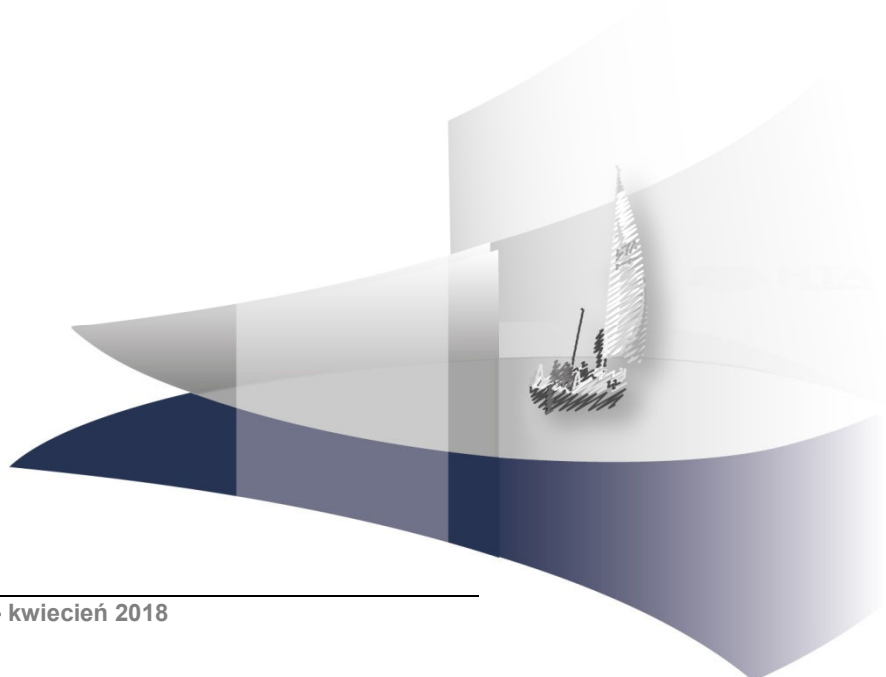


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

**WALSARTAN / ROZUWASTATYNA (VALAROX) W TERAPII
DOROSŁYCH Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM, Z DUŻYM
SZACOWANYM RYZYKIEM PIERWSZEGO ZDARZENIA
SERCOWO-NACZYNIOWEGO LUB Z WSPÓŁWYSTĘPUJĄCĄ
HIPERCHOLESTEROLEMIĄ**

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 01 grudnia 2017 roku

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4330.6.2018.AKa.JW.4. Uzupełnienie zakończono dnia 13.04.2018 r.

Kierownik projektu: [REDAKTOWANE]

Autorzy:

[REDAKTOWANE] nadzorowanie i koordynowanie prac, opis problemu zdrowotnego, opis wytycznych praktyki klinicznej, definiowanie problemu decyzyjnego

[REDAKTOWANE] opis problemu zdrowotnego, charakterystyka interwencji i terapii opcjonalnych, finansowanie terapii opcjonalnych, opis rekomendacji finansowych, wstępna analiza kliniczna

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Korekta językowa: [REDAKTOWANE]

Kontrola merytoryczna: [REDAKTOWANE]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

KRKA-Polska Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentowała:

Agnieszka Molenda-Wiśniewska

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicje i klasyfikacje	9
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Epidemiologia NT.....	11
2.2.2. Epidemiologia hipercholesterolemii.....	12
2.3. Etiologia i patogenez.....	13
2.3.1. Nadciśnienie tętnicze	13
2.3.2. Hipercholesterolemia	14
2.4. Obraz kliniczny i rokowanie	15
2.4.1. Nadciśnienie tętnicze	15
2.4.2. Hipercholesterolemia	16
2.5. Diagnostyka	16
2.5.1. Nadciśnienie tętnicze	16
2.5.2. Hipercholesterolemia	18
2.6. Ocena ryzyka zdarzeń CV	19
2.7. Leczenie	24
2.7.1. Zasady postępowania w NT.....	24
2.7.2. Zasady postępowania w hipercholesterolemii.....	28
2.7.3. Przestrzeganie zaleceń lekarskich.....	30
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	32
3.1. Analiza wytycznych	32
3.1.1. Nadciśnienie tętnicze	33
3.1.2. Dyslipidemie.....	36
3.1.3. Rekomendacje dotyczące zwiększenia stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych.....	37
3.2. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	39
3.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	39
3.2.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA.....	40

3.3. Charakterystyka interwencji i komparatorów	42
3.3.1. Walsartan i rozuwastatyna w jednotabletkowej terapii złożonej	42
3.3.2. Walsartan	43
3.3.3. Rozuwastatyna	46
3.4. Wstępna analiza kliniczna	49
3.4.1. Dowody naukowe dla walsartanu / rozuwastatyny	49
3.4.2. Ocena zależności pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi oraz stężenia LDL a ryzykiem zdarzeń CV	50
3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego	52
3.5.1. Populacja docelowa	52
3.5.2. Interwencja	53
3.5.3. Komparatory	53
3.5.4. Punkty końcowe	53
3.5.5. Metodyka	53
4. UZASADNIENIE WYBORU KOMPATORÓW	55
5. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ	56
5.1. Analiza kliniczna	56
5.2. Analiza ekonomiczna	57
5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	58
5.4. Podsumowanie	58
6. BIBLIOGRAFIA	60
7. SPIS ELEMENTÓW	64

INDEKS SKRÓTÓW

ACC	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>American College of Cardiology</i>)
ACE-I	Inhibitory konwertazy angiotensyny (<i>Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AHA	Amerykańskie Stowarzyszenie Chorób Serca (<i>American Heart Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny II (<i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
AT-1r	Receptor angiotensyny II typu 1
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Chorób Sercowo-Naczyniowych (<i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CV	Sercowo-naczyniowe (<i>Cardiovascular</i>)
DBP	Ciśnienie tętnicze rozkurczowe (<i>Diastolic Blood Pressure</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (<i>European Atherosclerosis Society</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. leków (<i>European Medicines Agency</i>)

ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (<i>European Society of Hypertension</i>)
FDC	Jednotabletkowa kombinacja leków (<i>Fixed-Dose Combination</i>)
GFR	Współczynnik przesączania kłębuszkowego (<i>Glomerular Filtration Rate</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HC	Kanadyjska organizacja ekspertów w dziedzinie nadciśnienia tętniczego (<i>Hypertension Canada</i>)
HDL	Lipoproteiny wysokiej gęstości (<i>High-Density Lipoprotein</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (<i>Low-Density Lipoprotein</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
NT	Nadciśnienie tętnicze
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PICO	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTAC	Nowozelandzka agencja HTA (<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)

PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	Renina – Angiotensyna – Aldosteron
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
SBP	Ciśnienie tętnicze skurczowe (<i>Systolic Blood Pressure</i>)
TC	Cholesterol całkowity (<i>Total Cholesterol</i>)
TG	Triglicerydy
VLDL	Lipoproteina bardzo małej gęstości (<i>Very-Low-Density Lipoprotein</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie jednofarmakowej terapii złożonej z walsartanu i rozuwastatyny (Valarox), stosowanej u dorosłych pacjentów, skutecznie leczonych za pomocą terapii złożonej z walsartanu i rozuwastatyny w nadciśnieniu tętniczym (NT), z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (CV) lub w przypadku współwystępowania hipercholesterolemii (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. wstępną ocenę kliniczną walsartanu/rozuwastatyny oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
5. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego walsartanu/rozuwastatyny oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
6. analizę rekomendacji dotyczących finansowania walsartanu/rozuwastatyny oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
7. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać walsartan/rozuwastatynę w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
8. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie walsartanu/rozuwastatyny ze środków publicznych.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicje i klasyfikacje

Nadciśnieniem tętniczym (NT) określa się stan, w którym występuje trwałe podwyższenie ciśnienia krwi w układzie tętniczym krążenia dużego. Przyjętymi wartościami progowymi definiującymi chorobę jest ciśnienie tętnicze skurczowe (SBP) ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe (DBP) ≥ 90 mm Hg. W zależności od etiologii można wyróżnić nadciśnienie pierwotne (o nieznanym przyczynie, $>90\%$ wszystkich przypadków) oraz wtórne (o znanym przyczynie). [1]

Klasyfikacja NT zaproponowana przez European Society of Hypertension (ESH) i European Society of Cardiology (ESC) przyjęta przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) wyróżnia 3 stopnie NT oraz izolowane nadciśnienie skurczowe (Tabela 1).

Tabela 1.
Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg ESH/ESC [2]

Kategoria	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]
Optymalne	<120	i	<80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
NT 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
NT 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
NT 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie skurczowe	≥ 140	i	<90

Hipercholesterolemia to stan zwiększonego stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL) w osoczu. Nie wyznaczono konkretnej wartości progowej dla stężenia LDL, która definiowałaby hipercholesterolemię, natomiast stężenia cholesterolu przyjęte jako nieprawidłowe to LDL $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) oraz cholesterol całkowity (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl). [1]

Hipercholesterolemia według tradycyjnego podziału zaburzeń lipidowych Fredricksona jest klasyfikowana jako podtyp IIa. Podwyższone stężenie LDL występuje również w dyslipidemii mieszanej (typ IIb; Tabela 2). [3]

Tabela 2.
Klasyfikacja zaburzeń lipidowych wg Fredricksona [3]

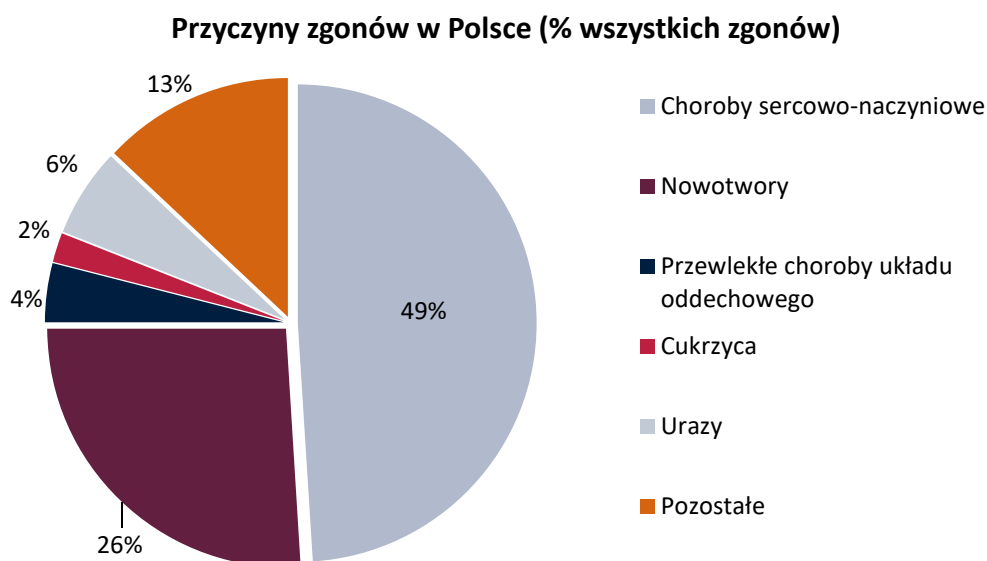
Rodzaj	Frakcja lipoprotein występująca w nadmiarze	Powiązane zaburzenia kliniczne
I	Chylomikrony (↑↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór lipazy lipoproteinowej • Niedobór apolipoproteiny C-II
IIa	LDL (↑TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Rodzinna hipercholesterolemia • Hipercholesterolemia wielogenowa • Wtórna hipercholesterolemia (niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy) • Rodzinna hiperlipidemia mieszana
IIb	LDL i VDL (↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemia mieszana
III	Remnanty VLDL i chylomikronów (↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Dysbetalipoproteinemia
IV	VDL (↑ TG)	<ul style="list-style-type: none"> • Rodzinna hipertriglicydemia • Rodzinna hiperlipidemia mieszana • Wtórna hipertriglicydemia
V	Chylomikrony i VLDL (↑↑ TG, ↑TC)	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca

Ponadto w zależności od rodzaju czynnika etiologicznego wyróżnia się **hipercholesterolemię pierwotną**, u podłoża której upatruje się przeważnie czynniki genetyczne i środowiskowe, oraz **hipercholesterolemię wtórną**, rozwijająca się najczęściej w konsekwencji innych chorób. [1]

2.2. Epidemiologia

Choroby CV są najczęstszą przyczyną zgonów w populacji polskiej (Rysunek 1). Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2014 roku zgony z powodu chorób CV stanowiły 49% wszystkich zgonów w Polsce, natomiast w skali światowej odsetek ten wyniósł ok. 31%. [4, 5]

Rysunek 1.
Przyczyny zgonów w Polsce wg WHO (2014)



2.2.1. Epidemiologia NT

NT jest jednym z najczęściej występujących czynników ryzyka zdarzeń CV. Schorzenie to stanowi poważny globalny problem zdrowotny. Wg WHO podwyższone ciśnienie krwi jest przyczyną około 9,4 miliona zgonów rocznie na całym świecie. [6]

Najbardziej aktualne dane dotyczące rozpowszechnienia NT w populacji polskiej pochodzą z badania NATPOL 2011. Z dostępnych danych wynika, że na NT choruje 32% dorosłych Polaków w wieku poniżej 80 lat, a więc dotkniętych tym schorzeniem może być aż 9,5 miliona mieszkańców Polski (współczynnik rozpowszechnienia: 24 700/100 000). Co istotne około 30% osób nie jest świadomych swojej choroby, a jedynie 26% pacjentów, u których stwierdzono NT jest skutecznie leczonych. [7]

W oparciu o dane zebrane przez NFZ współczynnik zapadalności rejestrowanej na nadciśnienie tętnicze w Polsce w 2014 roku wynosił 928,4/100 000 osób przy chorobowości rejestrowanej wynoszącej 7284,3/100 000 osób. [8]

Poniżej przedstawiono dane na temat rozpowszechnienia NT w Polsce z uwzględnieniem najważniejszych badań epidemiologicznych, a także zestawienie wskaźników epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na NT (Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 3.
Rozpowszechnienie NT w wybranych polskich badaniach epidemiologicznych

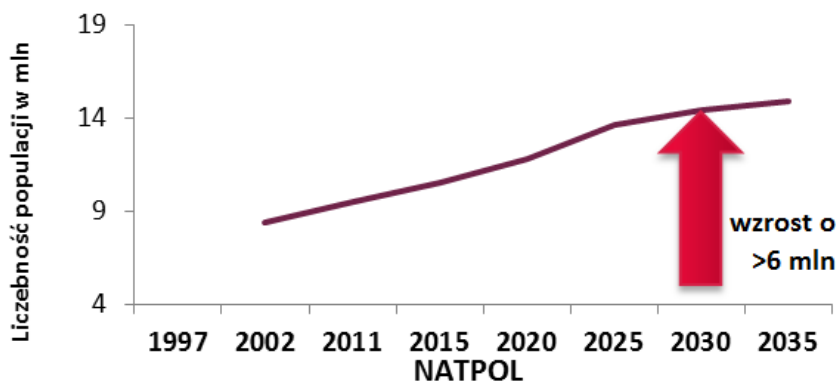
Badanie	Lata	Wiek badanych	Rozpowszechnienie NT
Młodzi dorośli			
NATPOL III PLUS [9]	2002	18–39	7%
Dorośli			
NATPOL III PLUS [9]	2002	>18	29%
WOBASZ [10]	2003–2005	20–74	36%
NATPOL 2011 [7]	2011	18–79	32%
Starsi			
POLSENIOR [11]	2007–2010	>64	76%
WOBASZ Senior [12]	2012	>74	75% u mężczyzn, 87% u kobiet

Tabela 4.
Zestawienie wskaźników epidemiologicznych

Wskaźnik epidemiologiczny	Wartość	Źródło
Współczynnik zapadalności rejestrowanej	928,4/100 000	Dane NFZ [8]
Współczynnik chorobowości rejestrowanej	7284,3/100 000	Dane NFZ [8]
Współczynnik chorobowości	24 700/100 000	Obliczenie własne na podstawie danych z NATPOL 2011 [7]

Zgodnie z wynikami badania NATPOL, w latach 1997–2011, obserwowano wzrostowy trend zapadalności na NT. Według ekspertów, w ciągu najbliższych 20 lat liczba pacjentów z NT w Polsce przekroczy 15 mln (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Estymacja trendów na podstawie wyników programu NATPOL (lata 1997–2011) i danych z prognozy demograficznej GUS [7]



2.2.2. Epidemiologia hipercholesterolemii

W ramach badania NATPOL analizowano również rozpowszechnienie **hipercholesterolemii** w populacji dorosłych Polaków. Z badania wynika, że podwyższone stężenie LDL ($\geq 3,0$ mmol/l) występuje u 58% dorosłych Polaków w wieku poniżej 80 lat, co oznacza że problem hipercholesterolemii może dotyczyć ponad 17 mln mieszkańców Polski (współczynnik rozpowszechnienia: 44 000/100 000). Co ważne, aż 10,8 mln z nich nie jest świadoma swojej choroby. Ponadto wykazano, że tylko ok. 10% pacjentów ze stwierdzoną hipercholesterolemią jest skutecznie leczonych. [7] W badanej populacji hipercholesterolemia występowała z podobną częstością wśród kobiet i mężczyzn (odpowiednio 57,3% i 58,3%); najwięcej przypadków hipercholesterolemii stwierdzono w grupie wiekowej 40–59 lat. [7]

Rodzinna postać hipercholesterolemii (IIa) występuje u ok. 0,2% populacji ogólnej. Częstość występowania rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej szacuje się na 1/mln urodzeń, a heterozygotycznej 1/500 urodzeń. [1] Z kolei dyslipidemia rodzinna mieszana (IIb) występuje u około 1/100 osób w populacji ogólnej. [13]

Zgodnie z wynikami badania epidemiologicznego (POLKARD) w populacji pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem CV (po przebytych zawale serca) zaburzenia lipidowe rozpoznano u 75% i był to najczęściej występujący czynnik ryzyka. [14]

Nie odnaleziono danych na temat liczby pacjentów ze współistniejącymi NT i hipercholesterolemią w populacji polskiej. Natomiast w badaniu epidemiologicznym na reprezentatywnej grupie w populacji pacjentów z USA (N = 2864) stwierdzono, że oba schorzenia jednocześnie występują u 18%

mieszkańców (20% kobiet i 16% mężczyzn). Biorąc pod uwagę grupy wiekowe, zaobserwowano, że prawdopodobieństwo współwystępowania obu chorób wzrastało z wiekiem, a najwyższe rozpowszechnienie odnotowano u pacjentów w wieku ≥ 80 lat (56%; Tabela 5). [15] Wysoki odsetek zachorowań na oba schorzenia, wynoszący 69%, zaobserwowano również w podgrupie pacjentów ze współistniejącą chorobą CV i cukrzycą, bądź syndromem metabolicznym. Spośród pacjentów, u których zdiagnozowano NT i hipercholesterolemię, leczonych na oba schorzenia było zaledwie 28,5%. [15]

Tabela 5.
Rozpowszechnienie współistniejącego NT i hipercholesterolemii w zależności od wieku i płci w USA

Podgrupa	Odsetek ogółem	Odsetek mężczyzn	Odsetek kobiet
Ogółem	18	16	20
20–29 lat	2	4	<1
30–39 lat	8	9	7
40–49 lat	13	12	15
50–59 lat	24	21	27
60–69 lat	49	43	52
70–79 lat	51	43	59
≥ 80 lat	56	50	60

2.3. Etiologia i patogeneza

2.3.1. Nadciśnienie tętnicze

NT stanowi jednostkę chorobową o niejednorodnej etiologii. W 95% przypadków nie można ustalić przyczyny choroby, określa się ją wówczas jako NT pierwotne lub samoistne. Do czynników mających wpływ na rozwój pierwotnego NT zalicza się czynniki genetyczne oraz modyfikowalne czynniki stylu życia (Tabela 6).

Tabela 6.
Czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [1, 16, 17]

Czynniki genetyczne	Czynniki stylu życia
<ul style="list-style-type: none"> • Mutacje zachodzące w genie 11β-HSD2 • Mutacje receptora mineralokortykosteroidów, zaburzenia genu czynnika wzrostu fibroblastów typu 1 • Mutacje genu angiotensynogenu • Rodzinny hiperaldosteronizm typu I i II • Zespół Gordona • Substytucje metioniny w pozycji 235 w łańcuchu polipeptydowym angiotensynogenu • Gen kodujący konwertazę angiotensyny 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadmierne spożycie soli oraz nasyconych kwasów tłuszczowych • Niskie spożycie potasu, magnezu i wapnia • Nadwaga i otyłość • Mała aktywność fizyczna • Nadmierne spożycie alkoholu i kofeiny • Palenie tytoniu • Nadmierny stres

W patogenezie pierwotnego NT zaburzona zostaje praca jednego z układów biorących udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi:

- układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA),
- układu współczulnego.

Układ RAA jest odpowiedzialny za powstawanie NT, zarówno poprzez bezpośrednie oddziaływanie angiotensyny II na układ CV, jak i poprzez wpływ aldosteronu na gospodarkę wodno-elektrolitową. Układ RAA działa na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Początek układu stanowią nerki, w których zachodzi uwalnianie reniny do krwiobiegu. Zwiększone stężenie reniny wpływa na wzrost stężenia angiotensyny. Ta z kolei oddziałując na receptor AT₁R generuje skurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych, co powoduje nieznaczny wzrost ciśnienia tętniczego. Wydzielana przez wiele godzin angiotensyna II pobudza korę nadnerczy do sekrecji aldosteronu, który odpowiedzialny jest za utrzymywanie właściwej objętości wewnątrznaczyniowej (poprzez retencję sodu). Dzięki mechanizmowi sprzężenia zwrotnego układ RAA dąży do obniżenia ciśnienia tętniczego i pozbycia się nadmiaru sodu, poprzez zmniejszone uwalnianie reniny w nerkach, przez co możliwe jest wydalenie sodu i przywrócenie prawidłowego ciśnienia krwi. Zaburzenie funkcjonowania układu RAA powoduje nieprawidłową regulację ciśnienia tętniczego. [18]

Angiotensyna II wpływa również na wzmożoną aktywność układu współczulnego, który z kolei odpowiada za zwiększenie pojemności minutowej serca, opór obwodowy, wolemię i wydzielanie reniny.[1]

Istotną rolę w rozwoju choroby odgrywają także peptydy natriuretyczne (przyczyniające się do utrzymywania stałego ciśnienia krwi) oraz substancje wytwarzane przez komórki śródbłonna (uwalniające substancje rozszerzające i kurczące naczynia). Wymienione układy są ze sobą ściśle powiązane i działają na zasadzie sprzężeń zwrotnych, a zaburzenie ich działania powoduje ustalenie ciśnienia krwi na podwyższonym poziomie. [1]

U ok. 5% chorych rozpoznaje się wtórne NT, którego przyczyną są określone procesy chorobowe w tym m.in. choroba miąższu nerek, obturacyjny bezdech senny czy choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego. Nadciśnienie wtórne może być również wywołane niektórymi lekami np. sympatykomimetykami czy kortykosteroidami, jak również silnym stresem np. w wyniku oparzeń, odstawienia alkoholu u osób uzależnionych, związanym z dużymi zabiegami chirurgicznymi. [1]

2.3.2. Hipercholesterolemia

W zależności od rodzaju czynnika etiologicznego wyróżnia się **hipercholesterolemię pierwotną**, u podłoża której upatruje się przeważnie czynniki genetyczne, a defekt może dotyczyć jednego genu (hipercholesterolemia rodzinna) lub wielu genów (hipercholesterolemia wielogenowa), oraz **hipercholesterolemię wtórną**, rozwijająca się najczęściej w konsekwencji innych chorób. [1]

W hipercholesterolemii pierwotnej można wyróżnić dwie główne postaci:

- **hipercholesterolemię wielogenową** stanowiącą najczęstszą postać hipercholesterolemii pierwotnej i rozwijającą się zazwyczaj jako efekt nieprawidłowej funkcji szeregu różnych genów, przy czym istotny wpływ na etiologię tego schorzenia mają również uwarunkowania środowiskowe, takie jak nieprawidłowa dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i cholesterol. U chorych na postać wielogenową stężenie LDL zwykle nie przekracza 190 mg/dl,
- **hipercholesterolemię rodzinną** – wywołaną mutacją genu receptora LDL, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący. W tej postaci można wyróżnić dwie, różniące się przebiegiem, odmiany:
 - hipercholesterolemię rodzinną homozygotyczną – przyczyną jest mutacja obu alleli genu receptora LDL i związany z nią całkowity lub niemal całkowity brak receptora dla LDL. Choroba ta objawia się bardzo dużym stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) wynoszącym około 700–1200 mg/dl oraz LDL około 600–1000 mg/dl oraz szybkim rozwojem miażdżycy, do którego dochodzi już we wczesnym dzieciństwie.
 - hipercholesterolemię rodzinną heterozygotyczną – przyczyną jest mutacja pojedynczego allelu genu receptora LDL. Stężenie TC wynosi około 300–500 mg/dl, a LDL około 190–350 mg/dl. Miażdżycy u chorych z tą postacią choroby pojawia się pomiędzy 4. a 6. dekadą życia.

Ponadto zwiększone stężenie LDL występuje w **dyslipidemii mieszanej** klasyfikowanej jako typ IIb (wg klasyfikacji Fredricksona), której przyczyną jest mutacja genu dla receptora LDL, a także defekt apolipoproteiny B – liganda dla receptora LDL w cząsteczce LDL. Zaburzenia te prowadzą do podwyższonego stężenia LDL, lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) oraz trójglicerydów (TG). [19]

Z kolei **wtórna postać hipercholesterolemii** wiąże się ze współistnieniem innych jednostek chorobowych, m.in.: niedoczynności tarczycy, zespołu nerczycowego czy zespołu Cushinga. Może być również spowodowana przyjmowaniem określonych leków (m.in. progestagenów czy kortykosteroidów). [1]

2.4. Obraz kliniczny i rokowanie

2.4.1. Nadciśnienie tętnicze

Obraz kliniczny pierwotnego NT jest mało charakterystyczny, dlatego przez wiele lat choroba może przebiegać bezobjawowo. Poza głównym objawem choroby, którym jest podwyższone ciśnienie krwi, mogą występować również objawy niespecyficzne, takie jak: poranne bóle głowy, zaburzenia snu czy łatwe męczenie się. [1]

NT jest chorobą przewlekłą. U części pacjentów ma charakter chwiejny i na ogół nie prowadzi do rozwoju powikłań. U pozostałych pacjentów obserwuje się utrwalone NT, które może doprowadzić do

wystąpienia wielu powikłań narządowych, w tym udaru mózgu czy zawału mięśnia sercowego. Ponadto NT może prowadzić do:

- przerostu lewej komory serca,
- niewydolności serca,
- zwiększenia sztywności naczyń,
- przyspieszonego rozwoju miażdżycy,
- uszkodzenia nerek i ich niewydolności,
- rozwarstwienia aorty,
- uszkodzenia narządu wzroku (a nawet do jego utraty).

Udowodniono, że zwiększenie wartości SBP o 20 mm Hg lub DBP o 10 mm Hg prowadzi do około dwukrotnego wzrostu ryzyka zgonu CV. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia znacznie opóźnia rozwój choroby i zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań narządowych, co w konsekwencji prowadzi do redukcji ryzyka zdarzeń CV oraz zgonu z przyczyn CV. [1]

2.4.2. Hipercholesterolemia

W przypadku wielogenowej **hipercholesterolemii** choroba przebiega bezobjawowo. Pierwsze symptomy wynikają często z powikłań związanych z rozwojem chorób CV. Z kolei w rodzinnych odmianach hiperlipidemii (zarówno IIa jak i IIb) do charakterystycznych, aczkolwiek rzadko występujących, objawów zalicza się: żółtaki płaskie powiek, żółtaki ścięgna Achillesa, żółtaki guzowate, żółtaki wyniosłe skórne i rąbek starczy rogówki. Objawy te są wynikiem nadmiernego gromadzenia się cholesterolu w tkankach. U osób z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej objawy te pojawiają się wcześniej (nawet we wczesnym dzieciństwie) i przebiegają bardziej agresywnie, niż u chorych z postacią heterozygotyczną. [20] Nieleczeni pacjenci z postacią homozygotyczną rzadko dożywają 30. roku życia. Z kolei nieleczona postać heterozygotyczna może prowadzić do śmierci przed 60. rokiem życia (50% mężczyzn i 15% kobiet). [21]

Udowodniono, że hipercholesterolemia odgrywa kluczową rolę w rozwoju chorób CV. W szerokim zakresie stężeń cholesterolu w osoczu istnieje silna dodatnia zależność między stężeniem TC i LDL a ryzykiem wystąpienia choroby CV. Zależność ta dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Wykazano również, że każde obniżenie stężenia LDL o 1 mmol/l powoduje redukcję śmiertelności z przyczyn CV oraz zawału serca niezakończonego zgonem o 20–25%. [22]

2.5. Diagnostyka

2.5.1. Nadciśnienie tętnicze

Podstawowym badaniem diagnostycznym pozwalającym na stwierdzenie NT jest prawidłowo wykonany gabinetowy pomiar ciśnienia krwi tętniczej.

NT można rozpoznać na podstawie:

1. średnich wartości SBP ≥ 140 mm Hg i/lub DBP ≥ 90 mm Hg w co najmniej 2 pomiarach dokonanych podczas co najmniej 2 wizyt lekarskich;
2. średnich wartości SBP ≥ 180 mm Hg i/lub DBP ≥ 110 mm Hg w co najmniej 2 pomiarach podczas jednej wizyty lekarskiej (po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia np. lęk, ból, spożycie alkoholu);
3. wiarygodnych danych z wywiadów lub dokumentacji pacjenta (wartości ciśnienia tętniczego lub fakt zażywania leków hipotensyjnych).[2]

Ponadto bardzo istotna jest ocena kliniczna pacjenta ze stwierdzonym NT, która obejmuje:

- ocenę czynników ryzyka CV,
- zidentyfikowanie ewentualnych chorób współistniejących i powikłań narządowych,
- ustalenie przyczyn NT (pierwotne / wtórne).

Każdy pacjent, u którego zdiagnozuje się NT powinien przejść szczegółowe badanie podmiotowe, jak również przedmiotowe obejmujące pomiar masy ciała i wzrostu z obliczeniem wskaźnika masy ciała oraz pomiar obwodu talii. Ponadto powinny zostać przeprowadzone badania dodatkowe, wśród których wyróżnia się badania podstawowe (obejmujące morfologię krwi, stężenie glukozy, stężenie TC i in.), rozszerzone (wykonywane u niektórych pacjentów), jak również badania specjalistyczne pozwalające na wykrycie niektórych powikłań narządowych (Tabela 7).

Tabela 7.
Badania podstawowe, rozszerzone i specjalistyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem NT [2]

Kategoria badania	Rodzaj badania
podstawowe	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi obwodowej • Stężenie glukozy w osoczu na czczo • Stężenie TC, cholesterolu frakcji LDL i HDL oraz TG w surowicy • Stężenie potasu, sodu i kwasu moczowego w surowicy • Stężenie kreatyniny w surowicy (w połączeniu z szacunkową oceną GFR) • Badanie ogólne moczu; albuminuria • 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram
rozszerzone	<ul style="list-style-type: none"> • Echokardiografia • Ultrasonografia dopplerowska tętnic szyjnych i tętnic nerkowych • Ilościowa ocena białkomoczu (jeżeli dodatni wynik testu paskowego); stężenie potasu i sodu w moczu • Badanie dna oka • Doustny test obciążenia glukozą • 24-godzinna rejestracja ciśnienia tętniczego • 24-godzinna rejestracja EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca • Pomiar wskaźnika kostka-ramię • Pomiar prędkości fali tętna
specjalistyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Dalsze poszukiwanie cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, obowiązkowe w przypadku nadciśnienia tętniczego opornego lub pow kłanego • Poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego na podstawie przesłanek klinicznych lub uzyskanych wyników badań dodatkowych

GFR–współczynnik przesączania kłębuszkowego; **EKG**– elektrokardiogram

2.5.2. Hipercholesterolemia

Rozpoznanie hipercholesterolemii ustala się na podstawie lipidogramu – badania określającego poziom frakcji lipidowych w surowicy krwi żyłnej. Lipidogram dostarcza informacji na temat stężenia LDL (najistotniejszy parametr w kontekście oceny ryzyka chorób CV), a także stężenia frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL), trójglicerydów (TG) oraz TC. Ponadto w diagnostyce hiperlipidemii mieszanej (IIb) wykonuje się oznaczenie VLDL. Prawidłowe wartości dla poszczególnych frakcji tłuszczowych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Normy stężenia frakcji lipidowych [23]

Frakcja lipidowa	Dodatkowe czynniki ryzyka	Górna granica normy	
		[mmol/l]	[mg/dl]
Cholesterol całkowity	-	<5,0	<190
Cholesterol LDL	Choroba wieńcowa, miażdżycy innych tętnic, stan po udarze mózgu, cukrzyca z powikłaniami narządowymi, przewlekła choroba nerek ≥ 4 stadium lub ryzyko $\geq 10\%$ wg skali SCORE	<1,8	<70
	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, cukrzyca bez powikłań narządowych, 3 stadium przewlekłej choroby nerek lub ryzyko 5-10 % wg skali SCORE	<2,5	<100
	Mniejsze ryzyko CV (ryzyko <5% w skali SCORE)	<3,0	<115
Cholesterol HDL	-	M: $\geq 1,0$ K: $\geq 1,2$	M: ≥ 40 K: ≥ 45
Triglicerydy	-	$\leq 1,7$	≤ 150
VLDL	-	<1,04	< 40

M-mężczyźni, K-kobiety

W przypadku hipercholesterolemii rodzinnej diagnozę ustala się na podstawie tzw. kryteriów duńskich. Szczegółowe parametry oceny przedstawiono poniżej (Tabela 9). Wykazanie mutacji receptora LDL lub ApoB w badaniu genetycznym stanowi niemal jednoznaczne potwierdzenie diagnozy. Jednakże hipercholesterolemię rodzinną można stwierdzić na podstawie szeregu innych badań tj. wywiadu rodzinnego, badania przedmiotowego i podmiotowego oraz stężenia LDL.

Tabela 9.
Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie *The Dutch Lipid Clinic Network – WHO, Simon Broome Register* [24]

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej	
Wywiad podmiotowy	
Przedwczesna choroba wieńcowa (poniżej 55 r.ż. u mężczyzn i 65 r.ż.)	2 pkt
Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub odwodowych	1 pkt
Wywiad rodzinny	
Krewni I. stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową	1 pkt
Krewni I. stopnia ze stężeniem LDL powyżej 190 mg/dl	2 pkt

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej	
Krewni I. stopnia z kępkami żółtymi i/lub rąbkami rogówkowy	2 pkt
dzieci i młodzież poniżej 18 r.ż. ze stężeniem LDL powyżej 155 mg/dl	2 pkt
Badanie przedmiotowe	
1. Kępki żółte ścięgien	6 pkt
2. Rąbek rogówkowy	4 pkt
Stężenie LDL	
> 8,5 mmol/l (330 mg/dl)	8 pkt
6,5–8,4 mmol/l (250–329 mg/dl)	5 pkt
5,0–6,4 mmol/l (190–249 mg/dl)	3 pkt
4,0–4,9 mmol/l (155–189 mg/dl)	1 pkt
Badanie genetyczne	
Mutacja receptora LDL lub ApoB	8 pkt
Rozpoznanie hipercholesterolemii rodzinnej	
Pewne	>8
Prawdopodobne	6–8
Możliwe	3–5
Mało prawdopodobne	<3

2.6. Ocena ryzyka zdarzeń CV

Ryzyko wystąpienia zdarzenia CV u danego pacjenta określa się na podstawie obecności czynników niemodyfikowalnych (płeć męska, wiek), oraz czynników, do których należą palenie papierosów oraz parametry laboratoryjne, a które można poddać modyfikacji za pomocą interwencji farmakologicznych lub nefarmakologicznych. Hipercholesterolemia i NT wymieniane są jako jedne z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka zachorowania na choroby CV.

Wytyczne podkreślają, że prewencja chorób CV powinna wiązać się z ilościową oceną łącznego ryzyka CV. Koncepcja ta opiera się na fakcie, że zdecydowana większość pacjentów obarczona jest więcej niż jednym czynnikiem ryzyka CV. Co więcej, współistniejące czynniki ryzyka mogą wzajemnie nasilać swój wpływ, co skutkuje łącznym ryzykiem CV większym od sumy ryzyka wynikającego z poszczególnych elementów składowych. [25]

Określenie całkowitego ryzyka CV przeprowadza się z wykorzystaniem narzędzi opracowanych w oparciu o obserwacje przeprowadzone w dużych, wysoce reprezentatywnych badaniach populacyjnych. Najnowsze wytyczne sformułowane przy współpracy Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Stowarzyszenia Miażdżycowego (EAS), dotyczące postępowania klinicznego u chorych z dyslipidemią, w celu oceny całkowitego ryzyka CV rekomendują wykorzystanie tablicy SCORE (Rysunek 3), opracowanej na podstawie danych pochodzących z dużej,

reprezentatywnej dla Europy kohorty pacjentów. [22] System ten pozwala oszacować 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego śmiertelnego zdarzenia CV (m.in. zawału serca, udaru mózgu, nagłego zgonu sercowego) na podstawie czynników ryzyka takich jak: wiek, płeć, stężenia TC, SBP i palenie tytoniu. Karta SCORE dedykowana jest do szacowania ryzyka CV w prewencji pierwotnej tj. u pacjentów bez zdarzeń CV w wywiadzie. Osoby z udokumentowaną chorobą CV zostają zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka, niezależnie od wieku i stężenia cholesterolu.

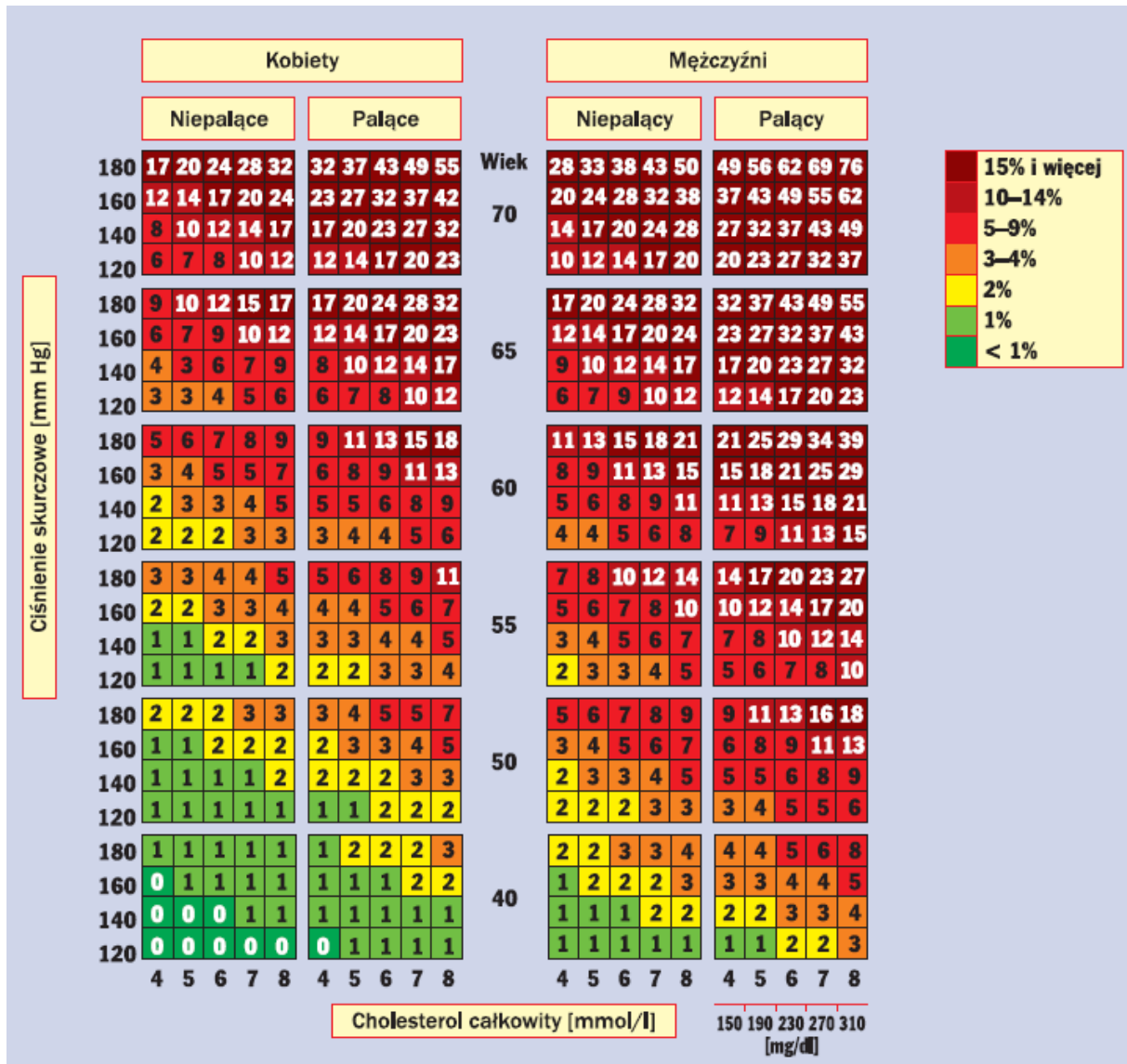
Karty SCORE powstały w celu oszacowania ryzyka CV zarówno w krajach niskiego jak i wysokiego ryzyka. Podział na kraje niskiego i wysokiego ryzyka został oparty o współczynniki śmiertelności CV dla danego kraju (Tabela 10). Wśród krajów wysokiego ryzyka zostały wyróżnione również kraje o bardzo wysokim ryzyku CV. Mogą się one charakteryzować nawet 2-krotnie wyższym ryzykiem śmiertelnych zdarzeń CV w porównaniu z krajami niskiego ryzyka. [22] W Polsce od 2007 roku obowiązuje skalibrowana wersja karty (obecnie aktualna Pol-SCORE 2015), uwzględniająca aktualne trendy w zakresie śmiertelności i rozkładu czynników ryzyka w populacji polskiej (Rysunek 3). [26]

Tabela 10.
Podział na kraje wysokiego i niskiego ryzyka [22]

Kraje niskiego ryzyka M:<225/ 100 000 K:<175/100 000*	Kraje wysokiego ryzyka M:225–450/ 100 000 K:175–350/100 000*	Kraje bardzo wysokiego ryzyka M:>450/ 100 000 K:>350/100 000*
Andora, Austria, Belgia, Cypr, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Islandia, Irlandia, Izrael, Włochy, Luksemburg, Malta, Monako, Holandia, Norwegia, Portugalia, San Marino, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania	Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Czechy, Estonia, Węgry, Litwa, Czarnogóra, Maroko, Polska , Rumunia, Serbia, Słowacja, Tunezja, Turcja	A bania, Algieria, Armenia, Azerbejdżan, Białoruś, Bułgaria, Egipt, Gruzja, Kazachstan, Kirgistan, Litwa, Łotwa, Macedonia, Mołdawia, Rosja, Syria, Tadżykistan, Turkmenistan, Ukraina, Uzbekistan

*standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu chorób układu CV; M – mężczyźni; K – kobiety

Rysunek 3. Karta Pol-SCORE do oszacowania 10-letniego ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV (skalibrowana dla populacji polskiej)



Zaproponowaną przez wytyczne ESC/EAS metodę klasyfikacji pacjentów do poszczególnych grup ryzyka zgonu CV z uwzględnieniem punktacji SCORE oraz ewentualnej obecności innych czynników ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11). Osoby z wyjściowym wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń CV (m.in. przebyte zdarzenie CV, przewlekła choroba nerek) nie muszą być poddawane ocenie na podstawie karty ryzyka i wymagają bezzwłocznego wdrożenia intensywnych środków zmniejszających ryzyko. [22]

Tabela 11.
Kategorie ryzyka wg wytycznych ESC/EAS 2016 [22]

Grupa ryzyka	Kryteria (wystąpienie jednej z następujących cech)	Zalecenia kliniczne
Bardzo wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana CVD za pomocą badań inwazyjnych lub nieinwazyjnych, przebyty zawał serca, ostre zespoły wieńcowe, rewaskularyzacja wieńcowa, inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic, udar niedokrwienny mózgu, choroba tętnic obwodowych • cukrzyca typu 2, cukrzyca typu 1 z powikłaniami narządowymi (takimi jak mikroalbuminuria) • umiarkowana do ciężkiej przewlekła choroba nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) • SCORE ≥ 10% 	Wskazanie do wdrożenia farmakoterapii
Wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> • znacznie podwyższone poziomy pojedynczych czynników ryzyka, takie jak dyslipidemie rodzinne i ciężkie • nadciśnienie tętnicze • SCORE ≥ 5% i < 10%. 	Intensywne poradnictwo dotyczące modyfikacji stylu życia; rozważenie farmakoterapii
Umiarkowane ryzyko	SCORE ≥ 1% i < 5% (Do tej grupy należy wiele osób w średnim wieku)	Porady dotyczące stylu życia
Niskie ryzyko	SCORE < 1%	

W wytycznych ESH/ESC 2013 dotyczących postępowania w NT zaproponowano model stratyfikacji łącznego ryzyka CV na kategorie małego, umiarkowanego, dużego i bardzo dużego 10-letniego ryzyka zgonu CV. Model ten pozwala na oszacowanie ryzyka, również u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami, nieuwjętymi w systemie SCORE. Pod uwagę wzięto m.in. współistniejące choroby serca, nerek, cukrzycę, a także występowanie powikłań narządowych (Tabela 12). Czynniki ryzyka uwzględnione w niniejszej stratyfikacji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 12.
Schemat oceny ryzyka CV wg ESH/ESC 2013 [25]

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

SUN – subkliniczne uszkodzenie narządowe; ZM – zespół metaboliczny.

Tabela 13.
Czynniki wykorzystywane do stratyfikacji łącznego ryzyka CV

Kategoria	Kryteria
Czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> • Płeć męska • Wiek (mężczyźni: ≥ 55 lat, kobiety: ≥ 65 lat) • Palenie tytoniu • Zaburzenia lipidowe • TC $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl) i/lub • Cholesterol frakcji LDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i/lub • Cholesterol frakcji HDL $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl) u kobiet i/lub • TG $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) • Glukoza w osoczu na czczo 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl) • Nieprawidłowy wynik próby tolerancji glukozy • Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) • Otyłość brzuszna (obwód pasa: mężczyźni: ≥ 102 cm, kobiety: ≥ 88 cm — u osób rasy białej) • Przedwczesna CVD w wywiadach rodzinnych (u mężczyzn w wieku < 55 lat, u kobiet w wieku < 65 lat)
Bezobjawowe powikłania narządowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ciśnienie tętna (u osób w podeszłym wieku) ≥ 60 mm Hg • Elektrokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik Sokolowa-Lyona $> 3,5$ mV; amplituda załamka R w aVL $> 1,1$ mV; iloczyn Cornell > 244 mV*ms) lub • Echokardiograficzne cechy LVH (wskaźnik LVM > 115 g/m² BSA u mężczyzn, > 95 g/m² BSA u kobiet) • Pogrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT $> 0,9$ mm) lub obecność blaszki miażdżycowej • PWV między tętnicą szyjną a tętnicą udową > 10 m/s • Wskaźnik kostkowo-ramienny $< 0,9$ • CKD z eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² (BSA) • Mikroalbuminuria (30–300 mg/24 h) lub stosunek stężenia a bumin w moczu do stężenia kreatyniny w moczu (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) (najlepiej oceniany w porannej próbce moczu)

Kategoria	Kryteria
Cukrzyca	<ul style="list-style-type: none"> • Glukoza w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) w dwóch oznaczeniach i/lub • Stężenie HbA_{1c} $>7\%$ (53 mmol/mol) i/lub • Glukoza w osoczu po obciążeniu $> 11,0$ mmol/l (198 mg/dl)
Jawna choroba układu CV lub nerek	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba naczyniowo-mózgowa: udar niedokrwieny, krwawienie śródmózgowe, TIA • CHD: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja mięśnia sercowego za pomocą PCI lub CABG • Niewydolność serca, w tym niewydolność serca z zachowaną EF • Objawowa choroba tętnic obwodowych w obrębie kończyn dolnych • CKD z eGFR <30 ml/min/1,73 m² (BSA); białkomocz >300 mg/24 h • Zaawansowana retinopatia: krwawienia lub ogniska wysięku, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego

BMI – wskaźnik masy ciała; **CVD** – choroba układu sercowo-naczyniowego, **LVH** – przerost lewej komory; **LVM** – masa lewej komory; **BSA** – powierzchnia ciała; **PWV** – prędkość fali tętna; **CKD** – przewlekła choroba nerek; **eGFR** – oszacowana filtracja kłębuszkowa; **HbA1c** – hemoglobina A1c; **CHD** – choroba wieńcowa; **PCI** – przeszskórna interwencja wieńcowa; **CABG** – pomostowanie tętnic wieńcowych; **EF** – frakcja wyrzutowa.

2.7. Leczenie

2.7.1. Zasady postępowania w NT

Celem leczenia **NT** jest redukcja zachorowalności i śmiertelności z powodu zdarzeń CV oraz podniesienie jakości życia pacjentów. Wiąże się to z koniecznością uzyskania i utrzymania rekomendowanych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Leczenie powinno być również ukierunkowane na redukcję wszystkich pozostałych modyfikowalnych czynników ryzyka CV. [25] Proces terapeutyczny należy zatem rozpocząć od oszacowania łącznego ryzyka CV (Rozdz. 2.6).

Postępowanie w przypadku NT jest zależne od wysokości wyjściowego ciśnienia tętniczego, obecności powikłań narządowych, wieku chorego oraz chorób współistniejących. Zasady wdrażania leczenia hipotensyjnego zaproponowane w wytycznych ESH/ESC 2013, i przyjęte przez PTNT, w zależności od wymienionych czynników zostały przedstawione poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Schemat leczenia NT w zależności od czynników ryzyka wg ESH/ESC 2013 [25]

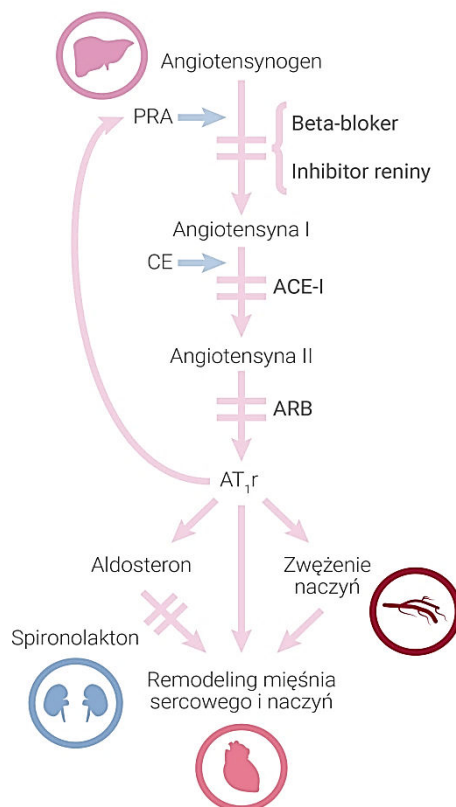
Inne czynniki ryzyka, bezobjawowe powikłania narządowe lub choroby	Ciśnienie tętnicze [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe SBP 130–139 lub DBP 85–89	Nadciśnienie 1. stopnia SBP 140–159 lub DBP 90–99	Nadciśnienie 2. stopnia SBP 160–179 lub DBP 100–109	Nadciśnienie 3. stopnia SBP ≥ 180 lub DBP ≥ 110
Bez innych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

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

Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje zmianę stylu życia i powinno być wdrożone u wszystkich chorych niezależnie od stopnia nasilenia NT. Zmiana stylu życia obejmuje normalizację masy ciała, zmniejszenie obwodu pasa, wdrożenie odpowiedniej diety (ograniczenie spożycia soli, alkoholu, tłuszczów, zwiększenie spożycia owoców i warzyw), abstynencję tytoniową oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Z uwagi na niski stopień przestrzegania zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia ich wdrożenie nie powinno opóźnić rozpoczęcia farmakoterapii u osób z grupy dużego ryzyka. [25]

Enzymatyczno-hormonalny układ RAA jest jednym z kluczowych czynników kontrolujących ciśnienie krwi, a jego aktywacja może prowadzić do rozwoju NT zarówno przez wzmożoną wazokonstrukcję na skutek działania angiotensyny II, jak i działanie aldosteronu prowadzące do retencji sodu i zwiększonej objętości naczyniowej. [18] Drugim z czynników odpowiedzialnych za regulację ciśnienia krwi jest układ współczulny, który zarówno wpływa na pojemność minutową serca, jak i reguluje aktywność układu RAA. Dlatego też strategie terapeutyczne hamujące aktywność układu RAA oraz układu współczulnego wykorzystywane są rutynowo w praktyce klinicznej do kontroli ciśnienia krwi u osób z NT (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Schemat działania leków hipotensyjnych na układ RAA



PRA – aktywność reninowa osocza; **CE** – enzym konwertujący; **ACE-I** – Inhibitor konwertazy angiotensyny; **ARB** – Antagonista receptora angiotensyny II; **AT₁r** – receptor angiotensyny II typu 1

Do głównych grup leków hipotensyjnych, wymienianych w wytycznych jako podstawowe do stosowania w monoterapii oraz terapii skojarzonej, o udowodnionej istotnej redukcji śmiertelności i ryzyka zdarzeń CV u osób z NT, należą:

- beta-blokery,
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I),
- blokery receptora AT₁R (ARB),
- diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,
- blokery kanału wapniowego,

Ponadto w wytycznych wymieniane są leki z innych grup np. inhibitory reniny (aliskiren), czy diuretyki oszczędzające potas, które mogą stanowić jedną z opcji terapeutycznej na dalszych etapach leczenia, aczkolwiek brak jest badań eksperymentalnych, w których wykazano ich wpływ na redukcję śmiertelności czy ryzyko CV w terapii hipotensyjnej.

Korzystne działanie **beta-blokerów** wynika z wpływu na aktywność neurohormonalną poprzez blokadę receptorów betaadrenergicznych (co powoduje m.in. zwolnienie rytmu serca i zmniejszenie uwalniania reniny). Beta-blokery zalecane są głównie w terapii NT u chorych z tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego (szczególnie u młodszych

pacjentów), a także u pacjentów ze współistniejącym NT i niewydolnością serca lub chorobą wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawałach). W Polsce do zarejestrowanych leków z tej grupy należą: bisoprolol, atenolol, karwedilol, metoprolol, betaksolol, sotalol, esmolol, celiprolol, tymolol, nebiwolol, propranolol, acebutolol i pindolol.

Inhibitory reniny działają na zasadzie bezpośredniego hamowania reniny w miejscu jej aktywacji. Można je stosować u pacjentów z NT zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Stanowią również opcję terapeutyczną dla pacjentów z NT i współistniejącą chorobą naczyń obwodowych, która często wywołuje zwiększone wydzielanie reniny. [27] W Polsce dopuszczono do obrotu jeden preparat z tej grupy – aliskiren.

Działanie **ACE-I** polega na blokowaniu aktywności enzymu konwertującego angiotensynę II, co powoduje spadek ciśnienia tętniczego i zwiększenie wydalania sodu i wody z organizmu. Leki z tej grupy zalecane są u pacjentów z NT i uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem CV, a szczególnie ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca, niewydolnością serca lub z chorobą nerek. Rekomenduje się je także u pacjentów z NT współistniejącym z zespołem metabolicznym i/lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydopodobnym u pacjentów po przebytych udarach mózgu. W Polsce do zarejestrowanych leków z tej grupy należą: lizynopryl, enalapryl, imidapryl, ramipryl, trandorapryl, peryndopryl, cylazapryl, benazepryl, kwinaapryl i zofenopryl.

ARB, inaczej zwane sartanami, to grupa leków mających ugruntowaną pozycję w terapii NT. Charakteryzują się udowodnioną skutecznością w odniesieniu do redukcji ciśnienia tętniczego i stosunkowo niewielkim odsetkiem występowania działań niepożądanych. Ich efekt hipotensyjny jest skutkiem selektywnej blokady AT₁R, co prowadzi do obniżenia oporu obwodowego. Leki z tej grupy są preferowane u osób z NT i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek i po przebytych udarach mózgu. Z kolei w przypadku chorych z NT i chorobą niedokrwinną lub niewydolnością serca zalecane są jako leczenie alternatywne u pacjentów z nietolerancją ACE-I. W Polsce do zarejestrowanych leków z tej grupy należą: kandesartan, eprosartan, olmesartan, irbesartan, losartan, telmisartan i walsartan.

Mechanizm działania **diuretyków tiazydowych / tiazydopochodnych** polega na zmniejszeniu objętości wewnątrznaczyniowej i pojemności minutowej serca. Ich działanie hipotensyjne polega również na obniżaniu oporu obwodowego. Zaleca się je zwłaszcza u osób starszych (pow. 80 r.ż.) i po przebytych udarach mózgu. Diuretyki stosuje się także u pacjentów z NT współistniejącym z cukrzycą, upośledzoną czynnością nerek lub objawową niewydolnością serca. W Polsce do zarejestrowanych leków z tej grupy należą chlortalidon, hydrochlorotiazyd i inapamid.

Z kolei działanie **diuretyków oszczędzających potas** polega na blokowaniu receptora aldosteronowego, dzięki czemu redukowane są negatywne efekty wywierane przez aldosteron. Stosowanie tych leków powoduje zwiększenie wydalania sodu z moczem, retencję potasu i magnezu w organizmie, a także zahamowanie włóknienia mięśnia sercowego. W Polsce dostępne są 2 preparaty należące do tej grupy – spironolakton i eplerenon.

Blokery kanału wapniowego hamują napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich naczyń. Dzięki temu dochodzi do rozszerzenia tętniczek i zmniejszenia oporu odwodowego. Są zalecane w leczeniu chorych z NT i towarzyszącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej (w skojarzeniu z lekami blokującymi RAA). Z kolei w monoterapii zaleca się stosowanie pochodnych dihydropirydyny u osób w podeszłym wieku, w tym również pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym, u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą oskrzelową. W Polsce do zarejestrowanych leków z tej grupy należą: amlodypina, felodypina, lacydypina, nitrendypina, werapamil, lerkaniidypina i diltiazem.

W leczeniu NT można stosować monoterapię lekiem hipotensyjnym, jednakże u większości pacjentów odpowiednią kontrolę ciśnienia krwi uzyskuje się po zastosowaniu co najmniej dwóch leków. Leczenie skojarzone zalecane jest szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Politerapia niesie za sobą wiele korzyści wynikających z różnych mechanizmów działania poszczególnych leków. Pozwala to na uzyskanie wyższej skuteczności, szybszej odpowiedzi na leczenie i umożliwia stosowanie mniejszych dawek leków. [1]

2.7.2. Zasady postępowania w hipercholesterolemii

Postępowanie w przypadku **hipercholesterolemii** jest złożone i zależy od wyjściowego stężenia cholesterolu LDL, a także od tego do jakiej grupy ryzyka CV zakwalifikowany jest pacjent (Rozdz. 2.6). W wytycznych ESC/EAS 2016 przedstawiono strategię postępowania z pacjentem w zależności od stężenia LDL oraz przyznanego mu punktów w systemie SCORE (Tabela 15).

Tabela 15.
Schemat leczenia hipercholesterolemii w zależności od czynników ryzyka wg ESC/EAS 2016 [13]

Całkowite ryzyko CV (SCORE) (%)	Stężenia LDL				
	<70 mg/dl <1,8 mmol/l	70 do <100 mg/dl 1,8 do <2,6 mmol/l	100 do <155 mg/dl 2,6 do <4,0 mmol/l	155 do <190 mg/dl 4,0 do <4,9 mmol/l	>190 mg/dl >4,9 mmol/l
<1	Bez interwencji dotyczącej lipidów				Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli
≥ 1 i < 5	Bez interwencji dotyczącej lipidów		Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli		
> 5 i < 10 lub duże ryzyko	Bez interwencji dotyczącej lipidów	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii przy nieuzyskaniu kontroli	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii		
≥ 10 lub bardzo duże ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważenie farmakoterapii*	Zmiana stylu życia i niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii			

*U pacjentów po przebytym zawale serca należy rozważyć leczenie statyną bez względu na stężenie LDL

Zmiana stylu życia obejmuje przede wszystkim zmianę diety (głównie ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i zastąpienie ich jedno- i wielonasyconymi kwasami tłuszczowymi), zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej i abstynencję tytoniową.

Celem leczenia farmakologicznego jest zmniejszenie stężenia LDL w osoczu pacjenta. Do leków o takim działaniu można zaliczyć:

- statyny,
- żywice jonowymienne (leki wiążące kwasy żółciowe),
- kwas nikotynowy,
- ezetymib,
- inhibitory PCSK9.

Statyny są podstawą terapii hipercholesterolemii. Stosowane są w monoterapii jako pierwsza linia leczenia w tym wskazaniu lub w skojarzeniu z innymi lekami w kolejnych liniach leczenia. Działają na zasadzie inhibicji enzymu reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-Co), który odgrywa kluczową rolę w produkcji cholesterolu. W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie statyn pozwala znacznie obniżyć chorobowość i śmiertelność z powodów CV, a także częstość wykonywania interwencji w obrębie tętnic wieńcowych. [28, 29] W Polsce do zarejestrowanych leków z tej grupy należą: rozuwastatyna, atorwastatyna, simwastatyna, fluwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, nystatyna, prawastatyna oraz somatostatyna.

Pozostałe leki obniżające stężenie LDL stosuje się w przypadku nietolerancji statyn (w monoterapii) lub w terapii skojarzonej ze statynami w przypadku braku efektów leczenia monoterapią statynami. [13]

Żywice jonowymienne działają na zasadzie wiązania kwasów żółciowych, przez co zapobiegają ich przedostaniu się do krwi. Tym samym eliminują dużą część kwasów żółciowych z krążenia jelitowo-wątrobowego. Dzięki temu wątroba syntezuje żółć z większym wykorzystaniem wątrobowych zasobów cholesterolu, co powoduje zwiększenie klirensu LDL z krwi. Obecnie żaden z preparatów nie jest dostępny w Polsce.

Kwas nikotynowy ma działanie modulujące lipidy: podwyższa stężenia HDL, zmniejsza stężenie LDL i TG w stopniu zależnym od dawki. Obecnie żaden z preparatów nie jest dostępny w Polsce.

Inhibitory wchłaniania cholesterolu hamują w jelitach wchłanianie cholesterolu pochodzącego z pokarmu i żółci, bez wpływu na wchłanianie składników odżywczych rozpuszczalnych w tłuszczach. Dzięki temu zmniejszają ilość cholesterolu w lipoproteinach docierających do wątroby. W Polsce zarejestrowany jest jak dotąd jeden preparat – ezetymib.

Inhibitory PCSK9 oddziałują na białko (PCSK9), które uczestniczy w kontroli receptora LDR. Działanie leku powoduje zmniejszenie osoczowego stężenia PCSK9, co prowadzi do wzrostu

ekspresji receptora LDL na powierzchni komórek, a to z kolei prowadzi do zmniejszenia stężenia LDL w osoczu. W Polsce zarejestrowane są obecnie dwa preparaty: ewolokumab i alirokumab.

2.7.3. Przestrzeganie zaleceń lekarskich

Niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich odnoszących się do farmakoterapii stanowi istotne ograniczenie w leczeniu zarówno NT, jak i hipercholesterolemi. W pracy Esposti 2002, w której oceniano stopień wytrwałości (ang.: *persistence*) nowozdiagnozowanych pacjentów z NT w stosowaniu zalecanej terapii, po okresie 3 lat jedynie 57,9% pacjentów kontynuowało przepisana terapię hipotensyjną. [30] Podobnie w pracy Benner 2002, w której uczestniczyli starsi pacjenci (≥ 65 r.ż.) stosujący terapię statynami, stopień przestrzegania zaleceń terapeutycznych był daleki od zadowalającego i w pierwszych 3 miesiącach wynosił 79%, po 6 mies. 56%, a po roku jedynie 50% chorych kontynuowało zalecone leczenie. W kolejnych latach obserwowano dalszy spadek stopnia przestrzegania zaleceń, w efekcie którego po 5 latach terapię zgodną z zaleceniami raportowało 35% chorych. [31]

Przyczyna tego problemu jest wieloczynnikowa i często upatrywana m.in. w skomplikowanych schematach terapeutycznych zawierających zwykle więcej niż 2 leki. [13, 22] Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich skutkuje gorszą skutecznością leczenia lub jej brakiem, co w dalszej perspektywie przekłada się na wyższe koszty związane z opieką zdrowotną. [32–34] Problematyka niestosowania się do zaleceń lekarskich w przypadku schematów farmakoterapii złożonej została dostrzeżona przez WHO, która podkreśla, że zjawisko to w szczególnym stopniu dotyczy krajów o niskim i umiarkowanym dochodzie, w których leczenie wielolekowe stanowi znaczne obciążenie finansowe dla pacjenta. [35]

Jednym z głównych sposobów, wskazywanych jako element poprawiający przestrzeganie zaleceń, jest uproszczenie schematu leczenia do możliwie jak najniższego poziomu. [13, 22] Może być on zrealizowany poprzez zwiększenie dostępności do preparatów złożonych, które stanowią jednotabletkowe połączenie dwóch lub większej liczby leków o różnych mechanizmach działania, posiadających synergistyczne działanie prowadzące do redukcji liczby i/lub nasilenia czynników ryzyka zdarzeń CV (tzw. *polypill*). Umożliwia to uproszczenie schematu leczenia i zwiększa przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta. Polypill wydają się szczególnie pomocne w przypadku pacjentów leczonych dużą liczbą preparatów na różne, często przewlekłe i współistniejące schorzenia, do których należą NT oraz hipercholesterolemia. Szczególne korzyści płynące z jednotabletkowych terapii złożonych obejmują poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich wynikającą z:

- **Redukcji liczby przyjmowanych leków.** Udowodniony został ścisły związek pomiędzy liczbą przepisanych tabletek a przestrzeganiem zaleceń lekarskich. W przeglądzie Claxton 2001 wykazano, że *compliance* był istotnie wyższy u pacjentów, którym zalecono stosowanie jednej tabletki dziennie w stosunku do pacjentów stosujących schemat złożony z 3 tabletek (odpowiednio 79% vs 65%; $p = 0,008$). Istotną statystycznie różnicę w *compliance* wykazano

także pomiędzy schematem złożonym z 2 tabletek i schematem złożonym z 4 tabletek (odpowiednio 69% vs 51%; $p = 0,001$). [36]

- **Ograniczenia możliwości samodzielnej modyfikacji terapii przez chorego.** Terapia preparatami złożonymi pozwala również ograniczyć ryzyko celowego pomijania części leków przez pacjentów lub samodzielnej modyfikacji ich dawkowania (np. z powodu zbyt wysokich kosztów terapii).
- **Uproszczonego schematu przyjmowania.** Korzyść ze stosowania preparatów złożonych jest widoczna również u pacjentów starszych, u których obserwuje się niską podatność na zalecenia lekarskie, między innymi z powodu występowania zaburzeń funkcjonalnych (ruchowych, problemów z pamięcią).

Połączenia leków hipotensyjnych mają już ugruntowaną pozycję w praktyce lekarskiej. Jednakże osiągnięcie założeń terapeutycznych dla dwóch współistniejących chorób jest ciągle trudnym zadaniem, szczególnie w przypadku słabego *compliance* pacjentów. Obecnie na rynku farmaceutycznym pojawiają się leki złożone skierowane do szczególnych grup pacjentów np. w przypadku współistnienia NT z innym schorzeniem (chorobą niedokrwinną serca czy hipercholesterolemią).

W publikacji Simons 2011 oceniano wytrwałość (*persistence*) w stosowaniu terapii statyną (atorwastatyną) i lekiem hipotensyjnym (amlodypiną) u pacjentów z NT i hiperlipidemią w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniu porównywano *persistence* grupy chorych, którym przepisano preparat zawierający oba leki w postaci pojedynczej tabletki (*polypill*) względem pacjentów, przyjmujących te same leki w dwóch oddzielnych tabletkach. Wykazano, że po 12 miesiącach leczenia większy odsetek pacjentów stosujących *polypill* kontynuowało terapię zgodnie z zaleceniami w stosunku do pacjentów leczonych dwiema osobnymi tabletkami. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej (Tabela 16). [37]

Tabela 16.
Najważniejsze wyniki badania Simons 2011 (N = 4146)

Parametr	Polypill	Osobne tabletki	Porównanie
Odsetek pacjentów przerywających terapię po 12 mies.	33%	59%	bd
Mediana okresu wytrwałości w terapii [mies.]	35	7	HR = 2,17 [2,05; 2,13]; $p < 0,0001$

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Analiza wytycznych

W wyniku przeszukania literatury naukowej zidentyfikowano i uznano za aktualne 10 opracowań zawierających zalecenia dotyczące postępowania w NT, dyslipidemiach jak również w prewencji chorób CV. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 17).

W niniejszym rozdziale przedstawiono zalecenia odnoszące się do leczenia farmakologicznego NT oraz hipercholesterolemii (bez poruszania tematu leczenia nefarmakologicznego), jak również przedstawiono stanowiska towarzystw/organizacji dotyczące zalecanego postępowania mającego na celu zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Tabela 17.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w NT i dyslipidemiach

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
PTNT (Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego)	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym	2015	[2]
HC (Hypertension Canada)	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym	2017	[38]
ESH/ESC (European Society of Hypertension / European Society of Cardiology)	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym	2013	[25]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym u dorosłych	2011 (2016)	[39]
ESC (European Society of Cardiology)	Prewencja chorób układu CV w praktyce klinicznej	2016	[22]
ESC/EAS (European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society)	Zasady postępowania w dyslipidemiach	2016	[13]
ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association)	Zasady postępowania w dyslipidemiach	2013	[40]
	Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym u dorosłych	2017	[41]
CCS (Canadian Cardiovascular Society)	Zasady postępowania w dyslipidemiach	2016	[42]
WHO (World Health Organisation)	Wtórna prewencja chorób niezakaźnych w kraj o niskich i średnich dochodach	2002	[35]
AACE (American Association of Clinical Endocrinologist)	Zasady postępowania w dyslipidemiach oraz prewencja chorób układu CV	2017	[43]

3.1.1. Nadciśnienie tętnicze

Leczenie hipotensyjne powinno być ustalane indywidualnie, a w wyborze terapii należy uwzględnić m.in. wpływ leku na: inne czynniki ryzyka CV, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań CV i innych chorób towarzyszących, interakcje z innymi lekami, działania niepożądane, jak również możliwości finansowe pacjenta.

Zalecane terapie

Wytyczne PTNT 2015, ESH/ESC 2013 oraz HC 2017 wymieniają 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych, od których można rozpocząć terapię w niepowikłanym NT, jak również w większości przypadków NT powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi (z wyjątkiem nadciśnienia u kobiet w ciąży). Leki te charakteryzują się udowodnionym wpływem na rokowanie, mogą być stosowane w monoterapii oraz w terapii skojarzonej, należą do nich:

- diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne),
- β -adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne),
- antagoniści wapnia (preferowani dihydropirydonwi),
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I – wytyczne nie wskazują preparatów preferowanych),
- leki blokujące receptor AT1r (ARB, inaczej sartany – wytyczne nie wskazują preparatów preferowanych).

Wytyczne NICE nie zalecają stosowania β -blokerów w terapii inicjującej NT z wyjątkiem pacjentów w młodym wieku z nietolerancją ACE-I i ARB, kobiet w wieku rozrodczym lub chorych ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego. Wytyczne ACC/AHA z 2017 r. rekomendują włączenie β -blokerów w pierwszej linii leczenia jedynie u pacjentów z chorobą niedokrwiennością serca lub niewydolnością serca.

Zalecane schematy leczenia

Terapia hipotensyjna, w zależności od stopnia NT, może być rozpoczynana od **monoterapii** lub od **terapii skojarzonej z dwóch leków** o różnym mechanizmie działania (Rysunek 5). U większości pacjentów stosowanie jednego leku hipotensyjnego nie będzie wystarczające do osiągnięcia prawidłowej kontroli BP, a około 30% będzie wymagało co najmniej trzech leków do osiągnięcia prawidłowych wartości BP.

Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015, ESH/ESC 2013, HC 2017 do preferowanych połączeń dwulekowych należą:

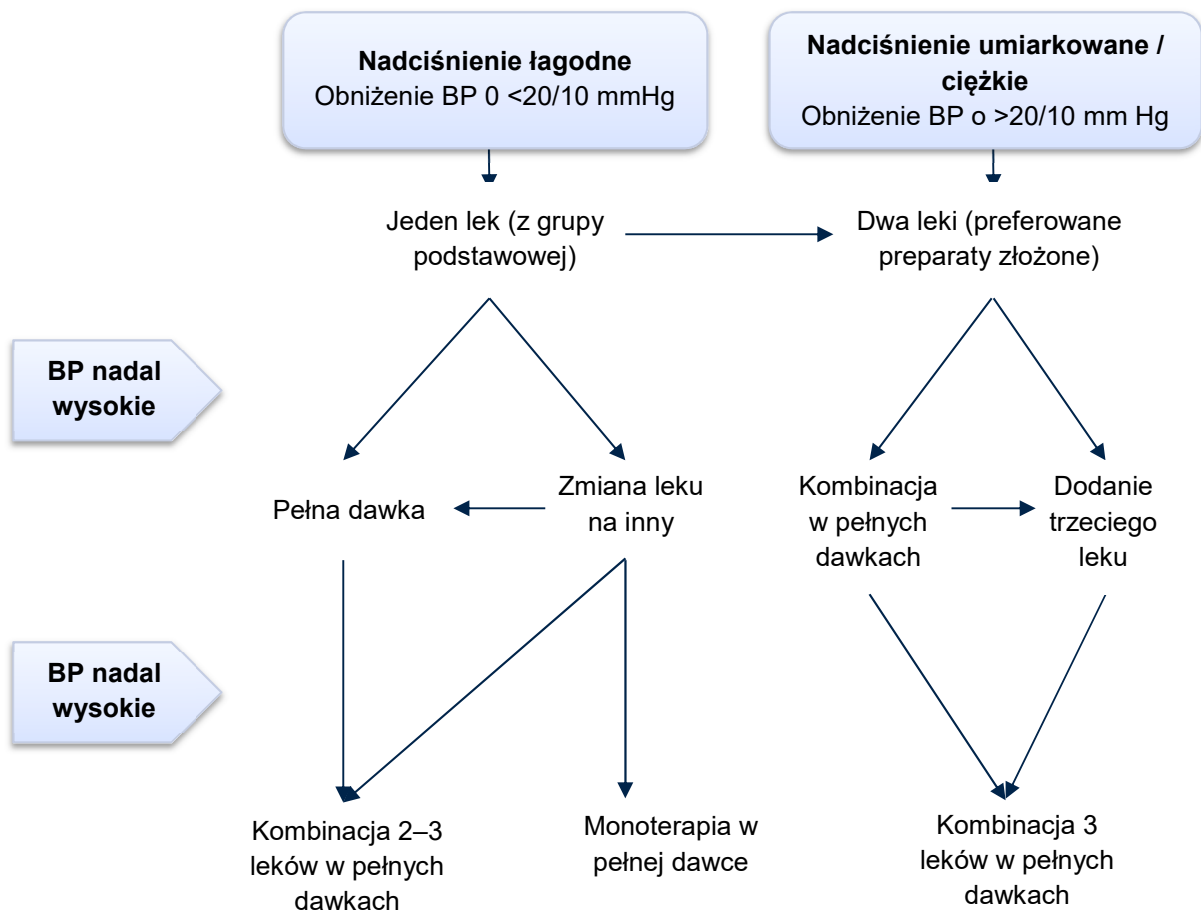
- ACE-I + antagonistą wapnia,
- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,
- ARB + antagonistą wapnia,
- ACE-I + β -adrenolityk,

- antagonistą wapnia + β -adrenolityk,
- antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (Rysunek 6).

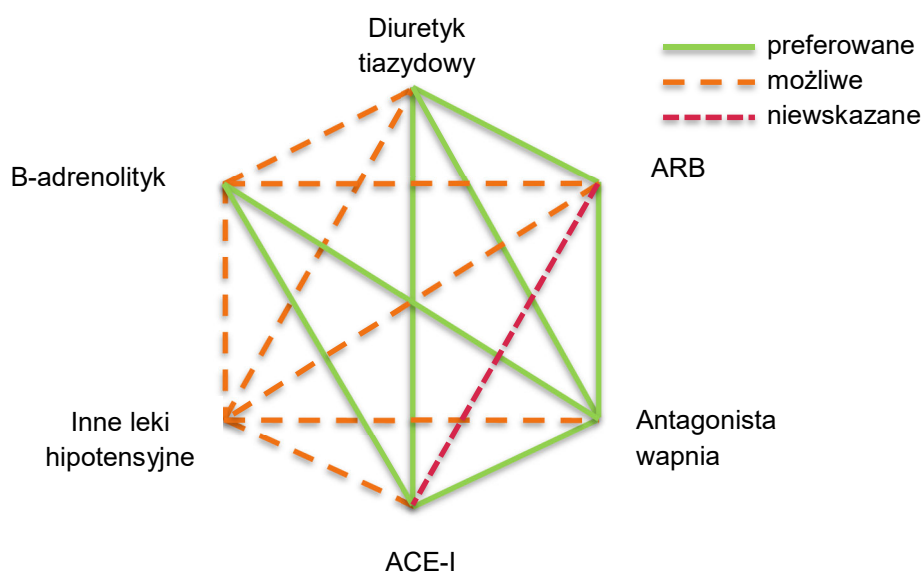
W wytycznych NICE jako preferowane połączenie w terapii dwulekowej wskazano ACE-I lub ARB w skojarzeniu z antagonistą wapnia. Połączenie diuretyku tiazydopodobnego z ARB lub ACE-I rekomendowane jest wyłącznie w przypadku nietolerancji antagonisty wapnia.

Wytyczne ACC/AHA rekomendują następujące połączenia dwulekowe: ACE-I/ARB + antagonistą wapnia, ACE-I/ARB + diuretyk tiazydopodobny, antagonistą wapnia + diuretyk tiazydopodobny. Publikacja wskazuje na konieczność unikania połączenia ACE-I z ARB.

Rysunek 5.
Algorytm leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego (PTNT 2015)



Rysunek 6.
Możliwe połączenia leków hipotensyjnych (PTNT 2015)



W przypadku konieczności zastosowania **terapii trójlekowej** wszystkie towarzystwa zalecają połączenie jednego leku blokującego układ RAA (ACE-I lub ARB), antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/ tiazydopodobnego.

Kompleksowa prewencja zdarzeń CV u osób z NT

Ponadto w dokumencie PTNT 2015 i ESC/ESH 2013 przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia współistniejących czynników ryzyka. **Optymalne zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań CV można uzyskać poprzez jednoczesne obniżenie BP oraz stężenia cholesterolu frakcji LDL. Z tego względu, u chorych z NT z powikłaniami CV rekomenduje się obligatoryjne stosowanie statyn w celu obniżenia LDL do wartości <70 mg/dl.** Dołączenie statyn do terapii hipotensyjnej zalecane jest również u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań CV. Przy czym zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 u chorych z umiarkowanym ryzykiem należy dążyć do obniżenia stężenia LDL <115 mg/dl, natomiast u chorych z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem do LDL <100 mg/dl (Tabela 18). Z kolei w wytycznych ESH/ESC 2013 zarówno u chorych z umiarkowanym jak i wysokim ryzykiem CV docelowa wartość stężenia lipidów została określona jako LDL <115 mg/dl.

Tabela 18.
Wskazanie oraz cele terapii hipolipemizującej w zależności od globalnego ryzyka CV (PTNT 2015)

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe	Nadciśnienie 1. stopnia	Nadciśnienie 2. stopnia	Nadciśnienie 3. stopnia
Brak czynników ryzyka	x	x	x	x
1–2 czynniki ryzyka	x	Statyna LDL <115 mg/dl	Statyna LDL <115 mg/dl	Statyna LDL <100 mg/dl

Sytuacja kliniczna	Wartość BP [mm Hg]			
	Wysokie prawidłowe	Nadciśnienie 1. stopnia	Nadciśnienie 2. stopnia	Nadciśnienie 3. stopnia
≥3 czynniki ryzyka	x	Statyna LDL <115 mg/dl	Statyna LDL <100 mg/dl	Statyna LDL <100 mg/dl
Powikłania narządowe, cukrzyca, PChN 3	Statyna LDL <100 mg/dl	Statyna LDL <100 mg/dl	Statyna LDL <100 mg/dl	Statyna LDL <100 mg/dl
Jawna choroba CV, PChN ≥4	Statyna LDL <70 mg/dl	Statyna LDL <70 mg/dl	Statyna LDL <70 mg/dl	Statyna LDL <70 mg/dl

3.1.2. Dyslipidemie

Ocena ryzyka CV

Rozpoczęcie terapii hipolipemizującej (obniżającej osoczowe stężenia cholesterolu) powinno być poprzedzone oceną ryzyka zdarzeń CV. W europejskich wytycznych rekomendowanym narzędziem do oceny globalnego ryzyka CV jest system SCORE. Jego zastosowanie jest zalecane u każdego pacjenta >40 r.ż. bez choroby CV, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek czy rodzinnej hipercholesterolemii. Pacjentów z udokumentowaną chorobą CV, cukrzycą, umiarkowaną czy ciężką chorobą nerek, rodzinną hipercholesterolemią lub innymi znacząco podwyższonymi pojedynczymi czynnikami ryzyka CV (np. BP ≥180/110 mmHg) charakteryzuje wysokie wyjściowe ryzyko CV, dlatego nie muszą być dodatkowo poddawani ocenie systemem SCORE. Szczegóły dotyczące oceny ryzyka CV z wykorzystaniem systemu SCORE przedstawiono w Rozdz. 2.6.

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych amerykańskich do oceny ryzyka CV dopuszcza się zastosowanie: systemu ACDRS (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score*), *Reynold Risk Score*, kalkulatorów MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) lub UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). Dodatkowo wytyczne amerykańskie i kanadyjskie zalecają stosowanie zmodyfikowanego systemu *Framingham Heart Study Risk Score* (FRS).

Kryteria rozpoczęcia terapii hipolipemizującej

Schemat postępowania w zależności od wyjściowego ryzyka CV zaproponowany przez wytyczne ESC 2016 i ESC/EAS 2016 został przedstawiony w Rozdz. 2.7.2 (Tabela 15). Farmakoterapia powinna być rozpoczynana u chorych z:

- wyjściowym bardzo wysokim ryzykiem CV,
- dużym ryzykiem CV i LDL ≥70 mg/dl,
- umiarkowanym ryzykiem CV (1–5% wg SCORE) i LDL ≥100 mg/dl,
- LDL ≥190 mg/dl.

Zgodnie z wytycznymi ACC/AHA 2013 rozpoczęcie farmakoterapii mającej na celu obniżenie poziomu lipidów zalecane jest u pacjentów:

- z klinicznymi objawami miażdżycowej choroby CV,
- z podwyższonym stężeniem LDL ≥ 190 mg/dl,
- w wieku 40–75 lat i cukrzycą, z LDL 70–189 mg/dl,
- bez wyżej wymienionych cech z poziomem LDL 70–189 mg/dl i oszacowanym 10-letnim ryzykiem miażdżycowej choroby CV $\geq 7,5\%$.

Zalecane terapie hipolipemizujące

Wszystkie wytyczne u pacjentów z hipercholesterolemią w terapii pierwszego rzutu zalecają stosowanie statyn w najwyższej rekomendowanej lub najwyższej tolerowanej dawce umożliwiającej uzyskanie docelowej wartości LDL. W przypadku braku tolerancji statyn wytyczne zalecają rozważenie terapii ezetymibem lub sekwestrantami kwasu żółciowego.

U pacjentów, u których nie udało się uzyskać docelowego stężenia LDL w terapii z wykorzystaniem statyn, w leczeniu II linii należy rozważyć zintensyfikowane leczenie złożone przy użyciu statyny oraz inhibitora wchłaniania cholesterolu – ezetymibu (ESC/EAS 2016, CCS 2016). W kolejnej linii leczenia można rozważyć także połączenie statyny z sekwestrantem kwasu żółciowego (ESC/EAS 2016, CCS 2016).

U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń CV, z utrzymującym się wysokim poziomem LDL pomimo terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyny w połączeniu z ezetymibem lub u chorych z nietolerancją statyn można rozważyć terapię z zastosowaniem inhibitorów PCSK9 (ESC/EAS 2016, CCS 2016, AACE 2017).

3.1.3. Rekomendacje dotyczące zwiększenia stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych

W większości analizowanych wytycznych praktyki klinicznej zawarto zalecenia dotyczące sposobów postępowania mających na celu zwiększenie stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Problem z nieprzestrzeganiem zaleceń został podkreślony zarówno w wytycznych dotyczących terapii NT (PTNT 2015, ESH/ESC 2013, HC 2017, ACC/AHA 2017), dyslipidemii (ESC/EAS 2016, ACC/AHA 2013) oraz w wytycznych dedykowanych prewencji zdarzeń CV (ESC 2016). Ponadto WHO w 2002 roku opublikowała wytyczne dotyczące interwencji mających na celu poprawę skuteczność terapii stosowanych w prewencji zdarzeń CV, w których szczególna uwaga została zwrócona interwencjom mogącym wpłynąć na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich.

Wszystkie dokumenty wskazują na niski odsetek pacjentów, którzy postępują zgodnie ze wskazówkami lekarza. Problem dotyczy zarówno przedwczesnego przerywania terapii, jak również świadomego, bądź nieświadomego, zmniejszania dawek lub pomijania leków, co w znacznym stopniu przyczynia się do zmniejszenia korzyści płynących z zalecanej terapii.

Przyczyny nieprzestrzegania zaleceń lekarskich mogą być związane z:

- leczeniem:
 - skomplikowane schematy terapeutyczne zawierające kilka leków stosowanych o różnych porach dnia,
 - działania niepożądane,
- systemem zdrowotnym:
 - nieodpowiednia relacja lekarz-pacjent,
 - słaba wiedza na temat choroby / leczenia,
 - brak odpowiedniego dostępu do opieki zdrowotnej,
- stanem zdrowia pacjenta:
 - przewlekła choroba bezobjawowa,
 - zaburzenia psychiczne,
- aspektami społeczno-ekonomicznymi:
 - koszt terapii wieloma lekami,
 - brak wsparcia społecznego.

Proponowane w dokumentach rozwiązania mogące zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń przez pacjentów to:

- uproszczenie schematu leczenia do najniższego akceptowalnego poziomu w połączeniu z monitorowaniem i uzyskiwaniem informacji zwrotnej,
- ocena przestrzegania zaleceń dotyczących farmakoterapii i identyfikacja przyczyn braku współpracy,
- zastosowanie wieloskładnikowej tabletki (*polypill*),
- zmiana schematu na dawkowanie raz dziennie,
- stosowanie jasnych, czytelnych spisanych instrukcji dotyczących leczenia.

Zgodnie z najaktualniejszymi wytycznymi (ESC 2016, ESC/EAS 2016) terapia z zastosowaniem *polypill* powinna stanowić integralną część kompleksowej strategii prewencji chorób CV, mającą na celu poprawę stosowania się do zaleceń (*compliance*) pacjentów z ryzykiem CV.

W wytycznych WHO podkreślono, iż profilaktyka chorób CV powinna stanowić priorytet w polityce zdrowotnej krajów w szczególności o niskich i średnich dochodach. Pacjenci w podstawowej opiece lekarskiej powinni mieć dostęp do 5 głównych klas leków o udowodnionej skuteczności w prewencji CV, tj.: aspiryny, β -blokerów, diuretyków tiazydowych, ACE-I oraz statyn. Kluczowym elementem zwiększającym skuteczność terapii prewencyjnej zdarzeń CV powinny być działania mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń przez pacjentów. **Stosowanie terapii skojarzonej w postaci pojedynczej tabletki zostało wskazane jako rozwiązanie mogące przyczynić się do poprawy adherencji, jednocześnie znacząco zmniejszając koszty terapii.** W dokumencie zawarto zalecenia skierowane do przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego, dla których rozwój specyficznych leków mogących poprawić rezultaty CV powinien być fundamentalnym priorytetem.

3.2. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

3.2.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Valarox nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zarówno walsartan jak i rozuwastatyna zostały objęte refundacją w ramach lecznictwa otwartego, we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych. (Tabela 19) Dodatkowo w przypadku walsartanu refundacją objęte są również następujące wskazania pozarejestacyjne:

- nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 6 roku życia,
- przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia,
- leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.

Preparaty zawierające zarówno walsartan jak i rozuwastatynę są finansowane ze środków publicznych z 30% odpłatnością pacjenta lub wydawane bezpłatnie dla pacjentów w wieku powyżej 75 roku życia. [44]

Tabela 19.
Status refundacyjny walsartanu i rozuwastatyny (stan na dzień 29.01.2018) [44]

Lek	Nazwa handlowa	Kategoria dostępności	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Walsartan	Apo-Valsart	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%
	Avasart				
	Awalone				
	Axudan				
	Bespres				
	Diovan				
	Ivisart				
	Nortivan				
	Notrivan Neo				
	Tensart				
	Valorion				
	Valsacor				
	Valsargen				
	Valsartan 123ratio				
	Valsartan Aurobindo				
	Valsartan Genoptin				
Valsotens					
Valtap					
Valzek					
Vanatex					
Walsartan KRKA					
Rozuwastatyna	Astrium	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	30%
	Crosvuo				
	Ridlip				
	Romazic				
	Rosugen				
	Rosutrox				
	Roswera				
	Suwardio				
	Zahron				
	Zaranta				

Rp – lek na receptę

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie cen i kwot dopłat pacjentów do preparatów zawierających walsartan lub rozuwastatynę. (Tabela 20)

Tabela 20.
Finansowanie walsartanu i rozuwastatyny – ceny opakowań i kwoty odpłatności dla pacjenta (stan na dzień 29.01.2018)

Grupa limitowa	Nazwa handlowa, dawka, opakowanie	Cena hurtowa za LDD [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [PLN]
Walsartan					
45.0 antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone	Najtańszy: Axudan, 160 mg, 28 tabl.	0,2684	20,59	30%	6,18 ^a
	Najdroższy: Diovan, 80 mg, 28 tabl.	0,7496	24,54	30%	14,92 ^a
	Wyznaczający podstawę limitu w grupie: Valzek, 80 mg, 28 tabl.	0,3646	13,75	30%	4,13 ^a
Rozuwastatyna					
46.0 leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG – CoA	Najtańszy: Astrium, 5-40 mg, 28/30 tbl	0,2039	8,04	30%	2,69 ^a
	Najdroższy: Roswera, 5 mg, 28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	0,5957	9,56	30%	6,89 ^a
	Wyznaczający podstawę limitu w grupie: Ridlip, 40 mg, 28 szt.	0,2177	30,54	30%	9,16 ^a

LDD- limitowa dawka dobową (ang. Limit Daily Dose).

a) Dla pacjentów powyżej 75 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją lek jest bezpłatny.

3.2.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania walsartanu i rozuwastatyny.

Poszukiwano rekomendacji wydanych przez polską Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz stanowisk agencji zagranicznych z: Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Kanady (CADTH), Australii (PBAC), Francji (HAS) oraz Nowej Zelandii (PTAC).

Walsartan/rozuwastatyna

Żadna z agencji nie zajęła jak dotąd stanowiska w sprawie finansowania preparatu Valarox.

Walsartan

W toku przeszukania stron agencji HTA, odnaleziono pięć dokumentów odnoszących się do finansowania walsartanu (Tabela 21).

Trzy z nich (HAS, NHS, PBAC) zawierały pozytywną opinię w odniesieniu do finansowania walsartanu we wskazaniu NT. [45–47] Z kolei agencja PTAC w 2003 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą walsartanu, uzasadniając to faktem, że w Nowej Zelandii w tym samym wskazaniu (NT) refundowane są tańsze leki o porównywalnej skuteczności (kandesartan, losartan). [48] Agencja AOTMiT zaleca finansowanie walsartanu w nadciśnieniu tętniczym innym niż określone w ChPL – u dzieci do 6 roku życia, przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia, leczeniu renoprotekcyjnym u dzieci do 18 roku życia. [49] Polska agencja nie wydała rekomendacji dot. finansowania leku w zarejestrowanych wskazaniach.

Rozuwastatyna

W toku przeszukania stron agencji HTA odnaleziono pięć dokumentów odnoszących się do finansowania rozuwastatyny (Tabela 21).

Trzy agencje (AOTMiT, HAS, NHS) wydały pozytywną opinię odnośnie do refundacji rozuwastatyny we wskazaniach:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia jest niewystarczające, oraz
- rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia, jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów, lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. [50–52]

Agencja PBAC rekomenduje finansowanie tej terapii u pacjentów, u których celem leczenia jest obniżenie stężenia cholesterolu we krwi. [53] PTAC wydało pozytywną rekomendację na temat finansowania rozuwastatyny u pacjentów po niepowodzeniu leczenia za pomocą simwastatyny i atorwastatyny. [54]

Ponadto odnaleziono jedną negatywną rekomendację (NHS Scotland) w odniesieniu do finansowania rozuwastatyny we wskazaniu: profilaktyka poważnych zdarzeń CV u pacjentów z szacowanym wysokim ryzykiem pierwszego zdarzenia CV, jako środek wspomagający redukcję czynników ryzyka. Przyczyną wydania negatywnej rekomendacji przez agencję NHS Scotland była ograniczona wiarygodność analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę. [55]

Poniżej przedstawiono zestawienie rekomendacji finansowych agencji HTA dotyczących walsartanu i rozuwastatyny (Tabela 21).

Tabela 21.
Rekomendacje finansowe agencji HTA odnośnie do finansowania walsartanu i rozuwastatyny

Produkt leczniczy	AOTMiT (Polska)	NICE (Wielka Brytania)	NHS (Szkocja)	HAS (Francja)	CADTH (Canada)	PBAC (Australia)	PTAC (Nowa Zelandia)
Walsartan	PR ^a [49]	BR	PR [46]	PR [45]	BR	PR [47]	NR [48]
Rozuwastatyna	PR [50]	BR	PR [52]/ NR ^b [55]	PR [51]	BR	PR [53]	PR ^c [54]

BR-brak rekomendacji, PR- pozytywna rekomendacja, NR- negatywna rekomendacja

a) Pozytywna rekomendacja odnosi się do wskazań innych niż określone w ChPI;

b) Negatywna rekomendacja odnosi się do wskazania: profilaktyka zdarzeń CV u osób z wysokim ryzykiem;

c) Pozytywna rekomendacja dotyczy zastosowania leku w trzeciej linii leczenia.

3.3. Charakterystyka interwencji i komparatorów

3.3.1. Walsartan i rozuwastatyna w jednotabletkowej terapii złożonej

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, inne połączenia; kod ATC: C10BX10

Mechanizm działania: Walsartan jako lek z grupy antagonistów receptora angiotensyny, działa hamująco na podtyp AT1-r, co prowadzi do zwiększonego stężenia angiotensyny II w osoczu. Zapobiega to skurczowi naczyń krwionośnych i skutkuje to zmniejszeniem oporu obwodowego.

Rozuwastatyna: to lek z grupy statyn, którego działanie polega na kompetycyjnej inhibicji reduktazy HMG-CoA, enzymu który ogranicza szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, dzięki czemu zmniejsza się ich stężenie całkowite. [56]

Wskazania do stosowania: Leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV (profilaktyka ciężkich zdarzeń CV), lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. [56]

Dawkowanie i schemat leczenia: Zalecana dawka preparatu Valarox to jedna tabletkę na dobę. Produkt złożony jest wskazany u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Valarox należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii. [56]

Specjalne środki ostrożności: Należy zachować środki ostrożności jak przy stosowaniu walsartanu (Rozdz. 3.3.2) i rozuwastatyny (Rozdz. 3.3.3).

Przeciwwskazania: Przeciwwskazania do stosowania walsartanu i rozuwastatyny przedstawiono odpowiednio w Rozdz. 3.3.2 i 3.3.3.

Działania niepożądane: informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa preparatu Valarox pochodzą z danych zebranych dla obu leków stosowanych osobno, które zostały przedstawione w Rozdz. 3.3.2 (walsartan) i Rozdz. 3.3.3 (rozuwastatyna).

Rejestracja: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.11.2016 r. [56]

Refundacja: Obecnie produkt leczniczy Valarox nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: KRKA (Valarox).

3.3.2. Walsartan

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, kod ATC: C09CA03. [57]

Wskazania do stosowania:

- leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży od 6 do 18 roku życia,
- leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego,
- leczenie objawowej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, w przypadku kiedy nie można zastosować ACE-I lub jako leczenie skojarzone z ACE-I, jeśli nie można użyć β -blokerów. [57]

Mechanizm działania:

Walsartan selektywnie blokuje AT-1r zapobiegając jego interakcji z angiotensyną II niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy. Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu naczyniozwężającym, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz istotnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu CV. Główne, istotne fizjologicznie działania angiotensyny II (skurcz naczyń, pobudzenie wydzielania aldosteronu, regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz pobudzenie wzrostu komórek) odbywają się za pomocą AT1-r. [57]

Dawkowanie i schemat leczenia: W terapii NT zalecana dawka początkowa walsartanu to 80 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg. [57]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- drugi i trzeci trymestr ciąży,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa wątroby i cholestaza,
- jednoczesne stosowanie ARB z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²). [57]

Działania niepożądane:

Do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) należały: kaszel, ból brzucha, uczucie zmęczenia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Ponadto do działań niepożądanych o nieznanym częstości należały: małopłytkowość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, nadwrażliwość w tym choroba posurowicza, zwiększenie stężenia potasu w surowicy, hiponatremia, zapalenie naczyń krwionośnych, zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, w tym zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd, bóle mięśni, niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy. [57]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Ciąża: Nie należy rozpoczynać terapii walsartanem w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży w trakcie leczenia walsartanem, należy terapię niezwłocznie przerwać. U kobiet planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne (leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży).

Zaburzenia czynności nerek: Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml / min i pacjentów dializowanych.

Niewydolność serca: Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca, szczególnie u tych ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek, gdyż istnieje ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (często ostrej). Jednoczesne stosowanie walsartanu z lekami z grupy ACE-I i beta-blokerami nie wykazuje żadnych klinicznych korzyści, natomiast może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane.

Hiperaldosteronizm pierwotny: Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aortalnej i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory: Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki dwudzielnej lub mitralnej lub z przerostową kardiomiopatią ze zwężeniem drogi odpływu.

Hiperkaliemia: Walsartan nie jest zalecany w przypadku jednoczesnego stosowania suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu.

Zaburzenia czynności wątroby: Walsartan należy stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni: Przed rozpoczęciem leczenia walsartanem należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej.

Zwężenie tętnicy nerkowej: U pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej leczonych walsartanem zaleca się regularne kontrole czynności nerek.

Stan po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego: Należy zachować ostrożność u pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjenta powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.

Obrzęk naczynioruchowy: U pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy należy natychmiast przerwać stosowanie walsartanu i nie należy ponownie włączać leczenia walsartanem.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron: Należy zachować ostrożność u pacjentów którzy przyjmują inne leki mające wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron. U wrażliwych pacjentów obserwowano: niedociśnienie, omdlenia, udar, hiperkaliemię, zmiany w czynności nerek. [57]

Rejestracja: Produkt leczniczy dopuszczono do obrotu 4 kwietnia 2002 roku. [57]

Refundacja: walsartan aktualnie jest finansowany ze środków publicznych w lecznictwie otwartym zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, jak również w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) – u dzieci do 6 r.ż.; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 r.ż., leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 r.ż. Do preparatów objętych refundacją należą: Apo-Valsart, Avasart, Awalone, Axudan, Bespres, Diovan, Ivisart, Nortivan, Notrivan Neo, Tensart, Valorion, Valsacor, Valsargen, Valsartan 123ratio, Valsartan Aurobindo, Valsartan Genoptin Valsotens, Valtap, Valzek, Vanatex, Walsartan KRKA. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce:

Apotex Europe B.V. (Apo-Valsar); Laboratorios Liconsa, S.A (Avalsan, Simaldoz, Valcatuna, Vamadrid); Polfarmex S.A. (Avasart); S-Lab Sp. z o.o. (Awalone), Sandoz GmbH (Axudan); Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o (Bespres); Novartis Poland Sp. z o.o. / Novartis Pharma GmbH (Diovan); Bioton S.A. (Ivisart); Gedeon Richter Plc. (Nortivan Neo); Laboratorios Liconsa, S.A. (Simaldoz, Valcatuna); Egis Pharmaceuticals PLC (Tensart); Orion Corporation (Valarion); Krka d.d.,

Novo mesto (Valsacor, tabl, Walsartan KRKA); 123ratio Sp. z o.o. (Valsartan 123ratio); Generics Ltd. (Valsargen); Aurobindo Pharma Limited (Valsartan Aurobindo); Ranbaxy Sp. z o.o. (Valsartan Ranbaxy); Actavis Group PTC ehf. (Valsotens); Zentiva, k.s. (Valtap); Celon Pharma S.A. (Valzek); Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A (Vanatex); PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o. (Zelvartan). [58]

3.3.3. Rozuwastatyna

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA kod ATC: C10A A07. [59]

Wskazania do stosowania:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako leczenie dodatkowe do diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające.
- rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia jako leczenie dodatkowe do diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. [59]

Mechanizm działania:

Rozuwastatyna: to lek z grupy statyn, którego działanie polega na kompetycyjnej inhibicji reduktazy HMG-CoA, enzymu który ogranicza szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, dzięki czemu zmniejsza się ich stężenie całkowite. [59]

Dawkowanie i schemat leczenia: Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę, zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych pozostałymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jeśli to konieczne, po 4 tygodniach leczenia można zwiększyć dawkę. Zwiększenie dawki do 40 mg po kolejnych 4 tygodniach należy rozważyć tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka zdarzeń CV, u których nie uzyskano spodziewanego efektu leczenia po zastosowaniu dawki 20 mg. [59]

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynna choroba wątroby,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
- miopatia,
- leczenie cyklosporyną,

- wiek rozrodczy przy braku stosowania skutecznych metod antykoncepcji,
- ciąża, karmienie piersią. [59]

Przeciwwskazania dot. stosowania produktu w dawce > 40 mg:

- klirens kreatyniny < 60 ml/min,
- niedoczynność tarczycy,
- genetyczne choroby mięśni u pacjenta lub w jego rodzinie,
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innych leków z grupy fibratów lub inhibitorów reduktazy HMG-CoA,
- nadużywanie alkoholu,
- pochodzenie z Japonii lub Chin,
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia produktu we krwi.

Działania niepożądane:

Do występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działań niepożądanych należały: cukrzyca, zawroty głowy, ból głowy, ból brzucha, nudności, zaparcia, bóle mięśni, osłabienie. Do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($< 1/1000$ do $< 1/100$) należały: świąd, wysypka, pokrzywka. Do działań niepożądanych o nieznanym częstości należały: depresja, neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne), duszność, kaszel, biegunka, zespół Stevensa-Johnsona, immunozależna miopatia martwicza, zaburzenia ścięgien (niekiedy powikłane zerwaniem), obrzęk. [59]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Działanie na nerki: U pacjentów leczonych dawką 40 mg, należy rozważyć kontrolę czynności nerek podczas rutynowej kontroli lekarskiej.

Działanie na mięśnie: U części pacjentów leczonych zwłaszcza dawkami > 20 mg) stwierdzano bóle mięśni, miopatię oraz rzadko rabdomiolizę.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej: Nie należy badać aktywności kinazy kreatynowej po natężonym wysiłku.

Inne: Rozuwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z:

- zaburzeniami czynności nerek,
- niedoczynnością tarczycy,
- genetycznie uwarunkowanymi chorobami mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny,
- nadużywających alkoholu
- z chorobą wątroby w wywiadzie
- w wieku > 70 lat

- jednocześnie stosujących leki z grupy fibratów
- z objawami uszkodzenia mięśni po stosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów.

W trakcie leczenia: U pacjentów, u których występują niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni (szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka) należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej

Jednoczesne leczenie kwasem fusydowym: Rozuwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo a także w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym.

Działanie na czynność wątroby: należy wykonać badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Trzykrotne przekroczenie aktywności aminotranferaz ponad granicę normy jest wskazaniem do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki.

Wtórna hipercholesterolemia spowodowana niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym: Przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować odpowiednie leczenie choroby podstawowej.

Inhibitory proteaz: u pacjentów równocześnie leczonych inhibitorami proteaz należy dostosować dawkowanie leku i rozważyć możliwość wystąpienia zwiększonej ekspozycji na lek i zwiększenia jego stężeń w osoczu.

Nietolerancja laktozy: leku nie należy stosować u osób z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Cukrzyca: statyny mogą powodować wzrost stężenia glukozy we krwi.

Śródmiąższowa choroba płuc: Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie rozuwastatyną. [59]

Rejestracja: Produkt leczniczy dopuszczono do obrotu 16 lutego 2009 roku. [59]

Refundacja: Rozuwastatyna aktualnie jest finansowana ze środków publicznych w lecznictwie otwartym w zarejestrowanym zakresie wskazań. Do preparatów objętych refundacją należą: Astrium, Crosuvo, Ridlip, Romazic, Rosutrox, Roswera, Rosugen, Suardio, Zahron, Zaranta. [44]

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce:

Actavis Group PTC ehf. (Actarosin); Apotex Europe B.V. (ApoRoza); Accord Healthcare Limited (Astrium); AstraZeneca AB (Crestor); PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.(Crosuvo); Bioton S.A. (Ivirosina); Ranbaxy Sp. z o.o. (Ridlip, Rosuvastatin Ranbaxy); Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A (Romazic); Swyssi AG (Rossta); Zentiva, k.s. (Rosucard); Generics Ltd. (Rosugen); Biofarm Sp. z o.o. (Rosutrox); Krka, d.d., Novo mesto (Rosuvastatin Krka, Roswera); Momaja s.r.o.

(Rosuvastatin Momaja); Generics Ltd (Rosugen), Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. (Rosuvastatin Polfa Pabianice); Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. (RosuvaTeva); Sandoz GmbH (Suvadion); Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A. (Zahron); Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. (Zaranta). [58]

3.4. Wstępna analiza kliniczna

Celem wstępnej analizy klinicznej jest określenie ilości i jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej preparatu Valarox, co umożliwi określenie zakresu dalszych analiz HTA. W ramach niniejszej analizy przedstawiono również wiarygodne dowody naukowe na wykazanie związku pomiędzy ocenianymi w badaniach zastępczymi parametrami a istotnymi punktami końcowymi.

3.4.1. Dowody naukowe dla walsartanu / rozuwastatyny

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono dowodów naukowych dla skuteczności i bezpieczeństwa jednotabletkowego połączenia walsartanu i rozuwastatyny (FDC, ang. *fixed-dose combination*). Obecnie prowadzone jest jedno randomizowane badanie 3 fazy (NCT02662894) porównujące skuteczność walsartanu i rozuwastatyny FDC z terapią złożoną z obu leków podawanych w osobnych tabletkach. Zakończenie badania planowane jest na grudzień 2020 roku (Tabela 22).

Tabela 22.
Charakterystyka badania w toku NCT02662894

Badanie	Porównanie	N	OB	Populacja	Punkty końcowe
NCT02662894 RCT, III faza	VAL/ROS FDC vs VAL+ROS	334	4 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 18–65 lat • niekontrolowane NT • dyslipidemia umiarkowanego / wysokiego ryzyka 	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja SBP • uzyskanie docelowej wartości LDL • bezpieczeństwo

VAL – walsartan; ROS – rozuwastatyna; N – liczba pacjentów; OB – okres obserwacji.

Odnaleziono jedno, trójramienne badanie RCT (Jang 2015), przeprowadzone w schemacie grup równoległych oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego walsartanem i rozuwastatyną w porównaniu z monoterapiami walsartanem i rozuwastatyną u pacjentów ze współistniejącą hipercholesterolemią i NT (Tabela 23). Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 20–80 lat, zarówno wcześniej leczonych jak i nieleczonych lekami hipotensyjnymi lub hipolipemizującymi. Włączeni pacjenci zostali poddani 6-tygodniowemu programowi zmiany stylu życia, a następnie zrandomizowani do jednej z 3 terapii. Łącznie w pracy uczestniczyło 123 pacjentów. [60]

Skuteczność w badaniu oceniano z wykorzystaniem surogatów odnoszących się odpowiednio do kontroli ciśnienia tętniczego oraz osoczowego stężenia LDL. Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- zmianę DBP i SBP po 8 tygodniach terapii (dotyczy ramion terapii skojarzonej oraz walsartanu),
- procentową zmianę stężenia LDL po 8 tygodniach terapii (dotyczy ramion terapii skojarzonej oraz rozuwastatyny).

Ponadto w badaniu przeprowadzono ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanych interwencji.

Tabela 23.
Charakterystyka badania Jang 2015

Badanie	Porównanie	N	OB	Populacja	I rz. punkty końcowe
Jang 2015 RCT, podwójnie zaślepienie	VAL+ROS vs VAL+PLC vs ROS+PLC	123	8 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 20–80 lat • NT i hiperlipidemia 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana DBP i SBP po 8 tyg. (w grupie leczonych VAL i ROS oraz w grupie leczonych VAL), • % zmiana stężenia LDL po 8 tyg. (w grupie leczonych VAL i ROS oraz w grupie leczonych ROS)

VAL – walsartan; ROS – rozuwastatyna; N – liczba pacjentów; OB – okres obserwacji.

3.4.2. Ocena zależności pomiędzy obniżeniem ciśnienia krwi oraz stężenia LDL a ryzykiem zdarzeń CV

W badaniach klinicznych dotyczących terapii hipotensyjnej oraz hipolipemizującej najczęściej oceniane są zastępcze punkty końcowe, do których należą odpowiednio redukcja ciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie stężenia LDL. Parametry te nie odzwierciedlają w sposób bezpośredni klinicznie znamiennej poprawy stanu zdrowia pacjentów, jednak w praktyce klinicznej wykorzystywane są w sposób rutynowy do oceny stopnia nasilenia choroby, uwzględniane są przy wyborze rodzaju i intensywności terapii, a także służą do oceny efektów leczenia.

Ponadto wykorzystanie zastępczych punktów końcowych w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii NT oraz hipercholesterolemii uznane zostało za zasadne oraz jest rekomendowane przez wytyczne Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA). [61, 62]

Za zasadnością wykorzystania surogatów odnoszących się do redukcji ciśnienia skurczowego krwi oraz redukcji stężenia LDL zarówno w obszarze badań klinicznych, jak i w rutynowej praktyce klinicznej jest dobrze udokumentowana zależność pomiędzy punktami końcowymi a ryzykiem powikłań i zdarzeń o wysokim znaczeniu klinicznym, w tym zgonu, oraz zdarzeń CV takich jak zawał serca oraz udar mózgu. Poniżej w sposób syntetyczny przedstawiono wnioski z najbardziej aktualnych opracowań wtórnych oceniających zależność pomiędzy redukcją ciśnienia tętniczego i stężenia LDL z klinicznie istotnymi zdarzeniami.

W dwóch odnalezionych metaanalizach (Thomopoulos 2016, Ettehad 2016) wykazano, że obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń CV, w tym: udaru mózgu, choroby wieńcowej, zgonu z przyczyn CV czy niewydolności serca.

Praca Thoumopoluos 2016 stanowiła metaanalizę 16 badań RCT (n= 52 235), porównujących między sobą dwa rodzaje terapii hipotensyjnej – mniej intensywnej z bardziej intensywną. Populację stanowili pacjenci z NT w wieku ≥ 18 r.ż. W pracy Thomopoulos 2016 wykazano, że obniżenie SBP średnio o 10 mm Hg a DBP o 5 mm Hg przyczynia się do 20% redukcji ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej i niewydolności serca, a także do redukcji ryzyka udaru mózgu o 29% w ciągu całego życia.

Z kolei metaanaliza Ettehad 2016 zawierała 123 RCT (n=613 815) dotyczące leczenia hipotensyjnego, bez zawężania do populacji. Poszczególne badania musiały spełnić kryterium min. 1000 pacjentów w jednym ramieniu oraz co najmniej 1 rok okresu obserwacji. Wyniki metaanalizy pokazały, że zmniejszenie SBP o około 10 mm Hg skutkuje zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia CV o 20% w ciągu całego życia, wystąpienia udaru mózgu o 27%, choroby wieńcowej o 17%, a także niewydolności serca o 28% w ciągu całego życia. W pracy Hirakawa 2017 wykazano, że obniżenie BP przyczynia się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu CV o 17% w ciągu całego życia (Tabela 24). [63, 64]

Tabela 24.
Wyniki przeglądów systematycznych oceniających zależność pomiędzy redukcją BP a ryzykiem CV

Punkt końcowy	Thomopoulos 2016 [65]		Ettehad 2016 [66]		Hirakawa 2017 [67]	
	% redukcja RR [95% CI]	N RCT	% redukcja RR [95% CI]	N RCT	% redukcja RR [95% CI]	N RCT
poważne zdarzenie CV	-	-	-20% 0,80 [0,77; 0,83]	55	bd	-
choroba wieńcowa	-20% 0,80 [0,68; 0,95]	14	-17% 0,83 [0,78; 0,88]	56	bd	-
udar mózgu	-29% 0,71 [0,60; 0,84]	13	-27% 0,73 [0,68; 0,77]	54	bd	-
zgon z przyczyn CV	-21% 0,79 [0,63; 0,97]	15	-	-	-17% 0,83 [0,78; 0,89]	9
niewydolność serca	-20% 0,80 [0,49; 1,31]	10	-28% 0,72 [0,67; 0,78]	43	bd	-
Redukcja SBP/DBP	-10 / -5 mm Hg		-10 / bd mm Hg		bd	

Związek pomiędzy obniżeniem stężenia LDL, a ryzykiem wystąpienia szeregu klinicznie istotnych powikłań oceniano w metaanalizie CTT 2016, do której włączono 28 RCT. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych w pracy tej wykazano, że zmniejszenie stężenia LDL o 1 mmol/l przyczynia się do istotnej redukcji ryzyka zgonu z przyczyn naczyniowych o 12% w ciągu całego życia. Ponadto w pracy CTT 2016 wykazano także zależność pomiędzy redukcją LDL o 1 mmol/l a redukcją ryzyka poważnego zdarzenia naczyniowego o 21%, poważnego zdarzenia wieńcowego

o 24%, zgonu spowodowanego chorobą wieńcową o 20% oraz udaru mózgu o 15% w ciągu całego życia.

Obserwacje dotyczące zależności pomiędzy redukcją LDL i zgonem z przyczyn CV wykazano także w pracy Hirakawa 2017, do której włączono 10 RCT. Metaanaliza wykazała, że zmniejszenie stężenia LDL o 1 mmol/l przyczynia się do znamiennej redukcji ryzyka zgonu z przyczyn naczyniowych o 18% w ciągu całego życia.

W metaanalizie Caterina 2010 wykazano zależność pomiędzy leczeniem hipolipemizującym a ryzykiem wystąpienia udaru mózgu – udowodniono zmniejszenie ryzyka udaru ogółem o 15%, jak i udaru niezakończonego zgonem o 19% w ciągu całego życia (Tabela 25).

Tabela 25.
Badania oceniające zależność pomiędzy ryzykiem CV a stężeniem LDL

Punkt końcowy	CTT 2016 [68] (27 RCT)		Hirakawa 2017 [67] (10 RCT)		De Caterina 2010 [69] (82 RCT)	
	% redukcja, RR (95% CI)	N RCT	% redukcja, RR (95% CI)	N RCT	% redukcja, OR (95% CI)	N RCT
poważne zdarzenie naczyniowe	21% 0,79 (0,77; 0,81)	bd	bd	-	bd	-
poważne zdarzenie wieńcowe	24% 0,76 (0,73; 0,79)	bd	bd	-	bd	-
udar mózgu	15% 0,85 (0,80; 0,89)	bd	bd	-	15% 0,85 (0,78; 0,92)	80
udar mózgu niezakończony zgonem	26% 0,74 (0,71; 0,77)	bd	bd	-	19% 0,81 (0,74; 0,89)	80
zgon z przyczyn naczyniowych	12% 0,88 (0,84; 0,91)	bd	18% 0,82 (0,74; 0,90)	8	bd	-
zgon spowodowanego chorobą wieńcową	20% 0,80 (0,75; 0,85)	bd	bd	-	bd	-
Redukcja stężenia LDL	-1 mmol/L		-1 mmol/L		bd	

3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.5.1. Populacja docelowa

Mając na uwadze aktualny status rejestracyjny leku Valarox oraz uwarunkowania refundacyjne w Polsce populację docelową w analizach HTA będą stanowili dorośli pacjenci skutecznie leczeni za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Populacja będzie obejmować pacjentów z NT z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV (profilaktyka ciężkich zdarzeń CV), lub ze współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2).

Populacja docelowa będzie zatem zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Valarox.

3.5.2. Interwencja

Ocenianą interwencją będzie preparat Valarox (jednotabletkowe połączenie VAL/ROS) przyjmowany raz na dobę w dawce ustalonej na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

3.5.3. Komparatory

- walsartan + rozuwastatyna stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox

3.5.4. Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- redukcja SBP / DBP
- uzyskanie docelowych wartości SBP / DBP
- redukcja stężenia LDL
- uzyskanie docelowych wartości LDL
- zdarzenia CV
- redukcja całkowitego ryzyka CV
- jakość życia

Bezpieczeństwo:

- AE ogółem,
- SAE ogółem,
- AE prowadzące do zaprzestania leczenia,
- zgony ogółem,
- zgony CV,
- AE z podziałem na zdarzenia.

3.5.5. Metodyka

- randomizowane badania kliniczne

- przeglądy systematyczne
- badania realizowane w rzeczywistej praktyce klinicznej

4. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [70] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny stanowić interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez walsartan/rozuwastatynę FDC. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. [71]

Produkt Valarox stanowi jednotabletkowe połączenie walsartanu oraz rozuwastatyny wskazane do stosowania u osób, które stosują obecnie leczenie skojarzone tymi lekami w postaci osobnych tabletek. Wdrożenie leku Valarox stanowi więc odpowiedź na zalecenia WHO oraz innych towarzystw naukowych (np.: ESC, EAS) rekomendujących uproszczenie schematów wielolekowych terapii poprzez redukcję liczby przyjmowanych tabletek, co może prowadzić do zwiększenia skuteczności terapii poprzez poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich. Preparat Valarox w praktyce będzie zatem zastępował walsartan i rozuwastatynę podawane jednocześnie w postaci osobnych tabletek u osób z NT z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV lub w przypadku współwystępowania pierwotnej hipercholesterolemii (typu IIa) lub mieszanej dyslipidemii (typu IIb). [22, 35]

5. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

5.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie poprzedzona systematycznym przeglądem literatury medycznej, obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w aktualnych wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwuskładnikowego leku Valarox, stanowiącego jednotabletkowe połączenie walsartanu z rozuwastatyną, względem schematu leczenia tymi samymi lekami w osobnych tabletkach. Populację docelową będą stanowili dorośli pacjenci skutecznie leczeni za pomocą stosowanych jednocześnie walsartanu i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym i obejmować będzie ona chorych z NT z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV (profilaktyka ciężkich zdarzeń CV), lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb),
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że obecnie brak jest dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Valarox. W związku z tym w ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną dowody naukowe dla terapii złożonej z walsartanu i rozuwastatyny stosowanych w osobnych tabletkach względem monoterapii tymi lekami. Takie postępowanie wydaje się być uzasadnione, gdyż połączenie obu substancji czynnych w jednej tabletkce nie wpływa ich profil farmakologiczny, przez co pomimo odmiennej formulacji aktywność poszczególnych substancji składowych pozostaje na niezmiennym poziomie względem leczenia z wykorzystaniem obu leków stosowanych jednocześnie w oddzielnych tabletkach. Strategia polegająca na uproszczeniu schematu podawania poprzez jednotabletkową formulację przyczynić się może natomiast do zwiększenia stopnia przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a co za tym idzie w sposób pośredni do poprawy długoterminowych rezultatów terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej poszukiwane więc będą dowody naukowe pozwalające na porównanie ocenianej interwencji z komparatorem stanowiącym terapię złożoną z walsartanu i rozuwastatyny przyjmowanych w postaci dwóch osobnych preparatów. Mając jednak na uwadze ograniczoną dostępność dowodów naukowych należy rozważyć poszerzenie zakresu analizy klinicznej o badania porównujące terapię skojarzoną z poszczególnymi terapiami składowymi, tj. monoterapią walsartanem i rozuwastatyną. Porównanie terapii wielolekowej z poszczególnymi interwencjami składowymi jest

podejściem rekomendowanym przez WHO w ramach oceny efektywności klinicznej leczenia skojarzonego, stąd zasadne wydaje się przedstawienie tego rodzaju dowodów w ramach analizy klinicznej dla leku Valarox. [35]

Pomimo, iż nie ma obecnie dowodów naukowych na skuteczność jednotabletkowego połączenia walsartanu i rozuwastatyny, to istnieją dowody świadczące o tym, że połączenie dwóch różnych leków CV w jednej tabletkce przynosi lepsze rezultaty terapeutyczne w porównaniu z tymi samymi lekami stosowanymi osobno. Na tej podstawie można wnioskować, że dodatkowy efekt terapeutyczny nie zależy od mechanizmu działania leków, lecz od wpływu jednotabletkowego połączenia leków na poprawę przestrzegania zaleceń lekarskich. Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną dowody naukowe pozwalające na ocenę wpływu zastąpienia wielotabletkowej terapii skojarzonej przez terapię jednotabletkową w odniesieniu do poprawy przestrzegania zaleceń lekarskich (*adherence, compliance, persistence*) oraz zwiększenia efektów terapeutycznych u pacjentów z wysokim ryzykiem CV.

W analizie klinicznej przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych, dla analizy podstawowej, przedstawia poniższa tabela (Tabela 26).

5.2. Analiza ekonomiczna

W sytuacji, gdy dostępne dane kliniczne nie pozwolą na porównanie dwuskładnikowego leku Valarox względem leczenia skojarzonego z wykorzystaniem walsartanu i rozuwastatyny podawanych w osobnych tabletkach, a jedyne zebrane dowody naukowe będą uprawniały do wnioskowania o przewadze terapii jednotabletkowej nad terapią wielolekową, analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów. Podejście to pozwoli na porównanie kosztów ocenianych interwencji (Valarox vs walsartan i rozuwastatyna w osobnych tabletkach). Pominiey zostanie aspekt oceny klinicznej, co w świetle dostępnych doniesień naukowych, będzie podejściem konserwatywnym.

W analizie ekonomicznej zostaną uwzględnione wyłącznie koszty leków. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz oceny technologii medycznych AOTMiT oraz spełniać będzie minimalne wymagania dla analiz HTA określone w odpowiednim rozporządzeniu Ministra Zdrowia.

5.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ, budżet państwa) i pacjentów, a także ocena aspektów etycznych i społecznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji preparatu Valarox w zdefiniowanej populacji docelowej. Analiza zostanie przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z czasem obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej. Liczebność populacji zostanie oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych oraz sprzedażowych, a w przypadku braku wystarczającej ilości danych rozważone zostanie przeprowadzenie badania ankietowego wśród lekarzy ekspertów. Prognozowane rozpowszechnienie preparatu Valarox zostanie oszacowane na podstawie danych o rozpowszechnieniu technologii o zbliżonym mechanizmie działania i poziomie odpłatności, które zostały wpisane na wykaz leków refundowanych w ostatnich latach. W przypadku niezidentyfikowania takiej technologii, zostaną poczynione odpowiednie założenia.

Analiza zostanie przeprowadzona w dwóch scenariuszach:

- aktualnym, który zakłada, że preparat Valarox nie zostanie wpisany na wykaz leków refundowanych, a pacjenci będą leczeni preparatami walsartanu i rozuwastatyny podawanymi w osobnych tabletkach,
- nowym, który zakłada, że preparat Valarox zostanie wpisany na wykaz leków refundowanych, a część pacjentów (zgodnie z prognozowanym rozpowszechnieniem) będzie leczonych walsartanem i rozuwastatyną podawanymi w jednej tabletkce.

W obu scenariuszach wyznaczone zostaną koszty związane z leczeniem pacjentów oraz wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym i aktualnym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych AOTMiT oraz spełniać będzie minimalne wymagania dla analiz HTA określone w Rozporządzeniu.

5.4. Podsumowanie

Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych

Obszar analizy	Szczegóły
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z NT, skutecznie leczeni za pomocą walsartanu i rozuwastatyny podawanych w osobnych tabletkach, z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia CV, lub z współwystępowaniem jednej z poniższych chorób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), • homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna. <p>• Kody ICD-10: I10–I15, E78.0, E78.2</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • preparat Valarox (jednotabletkowe połączenie walsartanu/rozuwastatyny) w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • walsartan i rozuwastatyna stosowane w osobnych tabletkach, w tych samych dawkach co w produkcie leczniczym Valarox
Punkty końcowe	<p>Analiza skuteczności</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcja SBP / DBP • uzyskanie docelowych wartości SBP / DBP • redukcja stężenia LDL • uzyskanie docelowych wartości LDL • zdarzenia CV • redukcja całkowitego ryzyka CV • jakość życia
Punkty końcowe	<p>Analiza bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> • AE ogółem • SAE ogółem • AE prowadzące do zaprzestania leczenia • zgony ogółem • zgony CV • AE z podziałem na zdarzenia
Punkty końcowe	<p>Analiza ekonomiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • koszty leków
Punkty końcowe	<p>Analiza kliniczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodny z badaniem
Horyzont czasowy	<p>Analiza ekonomiczna</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie dłuższy niż 1 rok
Horyzont czasowy	<p>Analiza wpływu na budżet</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 lata

6. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2016*. 2016.
2. PTNT. (2015) Wytyczne PTNT: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym- 2015 rok. Dostęp: https://nadcisnienietetnicze.pl/ptnt/wytyczne_ptnt.
3. (1970) Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ* 43(6):891–915.
4. WHO. (2014) Noncommunicable diseases country profiles 2014: Poland. Dostęp: http://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1.
5. WHO. (2016) Cardiovascular diseases (CVDs). Dostęp: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
6. WHO. (2013) A global brief on hypertension. Dostęp: http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf.
7. Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P. (2011) Epidemiologia palenia papierosów oraz innych czynników ryzyka chorób układu krążenia w Polsce - badanie NATPOL 2011. Dostęp: http://www.kodekswalkizrakiem.pl/download/pdf/Venulet_XIV_prezentacje/104.pdf.
8. Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. Dostęp: http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2017/01/polska_final.pdf.
9. Zdrojewski. Arterial Hypertension in Poland in 2002. *J Hum Hypertens* (18 (8),):557–562.
10. Tykarski A. (2005) Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 63(6 (supl.4)):
11. Mossakowska. (2012) Badanie POLSENIOR: Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Dostęp: <http://gerontologia.org.pl/wp-content/uploads/pliki/ol/polsenior.pdf>.
12. Zdrojewski. Badanie WOBASZ Senior- ocena epidemiologii czynników ryzyka chorób serca i naczyń u starszych Polaków. Dostęp: https://www.researchgate.net/profile/Wojciech_Drygas/publication/292986763_Badanie_WOBASZ_Senior_-_ocena_epidemiologii_czynnikow_ryzyka_chorob_serca_i_naczyn_u_starszych_Polakow/links/56b46e8d08ae636a540e5d74.pdf.
13. ESC/EAS. (2016) Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_EAS_dotyczace_leczenia_zaburzen_lipidowych_w_2016_roku-2688.
14. Pietrasik. (2006) Prewencja wtórna zawału serca w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce- wybrane wyniki programu POLKARD- SPOK. *Kardiologia Polska* 64(8 (supl. 3)):198–209.
15. Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. (2006) Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am. J. Cardiol.* 98(2):204–208.
16. Knieć M, Kujawska-Łuczak M. (2012) Wpływ stylu życia na występowanie nadciśnienia tętniczego u dorosłych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* (3(1)):14–23.
17. Kosobudzki M, Bortkiewicz A. (2012) Genetyczne uwarunkowania chorób układu krążenia. *Wybrane Problemy Kliniczne*.
18. Pizoń T, Rajzer M, Kameczura T. (2011) Rola układu renina–angiotensyna–aldosteron w etiologii i patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań narządowych — co pozostało z koncepcji Laragha i Aldermana? *Nadciśnienie tętnicze* 15(6):371–382.
19. Pac-Kożuchowska E. (2001) Hipercholesterolemia rodzinna- czynnik ryzyka miażdżycy. *Medycyna Rodzinna* (3–4):134–136.
20. prof. dr hab. med Wojciech Wojakowski. Hipercholesterolemia. Dostęp: <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/88295,hipercholesterolemia>.
21. Durrington P. (2003) Dyslipidaemia. *Lancet* 362(9385):717–731.
22. ESC. (2016) Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej_w_2016_roku-2659.
23. Janina Stępińska. (2012) Konieczność ujednoczenia wartości docelowych wyników badań lipidowych w medycznych laboratoriach diagnostycznych w Polsce. *diagnostyka laboratoryjna* 48(4):473–474.
24. Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, Banerjee Y. (2014) Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Medical Journal* 29(2):85.

25. ESH/ESC. (2013) Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESH_ESC_dotyczace_postepowania_w_nadcisnieniu_tetniczym_w_2013_roku-1984.
26. Zdrojewski T. (2015) Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski. *Kardiologia Polska* 73(10):958–961.
27. Clement D. (2009) Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych: aktualny stan wiedzy. (11):271–276.
28. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. (2003) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361(9374):2005–2016.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. (2004) Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364(9435):685–696.
30. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, Buda S, Volpe M. (2002) Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 16(6):439–444.
31. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. (2002) Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 288(4):455–461.
32. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. (2010) Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 32(2):300–310.
33. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. (2002) Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 88(3):229–233.
34. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. (2005) Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43(6):521–530.
35. (2002) Secondary prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries through community-based & health service intervention. WHO.
36. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23(8):1296–1310.
37. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. (2011) Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience, 2006-2010. *Med. J. Aust.* 195(3):134–137.
38. (2017) Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. Dostęp: [http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(17\)30110-1/pdf](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(17)30110-1/pdf).
39. (2011) Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical Guideline (CG127). NICE.
40. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O'Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Sorlie P, i in. (2014) 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129(25 suppl 2):S49–S73.
41. Whelton P, Carey. (2017) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PC NA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *ournal of the American College of Cardiology*.
42. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GBJ, i in. (2016) 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology* 32(11):1263–1282.
43. Jellinger P, Handelsman Y, Rosenblit P. (2017) American Association of Clinical Endocrinologist guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *ENDOCRINE PRACTICE* 23(2):.
44. Minister Zdrowia. (2017) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#legalact/2017/105/> (10.1.2018).
45. HAS. (2016) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu NISIS (walsartan). Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15169_NISIS_PIS_RI_Avis%202_CT15169.pdf.
46. NHS Scotland. (2008) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Diovan (valsartan). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/351_07_valsartan_320mg_tablet__Diovan_/valsartan__Diovan_.
47. PBAC. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Diovan (walsartan). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-07/july-2008-pbac-outcomes-positive-recommendations.pdf;jsessionid=w0p457otrnjv1ga687mtdpe1a/>.

48. PTAC. (2003) Rekomendacja PTAC w sprawie finansowania preparatu Diovan (walsartan)- protokół z posiedzenia komisji PTAC. Dostęp: <http://www.pharmac.govt.nz/2003/05/01/250804a.pdf/text>.
49. AOTM. (2016) Opinia Rady Przejrzystości nr 50 /2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją lek ów zawierających substancję czynną valsartanum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4711-175-2016-zlc> (16.11.2017).
50. AOTM. (2012) Rekomendacja Rady Przejrzystości AOTM w sprawie finansowania leku Zahron (rozuwastatyna). Dostęp: [http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-04-2012-Zahron/Stalowisko_RP_AOTM_4_2012_Zahron_\(rozuwastatyna\)_dyslpidemie.pdf](http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-04-2012-Zahron/Stalowisko_RP_AOTM_4_2012_Zahron_(rozuwastatyna)_dyslpidemie.pdf).
51. HAS. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Crestor (rozuwastatyna). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/crestor_ct_8369.pdf.
52. NHS Scotland. (2003) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Crestor (rozuwastatyna). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Rosuvastatin__Crestor__174__Rosuvastatin__Crestor__.
53. PBAC. (2006) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Crestor (rozuwastatyna). Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2006-07/positive-recommendations>.
54. PTAC. (2009) Rekomendacja PTAC w sprawie finansowania Rozuwastatyny - protokół z posiedzenia komisji PTAC. Dostęp: <https://www.pharmac.govt.nz/2009/04/28/2009-02%20PTAC%20Minutes.pdf/text>.
55. NHS Scotland. (2011) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Crestor (rozuwastatyna). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/725_11_rosuvastatin_Crestor/rosuvastatin_Crestor.
56. (2016) Chpl Valarox (walsartan + rozuwastatyna). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36405>.
57. ChPL Diovan (walsartan). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Nortivan_Neo_tabl_powl_80mg.pdf.
58. Rejestr Produktów Leczniczych URPL. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (20.11.2017).
59. ChPL Crestor (rozuwastatyna). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200508099712/anx_9712_pl.pdf.
60. Jang J-Y, Lee S-H, Kim BS, Seo HS, Kim W-S, Ahn Y, Lee N-H, Koh KK, Kang T-S, Jo S-H, Hong B-K, Bae J-H, Yang H-M, Cha KS, Kim BS, i in. (2015) Additive Beneficial Effects of Valsartan Combined with Rosuvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemic Hypertensive Patients. *Korean Circ J* 45(3):225–233.
61. (2016) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3. EMA.
62. (2016) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. EMA/CHMP/29947/2013/Rev. 4. EMA.
63. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. (2003) Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 34(11):2741–2748.
64. Collins R, MacMahon S. (1994) Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br. Med. Bull.* 50(2):272–298.
65. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. (2016) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 34(4):613–622.
66. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. (2016) Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 387(10022):957–967.
67. Hirakawa Y, Arima H, Rodgers A, Woodward M, Chalmers J. (2017) Cumulative in-trial and post-trial effects of blood pressure and lipid lowering: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.*
68. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. (2016) Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4(10):829–839.
69. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. (2010) Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55(3):198–211.
70. Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

71. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

7. SPIS ELEMENTÓW

Tabela 1.	Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego wg ESH/ESC [2]	9
Tabela 2.	Klasyfikacja zaburzeń lipidowych wg Fredricksona [3]	10
Tabela 3.	Rozpowszechnienie NT w wybranych polskich badaniach epidemiologicznych.....	11
Tabela 4.	Zestawienie wskaźników epidemiologicznych.....	11
Tabela 5.	Rozpowszechnienie współistniejącego NT i hipercholesterolemii w zależności od wieku i płci w USA.....	13
Tabela 6.	Czynniki ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego [1, 16, 17].....	13
Tabela 7.	Badania podstawowe, rozszerzone i specjalistyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem NT [2].....	17
Tabela 8.	Normy stężenia frakcji lipidowych [23].....	18
Tabela 9.	Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej na podstawie <i>The Dutch Lipid Clinic Network – WHO, Simon Broome Register</i> [24]	18
Tabela 10.	Podział na kraje wysokiego i niskiego ryzyka [22]	20
Tabela 11.	Kategorie ryzyka wg wytycznych ESC/EAS 2016 [22]	22
Tabela 12.	Schemat oceny ryzyka CV wg ESH/ESC 2013 [25]	23
Tabela 13.	Czynniki wykorzystywane do stratyfikacji łącznego ryzyka CV.....	23
Tabela 14.	Schemat leczenia NT w zależności od czynników ryzyka wg ESH/ESC 2013 [25]	24
Tabela 15.	Schemat leczenia hipercholesterolemii w zależności od czynników ryzyka wg ESC/EAS 2016 [13].....	28
Tabela 16.	Najważniejsze wyniki badania Simons 2011 (N = 4146)	31
Tabela 17.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w NT i dyslipidemiach.....	32
Tabela 18.	Wskazanie oraz cele terapii hipolipemizującej w zależności od globalnego ryzyka CV (PTNT 2015)	35
Tabela 19.	Status refundacyjny walsartanu i rozuwastatyny (stan na dzień 29.01.2018) [44].....	39
Tabela 20.	Finansowanie walsartanu i rozuwastatyny – ceny opakowań i kwoty odpłatności dla pacjenta (stan na dzień 29.01.2018).....	40
Tabela 21.	Rekomendacje finansowe agencji HTA odnośnie do finansowania walsartanu i rozuwastatyny	42
Tabela 22.	Charakterystyka badania w toku NCT02662894	49
Tabela 23.	Charakterystyka badania Jang 2015	50
Tabela 24.	Wyniki przeglądów systematycznych oceniających zależność pomiędzy redukcją BP a ryzykiem CV.....	51
Tabela 25.	Badania oceniające zależność pomiędzy ryzykiem CV a stężeniem LDL	52
Tabela 26.	Schemat planowanej analizy oceny technologii medycznych.....	59