeniami czynności nerek zaleca się monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi.</p> <p>Ponieważ podczas stosowania telmisartanu może wystąpić hipoglikemia u chorych z cukrzycą leczonych insuliną lub lekami przeciwcukrzycowymi, należy monitorować stężenie glukozy we krwi; może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>W przypadku przedawkowania leku, należy monitorować parametry życiowe chorego oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.</p> <p>Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (komponenta telmisartanu) to reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko, $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz ostra niewydolność nerek.</p> <p>Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem (komponenta amlodypiny) należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie skóry, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.</p> <p>Podobnie jak zaobserwowano w odniesieniu do ACE-I, telmisartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reniny w populacji chorych rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u chorych w podeszłym wieku.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Brak finansowania w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Teldipin®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2017 roku* [16, 42]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania telmisartanu+amlodypiny (lek złożony)

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji (lek złożony: telmisartan+amlodypina) wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje.

Terapia	Organizacja ¹⁷	Rok wydania
Twynsta® (TELM + AMLO)	HAS	2015 [82]
	CADTH	2011 [79]
	PBAC	2011 [88]

W trakcie wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty, opisujące pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania preparatu złożonego Twynsta® (zawierającego substancje czynne telmisartan i amlodypinę) we wskazaniu obejmującym leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym. W 2011 roku CADTH wydał pozytywną rekomendację w sprawie umieszczenia na liście leków refundowanych produktu leczniczego Twynsta® uzasadniając swoją decyzję mniejszymi kosztami stosowania tych substancji w postaci leku złożonego niż w terapii skojarzonej. Pozytywną opinię wydał również PBAC w 2011 r., w której jako korzyść ocenianej terapii wymieniono dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi przy zastosowaniu terapii lekiem złożonym (amlodypiną i telmisartanem) niż w monoterapii tymi lekami. Po rozpatrzeniu wniosku o odnowienie rejestracji leku, w 2015 roku HAS podtrzymał pozytywną opinię wydaną w 2010 roku dotyczącą umieszczenia go na liście leków refundowanych.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji przedstawiono w poniższej tabeli.

¹⁷ HAS, (fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych); CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych); PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych)

Tabela 10.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
HAS 2015	Pozytywna	Leczenie chorych, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane przez amlodypinę 5 lub 10 mg lub jako terapia zastępcza u dorosłych chorych przyjmujących telmisartan i amlodypinę	Komisja wydaje pozytywną opinię w sprawie pozostawienia leku na liście leków refundowanych. Poziom odpłatności: 65% Stanowisko Komisji od ostatniej oceny przeprowadzonej w dniu 15 grudnia 2010 r. nie zostało zmienione. Decyzja została podjęta z uwzględnieniem zaktualizowanego przeglądu wyników dostępnych badań klinicznych oceniających lek pod względem jego skuteczności i profilu bezpieczeństwa.
CADTH 2011	Pozytywna	Pierwotne nadciśnienie tętnicze, u chorych u których wskazane jest leczenie terapią 2-lekową	Komisja rekomenduje umieszczenie preparatu złożonego zawierającego telmisartan i amlodypinę (produkt leczniczy Twynsta®) na liście leków refundowanych. Uzasadnienie: Preparat złożony zawierający telmisartan+amlodypinę, w obu najniższych i najwyższych zalecanych dawkach, okazał się być biorównoważny dla tych samych dawek poszczególnych składników podanych oddzielnie. Koszt leku jest niższy niż koszt telmisartanu i amlodypiny stosowanych oddzielnie w terapii skojarzonej. Wytyczne terapeutyczne zalecają terapię 2-lekową w leczeniu nadciśnienia tętniczego, jeśli docelowe poziomy ciśnienia krwi nie są osiągnięte w monoterapii standardowej dawki. Terapia 2-lekowa może potencjalnie zmniejszyć ryzyko interakcji leków i zminimalizować występowanie zdarzeń niepożądanych przez umożliwienie stosowania dwóch leków w niższej dawce niż przy monoterapii.
PBAC 2011	Pozytywna	Nadciśnienie tętnicze u chorych, u których wykazano niepowodzenie terapii telmisartanem lub amlodypiną, podanych w monoterapii	PBAC zalecił umieszczenie na liście leków refundowanych leku złożonego zawierającego telmisartan oraz amlodypinę. Uzasadnienie: PBAC uznał, że dane przedstawione we wniosku w sposób wystarczający wykazują, że terapia lekiem złożonym zawierającym telmisartan i amlodypinę powoduje dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z amlodypiną i telmisartanem stosowanymi w monoterapii, a dla większości porównań różnice są statystycznie i klinicznie istotne.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania terapii składającej się z telmisartanu i amlodypiny w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [48] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [53] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wybór komparatora przeprowadzono mając na uwadze wnioskowane wskazanie dla leku Teldipin® obejmujące chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Jak wynika z powyższego, populację docelową stanowią chorzy kwalifikujący się do terapii dwulekowej. W związku z czym leki stosowane w monoterapii nie powinny być uwzględniane jako komparator. Spośród grup leków wymienianych w wytycznych klinicznych, w postaci terapii dwulekowej (leki złożone lub terapia skojarzona), stosowane mogą być różnorodne połączenia leków, tj. ACE-I, ARB, CCB, diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, beta-blokery. Ponieważ wskazanie obejmuje populację chorych stosujących telmisartan oraz amlodypinę, uznano, iż jako potencjalne komparatory w szczególności należy uwzględnić leczenie

składające się z leków z grupy ARB oraz CCB. Należy mieć również na uwadze, iż według wytycznych klinicznych leczenie chorych z nadciśnieniem tętniczym powinno stanowić terapię zindywidualizowaną oraz ściśle dostosowywaną do chorego m.in. ze względu na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby współistniejące [84, 86, 87]. Dlatego też prawdopodobnie u chorego stosującego inne leki jako terapię skojarzoną lub złożoną nie zostanie zmieniona terapia na terapię z zastosowaniem telmisartanu i amlodypiny.

Za podstawowy komparator uznano telmisartan i amlodypinę podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach w formie terapii skojarzonej co lek złożony, ponieważ (jak wynika z zarejestrowanego wskazania dla leku Teldipin®) są to jedyne opcje terapeutyczne bezpośrednio zastępowane przez ocenianą technologię.

Jako potencjalny komparator rozważano również terapie składające się z innych leków z grup ARB oraz CCB, z uwagi na zbliżone mechanizmy działania poszczególnych leków z tych grup. Spośród możliwych połączeń, obecnie w Polsce finansowana jest terapia złożona losartan+amlodypina. Refundowane są również leki z grupy ARB, tj. losartan, kandesartan, walsartan, eprosartan oraz irbesartan, a z grupy CCB tj. felodypina, lacydypina, nitrendypina, diltiazem oraz werapamil.

Na podstawie dostępnych danych literaturowych stwierdzono, iż pomimo zbliżonego mechanizmu działania, ww. leków nie należy uwzględniać jako komparatory, ponieważ zidentyfikowano znaczące różnice porównując telmisartan z pozostałymi lekami z grupy ARB:

- ⊕ losartan – pomimo zbliżonego mechanizmu działania, różni się pod względem skuteczności oraz potencjalnego wpływu na procesy metaboliczne. W badaniach klinicznych wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność TELM w ocenie skuteczności w redukcji ciśnienia tętniczego krwi [51, 70];
- ⊕ kandesartan – w porównaniu do telmisartanu, kadesartan (podobnie jak losartan, walsartan, czy eprosartan) charakteryzuje się bardzo niską pozorną objętością dystrybucji – około 0,1 l (telmisartan – 500 l), przez co ma o wiele niższą penetrację tkankową i słabiej antagonizuje tkankowe układy renina-angiotensyna [6];

- ⊕ walsartan – jego wskaźnik T/P (ang. *through-to-peak*)¹⁸ wynosi około 65%, co oznacza, że jego działanie hipotensyjne jest krótsze niż telmisartanu, dla którego wskaźnik ten wynosi około 80% [34];
- ⊕ eprosartan – w przeciwieństwie do telmisartanu, którego okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi >20 godzin, eprosartan charakteryzuje się końcowym okresem półtrwania po podaniu doustnym wynoszącym przeciętnie od 5 do 9 godzin, przez co znacznie szybciej można obserwować ustanie działania leku [16, 17];
- ⊕ irbesartan – podobnie jak losartan wykazuje powinowactwo do cytochromu P450, co może się wiązać z wystąpieniem interakcji z innymi lekami oraz wpływać na skuteczność hipotensyjną leku. Właściwości takich nie stwierdzono w przypadku telmisartanu – lek ten nie jest metabolizowany z udziałem izoenzymów cytochromu P450 [47].

Ponadto, poza telmisartanem, żaden inny lek z tej grupy w dawkach terapeutycznych nie posiada zdolności do aktywacji PPAR¹⁹-gamma (izoforma uważana za regulator metabolizmu lipidów), czego efektem jest zwiększenie insulino-wrażliwości, nasilenie obwodowego zużycia glukozy, zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w mięśniach i w wątrobie, poprawa profilu lipidowego, podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji HDL, zwiększenie produkcji adiponektyny oraz hamowanie uwalniania mediatorów zapalnych [32, 59].

Natomiast porównując amlodypinę z pozostałymi lekami z grupy CCB zaobserwowano, iż różnią się one przede wszystkim pod względem metabolizmu (okres półtrwania). Felodypina stanowi lek o przedłużonym uwalnianiu, której okres półtrwania wynosi około 25 godzin. Okres półtrwania dla lacydypiny oraz nitrendypiny wynosi odpowiednio 13-19 godzin oraz 8-12 godzin. Amlodypina charakteryzuje się znacznie dłuższym okresem półtrwania: 35-50 godzin. Co więcej diltiazem oraz werapamil stanowią odmienną podgrupę CCB (niedihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych), które w porównaniu z amlodypiną w większym stopniu

¹⁸ wskaźnik określający stosunek obniżenia ciśnienia tętniczego krwi bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku względem maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi, będący miarą 24-godzinnej skuteczności działania leku; dla 80 mg TELM wynosi 92% SBP i 100% DBP, średnio około 80% [4, 34]

¹⁹ang. *peroxisome proliferator-activated receptors* – receptorów aktywowanych proliferatorami peroksyosomów

wpływają na serca poprzez działanie upośledzające jego kurczliwość, mogąc prowadzić do bradykardii czy niewydolności serca [9, 11, 12, 13, 14, 15].

Biorąc pod uwagę powyższe, stwierdzono za niezasadne przyjęcie terapii składającej się z innych leków z grupy ARB i CCB niż telmisartan i amlodypina jako komparator dla terapii TELM+AMLO.

Warto również zauważyć, iż w dotychczas przeprowadzonych procesach refundacyjnych dla innych leków skojarzonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego uznano za zasadne przyjęcie jako komparatora leczenia skojarzonego lekami wchodzącymi w skład leku złożonego [74, 75, 76, 77].

Na podstawie wszystkich powyższych informacji stwierdzono, że komparatorem dla leku Teldipin® (telmisartan+amlodypina) w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną jest:

- ⊗ **telmisartan oraz amlodypina stosowane w postaci terapii skojarzonej (podawane w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach).**

5.1. **Telmisartan+amlodypina (leczenie skojarzone)**

Komparator dla leku złożonego Teldipin® stanowi leczenie skojarzone amlodypiną oraz telmisartanem. Substancje te stanowią standard leczenia w świetle wytycznych praktyki klinicznej. Są to preparaty stosowane w Polsce oraz refundowane ze środków publicznych.

Terapia skojarzona oraz złożona polegają na stosowaniu leków w połączeniach uwzględniających wypadkowy efekt synergistyczny i addytywny mechanizmów działania poszczególnych substancji czynnych. Podczas gdy terapia złożona opiera się stosowaniu preparatów złożonych, czyli zawierających stałe, określone dawki dwóch lub więcej leków w jednej tabletkie, tak w ramach terapii skojarzonej dane substancje lecznicze zażywa się jako osobne produkty lecznicze [27]. Z tego powodu, w poniższym podrozdziale charakterystykę amlodypiny oraz telmisartanu przedstawiono osobno.

Charakterystykę telmisartanu i amlodypiny przedstawiono odpowiednio na przykładzie produktu leczniczego Micardis® [10] oraz Normodipine® [12].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę produktów leczniczych wchodzących w skład komparatora dla leku Teldipin®.

Tabela 11.
Charakterystyka produktów leczniczych Micardis® oraz Normodipine®

Komparator	Telmisartan	Amlodypina
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II Kod ATC: C 09 CA 07	Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym, pochodne dihydropirydyny Kod ATC: C 08 CA 01
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data rejestracji: 16 grudnia 1998 roku (Unia Europejska) Podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH	Data rejestracji: 30 lipca 2003 roku (Rzeczpospolita Polska; Typ procedury: Rejestracja Narodowa) Podmiot odpowiedzialny: Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
Działanie leku	<p>Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT₁). Dzięki wysokiemu powinowactwu lek wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. To połączenie jest długotrwałe. Nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Nie hamuje również aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy.</p> <p>Podobnie jak zaobserwowano w odniesieniu do ACE-I, telmisartan i inni antagoniści receptora angiotensyny II wyraźnie mniej skutecznie obniżają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reniny</p>	<p>Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.</p> <p>Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.</p>

Komparator	Telmisartan	Amlodypina
	w populacji chorych rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.	
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Micardis® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych; ⊗ zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym, tzn. zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z: jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) oraz z cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych. 	<p>Produkt leczniczy Normodipine® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nadciśnienie tętnicze; ⊗ przewlekła, stabilna dławica piersiowa; ⊗ naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal).
Dawkowanie* i sposób przyjmowania	<p>W leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg/dobę. U niektórych chorych poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka TELM może być zwiększona do 80 mg/dobę.</p> <p>Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągane po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.</p>	<p>Dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od efektu klinicznego.</p> <p>U chorych z nadciśnieniem tętniczym, produkt leczniczy Normodipine® stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory betaadrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki amlodypiny.</p> <p>Tabletki podaje się doustnie.</p>

Komparator	Telmisartan	Amlodypina
Działania niepożądane	<p>Nie odnotowano działań niepożądanych występujących bardzo często lub często.</p> <p>W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po TELM była podobna jak po placebo (41,4% v. 43,9%) u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą chorego.</p> <p>Działania niepożądane na które zwraca się szczególną uwagę: posocznica, niedociśnienie, nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia czynności wątroby, śródmiąższowa choroba płuc.</p>	<p>Z uwagi na mnogość raportowanych działań niepożądanych, poniżej zestawiono jedynie te występujące bardzo często ($\geq 1/10$) lub często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).</p> <p>Senność (ICD-10 R40.0), zawroty głowy (ICD-10 R42), bóle głowy (ICD-10 R51) – zwłaszcza w początkowym okresie leczenia, kołatanie serca (ICD-10 R00.2), nagle zaczerwienienie twarzy (ICD-10 R23.2), ból brzucha (ICD-10 R10.4), nudności (ICD-10 R11), obrzęk kostek (ICD-10 R22.4), obrzęki (ICD-10 R60), zmęczenie (ICD-10 R53).</p>

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Micardis® [10], ChPL Normodipine® [12]

6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla telmisartanu+amlodypiny (lek złożony, dwuskładnikowy) w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (na podstawie efektywności obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, weryfikacji osiągnięcia prawidłowego ciśnienia krwi);
- ⊗ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali SCORE);

- ⊕ ocena jakości życia (na podstawie kwestionariusza SF-36);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na odpowiedź na leczenie) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [48] oraz zasadami przedstawionymi w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [26].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, u których stosowane jest leczenie zastępcze telmisartanem i amlodypiną w takich samych dawkach jak w leku Teldipin®.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy z nadciśnieniem tętniczym wtórnym.
Interwencja	Telmisartan i amlodypina – złożony produkt leczniczy podawany doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie zgodnie z ChPL Teldipin® (maksymalna dobową dawką: 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny).	Inna niż wymieniona.
Komparatory	Terapia skojarzona telmisartanem i amlodypiną podawanymi doustnie w postaci tabletek. Dawkowanie zgodnie z ChPL dla poszczególnych produktów leczniczych (maksymalna dobową dawką: 80 mg telmisartanu i 10 mg amlodypiny).	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ ocena odpowiedzi na leczenie (m.in. na podstawie oceny zmian ciśnienia tętniczego); ⊗ ocena ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie skali SCORE); ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	Przeglądy, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych interwencji).	
	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, w językach innych niż polski lub angielski.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo leku złożonego zawierającego telmisartan+amlodypinę z terapią skojarzoną tymi lekami w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że istnieją badania bezpośrednio porównujące terapię lekiem złożonym względem monoterapii TELM lub AMLO. Odnaleziono dwa randomizowane, podwójnie zaślepione badania przeprowadzone w populacji chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w których interwencję badaną stanowiła terapia złożona telmisartanem (w dawce 40 lub 80 mg) z amlodypiną w dawce 5 mg (badanie *TEAMSTA-5* [40]) lub z amlodypiną w dawce 10 mg (badanie *TEAMSTA-10* [38]). Interwencją porównywaną była monoterapia amlodypiną w dawce 5 lub 10 mg. Okres obserwacji w badaniach wynosił 8 tygodni. Odnaleziono także publikację opisującą 34-tygodniowe przedłużone etapy obu badań (publikacja *Neldam 2012* [39]). Ponadto, zidentyfikowano badanie *TEAMSTA Severe HTN* (publikacja *Neutel 2012* [41]) obejmujące populację chorych na ciężką postać nadciśnienia, w którym terapię złożoną TELM w dawce 80 mg + AMLO w dawce 10 mg porównywano względem monoterapii tymi lekami.

Biorąc pod uwagę komparator przyjęty w niniejszej analizie (leczenie skojarzone TELM+AMLO), uznano, iż w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z technologią opcjonalną, w następnej kolejności należy podjąć próbę wykonania porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (monoterapia TELM lub AMLO).

W związku z czym podczas wstępnego przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono randomizowane badania umożliwiające wykonanie porównania pośredniego – publikacje *Littlejohn 2009* [36] oraz *Littlejohn 2009a* [35]. W obu badaniach chorzy leczeni byli jedną z 16 kombinacji dawek telmisartanu i amlodypiny stosowanymi w ramach terapii skojarzonej. Pierwsze z ww. badań może posłużyć do porównania pośredniego wyników z badaniami *TEAMSTA-5* i *TEAMSTA-10*. Ze względu na charakterystykę populacji uwzględnioną w badaniu *Littlejohn 2009a* (chorzy na umiarkowaną do ciężkiej postaci nadciśnienia

tętniczego), na jego podstawie możliwe będzie wykonanie porównania pośredniego wyników z badaniem *TEAMSTA Severe HTN*, opisującym zbliżoną grupę chorych.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska ds. Agencja Leków), europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁰ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Teldipin® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12*

²⁰ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

maja 2011 r. o refundacji leków [53] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [48].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością), w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego pierwotnego u chorych, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Teldipin® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku złożonego zawierającego telmisartan+amlodypinę w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

Tabela 13.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

9.2. Monitorowanie aktywności choroby – skale i kwestionariusze

Poniżej przedstawiono narzędzia służące do oceny aktywności choroby oraz monitorowania odpowiedzi na leczenie najczęściej stosowane w nadciśnieniu tętniczym.

System SCORE

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego dokonywana zgodnie z zaleceniami ESC opiera się na systemie (skali) SCORE. System ten pozwala ocenić ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat na podstawie informacji o:

- ⊕ wieku;
- ⊕ płci;
- ⊕ wartości ciśnienia skurczowego;
- ⊕ stężenia cholesterolu całkowitego;
- ⊕ palenia tytoniu [68].

Na podstawie powyższych czynników można oszacować ryzyko sercowo-naczyniowe jako:

- ⊕ bardzo duże – 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali SCORE wynoszące $\geq 10\%$;
- ⊕ duże – 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali SCORE wynoszące $\geq 5\%$, ale $< 10\%$;
- ⊕ umiarkowane – 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali SCORE wynoszące $\geq 1\%$, ale $< 5\%$;
- ⊕ małe – 10-letnie ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego obliczone za pomocą skali SCORE wynoszące $< 1\%$ [68].

Kwestionariusz SF-36

Ocena jakości życia często przeprowadzana jest za pomocą kwestionariusza SF-36. Poniższy opis dotyczy polskiej wersji kwestionariusza, która została zwalidowana w grupach chorych kardiologicznych oraz chorych leczonych w Klinice Nerwic w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Pytania w nim zawarte pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- ⊕ funkcjonowanie fizyczne;
- ⊕ ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego;
- ⊕ dolegliwości bólowe;
- ⊕ ogólne poczucie zdrowia;
- ⊕ witalność;
- ⊕ funkcjonowanie społeczne;
- ⊕ ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych;
- ⊕ poczucie zdrowia psychicznego [56].

Powyższe wskaźniki można sumować w dwie skale – fizyczną oraz psychiczną. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 ww. wskaźników. Wskaźnik ogólnej jakości życia jest sumą punktów oceny wszystkich 8 wskaźników i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Niższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Punktacja została przedstawiona poniżej:

- ⊕ wymiar fizyczny jakości życia – wskaźniki: I, II, IV, VIII; maksymalna liczba punktów: 103;
- ⊕ wymiar psychiczny jakości życia – wskaźniki: III, V, VI, VII; maksymalna liczba punktów: 68;
- ⊕ indeks ogólnej jakości życia (obejmuje wszystkie wskaźniki) – maksymalna liczba punktów: 171 [56].

10. Spis tabel

Tabela 1. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych.....	15
Tabela 2. Zasady prawidłowego pomiaru ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim lub przychodni	17
Tabela 3. Zalecenia dotyczące prowadzenia domowych pomiarów ciśnienia tętniczego	18
Tabela 4. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku pomiarów w gabinecie lekarskim i poza nim	19
Tabela 5. Ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym	22
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego pierwotnego	34
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	55
Tabela 8. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce zalecanych opcji terapeutycznych.....	61
Tabela 9. Charakterystyka produktu leczniczego Teldipin®.....	70
Tabela 10. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne organizacje	74
Tabela 11. Charakterystyka produktów leczniczych Micardis® oraz Normodipine®	79
Tabela 12. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	83
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ	89

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura kosztów całkowitych leczenia nadciśnienia tętniczego.....	28
Rysunek 2 Algorytm postępowania w terapii hipotensyjnej.....	31
Rysunek 3. Połączenia leków w terapii skojarzonej (lub złożonej)*	32

12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
2. Antonopoulos S., Kokkoris S., Gerakari S. i in., *Comparison of monotherapy versus combination antihypertensive therapy in elderly patients with essential hypertension*, *Angiology* 2008, 59 (2): 230-235
3. Augustynowicz-Kopeć E., Mała M., Baranowska B. i in., *Interna Szczeklika: Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków, Medycyna Praktyczna, 2012, *Nadciśnienie tętnicze*, 404-419
4. Balsam P., *Osiem powodów, dla których warto stosować telmisartan*, *Medycyna Faktów* 2014, 7 (3): 35-39
5. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parker S., Messerli F., *Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis*, *The American Journal of Medicine* 2007, 120: 713-719
6. Barylski M., Banach M., Ciećwierz J., Kowalski J., *Telmisartan równie skuteczny jak ramipril w populacji chorych z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych – wyniki badania ONTARGET*, *Geriatrics* 2008, 2: 157-168
7. Baza produktów leczniczych Pharmidex, <http://pharmindex.pl/index.php> (data dostępu: 05.02.2018 r.)
8. Biercewicz M., Szrajda J., Haor B., Kedziora-Kornatowska K., *Polipragmazja istotnym zagadnieniem w opiece nad pacjentem w wieku podeszłym*, *Problemy Pielęgniarstwa* 2012, 20 (1): 102-105
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lacipil®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Lacipil_tablpowl_6mg.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Micardis®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000209/WC500027641.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitrendypina Egis®, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4755> (data dostępu: 05.02.2018 r.)

-
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Normodipine®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Normodipine_tab_5_10.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxycardil®
http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxycardil_tabloprzedluwaln_3dawki.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Plendil®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Plendil_5mg_10mg_tabl_przed_uwaln.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Staveran120.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Teldipin®,
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37510> (data dostępu: 05.02.2018 r.)
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Teveten®,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Teveten_600_tabl.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
18. Cielecka-Piontek J., Rajska-Neumann A., Wieczorowska-Tobis K., *Wielolekowość w populacji geriatrycznej*, Nowiny Lekarskie 2006, 75 (1): 13-17
19. Dzerve V., Lejnicks A., *Hypertension in Latvia – Epidemiology and management*, Blood Pressure 2005, 14 (Suplement 2): 29-32
20. Fang L., Song J., Ma Z. i in., *Prevalence and characteristics of hypertension in mainland Chinese adults over decades: a systematic review*, Journal of Human Hypertension 2014, 28: 649-656
21. Gaciong Z., Kardas P., *Nie przestrzeganie zaleceń terapeutycznych: Od przyczyn do praktycznych rozwiązań*, Warszawa, Index Copernicus, 2015, ISBN: 978-83-941338, 1-8
22. Gorczyca-Michta I., Wożakowska-Kapłon B., *Leczenie nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku*, Folia Cardiologica Excerpta 2009, 4 (5): 279-284
23. Gradman A., Basile J., Carter B. i Bakris G., *Combination therapy in hypertension*, Journal of the American Society of Hypertension 2010, 4 (1): 42-50

24. Garjon J., Saiz LC, Azparren A. I in., *First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension (Review)*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, 1: 1-34
25. Gupta A., Arshad S., Poulter N., *Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis*. Hypertension 2010 (55): 399-407
26. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 11.09.2017 r.)
27. Jaguś-Jamiola A., Kaźmierczak-Dziuk A., Skrobowski A., *Leczenie skojarzone nadciśnienia tętniczego*, *Pediatr Med Rodz* 2011, 7 (4): 310-318
28. Jasińska M., Karczewska U., Orszulak-Michalak D., *Zjawisko non-adherence w procesie opieki farmaceutycznej*, *Farmacja Polska* 2009, 65 (11): 765-771
29. [REDACTED] *Teldipin® (lek złożony: telmisartan+amlodypina) stosowany w leczeniu zastępczym dorosłych chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, które jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania telmisartanu i amlodypiny w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*, MAHTA, 2018
30. Karasek D., Kubica A., Sinkiewicz W. i in., *Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejącego się społeczeństw Polski i Europy*, *Folia Cardiologica Excerpta* 2008, 3 (5): 242-248
31. Kawecka-Jaszcz K., Pośnik-Urbańska A., Jankowski P., *Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce*, *Arterial Hypertension* 2007, 11 (5): 377–383
32. Kocięcka B. J., Kocięcki M., Pałka J. A., *Telmisartan – wyjątkowy wśród sartanów aktywator receptora PPAR- γ* , *Farm Przegl Nauk* 2009, 1: 32-36
33. Kopeć G., Jankowski P., Pająk A., Drygas W., *Epidemiologia i prewencja chorób układu krążenia*, Kraków, Medycyna Praktyczna, 2015, ISBN 9788374304696, 41-55
34. Kostka-Jeziorny K., Tykarski A., *Próba pozycjonowania trzech nowoczesnych sartanów – kandesartanu, telmisartanu i walsartanu w zależności od powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego i chorób współistniejących*, *Nadciśnienie tętnicze* 2013, 17 (1): 45-60

35. Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., *Original Research: Telmisartan Plus Amlodipine in Patients with Moderate or Severe Hypertension: Results from a Subgroup Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, 4 × 4 Factorial Study*, Postgraduate Medicine 2009, 121 (2): 5-14
36. Littlejohn T. W., Majul C. R., Olvera R. i in., *Results of Treatment With Telmisartan-Amlodipine in Hypertensive Patients*, The Journal of Clinical Hypertension 2009, 11 (4): 207-213
37. Mallat S. G., Tanios B. Y., Itani H. S. i in., *Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis*, PLOS ONE 2016, DOI:10.1371/journal.pone.0161285
38. Neldam S., Edwards C., Jones R., *Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study*, Current Medical Research & Opinion 2011, 27 (11): 2145-2153
39. Neldam S., Edwards C., Lang M. i Jones R., *Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40–80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5–10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies*, Current Therapeutic Research 2012, 71 (1-2): 65-84
40. Neldam S., Lang M., Jones R., *Telmisartan and Amlodipine Single-Pill Combinations vs Amlodipine Monotherapy for Superior Blood Pressure Lowering and Improved Tolerability in Patients With Uncontrolled Hypertension: Results of the TEAMSTA-5 Study*, The Journal of Clinical Hypertension 2011, 13 (7): 459-466
41. Neutel J., Mancia G., Black H., i in., *Single-Pill Combination of Telmisartan/Amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN Study*, The Journal of Clinical Hypertension 2012, 14 (4): 206-215
42. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2018 r.
43. Paczkowska A., Bryl W., Hoffmann K. i in., *Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce*, Nowin Lekarskie 2012, 81 (2): 145-151
44. Padwal S., Bienek A., McAlister F., Campbell N., *Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update*, Canadian Journal of Cardiology 2016, 32: 687-694

45. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. i.in., *Peptydy natriotetyczne: ich znaczenie w diagnostyce i terapii*, Endokrynologia Polska 2007, 58 (4): 364-374
46. Pratim D., Bhaswatl S., Nllanjan G. i. in., *Hypertension and related morbidity among geriatric population of Eastern India*, Materia Socio Medica 2012, 24 (1): 29-33
47. Prejbisz A., Januszewicz A., *Działania niepożądane i środki ostrożności przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II*, Choroby Serca i Naczyń 2006, 3 (4): 195-202
48. Rembek M., Goch A., Goch J., *Wczesne i odległe rokowanie u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi i nadciśnieniem tętniczym*, Arterial Hypertension 2001, 11(1); 60-65
49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
50. Salahuddin A., Mushtaq M., Materson B., *Combination therapy for hypertension 2013: An update*, Journal of the American Society of Hypertension 2013, 7 (5): 401-407
51. Smith D.H.G., Cramer M-J., M., Neutel J.M., *Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies*, AJH 2002, 15 (4), Posters: Clinical Trials, P-237
52. Taylor A., Shoheiber O., *Adherence to Antihypertensive Therapy With Fixed-Dose Amlodipine Besylate/Benazepril HCl Versus Comparable Component-Based Therapy*, Congestive Heart Failure 2003, 9: 324–332
53. Tomczyk M., Nowak W., Jaźwa A., *Śródbłonek w fizjologii i patogenezie chorób*, Postępy Biochemii 2013 59 (4): 357-364
54. Tocci G., Ferrucci A., Pontremoli R. i in., *Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000–2005 and 2005–2011 hypertension surveys*, Journal of Human Hypertension 2015, 29: 696-701
55. Triantafyllou A., Douma S, Petidis K., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in an elderly population in Greece*, Rural and Remote Health 2010, 10: 1225-1235
56. Tylka J, Piotrowicz R., *Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska*. Kardiologia Polska 2009, 67: 1166-1169

57. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, *Decyzja Prezesa nr UR/RD/0470/17, 2017.07.20* <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37510> (data dostępu: 05.02.2018 r.)
58. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
59. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. i in., *Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome*, Cardiovascular Diabetology 2005, 4 (6): 1-8
60. Wang T., Chen Y., Huang C. i in., *Bidirectional Adherence Changes and Associated Factors in Patients Switched From Free Combinations to Equivalent Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs*, Hypertension 2014, 63: 958-967
61. Wassel A., Nowakowska E., Bryl W. i. in., *Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego – badanie pilotażowe*, Arterial Hypertension 2010, 14 (6): 460-473
62. World Health Organization, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, 2016*, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/> (data dostępu: 05.02.2018 r.)
63. World Health Organization, *Priority Medicines for Europe and the World 2013 Update*, Geneva 2013, http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
64. Widecka K. *Badanie ACCOMPLISH — terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego. Które połączenia są najlepsze? (Komentarz)*, Nadciśnienie Tętnicze 2008, 12 (3): 245-251
65. Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E. i. in., *Hipertensjologia: Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*, Wyd. 2, Kraków, Medycyna Praktyczna, 2015, ISBN 9788374304689, 1-17
66. Woźnicka L., Posadzy-Mańczyńska A., Leśkiewicz G., Głuszek J., *Ocena jakości życia pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze według ankiety SF-36*, Arterial Hypertension 2008, 12 (2): 109-117
67. Yang W., Chang J., Kahler K. i in., *Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives*, Current Medical Research & Opinion 2010, 26(9): 2065-2076

68. Zdrojewski T., Jankowski P., Bandosz P. i in., *Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski*, Kardiologia Polska 2015, 75, 10: 958-961
69. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i in., *Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey*, Kardiologia Polska 2013, 71 (4): 381-392
70. Zhu J.R., Bai J., Cai N.S. i in., *Efficacy and safety of telmisartan vs. losartan in control of mild-to-moderate hypertension: a multicentre, randomised, double-blind study*, Int J Clin Pract 2004, 58 (suppl 145): 46-49
71. Zygmuntowicz M., Olszanecka-Glinianowicz M., Chudek J., *Jakość życia osób z nadciśnieniem tętniczym*, Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, 7 (3): 179-185

Wytyczne i rekomendacje

72. ACC/AHA, Whelton P. K., Carey R. M., Aronow W. S. i in., *2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*, Hypertension 2017, Nov 13. pii: HYP.0000000000000066, doi: 10.1161/HYP.0000000000000066
73. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum+amlodipinum), we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze*, 2013
74. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 65/2017 z dnia 31 października 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 5 mg, 90 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 8 mg + 10 mg, 90 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 5 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg*

+ 5 mg, 90 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 30 szt.; Candezek Combi (kandesartan cyleksetylu + amlodypina), kapsułki twarde, 16 mg + 10 mg, 90 szt. we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach, 2017

75. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 232/2014 z dnia 27 października 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105655, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105679, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 5 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105693, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105723, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 60 tabl., kod EAN: 5909991105747, Alortia (losartan, amlodypina), 50 mg, 10 mg, 90 tabl., kod EAN: 5909991105761, Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105785, Alortia (losartan, amlodypina), 100 mg, 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991105853, we wszystkich wskazaniach i przeznaczeniach na dzień wydania decyzji, 2014
76. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 205/2014 z dnia 1 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum), 1,5 mg + 5 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092597, Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum), 1,5 mg + 10 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909991092566 we wskazaniu: Leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach, 2014
77. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 28/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 5 mg, 60 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 5 mg + 10 mg, 60 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 30 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 5 mg, 60 tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 30

- tabl.; Sobycombi, bisoprololi fumaras + amlodipinum, 10 mg + 10 mg, 60 tabl. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, 2015*
78. ASH/ISH, Weber M. A., Schiffrin E. L., White W. B. i in. *Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension*, 2014, 16 (1), 14-26
79. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), *CDEC final recommendation - telmisartan/amlodipine (Twynsta® – Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)*, 2011 https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Twynsta_Dec-20-11.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
80. CHEP, Leung A. A., Daskalopoulou S. S., Dasgupta K. i in. *Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults*, Canadian Journal of Cardiology 2017, (33): 557-576
81. ESH/ESC, Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i in. *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, Kardiologia Polska 2013, 71 (supl. III): 27-118
82. HAS, *Commission de la transparence - Twynsta® 40 mg/5 mg, Twynsta® 40 mg/10 mg, Twynsta® 80 mg/5 mg, Twynsta® 80 mg/10 mg*, 2015 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14744_TWYNSTA_PIS_RI_Avis%2020_CT14744.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)
83. JNC8, James P.A., Oparil S., Barry L. i in., *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
84. KLRP, Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasiak T. i in., *Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym*, Medycyna Wieku Podeszłego 2013; 3 (1): 1-27
85. NHFA (National Heart Foundation of Australia), *Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults* 2016

https://www.heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/PRO-167_Hypertension-guideline-2016_WEB.pdf (data dostępu: 05.02.2018 r.)

86. NICE, *Hypertension in adults: diagnosis and management*. Clinical guideline cg127, 2011 (Last update: November 2016)
87. PTNT, Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i in. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2015 rok, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego*, 2015
88. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), *Public Summary Document, Telmisartan with amlodipine, tablet, 40 mg – 5 mg, 40 mg – 10 mg, 80 mg – 5 mg and 80 mg – 10 mg (as besylate), Twynsta®*, 2011
http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-03/telmisartan_with_amlodipine_TWYNSTA_Boehringer_5-8_2011-03_PSD_FINAL.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/ (data dostępu: 05.02.2018 r.)
89. Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2015 z dnia 7 kwietnia 2015 roku w sprawie oceny leku Sobycombi (bisoprololi fumaras + amlodipinum), EAN 5909991189402, we wskazaniu: „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”*, 2015