



IGNORANTIA NOCET

Kerendia[®] (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Bayer Sp. z o. o.

Warszawa, 12.08.2022

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 12.08.2022 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.6.2022.KP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 15 czerwca 2022 r. W ramach uzupełnienia do APD dodano wytyczne *ADA 2022, NICE 2022, KDOQI 2007 i KDOQI 2012*.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Opis aktualnej praktyki klinicznej; • Opis wyboru komparatorów; • Opis komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis niezaspokojonej potrzeby; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Opis niezaspokojonej potrzeby; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis interwencji.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis interwencji; • Opis komparatorów.

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny.....	11
3.1. Populacja docelowa.....	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogeneza	14
3.4. Rozpoznawanie	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	24
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	26
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	29
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	29
3.7.2. Leki stosowane w praktyce klinicznej	44
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	46
4. Interwencja – finerenon.....	49
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania finerenonu	52

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	52
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	54
5. Uzasadnienie wyboru komparatora	55
5.1. Opis komparatorów	61
6. Efekty zdrowotne	85
7. Rodzaj i jakość dowodów	87
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	88
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	91
8. Spis tabel	92
9. Spis rysunków.....	93
13. Bibliografia.....	94

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>Albumin Creatinine Ratio</i> - stosunek albuminy do kreatyniny
ADA	ang. <i>American Diabetes Association</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Diabetologiczne
AGEs	ang. <i>advanced glycation end-products</i> – zaawansowane produkty końcowe glikacji
AKI	ang. <i>acute kidney injury</i> - ostre uszkodzenie nerek
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin II receptor antagonist</i> - bloker receptora angiotensyny II
ASCVD	ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> – miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BT	ang. <i>background therapy</i> – terapia podstawowa
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT2	cukrzyca typu 2
CVD	ang. <i>cardiovascular disease</i> – choroba sercowo-naczyniowa
DDP-4	ang. <i>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor</i> - inhibitory dipeptydylopeptydazy 4
DKD	ang. <i>diabetic kidney disease</i> – cukrzycowa choroba nerek
EASD	ang. <i>European Association for the Study of Diabetes</i> – Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą
EDTA	ang.– <i>European Dialysis and Transplant Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie ds. Dializ i Transplantacji
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESKD	ang. <i>end stage kidney disease</i> – schyłkowa niewydolność nerek
ERA	ang. <i>European Renal Association</i> – Europejskie Stowarzyszenie Chorób Nerek
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschluss</i> – niemiecka komisja federalna
GFB	ang. <i>glomerular filtration barrier</i> – bariera filtracyjna kłębuszka
GLP-1	ang. <i>Glucagon like peptide-1</i> - peptyd glukagonopodobny typu 1
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
iACE	ang. <i>Angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> - inhibitory konwertazy angiotensyny

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
iSGLT2	ang. <i>Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors</i> - inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> – globalna organizacja opracowująca i wdrażająca oparte na dowodach naukowych wytyczne praktyki klinicznej w chorobach nerek
MR	ang. <i>mineralocorticoid receptor</i> – receptor mineralokortykoidowy
MRA	ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i> - agonista receptora mineralokortykosteroidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NKF/KDOQI	ang. <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> – Amerykańska Narodowa Fundacja Chorób Nerek
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych)
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
RAS	ang. <i>renin-angiotensin system</i> - układ renina-angiotensyna
ROS	ang. <i>reactive oxygen species</i> – reaktywne formy tlenu
SGLT2	ang. <i>sodium-glucose cotransporter 2</i> – kotransporter sodowo-glukozowy 2
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> - szkockie konsorcjum ds. leków
SNGFR	ang. <i>single nephron glomerular filtration rate</i> – przesączanie kłębuszkowe w pojedynczym nefronie
TGF α	ang. <i>transforming growth factor alpha</i> – transformujący czynnik wzrostu- α
UACR	ang. <i>Urinary Albumin Creatinine Ratio</i> – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu
UAE	ang. <i>Urinary Albumin Excretion</i> – zwiększone wydalanie albumin z moczem

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA

Przewlekła choroba nerek (PChN) to postępująca i nieodwracalna choroba charakteryzująca się stopniową utratą czynności nerek – ich zdolności do filtrowania zbędnych produktów przemiany materii w organizmie i regulowania przepływu krwi przez nefrony, stanowiące podstawowe jednostki funkcjonalno-strukturalne nerki. Wczesne stadia choroby są zwykle bezobjawowe, a ich wykrycie zależy od wyników badań laboratoryjnych, dlatego schorzenie często pozostaje nierozpoznane i nieleczone. Stopniowa utrata czynności nerek objawia się zmniejszeniem zdolności do filtrowania krwi w nefronach i może prowadzić do całkowitej utraty funkcji narządu, czyli do niewydolności nerek. Powikłania rozwijające się z powodu zmniejszającej się czynności nerek wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Szacuje się, że rozpowszechnienie PChN w Polsce oscyluje wokół 4 mln. chorych.

Cukrzyca jest przewlekłym schorzeniem związanym z nadmiernym stężeniem glukozy (hiperglikemią) we krwi, wynikającym z narastającej oporności erytrocytów na wiązanie i transport glukozy i/lub niedostatecznej produkcji insuliny przez trzustkę. Główne objawy CT2 są związane z wysokim stężeniem glukozy we krwi i obejmują nadmierne oddawanie moczu, pragnienie, głód, utratę masy ciała i zwiększoną podatność na infekcje. Długotrwała hiperglikemia może wiązać się z poważnymi powikłaniami, takimi jak retinopatia, neuropatia i nefropatia, które mogą prowadzić do PChN

PChN u chorych z CT2 jest definiowana jako utrzymujące się zwiększone wydalanie albumin z moczem ≥ 30 mg/g, utrzymujące się zmniejszenie szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 60 ml/min/1,73m² lub wystąpienie obu czynników jednocześnie, przy braku innych stanów patologicznych w nerkach.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Kerendia® jest wskazany do stosowania w leczeniu stosowanego w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych

Wnioskowane wskazanie zostało dodatkowo zawężone do populacji stosującej insulinę.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Przewlekła choroba nerek powiązana z cukrzycą typu 2. jest chorobą cywilizacyjną, a zwłaszcza w późnych stadiach **stanowi chorobę zagrażającą życiu**. W przypadku progresji choroby wiąże się z koniecznością dializowania lub przeszczepienia nerki, a także ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, mogących doprowadzić do zgonu.

	<p>PChN w połączeniu z cukrzycą powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych, która może się pogarszać wraz z postępem choroby.</p> <p>Standardowo stosowany schemat leczenia i konieczność ścisłej kontroli glikemii, a także ograniczenie aktywności fizycznej i społecznej z powodu powikłań cukrzycowych mają znaczący wpływ na obniżenie HRQoL.</p> <p>Główną przyczyną śmiertelności u chorych z PChN w cukrzycy jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, spowodowany takimi zdarzeniami, jak udar mózgu czy zawał serca. Wdrożenie terapii wpływającej na spowolnienie postępu choroby u chorych z cukrzycą zmniejszy ryzyko choroby sercowo-naczyniowej, co obok zachowania funkcji nerek i zmniejszenia ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek jest celem leczenia PChN u chorych z cukrzycą typu 2. W przypadku tej populacji chorych istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba zdrowotna odnośnie finansowania skutecznej opcji terapeutycznej wpływającej na zahamowanie progresji choroby i na wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Zgodnie z informacją podaną przez EMA, patofizjologia przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. jest wieloczynnikowa, w związku z czym istnieje potrzeba wprowadzenia skutecznych terapii uwzględniających liczne mechanizmy leżące u podstaw choroby. Takim lekiem jest Kerendia® (finerenon), będący nowym, niesteroidowym i selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA, ang.). Jak zostało podkreślone przez EMA, nadaktywacja receptora mineralokortykoidowego przyczynia się do uszkodzeń narządowych występujących w przebiegu PChN, niewydolności serca i w nadciśnieniu tętniczym, poprzez pośredniczenie w działaniu prozapalnym i profibrotycznym, a także poprzez zatrzymywanie sodu i zaburzenia czynności śródbłonna. Biorąc to pod uwagę, mechanizm działania finerenonu można uznać za innowacyjny, porównując go z mechanizmem działania ACEis i ARBs, czyli leków stanowiących obecnie standard postępowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i></p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, u chorych na PChN powiązaną z cukrzycą typu 2 terapia powinna być holistyczna i uwzględniać wiele leków o zróżnicowanych mechanizmach działania, tak aby móc kontrolować szeroki zakres różnych objawów. Tym samym określono, że komparatorem dla leku Kerendia® w zdefiniowanej populacji docelowej jest terapia podstawowa (BT, ang. <i>background therapy</i>).</p> <p>Na podstawie analizy finansowej terapii leczenia PChN (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych wybrano przykłady leków stosowanych w ramach BT. Należą do nich: terapie hipoglikemizujące (np. akarboza), insulina i metformina finansowane w leczeniu cukrzycy, statyna (rozuwastatyna) finansowana w leczeniu hipercholesterolemii, inhibitor konwertazy angiotensyny (ramipryl), blokery receptora angiotensyny (np. walsartan), finansowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, leki beta-adrenolityczne, nieselektywne i selektywne (propranolol i nebivololum), leki moczopędne (np. indapadim), leki przeciwplatekcyjne (klopidogrel i chlorowodorek tiklopidyny) oraz antagoniści wapnia (np. amlodypina).</p>

	<p>Wybrane leki stanowią jedynie przykłady terapii. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby. Jest ono zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne. • Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. • Publikacje pełnotekstowe (w przypadku niezakończonych badań dla interwencji badanej do analizy włączano również materiały konferencyjne). • Publikacje w językach: polskim lub angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Kerendia® (finerenon) stosowanego w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych, którzy stosują insulinę jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
-

- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Kerendia[®] jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych [ChPL Kerendia[®]].

Kerendia[®] (finerenon) ma być finansowana w ramach refundacji aptecznej.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zapisy w ChPL Kerendia[®], ponieważ obejmuje jedynie chorych, którzy stosują insulinę.

Takie zawężenie było spowodowane istnieniem silnie niezaspokojonej potrzeby klinicznej w tej grupie chorych, związanej z brakiem finansowania ze środków publicznych skutecznych opcji terapeutycznych.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Przewlekła choroba nerek (PChN) to postępująca i nieodwracalna choroba charakteryzująca się stopniową utratą czynności nerek – ich zdolności do filtrowania zbędnych produktów przemiany materii w organizmie i regulowania przepływu krwi przez nefrony, stanowiące podstawowe jednostki funkcjonalno-strukturalne nerki [NIDDK 2017]. Wczesne stadia choroby są zwykle bezobjawowe, a ich wykrycie zależne jest od wyników badań laboratoryjnych, dlatego schorzenie często pozostaje nierozpoznane i nieleczone. Stopniowa utrata czynności nerek objawia się zmniejszeniem zdolności do filtrowania krwi w nefronach i może prowadzić do całkowitej utraty funkcji narządu, czyli do niewydolności nerek (ESKD, ang. *end stage kidney disease* – schyłkowa niewydolność nerek). Powikłania rozwijające się z powodu zmniejszającej się czynności nerek wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu [Levey 2011, Shubrook 2021].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, przewlekła choroba nerek określana jest kodami:

- N18 – Przewlekła niewydolność nerek;
 - N18.0 – Schyłkowa niewydolność nerek;
 - N18.8 – Inna przewlekła niewydolność nerek;
 - N18.9 – Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- N19 – Nieokreślona niewydolność nerek [Klasyfikacja ICD-10].

PChN definiuje się jako uszkodzenie nerek lub obniżona czynność nerek, gdzie szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej) wynosi <60 mL/min/1,73 m² przez co najmniej 3 miesiące, niezależnie od przyczyny. Uszkodzenie nerek oznacza patologiczne nieprawidłowości w strukturze nerki, występujący krwiomocz lub stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (UACR, ang. *Urinary Albumin Creatinine Ratio*) na poziomie >30 mg/g [Damianaki 2021, KDIGO 2022]. Ponadto, chorzy są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia innych schorzeń, w tym cukrzycy, nadciśnienia tętniczego czy innych chorób układu sercowo-naczyniowego [KDIGO 2022, Levey 2011]. Jednym z kluczowych czynników ryzyka rozwoju PChN jest cukrzyca typu 2 (CT2) [Damianaki 2021].

Cukrzyca jest przewlekłym schorzeniem związanym z nadmiernym stężeniem glukozy (hiperglikemią) we krwi, wynikającym z narastającej oporności erytrocytów na wiązanie i transport glukozy i/lub niedostatecznej produkcji insuliny przez trzustkę. Główne objawy CT2 są związane z wysokim stężeniem glukozy we krwi i obejmują nadmierne oddawanie moczu, pragnienie, głód, utratę masy ciała i zwiększoną podatność na infekcje. Długotrwała hiperglikemia może wiązać się z poważnymi powikłaniami, takimi jak retinopatia, neuropatia i nefropatia, które mogą prowadzić do PChN [Harvard Health Publishing 2022]. Chociaż choroba sercowo-naczyniowa u chorych z PChN i cukrzycą typu 2 powstaje zwykle na skutek obecności wielu czynników ryzyka, to liczne dowody naukowe wskazują na to, że w tej populacji chorych to właśnie obecność przewlekłej choroby nerek w sposób bezpośredni przyczynia się do wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [Shubrook 2021].

PChN u chorych z CT2 jest definiowana jako utrzymujące się zwiększone wydalanie albumin z moczem (UAE, ang. *Urinary Albumin Excretion*) ≥ 30 mg/g, utrzymujące się zmniejszenie szacunkowego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) <60 ml/min/1,73m² lub wystąpienie

obu czynników jednocześnie [Thomas 2016], przy braku innych stanów patologicznych w nerkach [Shubrook 2021].

Zgodnie z wytycznymi KDIGO, PChN podzielić można na pięć stadiów w zależności od poziomu GFR (od G1 do G5) i trzy kategorie, dotyczące występowania albuminurii (A1-A3) [Damianaki 2021]. Na poniższym rysunku oznaczono populację docelową obejmującą chorych z PChN w stadium 3. i 4 oraz albuminurią wynoszącą co najmniej 30 mg/g.

Tabela 1.
Klasyfikacja ryzyka wystąpienia PChN na podstawie eGFR i poziomu albumin [KDIGO 2022, Shubrook 2021].

				Kategorie albuminurii		
				A1	A2	A3
				Prawidłowy/nieznacznie podwyższony	Umiarkowanie podwyższony - mikroalbuminuria	Znacznie podwyższony - makroalbuminuria
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR [ml/min/1,73 m ²] Charakterystyka i zakres	G1	W normie/wysoki	≥90			
	G2	Łagodne obniżenie	60-89			
	G3a	Łagodne do umiarkowanego obniżenia	45-59			
	G3b	Umiarkowane do znacznego obniżenia	30-44			
	G4	Znaczne obniżenie	15-29			
	G5	Niewydolność narządowa	<15			

*zielony:niskie ryzyko (brak markerów choroby nerek, brak PChN); żółty: umiarkowanie podwyższone ryzyko; pomarańczowy: wysokie ryzyko; czerwony: bardzo wysokie ryzyko

Wskazuje się, że u podłoża PChN w przypadku diabetyków stoi cukrzyca, chyba że wyraźnie jest to skorelowane z inną przyczyną. W związku z różnorodną specyfiką choroby należy podkreślić, że PChN może pojawiać się wskutek obecności także innych procesów chorobowych. Istnieje potrzeba opracowania jednolitych i szczegółowych wytycznych opisujących standardy diagnostyki i klasyfikacji PChN w cukrzycy oraz w celu określenia roli

przeprowadzania biopsji nerki i oznaczania stężeń biomarkerów. Zgodnie z dotychczasowym stanem wiedzy, postępowanie diagnostyczne w przypadku cukrzycy i PChN jest podobne, różniące się opcjonalnie w zakresie klasyfikowania albuminurii lub kategorii eGFR. KDIGO nie zaleca stosowania terminu "cukrzycowa choroba nerek", w celu uniknięcia skojarzenia, że PChN jest we wszystkich przypadkach spowodowana standardowymi, patofizjologicznymi cechami specyficznymi dla cukrzycy. Termin ten może być używany wówczas, gdy różnica ta jest uwzględniona. Podobnie powinno unikać się nazewnictwa "nefropatia cukrzycowa", który jest terminem przestarzałym i dla którego nie ma obecnie jednoznacznej definicji [KDIGO 2022].

3.3. Etiologia i patogeneza

Prawidłowa nerka zbudowana jest z niezależnych jednostek funkcjonalnych zwanych nefronami. Wymiary powierzchni filtracyjnej i bariery filtracyjnej w kapilarach kłębuszków nerkowych odpowiadają fizjologicznym potrzebom obciążenia filtracyjnego, a średni GFR wynosi około 120 ml/min. Przesączanie kłębuszkowe w pojedynczym nefronie (SNGFR, ang. *single nephron glomerular filtration rate*) definiuje się więc jako całkowity GFR podzielony przez liczbę nefronów. Zdecydowana większość filtrowanych substancji, w tym glukoza i NaCl, jest reabsorbowana w kanaliku proksymalnym [Anders 2018].

W przypadku chorych z cukrzycą hiperglikemia prowadzi do zwiększonej reabsorpcji glukozy przez kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2, ang. *sodium-glucose cotransporter 2*) w kanaliku proksymalnym. Ta zwiększona reabsorpcja glukozy wywołuje stres lizosomalny w komórkach kanalika proksymalnego i zmniejsza dostarczanie sodu do płamki gęstej, co dezaktywuje tubuloglomerularne sprzężenie zwrotne i prowadzi do rozszerzenia tętniczki doprowadzającej oraz do utrzymującej się hiperfiltracji kłębuszkowej. Wzmoczone przesączanie kłębuszkowe pojedynczego nefronu następuje na skutek jednoczesnej aktywacji układu renina-angiotensyna. Nadciśnienie kłębuszkowe wywołuje wzrost powierzchni filtracyjnej bariery filtracyjnej kłębuszka (GFB), napędzany przez transformujący czynnik wzrostu- α (TGF α). Zwiększony SNGFR powoduje również wydłużenie kanalika proksymalnego, przyczyniając się do renomegalii obserwowanej w cukrzycowej chorobie nerek (DKD, ang. *diabetic kidney disease*) [Anders 2018].

Czynnikiem wpływającym na wzrost nasilenia opisanych wyżej procesów poprzez zwiększenie ilości płynów w organizmie i obciążenia filtracji jest otyłość [Anders 2018].

Nadmierny przerost podocytów prowadzi do ich oderwania, makrobiałkomoczu, miażdżycy kłębuszków nerkowych i utraty nefronów. Współwystępowanie PChN i cukrzycy przyspiesza starzenie się naczyń krwionośnych oraz dysfunkcję śródbłonna i kanalików, co ostatecznie prowadzi do niedokrwienia nerek i przyspieszonego rozwoju PChN [Anders 2018].

Zmiany patofizjologiczne prowadzące do rozwoju PChN u chorych z CT2 są wywoływane przez wzajemnie powiązane ze sobą czynniki patofizjologiczne: metaboliczne, hemodynamiczne (należące do czynników wczesnych) oraz prowadzące do przebudowy komórek i tkanek, czyli zapalne/włóknijące:

- **czynniki metaboliczne** - związane są z deregulacją metabolizmu komórkowego; elementy komórkowe nerek reagują na hiperglikemię pobudzeniem różnych procesów wewnątrzkomórkowych, w tym zmienioną produkcją energii, aktywacją enzymów, wytwarzaniem zaawansowanych produktów końcowych glikacji (AGEs, ang. *advanced glycation end-products*) i reaktywnych form tlenu (ROS, ang. *reactive oxygen species*), nieprawidłową ekspresją kinaz cyklinowych i ich inhibitorów oraz deregulacją homeostazy macierzy zewnątrzkomórkowej [Mora-Fernández 2014];

Zaburzenia metabolizmu komórkowego mogą powodować trwały wpływ na ekspresję genów poprzez zmianę funkcji chromatyny - substancji, która tworzy chromosomy w jądrze komórkowym. Zaburzenia równowagi w ekspresji genów prowadzą do zwiększonego białkomoczu, który wiąże się z uszkodzeniem nerek, nasileniem uszkodzeń kłębuszków i kanalików proksymalnych, przerostem komórek nerkowych i zwiększeniem ilości składników macierzy mezangialnej [Reidy 2014, Toth-Manikowski 2015].

Co więcej, u osób z cukrzycą hiperglikemia napędza mechanizm znany jako dysfunkcja śródbłonna. Dysfunkcja śródbłonna charakteryzuje się zaburzoną produkcją czynników regulujących skurcz śródbłonna, krzepnięcie, wzrost i stan zapalny. W konsekwencji komórki śródbłonna wyściełające naczynia krwionośne nie są w stanie wyregulować transportu glukozy, co prowadzi do dużego przepływu glukozy wewnątrzkomórkowej i stresu oksydacyjnego. Uszkodzenie śródbłonna wywołane stresem oksydacyjnym jest główną przyczyną powikłań mikronaczyniowych [Buonafine 2018, Thomas 2015]. Stres oksydacyjny prowadzi do apoptozy i włóknienia w kłębuszkach nerkowych. Zaangażowany jest w aktywację szlaku sygnałowego NF- κ B, który odgrywa ważną rolę w procesach zapalnych i procesach włóknienia [Buonafine 2018].

Czynniki metaboliczne określane są jako kluczowe czynniki prowadzące do powstania PChN [Reidy 2014].

- Czynniki hemodynamiczne** - kluczowe zmiany metaboliczne, które bezpośrednio wpływają na hemodynamikę nerek, prowadzą do indukcji procesów zapalnych i zwłóknieniowych, obejmują hiperaminoacideміę, hiperfiltrację nerek, hiperperfuzję kłębuszków nerkowych oraz hiperglikemię; objawiają się także nadciśnieniem wewnątrz-kłębuszkowym oraz ogólnoustrojowym wzrostem ciśnienia tętniczego [Anders 2018, Alicic 2017, Mora-Fernández 2014].

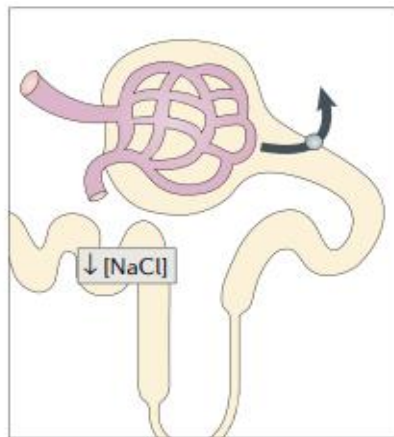
Uważa się, że hiperfiltracja kłębuszkowa poprzedza wystąpienie albuminurii i upośledzonego eGFR oraz predysponuje nerki do postępującego uszkodzenia nefronów. Podstawowa przyczyna hiperfiltracji kłębuszkowej i następującego po niej miażdżycy kłębuszków nerkowych u chorych na cukrzycę nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie hiperglikemia prowadzi do zwiększenia ciśnienia perfuzyjnego w kłębuszkach nerkowych w wyniku upośledzenia mechanizmów sprzężenia zwrotnego w kanalikach nerkowych. W kłębuszku nerkowym u osób zdrowych równowaga między rozszerzeniem i zwężeniem naczyń w tętniczkach aferentnych i eferentnych określa ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, które jest głównym regulatorem GFR. W warunkach hiperglikemii zwiększa się reabsorpcja glukozy w kanalikach proksymalnych, co powoduje zmniejszenie dystalnego dostarczania substancji rozpuszczonych do plamki gęstej i rozszerzenie tętniczki dośrodkowej. W rezultacie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i hiperfiltracji kłębuszkowej, a co za tym idzie, do miażdżycy kłębuszków nerkowych, zapalenia i zwłóknienia śródmiaższu kanalików oraz uszkodzenia narządu [Alicic 2017, Lin 2018].

- Czynniki związane ze stanem zapalnym oraz włóknieniem** – dotyczą nadmiernej aktywacji receptora mineralokortykoidowego zlokalizowanego w komórkach nerek, serca i innych narządów; w szlaku tym istotną rolę odgrywają różne cząsteczki zapalne, w tym receptory toll-podobne, chemokiny, cząsteczki adhezyjne i cytokiny prozapalne [Alicic 2017, Mora-Fernández 2014]. Stan zapalny towarzyszy i sprzyja przebudowie tkanek, przyczyniając się do ich zaniku i bliznowacenia [Anders 2018]. Zgodnie z najnowszymi badaniami na temat roli aldosteronu w patofizjologii nerek, uszkodzenie nerek uwidocznione jest w zmianach umiejscowionych w komórkach kłębuszków nerkowych, fibroblastach nerkowych i naciekających makrofagach. Konsekwencją przewlekłej nadreaktywności MR w różnych typach komórek kłębuszków, kanalików i naczyń nerkowych może być zapalenie i zwłóknienie, które prowadzi do białkomoczu,

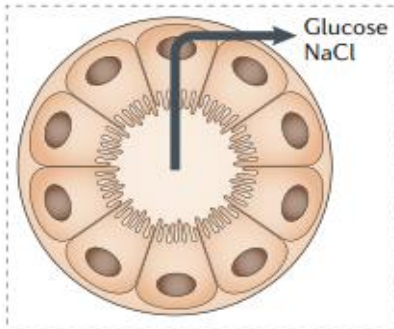
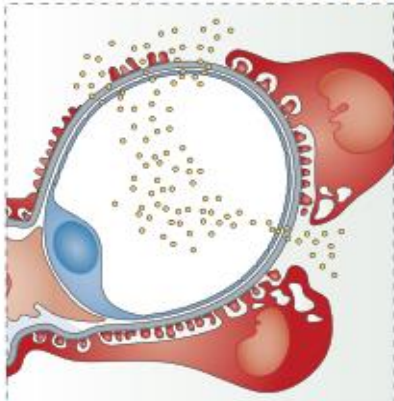
upośledzenia funkcji nerek i w końcu do schyłkowej niewydolności nerek [Kolkhof 2021].

Hemodynamiczne i mechaniczne powikłania przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1
Hemodynamiczne i mechaniczne powikłania PChN z współistniejącą cukrzycą [Anders 2018].



↑↑↑ SNGFR → ↓ total GFR + massive glomerular hypertrophy



Wcześniejsza przewlekła choroba nerek wiąże się z przerostem i utratą nefronów resztkowych, niezależnie od skutków DM

Nowo rozpoznana cukrzyca może jeszcze bardziej zwiększyć SNGFR i nasilić nadciśnienie kłębuszkowe, powodując tym samym dalsze powiększenie powierzchni filtracyjnej kłębuszka

Nadmierny przerost podocytów prowadzi do odłączania się podocytów, makrobiałkomoczu, miażdżycy kłębuszków nerkowych i utraty nefronów

Współwystępowanie PChN i cukrzycy przyspiesza starzenie się naczyń krwionośnych oraz dysfunkcję śródłonka i kanalików, co ostatecznie prowadzi do niedokrwienia nerek i przyspieszonego rozwoju choroby

3.4. Rozpoznawanie

Aktualne kryteria KDIGO opisujące wskazania do leczenia nefrologicznego chorych z PChN obejmują:

- ostre uszkodzenie nerek (AKI, ang. *acute kidney injury*) z nagłym i utrzymującym się spadkiem eGFR;
- eGFR <30 mL/min/1,73 m²;
- utrzymywanie się albuminurii na poziomie UACR ≥300 mg/g/24 godz. (w przybliżeniu PCR ≥500 mg/g lub PER ≥500 mg/24 godz.);
- szybko pogarszająca się czynność nerek;
- utrzymujące się wałeczki czerwone w moczu; utrzymujący się poziom erytrocytów we krwi >20 w polu widzenia (ang. *per high-power field*);
- nadciśnienie odporne na leczenie czterema lub więcej lekami przeciwnadciśnieniowymi;
- utrzymujące się nieprawidłowości w stężeniu potasu w surowicy;
- nawracająca lub rozległa kamica nerkowa;
- dziedziczna choroba nerek [Shubrook 2021].

W celu stwierdzenia, czy cukrzyca stanowi bezpośrednią przyczynę PChN wykonywana jest biopsja nerki. W przypadku braku możliwości wykonania tego badania, rozpoznanie opiera się na ocenie czynników klinicznych, takich jak czas wystąpienia PChN [Anders 2018]. Zazwyczaj obecność zaburzeń czynności nerek przed zdiagnozowaniem cukrzycy wskazuje na obecność choroby nerek niezwiązanej z cukrzycą – u chorych tych objawy choroby mogą pojawić się we wczesnym okresie życia, przy czym mogą się one nasilać w rezultacie rozwoju chorób współistniejących, takich jak otyłość i/lub CT2 w późniejszym okresie życia. Warto zauważyć, że obecność chorób autoimmunologicznych oraz chorób nerek zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2., a w konsekwencji może zaostrzyć rozpoznaną wcześniej przewlekłą chorobę nerek. Przykładowo, długotrwałe stosowanie steroidów może doprowadzić do rozwoju cukrzycy typu 2. u chorych z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń nerkowy i zapalenie naczyń nerkowych, oraz u biorców przeszczepu nerki [Anders 2018].

Rozpoznanie PChN opiera się także na obserwacji stopnia nasilenia objawów i wyników badań laboratoryjnych biomarkerów funkcji nerek. Wczesne stadia choroby są zwykle bezobjawowe,

a ich wykrycie możliwe jest za pomocą badań laboratoryjnych, dlatego też schorzenie to często pozostaje nierozpoznane i nieleczone. Najważniejszym wskaźnikiem czynności wydalniczej nerek jest GFR, który określa szybkość przesączania kłębuszkowego. Metoda szacowania przesączania kłębuszkowego polega na oznaczaniu klirensu substancji, zwykle kreatyniny. Ponieważ interpretacja stężenia kreatyniny w osoczu ma pewne ograniczenia, powszechnie stosuje się szacowanie GFR na podstawie równania matematycznego (eGFR), obliczane na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy chorego, uwzględniające również inne czynniki, takie jak wiek, płeć i rasa [Florkowski 2011, NIDDK 2017].

Obecnie stosowane metody rozpoznawania PChN, w tym określenie wartości GFR, analiza moczu i badania obrazowe, mogą być niespecyficzne. W związku z powyższym istnieje prawdopodobieństwo, że niektóre postaci przewlekłej choroby nerek pozostają nierozpoznane ze względu na brak charakterystycznych objawów, pozornie prawidłowe stężenie kreatyniny w surowicy (a więc również pozornie prawidłowa wartość eGFR), oraz brak nieprawidłowości w moczu. Należy zauważyć, że w przypadku rozpoznawania PChN w stadium G1 lub G2 szacunkowe wartości GFR oparte na stężeniu kreatyniny w surowicy są niedokładne, a więc nie stanowią wówczas jednoznacznego czynnika diagnostycznego. Również w przebiegu przewlekłej choroby nerek spowodowanej wielotorbielowatością nerek, hipoplazją nerek, wcześniejszymi epizodami AKI lub nefropatią starczą zwykle nie występują nieprawidłowości w moczu w momencie rozpoznania, a obecność prawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy może maskować istotne klinicznie stadium PChN [Anders 2018].

Jak zostało już opisane w niniejszej analizie, w zależności od stopnia zaawansowania wyróżnia się pięć stadiów PChN, którym odpowiadają różne wartości eGFR (G1-G5). Wartość eGFR <60 mL/min/1,73 m² (kategorie G3a-G5), utrzymująca się przez ≥ 3 miesiące jest wystarczająca do rozpoznania PChN. Podczas gdy wartość eGFR wynosi powyżej 60 mL/min/1,73 m², do potwierdzenia rozpoznania konieczne jest wystąpienie trwałej albuminurii [KDIGO 2022].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny PChN u chorych z CT2 obejmuje szerokie spektrum objawów. W naturalnym przebiegu choroby obserwuje się zazwyczaj progresję hiperfiltracji kłębuszkowej, utrzymującą się albuminurię występującą z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszeniem wartości GFR, prowadzącym do pojawienia się ESKD [Alicic 2017].

Zazwyczaj pierwszym objawem PChN u chorych z CT2 jest powolny wzrost wydalania albuminy z moczem. Nieleczona albuminuria narasta stopniowo aż do wystąpienia białkomoczu oznaczonego konwencjonalnymi metodami po około 10-15 latach (stosunek albuminy do kreatyniny 300 mg/g). W początkowym etapie choroby filtracja kłębuszkowa jest prawidłowa lub nawet wysoka, natomiast gdy dochodzi do rozwoju albuminurii lub pojawienia się białkomoczu, wówczas zaczyna spadać poniżej normy. Pomimo stosowania standardowych schematów postępowania choroba ta często prowadzi do ESKD [Alicic 2017]. Szacuje się, że u około 35-50% chorych rozwinie się ESKD, która będzie wymagała przeprowadzenia leczenia nerkozastępczego, takiego jak dializy lub przeszczep [Yuan 2017].

Należy także podkreślić, że u części chorych nie dochodzi do rozwinięcia charakterystycznych objawów, obejmujących wystąpienie trwałej albuminurii związanej z nadciśnieniem tętniczym i zmniejszenie wartości GFR. Zgodnie z prospektywnym badaniem przeprowadzonym w populacji chorych z Wielkiej Brytanii, po okresie 15 lat od rozpoznania PChN u 40% chorych rozwinęła się albuminuria, a u 30% obserwowano obniżenie wartości eGFR [Alicic 2017].

PChN sklasyfikowana została w oparciu o stadium GFR:

Tabela 2.
Obraz kliniczny PChN w podziale na kategorie GFR

Kategoria GFR	Obraz kliniczny
G1 (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • objawy związane z obecnością choroby podstawowej, na przykład z cukrzycą; <ul style="list-style-type: none"> • podwyższone ciśnienie tętnicze; <ul style="list-style-type: none"> • albuminuria >30 mg/d; • nieprawidłowy osad moczu.
G2 (GFR 60–89 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • podatność na odwodnienie;

Kategoria GFR	Obraz kliniczny
	<ul style="list-style-type: none"> retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc; <ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość.
G3 (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> izostenuria, wielomocz, nykturia; <ul style="list-style-type: none"> zwiększone pragnienie; nadciśnienie tętnicze; zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi; <ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość; utrata łaknienia i nudności.
G4 (GFR 15–29 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> nasilenie wcześniej występujących objawów; <ul style="list-style-type: none"> upośledzone łaknienie; nudności i wymioty; nadciśnienie tętnicze (częsty przerost lewej komory serca oraz niewydolność serca); <ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość; zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego; <ul style="list-style-type: none"> kwasicca nieoddechowa.
G5 (GFR 15–29 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów; mocznica (krajcove stadium niewydolności nerek).

Źródło: Myśliwiec 2021

Wraz z pogorszeniem funkcji nerek organizm chorego zaczyna gromadzić toksyny mocznicowe - pojawiają się takie objawy, jak zmęczenie, brak łaknienia, nudności, utrata masy ciała, senność i świąd. W stadium 4. i 5. PChN u chorego może również wystąpić:

- hiperkaliemia (spowodowana upośledzonym wydalaniem potasu);
- mocznica (która może prowadzić do krwawień z przewodu pokarmowego i kardiomiopatii mocznicowej);
- niedokrwistość;
- zaburzony metabolizm witaminy D (powodujący nadczynność przytarczyc i ostatecznie wpływający na obrót kostny) [Popat 2011].

Hiperkaliemię definiuje się jako poziom potasu w surowicy powyżej normy, przy czym stosuje się różne arbitralne wartości graniczne dla określenia różnych stopni ciężkości (>5,0, >5,5 lub >6,0 mmol/l). Jest to zaburzenie potencjalnie zagrażające życiu, zwykle skorelowane z cięższym przebiegiem PChN. Hiperkaliemia występuje rzadko u chorych bez upośledzonej funkcji nerek. Częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi około 2-3%, natomiast wśród chorych z PChN odsetki te wynoszą od 7,3% do 7,7% [Kovesdy 2014, Kovesdy 2018].

Powikłania hiperkaliemii obejmują:

- powikłania kardiologiczne (zaburzenia rytmu serca);
- neuropatię obwodową (hiperkaliemia może wywierać istotny klinicznie wpływ na pobudliwość neuronów);
- kwasicę kanalików nerkowych (hiperkaliemia może upośledzać wytwarzanie amoniaku w proksymalnym kanaliku nerkowym);
- zwiększenie śmiertelności, w tym także z powodu zaburzeń innych niż sercowe (z powodu zaburzeń płucnych, nowotworowych i neurologicznych) [Kovesdy 2014].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

W późniejszych stadiach PChN w miarę obniżania się wartości GFR pojawiają się powikłania zarówno nerkowe, jak i pozanerkowe. Za najczęściej występujące i poważne powikłanie pozanerkowe uważa się choroby sercowo-naczyniowe. U chorych często występuje niedokrwistość, zaburzenia metabolizmu kostnego i mineralnego (np. dynamiczna choroba kości spowodowana niskim stężeniem hormonu przytarczyc) oraz niedobór erytropoetyny. Należy podkreślić, że powikłania te występują częściej u chorych z PChN w porównaniu do pozostałych chorób nerek [Alicic 2014].

Szacuje się, że przewlekła choroba nerek występuje u ok.50% chorych z cukrzycą typu 2. na całym świecie, a jej obecność i stopień nasilenia bezpośrednio znacząco wpływa na rokowanie i czas przeżycia [Thomas 2016].

Zarówno spadek eGFR, jak i wzrost UACR uważane są za czynniki predykcyjne ryzyka wystąpienia powikłań i śmiertelności. W przypadkach, w których czynniki te zachodzą jednocześnie, ryzyko to ulega zwielokrotnieniu. Zgodnie z wytycznymi KDIGO, klasyfikacja stadiów choroby nerek, obejmująca określenie ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek i wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie wartości eGFR i UACR, pozwala także na ocenę rokowania chorych z PChN i umożliwia ich podział w zależności od stopnia ryzyka [Shubrook 2021].

Głównymi przyczynami zgonu w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2 są powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia [Myśliwiec 2021].

Wysokie wskaźniki zachorowalności i śmiertelności w przypadku chorych z PChN i cukrzycą typu 2 związane są bezpośrednio z rozwojem ESKD, do którego dochodzi w przebiegu

choroby, jak i pośrednio przez zwiększenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. U chorych, u których dochodzi do rozwoju ESKD, obserwuje się nieodwracalną utratę funkcji nerek. Chorzy ci wymagają dożywotniej dializy lub przeszczepu nerki [KDIGO 2022]. W przeciwieństwie do chorych z PChN, u genezy której nie leży cukrzyca, powikłania związane z chorobą nerek pojawiają się na wcześniejszym etapie choroby i są bardziej nasilone [Winocour 2018].

W przypadku chorych z albuminurią (UACR ≥ 30 mg/g) bezwzględne ryzyko zgonu jest zwiększone o 18 punktów procentowych porównaniu do chorych bez choroby nerek / cukrzycy. W przypadku chorych ze zmniejszonym eGFR (≤ 60 mL/min/1,73 m²) różnica ta wynosi 24 punkty procentowe, natomiast w przypadku chorych zarówno z albuminurią, jak i zmniejszonym eGFR – 47 punktów procentowych [Afkarian 2013].

Obserwuje się także wysokie wskaźniki śmiertelności (niezależnie od przyczyny) w przypadku chorych z PChN oraz z podwyższonym stężeniem potasu w surowicy (między 2,5 a 8,0 mEq/l), oscylujące wokół 29,7%. Ryzyko zgonu jest niższe u chorych z podwyższonym stężeniem potasu i inną chorobą przewlekłą (cukrzycą lub niewydolnością oddechową), wynosiło odpowiednio 6,6% u osób z cukrzycą i 22% u chorych z niewydolnością serca [Collins 2017].

Poza wysokim ryzykiem śmiertelności, powikłań nerkowych i zdarzeń sercowo-naczyniowych, chorzy z przewlekłą chorobą nerek powiązaną z cukrzycą typu 2. są bardziej narażeni na wystąpienie następujących powikłań względem chorych bez cukrzycy w podobnym stadium przewlekłej choroby nerek:

- niedokrwistość;
- metaboliczną chorobę kości (tj. osteoporozę, adynamiczną chorobę kości, nasilone złamania);
- retinopatię;
- powikłania dotyczące stóp (np. owrzodzenie i zakażenie stóp, które mogą predysponować chorych do amputacji) [Winocour 2018].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Częstość oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy powinna być uzależniona od stadium G1-5:

w przypadku chorych z PChN w stadium G1–2 oraz stabilnym stadium G3 (ubytek GFR <2 ml/min/1,73 m²/rok) zaleca się oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy raz w roku;

w przypadku chorych z PChN w stadium G3 i z raportowaną progresją choroby (ubytek GFR >2 ml/min/1,73 m²/rok) i stadium G4 stabilne – co 6 miesięcy;

w przypadku chorych z PChN w stadium G4 i z raportowaną progresją choroby lub w stadium G5 – co 1–3 miesiące [Myśliwiec 2021].

Gdy wartość eGFR obniży się poniżej 60 ml/min/1,73 m² należy oznaczyć stężenia Hb, PTH w surowicy, wapnia, fosforanów i wodorowęglanów. Jeżeli wyniki są prawidłowe, w celu monitorowania choroby należy je przeprowadzać raz w roku. Wynik nieprawidłowy wskazuje na obecność powikłań, w związku z czym częstość wykonywania kolejnych oznaczeń powinna być uzależniona od wdrożonego leczenia. Wszyscy chorzy z wartością eGFR <30 ml/min/1,73 m² powinni zostać skierowani do nefrologa [Myśliwiec 2021].

O konieczności wcześniejszej konsultacji nefrologicznej świadczy wystąpienie następujących czynników:

- ostre uszkodzenie nerek lub nagłe postępujące zmniejszanie się GFR;
- utrzymująca się albuminuria (wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 300 mg/g lub utrata albuminy z moczem ≥ 300 mg/d);
- progresja PChN (zmiana stadium PChN w związku ze zmniejszeniem eGFR o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości poprzedniej);
- utrzymująca się obecność wałeczków erytrocytowych lub ilość erytrocytów wynosząca >20 w polu widzenia (brak jednoznacznej przyczyny);
- PChN występujące z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym (oporność na leczenie rozumiana jako brak skuteczności terapii pomimo stosowania ≥ 4 leków hipotensyjnych);
- utrzymujące się nieprawidłowe stężenie potasu w surowicy;
- kamica moczowa w stadium zaawansowanym lub nawracającym;
- wrodzona choroba nerek [Myśliwiec 2021].

W przypadku chorych z PChN i CT2, u których eGFR wynosi <60 mL/min/1,73m² kontrola glikemii jest postępowaniem złożonym. Wynika to z faktu, że u tych chorych występuje zwiększone ryzyko hipoglikemii, co związane jest ze zmniejszonym klirensiem leków

obniżających stężenie glukozy i zmniejszonego procesu glukoneogenezy przez nerki. Dlatego w przypadku wielu leków przeciwcukrzycowych konieczne jest dostosowanie dawki do indywidualnej sytuacji chorego. Wskazuje się jednak na ograniczenia testu HbA1c, odzwierciedlającego średnie stężenie glukozy we krwi z ostatnich 2 lub 3 miesięcy w przypadku jego stosowania u chorych z PChN. Wraz ze spadkiem eGFR skróceniu ulega czas przeżycia krwinek czerwonych, co prowadzi do zmniejszenia wartości mierzonej HbA1c. Ponadto, leczenie środkami stymulującymi wzrost erytrocytów powoduje dalsze obniżenie HbA1c, w związku z czym wyniki testu HbA1c powinny być interpretowane z ostrożnością w analizowanej populacji chorych [Shubrook 2021].

Biopsja nerki, oprócz roli, którą odgrywa w rozpoznaniu choroby, może również stanowić czynnik prognostyczny pomagający zidentyfikować chorych z niskim lub wysokim ryzykiem progresji PChN przebiegającym z cukrzycą [Anders 2018].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Przewlekła choroba nerek i cukrzyca typu 2. stanowią główne choroby niezakaźne o charakterze globalnym [Anders 2018]. PChN stanowi chorobę cywilizacyjną, wymienianą obok nadciśnienia tętniczego, otyłości czy chorób sercowo-naczyniowych. Określana jest jako trzecia, najszybciej rozwijająca się przyczyna zgonów na świecie [Damianaki 2021, Renke 2018].

Szacuje się, że częstość występowania PChN na świecie wynosi około 7-12%, co przekłada się na około 843,6 miliona chorych [Jager 2019, Shubrook 2021]. Rozpowszechnienie PChN w krajach zachodnich szacuje się na 8-16% [Damianaki 2021], przy czym największą częstość odnotowuje się w Ameryce Łacińskiej, Europie, na Bliskim Wschodzie i w Azji Wschodniej [Shubrook 2021].

Częstość występowania PChN u chorych z CT2 wynosi obecnie około 40%. Zgodnie z prognozami, do roku 2025 odsetek ten wzrośnie do około 50% [Shubrook 2021]. Dwoma najważniejszymi przyczynami PChN pozostają nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, a wraz z ich

rosnącym rozpowszechnieniem prognozuje się, że częstość występowania PChN u dorosłych w wieku powyżej 30 lat wzrośnie do 16,7% w 2030 roku¹. [Damianaki 2021].

Szacuje się, że rozpowszechnienie PChN w Polsce oscyluje wokół 4 mln. chorych. Albuminuria (definiowana jako wydalanie albumin z moczem >30 mg/24 godz.) z kolei występuje u ponad 15% chorych w Polsce [Renke 2018].

Zgodnie z danymi z NFZ, w 2019 r. liczebność populacji z PChN w Polsce wynosiła 237 656 chorych. Biorąc pod uwagę dane dla 2015 roku, liczba chorych zwiększyła się o 39 015 [NFZ 2019]. Dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Należy jednak podkreślić, że większość Polaków nie ma świadomości obecności choroby. Jak podają eksperci kliniczni, spośród 2 200 000 chorych, u których prawdopodobnie rozwinęło się 3. stadium PChN, jedynie 220 000 chorych znajduje się pod opieką nefrologiczną [AWA Forxiga 2021].

Odsetek chorych z PChN w stadium 3. lub 4. wynosi 44,2-50,6%, natomiast w przypadku Polski jest to ok. 50%² [Bikbov 2020, Ruzafa 2015, AWA Forxiga 2021].

Tabela 3.
Liczebność populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek w latach 2015-2019 w Polsce

Rok	Liczba chorych
2015	198 641
2016	212 484
2017	221 672
2018	228 083
2019	237 656

Źródło: NFZ 2019

Podaje się, że liczba Polaków z PChN i współistniejącą cukrzycą zawiera się w przedziale od 440 000 do 1 100 000 chorych. Biorąc pod uwagę szacowaną liczbę chorych z przewlekłą chorobą nerek, odsetek chorych z cukrzycą wśród chorych z PChN wynosi więc 10-27,5% [AWA Forxiga 2021]. Cukrzyca typu 2. stanowi w Polsce około 85% wszystkich typów

¹ Niedawno opublikowane badanie kanadyjskie sugeruje jednak, że obecna definicja PChN, która nie uwzględnia związanego z wiekiem spadku eGFR, może zawyżać obciążenie chorobą, klasyfikując wiele starszych osób z prawidłowym starzeniem się nerek jako osoby z PChN [Damianaki 2021].

² Zgodnie z założeniem, że u większości chorych z przewlekłą chorobą nerek wskazanych w danych NFZ występuje PChN w stadium 3. lub 4.

cukrzycy. Dla porównania, na świecie jest to około 90% [IDF Diabetes Atlas 2021, Surma 2019].

W raporcie opublikowanym w 2019 roku przez NFZ wskazano, że w 2018 roku 661 420 dorosłych chorych z cukrzycą (dowolnego typu) przyjmowało insulinę, przy czym insulina nie musiała być jednym stosowanym lekiem [Raport NFZ 2019]. Łączna liczba chorych leczonych insulinami w 2018 została oszacowana na podstawie danych sprzedażowych NFZ i wyniosła 436 026 chorych z cukrzycą ogółem [BIA Ryzodeg 2019]. Zgodnie z publikacją Stengel 2019, w ramach której analizowano dane zgromadzone dla 3 033 chorych z chorobą nerek i ze znanym poziomem albuminurii, liczba chorych z albuminurią ≥ 3 mg/mmol wśród chorych w 3 i 4 stadium PChN wynosi 742, co przekłada się na odsetek wynoszący 72,5% [Stengel 2019].

Częstość występowania cukrzycy jest ściśle związana z częstością występowania otyłości i zawiera się w przedziale od 6% do 14% (co odpowiada wskaźnikom otyłości 10% - 30%). Należy zauważyć, że w większości przypadków wzrost częstości występowania cukrzycy w ciągu ostatnich kilku dekad wynika głównie ze wzrostu zachorowań na cukrzycę typu 2. Przykładowo, w latach 2011-2014 w populacji mieszkańców Stanów Zjednoczonych u 14,8% osób rozpoznano PChN w stadium G1-G5, z czego około 40% chorowało na cukrzycę [Anders 2018]. Na podstawie badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych podaje się, iż najczęściej występującym stadium PChN i CT2 jest stadium 3a. Wskazuje się także na zależność między wiekiem, a stopniem zaawansowania przewlekłej choroby nerek. U większości chorych z PChN w wieku <65 lat rozpoznano wczesne stadium choroby (stadium 1 i 2), natomiast w przypadku starszych chorych było to stadium 3a lub wyższe [Wu 2016].

Do przyczyn wzrostu zapadalności i częstości występowania PChN w stadium zaawansowanym należą: starzenie się populacji, niski wskaźnik wykrywalności, słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz rosnąca częstość występowania nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. [Damianaki 2021].

Należy podkreślić, że zgodnie z danymi brytyjskimi³ śmiertelność wśród starszych osób (w wieku ≥ 65 lat) z ESKD oraz chorych dializowanych jest 4-krotnie wyższa niż u chorych z cukrzycą bez ESKD [USRDS 2018].

³ dane pochodzące z *US Renal Data System*

Oczekiwana długość życia w przypadku chorych w wieku 30 lat z wczesnym stadium przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. jest krótsza względem populacji ogólnej o 14,8 lat w przypadku mężczyzn i o 16,9 lat krótsza w przypadku kobiet. W wieku 50 lat jest to odpowiednio 11,5 i 14,1 lat. Dla porównania, oczekiwana długość życia chorych w wieku 30 lat z cukrzycą przebiegającą bez chorób nerek jest krótsza względem populacji ogólnej o 10,2 roku (mężczyźni) i 11,7 roku (kobiety), a chorych z przewlekłą chorobą nerek przebiegającą bez cukrzycy o 5,7 roku (mężczyźni) i 6,7 roku (kobiety) [Wen 2017].

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną.

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz jeden dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Nefrologii opisujący aktualną opinię członków Grupy Roboczej nt. standardów postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR<60 ml/min.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
--------------------------	-------------	-----

⁴ KDIGO, ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes* – globalna organizacja opracowująca i wdrażająca oparte na dowodach naukowych wytyczne praktyki klinicznej w chorobach nerek; NICE, ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ADA, ang. *American Diabetes Association* – Amerykańskie

KDIGO	2022 [KDIGO 2022]	Leczenie cukrzycy w przewlekłej chorobie nerek.
NICE	2021, 2022 [NICE 2021, NICE 2022]	Leczenie cukrzycy typu 2. u dorosłych chorych Ocena i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek.
ADA	2019, 2022 [ADA 2019, ADA 2022]	Standardy opieki medycznej w cukrzycy.
ESC EASD	2019 [ESC EASD 2019]	Postępowanie u chorych na cukrzycę ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową.
ERA EDTA	2015, 2019 [ERA EDTA 2015, ERA EDTA 2019]	Postępowanie nefro- i kardioprotekcyjne wśród chorych na cukrzycę i przewlekłą chorobę nerek.
NKF/KDOQI	2007, 2012 [KDOQI 2007, KDOQI 2012]	Praktyka kliniczna wśród chorych na cukrzycę i PChN.

Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTN	2019 [PTN 2019]	Rozpoznawanie i leczenie CT2 u chorych z PChN i wartością eGFR<60 ml/min.

Optymalne postępowanie u chorych obciążonych PChN w przebiegu CT2 powinno być rozumiane holistycznie jako połączenie terapii cukrzycy w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub diabetologii oraz PChN w ramach opieki nefrologicznej. Ze względu na fakt, że u chorych z cukrzycą oraz PChN współistnieje często wiele innych jednostek chorobowych, w standardy leczenia powinny być również włączone specjalności takie jak okulistyka, neurologia, ortopedia i kardiologia [KDIGO 2022].

W wytycznych klinicznych wskazuje się na konieczność podjęcia działań mających na celu zmianę stylu życia chorego oraz rozważenia adekwatnej do stanu klinicznego farmakoterapii.

Postępowanie powinno być wieloaspektowe i obejmować poprawę kontroli glikemii, stężenia lipidów, utrzymanie odpowiedniej masy ciała oraz optymalizację ciśnienia krwi.

Zgodnie z zaleceniami KDIGO, przewlekła choroba nerek powinna być klasyfikowana na podstawie przyczyny, poziomu GFR oraz stopnia zaawansowania albuminurii. Przyczyna PChN powinna być oceniona na podstawie obecności lub braku choroby ogólnoustrojowej oraz lokalizacji zmian patologicznych w obrębie nerki [KDIGO 2022].

Schematy leczenia PChN w przebiegu CT2 są wyznaczane w większości przypadków na podstawie takich zmiennych jak poziom GFR⁵ oraz poziom albumin w moczu czy HbA1c, a także w oparciu o towarzyszące nowszym generacjom leków działanie nefro- czy kardioprotekcyjne.

Modyfikacja stylu życia oraz zastosowanie metforminy w przypadku chorych z cukrzycą jest zalecana jako terapia pierwszej linii. Docelowe stężenie HbA1c powinno być <7% [ERA/EDTA 2019]. Jeśli HbA1c pozostaje powyżej wartości docelowej lub występują objawy hiperglikemii można rozważyć zastosowanie insuliny [ADA 2019, ERA/EDTA 2019].

Ugruntowane na przestrzeni lat standardy leczenia PChN u chorych z cukrzycą, towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym oraz albuminurią (tj. iACE lub ARB) są coraz częściej uzupełniane o terapię skojarzoną z inhibitorami SGLT2, a także analogiami GLP-1 [KDIGO 2022, NICE 2022, ADA 2019, ERA/EDTA 2019, ESC/EASD 2019].

Najnowsze wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego wskazują na możliwość zastosowania finerenonu wśród chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także tych, którzy nie mogą stosować inhibitorów SGLT2, w celu zmniejszenia progresji przewlekłej choroby nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych [ADA 2022].

Ponadto w polskich wytycznych *PTN 2019* wymieniono następujące opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u chorych z cukrzycą i PchN:

- agoniści PPAR-γ (pioglitazon);

⁵ GFR nie stanowi rzetelnego parametru diagnostycznego w takich sytuacjach jak: ostre uszkodzenie nerek, stany obrzękowe, zaburzenia związane zarówno z utratą masy mięśniowej, jak i przy jej zwiększeniu; nie został również dobrze zwalidowany w niektórych grupach etnicznych (na przykład u osób rasy czarnej, azjatyckiej) [NICE 2021].

- pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon);
- akarboza;
- agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, dulaglutyd, liraglutyd);
- inhibitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna);
- inhibitory SGLT-2 (np. kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna);
- pochodne meglitynidu (repaglinid).

U chorych z cukrzycą i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się zastosowanie statyn [ADA 2019, ESC/EASD 2019, ESC/EASD 2019]. Dodatkowo u chorych z nadciśnieniem tętniczym można rozważyć zastosowanie antagonistów kanału wapniowego lub diuretyków [KDIGO 2022, ESC/EASD 2019]. Ponadto w wytycznych *ERA/EDTA 2015* zaleca się zastosowania selektywnego lipofilowego beta-blokera jako prewencji pierwotnej u chorych z cukrzycą i PChN w stadium 3b lub wyższym [ERA/EDTA 2015].

W ramach prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych można rozważyć zastosowanie leków przeciwplatek [ADA 2019, ERA/EDTA 2015].

W poniższej tabeli przedstawiono wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek w przebiegu cukrzycy.

Tabela 4.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne zagraniczne		
KDIGO 2022	<p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia iACE lub ARB u chorych z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią oraz zwiększanie dawek tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana.</p> <p>U chorych z cukrzycą, albuminurią i prawidłowym ciśnieniem krwi można rozważyć leczenie za pomocą iACE lub ARB.</p> <p>Nie należy równocześnie stosować terapii skojarzonej iACE z ARB.</p>	1B
	<p>W leczeniu nadciśnienia przy współistniejącej albuminurii jako leki pierwszej linii należy zastosować iACE lub ARB. Jeżeli u chorych nie występuje albuminuria można rozważyć zastosowanie dihydropirydyny, antagonistów kanału wapniowego lub diuretyków.</p>	b/d
	<p>Zaleca się leczenie chorych z CT2, PChN i eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² za pomocą inhibitorów SGLT2.</p> <p>Jeżeli chorzy stosują już leczenie hipoglikemizujące, można zastosować terapię skojarzoną z SGLT2.</p>	1A
	<p>Sugeruje się stosowanie niesteroidowego MRA o udowodnionej dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego skuteczności u chorych z CT2, eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², prawidłowym stężeniem potasu w surowicy i albuminurią pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora RAS.</p> <p>Finerenon jest obecnie jedynym niesteroidowym MRA o udowodnionych korzyściach klinicznych dla nerek i układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Zastosowanie niesteroidowym MRA jest szczególnie wskazane w przypadku chorych z wysokim ryzykiem progresji PChN, objawiającym się wysoką albuminurią mimo zastosowania standardowego leczenia oraz u chorych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.</p> <p>Zasadniczo przed zastosowaniem niesteroidowego MRA zaleca się włączenie terapii SGLT2.</p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperkalemii u chorych stosujących niesteroidowe MRA należy regularnie monitorować stężenie potasu we krwi.</p>	2A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Steroidowe MRA należy stosować w leczeniu niewydolności serca, hiperaldosteronizmu lub opornego nadciśnienia tętniczego, mając na uwadze fakt, że mogą powodować hiperkaliemię lub odwracalny spadek filtracji kłębuszkowej, szczególnie u chorych z niskim GFR.	
	Zaleca się rekomendowanie chorym z cukrzycą i PChN zaprzestania stosowania wyrobów tytoniowych.	1D
	Zaleca się leczenie metforminą chorych z CT2, PChN i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² .	1B
	U chorych z CT2 i PChN, u których nie osiągnięto docelowych wartości glikemii pomimo stosowania metforminy i inhibitorów SGLT2, lub którzy nie mogą stosować tych leków, zaleca się zastosowanie długo działających analogów GLP-1.	1B
NICE 2021/2022	W przypadku chorych z CT2 oraz PChN należy zaproponować ARB lub inhibitor ACE w najwyższej, tolerowanej przez chorego dawce, jeżeli ACR wynosi ≥ 3 mg/mmol.	b/d
	Chorym z CT2 oraz PChN, którzy przyjmują ARB lub inhibitor ACE rekomenduje się zastosowanie terapii skojarzonej z inhibitorem SGLT2, jeżeli ACR wynosi ponad 30 mg/mmol i spełniają oni kryteria określone w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (w tym odpowiedni poziom eGFR). Natomiast w przypadku ACR zwierającego się w przedziale 3-30 mg/mmol należy rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej SGLT2 z ARB lub inhibitorem ACE.	
ADA 2022	Przynajmniej raz w roku należy ocenić stężenie albuminy w moczu (np. stosunek albuminy w moczu do kreatyniny) oraz eGFR u wszystkich chorych z CT2, niezależnie od leczenia.	B
	Chorzy z cukrzycą, stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu ≥ 300 mg/g i/lub eGFR 30-60 ml/min/1,73 m ² powinni być monitorowani dwa razy w roku w celu dopasowania farmakoterapii.	B
	Należy zoptymalizować kontrolę glukozy w celu zmniejszenia ryzyka lub spowolnienia progresji PChN.	A
	U chorych z CT2 i PChN, stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu ≥ 300 mg/g i eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² rekomenduje się zastosowanie inhibitora SGLT2, w celu zmniejszenia progresji przewlekłej choroby nerek i redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stosowanie tych leków można również rozważyć w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, w przypadku identycznych wartości ACR oraz eGFR.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	U chorych z PChN, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, a także przy progresji choroby lub braku tolerancji inhibitora SGLT2, zaleca się stosowanie niesteroidowego MRA (finerenon) w celu redukcji powyższych ryzyka wystąpienia zdarzeń.	A
	U chorych których poziom albumin w moczu oscyluje na poziomie 300 mg/g, zaleca się jego co najmniej 30% redukcję w celu spowolnienia przebiegu PChN.	B
	Należy zoptymalizować kontrolę ciśnienia tętniczego w celu zmniejszenia ryzyka i spowolnienia progresji PChN.	A
	Nie należy przerywać stosowania leków hamujących działanie układu renina-angiotensyna w przypadku niewielkiego wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy ($\leq 30\%$) przy jednoczesnym braku zmniejszenia objętości.	A
	Dla niedializowanych chorych na PChN w co najmniej 3. stadium spożycie białka w diecie powinno wynosić maksymalnie 0,8 g/kg masy ciała na dobę (rekomendowane dzienne spożycie) (A). Dla chorych dializowanych należy rozważyć wyższy poziom spożycia białka w diecie, ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia niedożywienia (B).	A, B
	U chorych z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym (z wyłączeniem ciężarnych) rekomenduje się stosowanie inhibitora ACE lub ARB przy umiarkowanie zwiększonym ACR (30-299 mg/g kreatyniny) (B). Zalecenie to jest jeszcze silniejsze dla chorych z ACR ≥ 300 mg/g kreatyniny i/lub GFR < 60 ml/min/1,73 m ² (A).	B, A
	Okresowe monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu w surowicy jest wskazane podczas stosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny lub leków moczopędnych.	B
	Inhibitor ACE lub ARB nie jest zalecany w pierwotnej prewencji PChN u chorych z cukrzycą, których parametry istotne dla przebiegu choroby (tj. ciśnienie krwi, ACR <30 mg/g kreatyniny i eGFR) pozostają w normie.	A
	Chorzy powinni być skierowani do oceny przez nefrologa, jeśli eGFR utrzymuje się na poziomie < 30 ml/min/1,73 m ² - jest to wskazaniem do oceny nefrologicznej w trybie standardowym, natomiast w trybie pilnym w przypadku niepewności co do etiologii, jak i szybko postępującej choroby nerek.	A
ADA 2019	Chorzy powinni zostać skierowani do oceny w celu leczenia nerkozastępczego, jeśli mają eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² .	A
	U chorych z cukrzycą typu 2 jako terapię pierwszej linii zaleca się zastosowanie metforminy. Jeżeli metformina jest dobrze tolerowana należy stosować ją długoterminowo, a inne leki stosować w skojarzeniu z metforminą.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Należy rozważyć wczesne wprowadzenie insuliny, jeżeli u chorego występuje katabolizm (utrata masy ciała), objawy hiperglikemii, HbA1c >10% mmol/mol lub stężenie glukozy ≥ 300 mg/dl.	E
	Leczenie nadciśnienia tętniczego w przebiegu CT2 powinno obejmować klasy leków z wykazaną skutecznością w redukcji częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych (iACE, ARB, diuretyki tiazydopodobne lub dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego).	A
	U chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy nie osiągnęli docelowych wartości ciśnienia krwi podczas stosowania trzech klasach leków przeciwnadciśnieniowych (w tym diuretyków) należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidów.	B
	U chorych z cukrzycą i miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ASCVD) lub 10-letnim ryzykiem rozwoju ASCVD >20% oprócz modyfikacji stylu życia należy włączyć intensywną terapię statyną (A). U chorych na cukrzycę w wieku <40 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka rozwoju ASCVD należy rozważyć zastosowanie umiarkowanie intensywnego leczenia statyną jako uzupełnienie modyfikacji stylu życia (C). U chorych z cukrzycą w wieku 40-75 lat (A) i >75 lat (B) bez ryzyka rozwoju ASCVD zaleca się zastosowanie umiarkowanie intensywnego leczenia statyną jako uzupełnienie modyfikacji stylu życia	A, C, A, B
	U chorych z cukrzycą i ASCVD w wywiadzie jako strategię prewencji wtórnej należy zastosować terapię aspiryną (75-162 mg/dobę) (A). W przypadku chorych z ASCVD i udokumentowanym uczuleniem na aspirynę, należy stosować klopidogrel (75 mg/dobę). (B). U chorych z cukrzycą, u których występuje zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe jako strategię prewencji pierwotnej można rozważyć terapię aspiryną (75-162 mg/dobę) po omówieniu z chorym korzyści z leczenia oraz zwiększonego ryzyka krwawień (C).	A, B, C
ESC/EASD 2019	Zaleca się, aby chorzy z cukrzycą byli corocznie poddawani badaniom przesiewowym w kierunku chorób nerek poprzez ocenę eGFR i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu.	IA
	W celu zmniejszenia liczby powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy zaleca się ścisłą kontrolę glikemii, z docelową wartością HbA1c (<7,0% lub <53 mmol/mol).	IA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Zaleca się, aby chorzy z nadciśnieniem i cukrzycą byli leczeni w sposób zindywidualizowany, dążąc do osiągnięcia ciśnienia tętniczego na poziomie 130-139/80-90 mmHg, przy czym preferowane są wartości bliższe 130 mmHg.	IA
	W leczeniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu cukrzycy zaleca się stosowanie inhibitorów RAAS (iACE lub ARB), szczególnie w przypadku wystąpienia białkomoczu, mikroalbuminurii lub przerostu lewej komory serca.	IA
	Leczenie inhibitorem SGLT2 (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna) jest związane z niższym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i jest zalecane, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 ml/min/1,73 m ² .	IB
	Leczenie liraglutydem i semaglutydem (analogi GLP-1) jest związane z niższym ryzykiem wystąpienia końcowych punktów nerkowych i powinno być brane pod uwagę, jeśli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73m ² .	IIaB
	U chorych z nadciśnieniem zaleca się zastosowanie leczenia skojarzonego inhibitorów RAAS z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydowym/ tiazydopodobnym.	IA
	Statyny są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru obniżające stężenie lipidów u chorych z cukrzycą i wysokim stężeniem LDL-C.	IA
ERA/EDTA 2015	Zaleca się stosowanie HbA1C jako standardowej referencji do oceny długoterminowej kontroli glikemii u chorych z PChN w stadium 3b lub wyższym (eGFR <45 ml/min/1,73 m ²)	1C
	Zaleca się zastosowanie metforminy w dawce dostosowanej do funkcji nerek jako lek pierwszego wyboru, gdy sama modyfikacja stylu życia jest niewystarczająca do osiągnięcia HbA1C w odpowiednim zakresie.	1B
	Zaleca się, aby chorzy z PChN w stadium 3b lub wyższym (eGFR <45 ml/min/1,73 m ² lub dializowani) i cukrzycą, którzy mają wskazania sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca), byli leczeni iACE w maksymalnej tolerowanej dawce.	1B
	Sugeruje się, że nie ma wystarczających dowodów, które uzasadniałyby rozpoczęcie stosowania ARB u dorosłych z PChN w stadium 3b lub wyższym (eGFR <45 ml/min/1,73 m ² lub dializowanych) i cukrzycą, którzy mają wskazania sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca), ale nie tolerują iACE.	2B
	Nie zaleca się łączenia różnych klas inhibitorów RAAS (iACE, ARB lub bezpośrednich inhibitorów reniny).	1A
	Zaleca się stosowania selektywnego lipofilowego beta-blokera jako prewencji pierwotnej u chorych z cukrzycą i PChN w stadium 3b lub wyższym, a następnie kontynuowanie go w miarę tolerancji.	2C

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Zaleca się wprowadzenie do leczenia statyny u chorych z cukrzycą i PChN w stadium 3b i 4 (1B), a w przypadku nietolerancji zastąpienia ich fibratami (2B).	1B, 2B
	Sugeruje się, aby chorzy z cukrzycą i PChN w stadium 3b lub wyższym wykonywali dodatkowe ćwiczenia fizyczne co najmniej trzy razy w tygodniu (trwające 30 min do godziny) w celu redukcji masy tłuszczowej i poprawy QoL (2D). Przy działaniach mających na celu utratę wagi u chorych z cukrzycą i z nadwagą zalecany jest nadzór dietetyka nad tym procesem w celu uniknięcia niedożywienia (1C).	2D, 1C
	W ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych zaleca się rozpoczęcie stosowania aspiryny, chyba że istnieją przeciwwskazania, występują działania niepożądane lub nietolerancja (1C). W ramach prewencji pierwotnej zaleca się rozpoczęcie stosowania aspiryny tylko u chorych bez dodatkowych czynników ryzyka poważnego krwawienia (2C).	1C, 2C
ERA/EDTA 2019	<p>Chorzy z CT2 oraz PChN (dla których eGFR <60 ml/min/1,73m² lub eGFR >60 ml/min/1,73m² i z mikro- lub makroalbuminurią), którzy nie osiągają docelowej wartości HbA1c (HbA1c >7%) przy zalecanej dawce metforminy lub metformina nie jest tolerowana, a także gdy jest przeciwwskazana, powinni stosować inhibitor SGLT-2⁶ z dowodami na działanie kardio- i nefroprotecyjne.</p> <p>Jeśli HbA1c pozostaje powyżej wartości docelowej lub inhibitor SGLT-2 nie jest tolerowany lub jest przeciwwskazany należy zastosować analog GLP-1⁷ z dowodami na działanie kardio- i nefroprotecyjne.</p> <p>Jeśli HbA1c pozostaje powyżej wartości docelowej lub analog GLP-1 nie jest tolerowany lub jest przeciwwskazany należy skorzystać z następujących opcji leczenia: inhibitory DDP-4, TZD, SU lub insulina bazalna.</p>	Zalecenia dotyczące stosowania inhibitora SGLT-2 i analogów GLP-1 u chorych z CT2 i PChN, u których nie osiągnięto docelowej wartości HbA1c po leczeniu pierwszego stopnia.

⁶ Inhibitory SGLT-2 były stosowane w badaniach *EMPA-REG OUTCOME* i *CANVAS* do wartości 30 ml/min/1,73m², ale aktualne wskazania do ich stosowania to >45 ml/min/1,73m² dla empagliflozyny i kanagliflozyny oraz >60 ml/min/1,73m² dla dapagliflozyny.

⁷ W przypadku analogów GLP-1 należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi leczenia skojarzonego w zależności od czynności nerek.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<p>Chorzy z CT2 i PChN (eGFR <60 ml/min/1,73m² lub eGFR >60 ml/min/1,73m² i z mikro- lub makroalbuminurią) z docelową wartością HbA1c (HbA1c <7%) na terapii metforminą i dodatkowymi zalecanymi lekami mogą rozważyć zmianę jednego z dodatkowych leków na inhibitor SGLT-2.</p> <p>Jeśli HbA1c utrzymuje się powyżej wartości docelowej lub inhibitor SGLT-2 nie jest tolerowany albo jest przeciwwskazany należy rozważyć zmianę jednego z dodatkowych leków na analog GLP-1.</p> <p>Należy ponownie ocenić HbA1c w odstępie 3 miesięcy i dostosować leczenie, jeśli przekracza wartość docelową.</p>	<p>Zalecenia dotyczące stosowania inhibitora SGLT-2 i analogu GLP-1 u chorych z DM typu 2 i CKD, u których nie osiągnięto docelowej wartości HbA1c po leczeniu pierwszego stopnia lub leczeniu skojarzonym</p>
KDOQI 2007	<p>Chorzy z cukrzycą powinni być corocznie poddawani badaniom przesiewowym w kierunku PChN. Wstępne badania przesiewowe powinny rozpocząć się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 lat od rozpoznania CT1 (A); • od rozpoznania CT2 (B). <p>Badania przesiewowe powinny obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomiar ACR w próbce moczu (B); • pomiar kreatyniny w surowicy i oszacowanie GFR (B). <p>Podwyższony poziom ACR powinien być potwierdzony (przy jednoczesnym braku zakażenia dróg moczowych) za pomocą 2 dodatkowych próbek moczu, pobranych w ciągu kolejnych 3 do 6 miesięcy. (B)</p> <p>Mikroalbuminuria jest definiowana jako ACR pomiędzy 30-300 mg/g.</p> <p>Makroalbuminuria jest definiowana jako ACR > 300 mg/g.</p> <p>W celu potwierdzenia wyniku, 2 z 3 próbek powinny mieścić się w zakresie mikroalbuminurii lub makroalbuminurii.</p>	<p>A, B, B, B</p> <p>B</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	U większości chorych z cukrzycą, PChN należy przypisać cukrzycy, jeśli towarzyszy jej makroalbuminuria samodzielnie (B) lub mikroalbuminuria w obecności retinopatii cukrzycowej, (B) w CT1 trwającej co najmniej 10 lat.	B
	Inną przyczynę PChN należy rozważyć w przypadku obecności którejkolwiek z następujących przyczyn: (B) <ul style="list-style-type: none"> • brak retinopatii cukrzycowej; • niski lub szybko zmniejszający się GFR; • szybko narastający białkomocz lub zespół nerczycowy; • odporne nadciśnienie tętnicze; • obecność aktywnego osadu moczu; • >30% zmniejszenie GFR w ciągu 2-3 miesięcy od rozpoczęcia stosowania inhibitora ACE lub ARB. 	B
	U chorych z cukrzycą wartości docelowe HbA1c powinny być <7% niezależnie do występowania PchN (A) .	A
	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym, PChN w przebiegu cukrzycy (w stadium 1-4) powinni być leczeni inhibitorem ACE lub ARB, zwykle w skojarzeniu z diuretykiem (A).	A
	Docelowe ciśnienie tętnicze u chorych na PChN i cukrzycę (w stadium 1-4) powinno wynosić < 130/80 mm Hg. (B)	B
	U chorych na cukrzycę i PChN (w stadium 1-4) docelowe wartości LDL-C powinny wynosić <100 mg/dl, a preferowane jest osiągnięcie wartości <70 mg/dl. (B) W przypadku chorych z wartością LDL-C >100 mg/dl zaleca się zastosowanie statyn (B). Nie zaleca się stosowania statyn u dializowanych chorych z cukrzycą, u których nie występują wskazania sercowo-naczyniowe. (A)	B, B, A
	Zalecane dzienne spożycie białka w diecie chorych na cukrzycę i PChN (w stadium 1-4) powinno wynosić 0,8 g/kg masy ciała na dobę. (B)	B
KDOQI 2012	Rekomenduje się, aby docelowa wartość hemoglobiny A1c (HbA1c) była niższa niż 7,0%, w celu uniknięcia lub opóźnienia postępu powikłań mikronaczyniowych.	1A
	Rekomenduje się, aby nie podejmować kroków terapeutycznych u chorych z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii, jeśli HbA1c <7,0 %.	1B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Zaleca się, aby w przypadku osób z chorobami współistniejącymi, ograniczoną długością życia czy ryzykiem wystąpienia hipoglikemii docelowa wartość HbA1c uwzględniała dodatkowy margines akceptowalnych wartości, tj. > 7,0%.	2C
	W celu zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań miażdżycowych u chorych z cukrzycą i PChN, w tym u chorych po przeszczepie nerki, rekomenduje się stosowanie leków obniżających poziom LDL-C, takich jak statyny (w monoterapii lub skojarzeniu z ezetymibem).	1B
	Nie zaleca się stosowania statyn u dializowanych chorych z cukrzycą.	1B
	Prewencja pierwotnej PChN u chorych z cukrzycą, których poziom albumin oraz ciśnienie tętnicze krwi pozostają w normie nie powinna obejmować stosowania leków z grupy iACE oraz ARB.	1A
	Chorym obciążonym ryzykiem wystąpienia lub progresji PChN w przebiegu cukrzycy zaleca się stosowanie leków z grupy iACE i ARB, jeśli poziom albumin >30 mg/g, a poziom ciśnienia tętniczego krwi jest w normie.	2C
Wytyczne polskie		
PTN 2019	<p>GFR ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu CT2 z towarzyszącą PChN należy stosować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub analog GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina: nie stosować <30 ml/min/1,73m²; • inhibitor SGLT-2: w swoich zaleceniach z roku 2019 PTD nie definiuje pojęcia „niewydolność nerek” i nie podaje punktów odcięcia GFR/CiCr, przy których lek lub grupa leków jest przeciwwskazana; krańcowa niewydolność nerek została natomiast zdefiniowana jako: eGFR < 15 ml/min/1,73 m²; • analog GLP-1: nie zaleca się dulaglutytu przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m² <p>W wytycznych wymieniono następujące opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u chorych z cukrzycą i PchN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • agoniści PPAR-γ (pioglitazon); • pochodne sulfonylomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon); • akarboza; • agoniści receptora GLP-1 (eksenatyd, dulaglutyd, liraglutyd); • inhibitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna); 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory SGLT-2 (np. kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna); • pochodne meglitynidu (repaglinid). 	

Poziom dowodów i siła rekomendacji

KDIGO 2022

Poziom dowodów

A – wysoki – istnieje pewność, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu;

B – przeciętny – rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do szacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni;

C – niski - rzeczywisty efekt może się znacznie różnić od szacowanego efektu;

D – bardzo niski – oszacowany efekt jest wątpliwej jakości.

Siła dowodów

Poziom 1 – „silne dowody” – większość chorych powinna otrzymać zalecany sposób postępowania;

Poziom 2 – „słabe dowody” – decyzja o zasadności leczenia powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego chorego.

ADA 2022

A - jasne dowody pochodzące z rzetelnie przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych; istotne dowody nieeksperymentalne, tj. zasada "wszystko albo nic" opracowana przez Centrum Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych na Uniwersytecie w Oxfordzie; dowody potwierdzające z rzetelnie przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych.

B - dowody z rzetelnie przeprowadzonych badań kohortowych oraz kliniczno-kontrolnych;

C - dowody pochodzące z badań słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych; sprzeczne dowody z przewagą dowodów wspierających rekomendację;

E - konsensus ekspertów lub wiedza oparta na doświadczeniu klinicznym.

ESC/EASD 2019

Poziom dowodów:

A – Dane pochodzą z wielu RCT lub metaanaliz;

B – Dane pochodzą z pojedynczych RCT lub dużych, nierandomizowanych badań;

C – konsensus ekspertów/ dane oparte o małe, retrospektywne badania lub dane z rejestrów.

Klasa dowodów:

I – Rekomenduje się zastosowanie leczenia/procedury, ze względu na dostępne dowody;

Ila – Istnieją sprzeczne dowody dla skuteczności danego leczenia/procedury, jednakże ich waga sugeruje, że powinny być rozważone;

Ilb – Istnieją sprzeczne dowody dla skuteczności danego leczenia/procedury, a ich waga sugeruje, że mogą być rozważone;

III – Nie zaleca się stosowania leczenia/procedury, gdyż dowody sugerują brak skuteczności, a także potencjalną szkodliwość, wynikającą z ich zastosowania.

ERA/EDTA 2015/2019

Poziom dowodów:

A – wysoki – istnieje pewność, że rzeczywiste efekty są zbliżone do szacowanych;

B – przeciętny – rzeczywiste efekty są prawdopodobnie zbliżone do szacowanych, ale istnieje możliwość, że są one znacząco różne;

C – niski – rzeczywiste efekty mogą być znacząco różne od szacowanych;

D – bardzo niski – szacowania cechują się dużą niepewnością.

Siła dowodów

Poziom 1 – „silne dowody” – większość chorych powinna otrzymać zalecany sposób postępowania;

Poziom 2 – „słabe dowody” – decyzja o zasadności leczenia powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego chorego

KDOQI 2007

Poziom dowodów:

A – Zdecydowanie zaleca się, aby klinicyści rutynowo stosowali te wytyczne w kwalifikującej się do leczenia populacji chorych. Istnieją silne dowody, że praktyka ta poprawia wyniki zdrowotne.

B – Zaleca się, aby klinicyści rutynowo stosowali te wytyczne u kwalifikujących się chorych. Istnieją umiarkowanie silne dowody, że praktyka ta poprawia wyniki zdrowotne.

C – Zaleca się, aby klinicyści rozważyli stosowanie rekomendacji dotyczących praktyki klinicznej (CPR, ang. *Clinical Practice Recommendations*) wśród uprawnionych chorych. Zalecenie to opiera się na słabych dowodach lub na opinii Grupy Roboczej i recenzentów, że praktyka ta może poprawić wyniki zdrowotne.

KDOQI 2012

Poziom dowodów:

A – wysoki – istnieje pewność, że rzeczywiste efekty są zbliżone do szacowanych;

B – przeciętny – rzeczywiste efekty są prawdopodobnie zbliżone do szacowanych, ale istnieje możliwość, że są one znacząco różne;

C – niski – rzeczywiste efekty mogą być znacząco różne od szacowanych;

D – bardzo niski – szacowania cechują się dużą niepewnością.

Siła dowodów

Poziom 1 – „silne dowody” – większość chorych powinna otrzymać zalecany sposób postępowania;

Poziom 2 – „słabe dowody” – decyzja o zasadności leczenia powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego chorego

3.7.2. Leki stosowane w praktyce klinicznej

Leczenie PChN u chorych z cukrzycą typu 2 ma na celu zachowanie funkcji nerek w celu redukcji ryzyka progresji do schyłkowej niewydolności nerek, zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowej i śmiertelności [Shubrook 2021].

W wytycznych klinicznych wskazuje się na konieczność podjęcia działań mających na celu zmianę stylu życia chorego oraz rozważenia adekwatnej do stanu klinicznego farmakoterapii. Postępowanie powinno być wieloaspektowe i obejmować poprawę kontroli glikemii, stężenia lipidów, utrzymanie odpowiedniej masy ciała oraz optymalizację ciśnienia krwi [Shubrook 2021].

Modyfikacja stylu życia oraz zastosowanie metforminy w przypadku chorych z cukrzycą jest zalecana jako terapia pierwszej linii mająca na celu kontrolę glikemii. Docelowe stężenie HbA1c powinno wynosić <7%. Jeśli HbA1c pozostaje powyżej wartości docelowej lub występują objawy hiperglikemii można zastosować inhibitory SGLT2, analogii GLP-1, a także rozważyć zastosowanie insuliny [ADA 2019, ERA/EDTA 2019].

Zapewnienie odpowiedniej kontroli ciśnienia krwi jest kluczowe w zapobieganiu i/lub spowalnianiu progresji PChN u chorych z cukrzycą typu 2. Ciśnienie krwi powinno być monitorowane podczas każdej wizyty [Shubrook 2021]. Zgodnie z wytycznymi *KDIGO 2022* u chorych z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią zaleca się rozpoczęcie leczenia iACE lub ARB oraz zwiększanie dawek tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana. Dodatkowo u chorych z nadciśnieniem tętniczym można rozważyć zastosowanie antagonistów kanału wapniowego lub diuretyków [KDIGO 2022, ESC/EASD 2019].

Występowanie choroby nerek u chorych z cukrzycą istotnie wpływa na wzrost ryzyka zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też niezbędna jest agresywna terapia obniżająca stężenie lipidów [Shubrook 2021]. U chorych z cukrzycą i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się zastosowanie statyn [ADA 2019, ESC/EASD 2019, ESC/EASD 2019].

Pomimo stosowania leków normalizujących glikemię, ciśnienie krwi i stężenie lipidów, u wielu chorych nadal następuje progresja PChN. Dlatego też niezwykle ważne jest stosowanie leków, które zapewnią dodatkowy efekt kliniczny w tym zakresie.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leki spowalniające postęp PChN to:

- inhibitory układu renina–angiotensyna-aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny ACE, antagoniści receptora typu AT1 dla angiotensyny II);
- inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (inhibitory SGLT-2, flozyny);
- agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1);
- selektywni, niesteroidowi antagoniści receptora mineralokortykoidowego (np. finerenon).

Inhibitory SGLT-2 zostały pierwotnie zarejestrowane i stosowane jako nowoczesne leki mające zapewnić kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Z czasem okazało się jednak, że ich efekt nie jest ograniczony jedynie do tej populacji chorych, a korzystne efekty kliniczne zaobserwowano również w zakresie wpływu na nerki i występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ochronny wpływ inhibitorów SGLT-2 jest w dużej mierze niezależny od kontroli glikemii [Shubrook 2021].

Zgodnie z wytycznymi *ADA 2019* Inhibitory SGLT-2 powinny być stosowane, u chorych z niewydolnością serca oraz u chorych z PChN z albuminurią, ponieważ wpływają one korzystnie na redukcję niewydolności serca i/lub progresji PChN [ADA 2019].

Jeśli terapia inhibitorami SGLT-2 nie jest tolerowana lub jeśli stężenie eGFR jest niższe od stężenie pozwalające na rozpoczęcie terapii inhibitorami SGLT-2, należy zastosować terapię GLP-1.

Najnowsze dane kliniczne dowodzą, że patofizjologiczna nadaktywność receptora mineralokortykoidowego (MR) prowadzi do stanu zapalnego i zwłóknienia, będąc główną przyczyną progresji PChN. Blokada tego receptora była przedmiotem badań dla nowych leków mających spowolnić progresję PChN tj. antagonistów receptora MR.

Zgodnie z retrospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych na populacji 65 731 chorych z CT2 i PchN (eGFR wynoszącym <60 ml/min/1.73m²) najczęściej stosowane w praktyce klinicznej leki są zgodne z lekami zalecanymi w wytycznych klinicznych [Kovesdy 2021].

W badaniu *Kovesdy 2021* metforminę jako leczenie pierwszej linii przyjmowało 51,5% chorych, a leki przeciwiglikemiczne drugiej linii 51,6% chorych, w tym pochodne sulfonylomocznika

31,8%, insulinę bazalną 15,3%, inhibitory DPP-4 11,2%, agonistów PPAR-γ (tiazolidynodiony) 9,9%, agonistów receptora GLP-1 3,4% oraz inhibitory SGLT-2 1,5% chorych [Kovesdy 2021].

W kategorii leków stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych do najczęściej stosowanych należały: iACE/ARB stosowane przez 68,9% chorych, beta-blokery 44%, antagoniści kanału wapniowego 31,9%, diuretyki 56,5%, statyny 65,6% oraz doustne leki przeciwplatekcyjne u 9% chorych [Kovesdy 2021].

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Przewlekła choroba nerek powiązana z cukrzycą typu 2. jest chorobą cywilizacyjną, a zwłaszcza w późnych stadiach **stanowi chorobę zagrażającą życiu** [Renke 2018, Wen 2017]. W przypadku progresji choroby wiąże się z koniecznością dializowania lub przeszczepienia nerki, a także ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych, mogących doprowadzić do zgonu [Kovesdy 2014, Shubrook 2021].

PChN w połączeniu z cukrzycą powoduje znaczne obciążenie zdrowotne chorego, obejmujące zarówno aspekty fizyczne, jak i psychiczne, co w sposób bezpośredni przekłada się na obniżenie jakości życia chorych, które może się pogarszać wraz z postępem choroby [Zimbudzi 2016]. Standardowo stosowany schemat leczenia i konieczność ścisłej kontroli glikemii, a także ograniczenie aktywności fizycznej i społecznej z powodu powikłań cukrzycowych mają znaczący wpływ na obniżenie HRQoL. Należy podkreślić, że objawami występującymi u większości chorych z PChN są bóle kości i stawów, skurcze mięśni, smutek, drażliwość i trudności ze snem. Badanie przeprowadzone w populacji 7 243 chorych wykazało, że w przypadku PChN o ciężkim stopniu nasilenia, występującym wraz z cukrzycą, objawami o największym wpływie na jakość życia było ograniczenie mobilności i brak możliwości wykonywania codziennych aktywności. Dodatkowo, u chorych z PChN i cukrzycą HRQoL obniżała się szybciej wraz z czasem trwania choroby w porównaniu do chorych z tylko jedną z ww. chorób. Jest to znamienne biorąc pod uwagę, że obciążenia fizyczne wiążą się z wyższym ryzykiem śmiertelności u chorych z PChN i współistniejącą cukrzycą [Hong 2021].

Zgodnie z prognozami dotyczącymi zachorowalności, **PChN będzie stanowiło coraz większy problem zdrowotny na świecie**, a liczba chorych w ciągu kilku lat wzrośnie o 10% [Damianaki 2021, Shubrook 2021]. Potwierdzają to dane dotyczące cukrzycy typu 2., zgodnie z którymi w okresie ostatnich kilku dekad stale rośnie zarówno jej rozpowszechnienie, jak i częstość

występowania mikro – i makronaczyniowych powikłań, prowadzących do rozwoju PChN [Anders 2018].

Główną przyczyną śmiertelności u chorych z PChN w cukrzycy jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, spowodowany takimi zdarzeniami, jak udar mózgu czy zawał serca. Liczne badania wykazały jej związek z przyspieszonym starzeniem się naczyń czy zastawek serca, charakteryzującego się zwapnieniem tkanek miękkich, zwyrodnieniem ścian naczyń i zwłóknieniem mięśnia sercowego. Wdrożenie terapii wpływającej na spowolnienie postępu choroby u chorych z cukrzycą nie tylko opóźni progresję do ESRD, ale także zmniejszy ryzyko choroby sercowo-naczyniowej, co obok zachowania funkcji nerek i zmniejszenia ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek jest celem leczenia PChN u chorych z cukrzycą typu 2. [Anders 2018, Shubrook 2021]. W przypadku tej populacji **chorych istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba zdrowotna odnośnie finansowania skutecznej opcji terapeutycznej wpływającej na zahamowanie progresji choroby i na wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych** [Anders 2018].

Pomimo zmniejszenia liczby powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą (na przykład dzięki intensywnej kontroli glikemii, modyfikacji stylu życia i stosowaniu inhibitorów RAS), wskaźnik progresji PChN do ESRD u chorych z cukrzycą pozostał niezmienny w ciągu ostatnich 2 dekad, a ESRD rozwija się rocznie u około 25 z 10 000 dorosłych diabetyków [Anders 2018]. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne, mające na celu spowolnienie postępu przewlekłej choroby nerek w cukrzycy typu 2. i zmniejszenie związanych z nią powikłań sercowo-naczyniowych, obejmują głównie ACEis (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors* – inhibitory konwertazy angiotensyny) i ARBs (ang. *angiotensin receptor blockers* – antagoniści receptora angiotensyny) oraz inhibitory transportera sodowo-glukozowego 2. Ryzyko progresji choroby i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych pozostaje jednak wysokie [Barrera Chimal 2022]. Inhibitory ARBs mimo, iż mogą być preferowaną opcją leczenia w przypadku chorych z cukrzycą i albuminurią przez swoje działanie renoprotekcyjne, nie wpływają na ograniczenie śmiertelności i zdarzeń sercowo-naczyniowych [Wang 2018].

Dostępными opcjami terapeutycznymi są także steroidowe MRA (spironolakton i eplerenon). Nie są one jednak zalecane w PChN współistniejącej z cukrzycą ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa i brak długoterminowych danych potwierdzających skuteczność terapii [KDIGO 2022]. Dodatkowo, zgodnie z wynikami przeglądu Cochrane Database, w ramach którego oceniano skuteczność MRAs (głównie steroidowych MRAs w skojarzeniu z iACE lub ARB) u dorosłych chorych z PChN i białkomoczem stwierdzono, że efekt terapeutyczny w

postaci ochrony czynności nerek i zapobieganiu chorobom serca nie jest jednoznaczny [Chung 2020].

Zgodnie z informacją podaną przez EMA, **patofizjologia przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. jest wieloczynnikowa, w związku z czym istnieje potrzeba wprowadzenia skutecznych terapii uwzględniających liczne mechanizmy leżące u podstaw choroby.** Takim lekiem jest finerenon, będący nowym, niesteroidowym i selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA, ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*). Jak zostało podkreślone przez EMA, nadaktywacja receptora mineralokortykoidowego przyczynia się do uszkodzeń narządowych występujących w przebiegu PChN, niewydolności serca i w przebiegu nadciśnienia tętniczego, poprzez pośredniczenie w działaniu prozapalnym i profibrotycznym, a także poprzez zatrzymywanie sodu i zaburzenia czynności śródbłonka [EMA 2022]. Biorąc to pod uwagę, mechanizm działania finerenonu można uznać za innowacyjny, porównując go z mechanizmem działania ACEis i ARBs, czyli leków stanowiących obecnie standard postępowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. [EMA 2022].

Należy podkreślić, że we wnioskowanej populacji, tj. u chorych z PChN i cukrzycą typu 2. z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych inhibitory SGLT-2 (np. kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna) i agoniści receptora GLP-1 (np. eksenatyd, dulaglutyd, liraglutyd) nie stanowią możliwych do stosowania opcji terapeutycznych (w Polsce ich finansowanie ze środków publicznych jest ograniczone do populacji przed włączeniem insuliny, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 5). Biorąc pod uwagę, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa iACEs i ARBs są ograniczone, zwłaszcza w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych, analizowana populacja stanowi grupę chorych o wysoce niezaspokojonej potrzebie.

Wybór ścieżki terapeutycznej powinien opierać się na uwzględnieniu licznych zmiennych wpływających na przebieg choroby, przy czym podkreśla się rolę edukacji chorych w celu zwiększenia świadomości na temat choroby i udziału chorego w procesie terapeutycznym. Należy podkreślić, że przebieg PChN może zostać zmodyfikowany dzięki wczesnemu zastosowaniu odpowiedniej interwencji, a sama choroba może stać się chorobą przewlekłą, ale nie śmiertelną [Shubrook 2021].

Istotnym jest także podkreślenie znaczenia edukacji lekarzy w kontekście nowych technologii – podaje się, że czynnikiem skłaniającym lekarzy do zmiany leczenia (w tym RAS i MRAs) jest

występowanie hiperkaliemii lub obawy przed jej pojawieniem [Hunter 2019]. Należy podkreślić, że ryzyko hiperkaliemii opisywano w kontekście steroidowych MRAs, co ograniczyło ich stosowanie. Tymczasem wykazano, że nowe, niesteroidowe MRA o lepszym indeksie terapeutycznym oraz zredukowanej częstości występowania hiperkaliemii stanowią obiecującą opcję terapeutyczną w terapii PChN i cukrzycy [Barrera-Chimal 2022].

Podsumowując, obniżenie wskaźników śmiertelności powinno być głównym priorytetem postępowania terapeutycznego w przypadku chorych z PChN i cukrzycą. Monitorowanie stosowanego leczenia powinno obejmować kontrolowanie czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: hiperglikemia, palenie tytoniu, otyłość, dyslipidemia i nadciśnienie tętnicze. Dalsze badania powinny koncentrować się na mechanizmach leżących u podstaw dysfunkcji naczyń w cukrzycy, w tym mechanizmach leżących u podstaw dysfunkcji śródbłonna, zwapnienia ściany naczyniowej i powstawania miażdżycy, dysfunkcji glikokaliksu i bariery śródbłonkowej oraz okluzji. [Anders 2018].

Finerenon jako lek z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego, odznaczający się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4. Interwencja – finerenon

Produkt leczniczy Kerendia® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.02.2022⁸ roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer AG. Produkt leczniczy Kerendia® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dwóch dawkach: 10 mg i 20 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Kerendia®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC⁹	Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne, antagoniści aldosteronu, kod ATC: C03DA05
Działanie leku	Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MR, ang. <i>mineralocorticoid receptor</i>), który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów. Wiązanie finerenonu z MR prowadzi do powstania specyficznego kompleksu

⁸ na podstawie strony internetowej EMA <https://www.ema.europa.eu/en> (data dostępu 19.05.2022 r.)

⁹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	receptor-ligand, który blokuje rekrutowanie koaktywatorów transkrypcyjnych biorących udział w ekspresji mediatorów prozapalnych i prołóknieniowych.																								
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Kerendia® jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.																								
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Zalecana, a zarazem maksymalna dawka docelowa to 20 mg finerenonu raz na dobę.</p> <p><u>Dawka początkowa:</u> Zalecana dawka początkowa opiera się na eGFR:</p> <table border="1" data-bbox="560 562 1390 757"> <thead> <tr> <th>eGFR (ml/min/1,73 m²)</th> <th>Dawka początkowa (raz na dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥60</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>≥25 do <60</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td><25</td> <td>niezalecana</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Kontynuacja leczenia i dostosowywanie dawki:</u> Oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać po 4 tygodniach od rozpoczęcia lub wznowienia leczenia finerenonem lub zwiększenia dawki. Następnie pomiary stężenia potasu w surowicy należy powtarzać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki chorego i stężenia potasu w surowicy:</p> <table border="1" data-bbox="560 947 1390 1715"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)</th> </tr> <tr> <th>10 mg</th> <th>20 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)</td> <td>≤4,8</td> <td>Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*</td> <td>Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>>4,8 do 5,5</td> <td>Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę</td> <td>Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>>5,5</td> <td>Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤5,0 mmol/l.</td> <td>Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Rozpocząć ponownie leczenie w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤5,0 mmol/l.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Pominięcie dawki:</u> Pominiętą dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym, ale tylko tego samego dnia. Nie należy stosować 2 dawek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p> <p><u>Sposób przyjmowania:</u> Tabletki można przyjmować ze szklanką wody oraz z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletek nie należy przyjmować z grejpfrutem ani sokiem. W przypadku chorych niezdolnych do połknięcia całych tabletek, można je kruszyć i mieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed podaniem doustnym.</p>	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)	≥60	20 mg	≥25 do <60	10 mg	<25	niezalecana			Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)		10 mg	20 mg	Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	≤4,8	Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę	>4,8 do 5,5	Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę	>5,5	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤5,0 mmol/l.	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Rozpocząć ponownie leczenie w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤5,0 mmol/l.
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)																								
≥60	20 mg																								
≥25 do <60	10 mg																								
<25	niezalecana																								
		Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)																							
		10 mg	20 mg																						
Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	≤4,8	Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę																						
	>4,8 do 5,5	Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę																						
	>5,5	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤5,0 mmol/l.	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Rozpocząć ponownie leczenie w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi ≤5,0 mmol/l.																						

<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Nie są wymagane szczególne kompetencje w przypadku stosowania produktu leczniczego Kerendia®.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Hiperkaliemia:</u> U chorych leczonych finerenonem obserwowano hiperkaliemię. Do czynników ryzyka należą niski eGFR, zwiększenie stężenia potasu w surowicy i wcześniejsze epizody hiperkaliemii. U tych chorych należy rozważyć częstszą kontrolę.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek:</u> Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Należy prowadzić ciągłe monitorowanie czynności nerek według potrzeb zgodnie ze standardowymi praktykami.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby:</u> Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. W przypadku stosowania finerenonu u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane dodatkowe monitorowanie z powodu zwiększenia ekspozycji na finerenon. Należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontrolowania do charakterystyki chorego.</p> <p><u>Niewydolność serca:</u> Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u chorych z rozpoznaną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i na poziomie New York Heart Association II – IV.</p> <p><u>Interakcje z innymi produktami leczniczymi:</u> Ryzyko hiperkaliemii może się również zwiększyć w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy Finerenonu nie należy podawać jednocześnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diuretykami oszczędzającymi potas (np. amiloryd, triamteren); • innymi antagonistami receptora mineralokortykoidowego (ang. MRA, <i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>), np. eplerenonem, esakserenonem, spironolaktonem, kanrenonem. <p>Finerenon należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy kontrolować stężenie potasu w surowicy w przypadku przyjmowania jednocześnie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementami potasu; • trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem. <p>Nie należy spożywać grejpfrutów ani soku grejpfrutowego podczas leczenia finerenonem, ponieważ oczekuje się, że zwiększają jego stężenie w osoczu poprzez zahamowanie CYP3A4.</p> <p><u>Wpływ na płodność, ciążę i laktację:</u> Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia finerenonem. Brak danych dotyczących stosowania finerenonu u kobiet w ciąży i karmiących piersią oraz wpływu leku na płodność u ludzi. Finerenonu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że dokładnie rozważono korzyści dla matki i ryzyko dla płodu. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę podczas przyjmowania finerenonu, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:</u> Kerendia® nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Informacje na temat substancji pomocniczych Produkt leczniczy Kerendia® zawiera laktozę dlatego nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Należy prowadzić ciągłe monitorowanie czynności nerek według potrzeb zgodnie ze standardowymi praktykami.</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy >5,0 mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem. W przypadku stężenia potasu w surowicy od >4,8 do 5,0 mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, na podstawie charakterystyki chorego i stężeń potasu w surowicy. W przypadku stężenia potasu w surowicy >5,5 mmol/l leczenie finerenonem należy wstrzymać. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku hiperkaliemii. W przypadku stężenia potasu w surowicy ≤5,0 mmol/l leczenie finerenonem można ponownie rozpocząć od dawki 10 mg raz na dobę.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperkaliemii należy wdrożyć standardowe leczenie. Jest mało prawdopodobne, aby finerenon można było wystarczająco usunąć za pomocą hemodializy ze względu na to, że jego frakcja jest związana z białkami osocza w około 90%.</p> <p>W przypadku stosowania finerenonu u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane dodatkowe monitorowanie z powodu zwiększenia ekspozycji na finerenon. Należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontrolowania do charakterystyki chorego.</p> <p>Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzanane działania niepożądane.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Kerendia® nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce.</p>

*należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę, jeśli eGFR zmniejszyło się o >30% w porównaniu z poprzednim pomiarem

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Kerendia®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania finerenonu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Kerendia® (finerenon), wskazanego do stosowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;

- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dla finerenonu w ww. wskazaniu. Zidentyfikowano natomiast łącznie 4 informacje o procesach refundacyjnych (3 z nich to procesy toczące się, 1 to informacja o statusie wniosku) w następujących agencjach:

Lek	Organizacja	Planowana data wydania decyzji
finerenon	CADTH	maj 2022
	NICE	sierpień 2022
	AWMSG	marzec 2022 ¹⁰
	SMC	b/d

Planowana data wydania rekomendacji przez NICE dla produktu leczniczego Kerendia® w analizowanej populacji chorych to sierpień 2022 r.

Na stronie SMC odnaleziono informację, zgodnie z którą proces dla finerenonu w leczeniu chorych dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. został zgłoszony, ale dokładne dane na temat oczekiwanej daty publikacji rekomendacji nie zostały dotychczas podane.

Wniosek o objęcie refundacją finerenonu w dawce 10 mg i 20 mg jako leku uzupełniającego standardową terapię w celu opóźnienia postępu choroby nerek i zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar mózgu) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 zostanie rozpatrzony w najbliższym czasie również przez CADTH (planowana data wydania decyzji refundacyjnej to 20 maja 2022 r.). Standardowy schemat postępowania w leczeniu ocenianej jednostki chorobowej obejmuje stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny, blokerów receptora angiotensyny czy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego-2, o ile nie są one przeciwwskazane lub nietolerowane.

Dodatkowo, informacja umieszczona na stronie AWMSG wskazuje, że produkt leczniczy Kerendia®, stosowany w leczeniu chorych dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i

¹⁰ informacja o statusie wniosku została wydana 23.03.2022 r.

4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2., nie może być zatwierdzony do użytku w ramach publicznej służby zdrowia w Walii z powodu wykluczenia wniosku przez AWMSG podyktowanego zapisami wydanymi przez NICE. Należy jednak podkreślić, iż NICE dotychczas nie wydał rekomendacji dotyczącej finansowania finerenonu.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹¹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania Kerendia® w analizowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Kerendia® (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą nie był do tej pory przedmiotem oceny przez AOTMiT.

¹¹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

5. Uzasadnienie wyboru komparatora

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną. Takie zawężenie populacji jest podyktowane istnieniem silnej niezaspokojonej potrzeby finansowania ze środków publicznych skutecznej i bezpiecznej terapii.

Zgodnie wytycznymi klinicznymi, u chorych na PChN powiązaną z cukrzycą typu 2 terapia powinna być holistyczna i uwzględniać wiele leków o zróżnicowanych mechanizmach działania, tak aby móc kontrolować szeroki zakres różnych objawów. Ugruntowaną pozycję w leczeniu tej populacji posiadają iACE lub ARB, są coraz częściej uzupełniane o terapię skojarzoną z inhibitorami SGLT2, a także analogiami GLP-1.

Analiza informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą (rozdział 3.7), wskazuje, że w tej populacji chorych stosowany jest szeroki zakres innych leków, w związku z wielowymiarowym wpływem tych schorzeń na liczne układy i narządy. Tym samym określono, że **komparatorem dla leku Kerendia® w zdefiniowanej populacji docelowej jest terapia podstawowa (BT, ang. *background therapy*)**.

Nie wszystkie leki zalecane w wytycznych, czy też stosowane na świecie w tej populacji chorych są finansowane ze środków publicznych w Polsce. Do leków wymienionych w

wytycznych oraz stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej, ale niefinansowanych w Polsce ze środków publicznych należą:

- inhibitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna);
- agoniści PPAR-γ (pioglitazon);
- pochodne meglitynidu (repaglinid).

Ponadto z grona komparatorów wykluczono inhibitory SGLT-2 (np. kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna) i agonistów receptora GLP-1 (np. eksenatyd, dulaglutyd, liraglutyd) z uwagi na fakt, że w Polsce ich finansowanie ze środków publicznych jest ograniczone do populacji przed włączeniem insuliny. Populacja chorych objętych analizą w ramach niniejszego raportu uwzględnia natomiast wyłącznie chorych stosujących insulinę.

W poniższej tabeli przedstawiono opcje terapeutyczne, które zgodnie z wytycznymi i aktualną praktyką kliniczną mogłyby potencjalnie stanowić BT wraz ze sposobem ich finansowania ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 6.
Analiza potencjalnych opcji terapeutycznych w ramach najlepszego dostępnego leczenia

Grupa leków	Przykładowy lek (nazwa handlowa)	BT	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE)	Ramiprilum (Vivace®)	Tak	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Wskazanie pozarejestacyjne: przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii; • jawna nefropatia cukrzycowa stwierdzona na podstawie białkomoczu u chorych z przynajmniej jednym

Grupa leków	Przykładowy lek (nazwa handlowa)	BT	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.
Blokery receptora angiotensyny II (ARB)	Amlodipinum + Valsartanum (Avasart Plus®)	Tak	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 30%. <p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne	Propranololi hydrochloridum (Propranolol Accord®)	Tak	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia- profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste; Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie tętnicze.
Leki beta-adrenolityczne, selektywne	Nebivololum (NebivoLEK®)	Tak	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wskazanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie tętnicze
Leki moczopędne, tiazydowe i sulfonamidowe	Indapamidum (Indix SR®)	Tak	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 30%. <p>Wskazanie:</p> <p>leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi</p>
Leki moczopędne, pętlowe	Furosemidum (Furosemidum Polpharma®)	Tak	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Wskazanie pozarejestacyjne: objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające;

Grupa leków	Przykładowy lek (nazwa handlowa)	BT	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: ryczałt. Wskazanie: <ul style="list-style-type: none"> leczenie nadciśnienia tętniczego.
Antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny	Amlodipinum (Agen®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Wskazanie pozarejestracyjne: objaw Raynauda związany z twardziną układową- leczenie pierwszoliniowe Poziom odpłatności: 30%. Wskazanie: <ul style="list-style-type: none"> nadciśnienie tętnicze
Antagoniści wapnia, pochodne fenyloalkiloaminy	Verapamilum (Staveran®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: ryczałt. Wskazanie: <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu nadciśnienia tętniczego.
Statyny	Rosuvastatinum (Romazic®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 30%. Wskazanie: <ul style="list-style-type: none"> leczenie hipercholesterolemii.
Leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel	Clopidogrelum (Agregex®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Miażdżycy objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6 tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12 miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom, Stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania, Stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania; Poziom odpłatności: 30%.
Leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyny chlorowodorek	Ticlopidini hydrochloridum (Aclostin®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

Grupa leków	Przykładowy lek (nazwa handlowa)	BT	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: 30%. Wskazanie: <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu
Terapie hipoglikemizujące - insulina ludzka	Insulinum humanum (Insuman Comb 25®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: cukrzyca Poziom odpłatności: ryczałt.
Terapie hipoglikemizujące - insulina glargine	Insulinum glarginum (Abasaglar®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO) Poziom odpłatności: 30%.
Terapie hipoglikemizujące - metformina	Metformini hydrochloridum (Formetic®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: cukrzyca; Wskazanie pozarejestacyjne: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Poziom odpłatności: ryczałt. Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Zespół policystycznych jajników; Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi; Poziom odpłatności: 30%.
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika	Glimepiridum (Amaryl®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: cukrzyca; Poziom odpłatności: ryczałt.
Terapie hipoglikemizujące - akarboza	Acarbosum (Adeksa®)	Tak	Wykaz leków refundowanych: <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: cukrzyca; Poziom odpłatności: 30%.
DDP-4	np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna,	Nie	Leki z grupy inhibitorów DPP-4 nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce

Grupa leków	Przykładowy lek (nazwa handlowa)	BT	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	wildagliptyna, alogliptyna		
Agoniści PPAR-γ (tiazolidynodiony)	Pioglitazon (Pioglitazone Bioton®)	Nie	Leki z grupy agonistów PPAR-γ nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.
Pochodne meglitynidu (glinidy)	Repaglinid (NovoNorm®)	Nie	Repaglinid nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Tym samym uwzględniając wytyczne klinicznej jak i dane z praktyki klinicznej należy uznać, że w skład złożonego komparatora obrazującego terapie prawdopodobnie stosowane w praktyce i jednocześnie finansowane ze środków publicznych w Polsce stanowią następujące substancje lecznicze / grupy leków:

- metformina;
- pochodne sulfonylomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon);
- insuliny;
- akarboza;
- iACE/ARB;
- beta-blokery;
- antagoniści kanału wapniowego;
- leki moczopędne;
- statyny;
- leki przeciwplatekcyjne.

Należy jednak zaznaczyć, że produkt leczniczy Kerendia® nie będzie tych terapii zastępował, a będzie w dużej mierze stanowił terapię dodaną, ponieważ stan kliniczny chorych wyłącza możliwość całkowitego zaprzestania stosowania tych terapii. Oczywiście możliwe jest przerwanie lub zmiana dawkowania określonych leków z tych grup, jednak zasadniczo nie jest możliwe stosowanie finerenonu jako terapii wyłącznej.

5.1. Opis komparatorów

Na podstawie analizy finansowej terapii leczenia PChN (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych wybrano przykłady leków stosowanych w ramach BT. Należą do nich: terapie hipoglikemizujące (np. akarboza), insulina i metformina finansowane w leczeniu cukrzycy, statyna (rozuwastatyna) finansowana w leczeniu hipercholesterolemii, inhibitor konwertazy angiotensyny (ramipryl), blokery receptora angiotensyny (np. walsartan), finansowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, leki beta-adrenolityczne, nieselektywne i selektywne (propranolol i nebivololum), leki moczopędne (np. indapadim), leki przeciwplatekcyjne (klopidogrel i chlorowodorek tiklopidyny) oraz antagoniści wapnia (np. amlodypina).

Powyższe leki stanowią jedynie przykłady terapii. Należy zwrócić uwagę, iż leczenie objawowe, wspomagające należy dostosować indywidualnie do obrazu klinicznego choroby. Jest ono zróżnicowane w zależności od praktyki klinicznej w danym kraju.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę komparatorów.

Tabela 7.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
<p>Vivace®, Kod ATC: C09A A05 Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste</p>	<p>1.06.2006 r. Podmiot odpowiedzialny: Actavis Nordic A/S</p>	<p>Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I. Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu.</p>	<p>Leczenie nadciśnienia tętniczego; Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienności serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie); • z cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka; <p>Leczenie chorób nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii; • jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u chorych z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego; • jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę. 	<p>Zaleca się przyjmowanie produktu Vivace® codziennie o tej samej porze dnia, może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność.</p> <p>Produkt Vivace® powinien być połykany w całości i popijany płynem i nie wolno go kruszyć ani żuć.</p> <p><u>Leczenie choroby nerek u chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią:</u></p> <p>Dawka początkowa: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Vivace® wynosi 1,25 mg raz na dobę.</p> <p>Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca: Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez chorego. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po 2 tyg.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Poziom odpłatności: ryczałt; • Wskazanie pozarejestrowane: <ul style="list-style-type: none"> – przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 r.ż.; – leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL dzieci do 18 r.ż.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<p>Leczenie objawowej niewydolności serca.</p> <p>Prewencja wtórna u chorych po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u chorych z objawami klinicznymi niewydolności serca – produkt należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawale).</p>	<p>leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych 2 tyg.</p> <p><u>Leczenie choroby nerek u chorych na cukrzycę z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.</u></p> <p>Dawka początkowa</p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg raz na dobę.</p> <p>Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca</p> <p>Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez chorego. Zalecane jest podwojenie dawki do 5 mg raz na dobę po jednym do dwóch tyg. leczenia, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tyg. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg.</p>	
<p>Avasart Plus®, Kod ATC: C09DB01</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające antagonistów</p>	<p>21.08.2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Polfarmex S.A.</p>	<p>Produkt leczniczy Avasart Plus® zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia tętniczego u chorych z samoistnym nadciśnieniem</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. <p>Produkt leczniczy Avasart Plus® jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane</p>	<p>Zalecaną dawką produktu leczniczego Avasart Plus® jest 1 tabletkę na dobę.</p> <p>Przed zastosowaniem produktu złożonego, zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
receptorów angiotensyny II i antagonistów wapnia		<p>tętnicznym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia oraz walsartan należący do grupy antagonistów angiotensyny II. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, obniżając ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy ze składników osobno.</p>	podczas monoterapii amlodypiną lub walsartanem.	<p>składników (tj. amlodypiny i walsartanu). Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.</p> <p>Podanie doustne. Produkt leczniczy Avasart Plus® można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.</p> <p>Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Avasart Plus® popijając odpowiednią ilością wody.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: 30%;
<p>Propranolol Accord®, Kod ATC: C07AA05</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: niewybiórcze beta-adrenolityki</p>	<p>12.12.2012 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Propranolol jest kompetycyjnym antagonistą receptorów beta1- i beta2-adrenergicznych. Pozbawiony jest właściwości agonistycznych w stosunku do receptorów beta, stabilizuje natomiast błony komórkowe w stężeniu od 1 do 3 mg/l, ale stężenie takie jest rzadko uzyskiwane podczas podawania doustnego.</p> <p>Propranolol, podobnie jak inne beta-adrenolityki, wykazuje działanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> dławica piersiowa; nadciśnienie tętnicze; długotrwała profilaktyka ponownego zawału serca u chorych po ostrym zawału mięśnia sercowego; kardiomiopatia przerostowa zawężająca; drżenie samoistne; nadkomorowe zaburzenia rytmu serca; komorowe zaburzenia rytmu serca; nadczytność tarczycy i tyreotoksykoza; 	<p><u>Dorośli</u> <u>Nadciśnienie</u> <u>Dawka początkowa wynosi 40 mg dwa lub trzy razy na dobę i może być zwiększana o 80 mg na dobę w odstępach tygodniowych, w zależności od reakcji chorego na leczenie. Typowy zakres dawek wynosi od 160 mg do 320 mg na dobę. W przypadku jednoczesnego zastosowania leku</u></p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: ryczałt; Wskazanie pozarejestracyjne: napady anoksemiczne u dzieci do 18 r.ż. - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 r.ż.;

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>inotropowe ujemne i dlatego jest przeciwwskazany w przypadku niewyównanej niewydolności serca.</p> <p>Propranolol jest mieszaniną racemiczną, a postacią aktywną jest izomer S (-) propranololu. Poza hamowaniem konwersji tyroksyny do trijodotyroniny mało prawdopodobne jest, aby jakiegokolwiek dodatkowe właściwości R (+) propranololu w porównaniu z mieszaniną racemiczną spowodowały inne działania terapeutyczne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • guz chromochłonny nadnerczy (łącznie z alfa-adrenolitykiem); • migrena; • profilaktyka krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z nadciśnieniem wrotnym i żylakami przełyku. 	<p><u>moczopędnego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego uzyskuje się dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U chorych ze znacznym zaburzeniem czynności nerek i chorych poddawanych hemodializoterapii, stężenie propranololu może być zwiększone. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki początkowej.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne leku Propranolol Accord® nie należy odstawiać nagle. Dawkę należy stopniowo zmniejszać w ciągu 7-14 dni. Należy zastosować w zamian odpowiednią dawkę innego beta-adrenolityku albo odstawiać propranolol stopniowo. Podczas odstawiania leku należy obserwować stan</p>	<p>naczyniaki wczesniemowlęce u dzieci do 18 r.ż.; naczyniaki płaskie; naczyniaki jamiste.</p>

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>chorego, szczególnie w przypadku choroby niedokrwiennej serca. Dla każdego chorego należy określić stosunek korzyści do ryzyka w związku z zaprzestaniem stosowania beta-adrenolityku.</p> <p>Podanie doustne.</p>	
<p>NebivoLEK®, Kod ATC: C07AB12 Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki beta-adrenolityczne</p>	<p>10.07.2008 r. Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH</p>	<p>Nebivolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) oraz RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Lek wykazuje działanie farmakologiczne dwojakiego rodzaju: - jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych; działanie to przypisuje się enancjomerowi SRRR (d-enancjomer); - wykazuje niewielkie działanie rozszerzające naczynia, spowodowane oddziaływaniem na szlak przemian L-argininy/tlenku azotu.</p> <p>Nebivolol w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych zmniejsza częstość akcji serca oraz</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze. Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego; • przewlekła niewydolność serca. Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewlekłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowego leczenia u chorych w podeszłym wieku (≥70 lat). 	<p><u>Dorośli</u></p> <p>Dawka to jedna tabletką (5 mg) na dobę, najlepiej przyjmowana codziennie o tej samej porze.</p> <p>Działanie obniżające ciśnienie tętnicze występuje po 1 do 2 tygodni leczenia. Niekiedy pożądana reakcja uzyskiwana jest dopiero po 4 tyg.</p> <p><u>Chorzy z niewydolnością nerek</u></p> <p>U chorych z niewydolnością nerek zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę.</p> <p>W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>ciśnienie tętnicze w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.</p> <p>W dawkach leczniczych nebiwołol nie wykazuje działania alfa-adrenolitycznego.</p> <p>Zarówno podczas doraźnego, jak i długotrwałego leczenia nebiwołolem chorych z nadciśnieniem tętniczym, układowy opór naczyniowy zmniejsza się.</p>			
<p>Indix SR®, Kod ATC: C03BA11 Grupa farmakoterapeutyczna: leki moczopędne tiazypodobne; sulfonamidy bez dodatków</p>	<p>17.03.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</p>	<p>Indapamid jest lekiem moczopędnym, wykazującym również właściwości obniżające ciśnienie krwi. Jest nietiazydową pochodną sulfonamidową o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do moczopędnych leków tiazydowych, które działają poprzez hamowanie zwrotnego wchłaniania sodu w proksymalnym odcinku kanalików nerkowych II rzędu. Zwiększa to wydalanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. 	<p>Dawka dobową podawana raz na dobę, najlepiej rano, niezależnie od stopnia nadciśnienia wynosi 1,5 mg (1 tabletkę).</p> <p>Po zastosowaniu większych dawek indapamidu działanie przeciwnadciśnieniowe nie zwiększa się, a nasila się działanie saluretyczne.</p> <p><u>Niewydolność nerek</u></p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>nerkowe sodu i chlorków, a w mniejszym stopniu potasu i magnezu, przez co zwiększa się objętość wydalanego moczu.</p>		<p>W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.</p> <p>Tiazydy i diuretyki tiazydopodobne są w pełni skuteczne jedynie w przypadku prawidłowej lub tylko nieznacznie zaburzonej czynności nerek.</p>	
<p>Furosemidum Polpharma® Kod ATC: C03CA01 Grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy</p>	<p>19.06.1968 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA</p>	<p>Furosemid należy do pętlowych leków moczopędnych o bardzo silnym działaniu.</p> <p>Działa we wstępującej części pętli Henlego, gdzie hamuje resorpcję zwrotną jonów chlorkowych i wtórne wchłanianie jonów sodowych w tym odcinku nefronu. Występowanie dużych stężeń jonów sodowych w dalszym odcinku nefronu zwiększa wydzielenie do światła kanalika jonów potasu, co może być przyczyną hipokaliemii. Ponadto pętlowe leki moczopędne nieznacznie zmniejszają reabsorpcję sodu w cewkach proksymalnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie obrzęków. Furosemid stosowany jest u dorosłych i dzieci w leczeniu obrzęków związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, z marskością wątroby i chorobami nerek, gdy wskazane jest zastosowanie leków moczopędnych o silnym i szybkim działaniu; leczenie nadciśnienia tętniczego. Furosemid stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych, głównie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. 	<p>Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, która pozwala osiągnąć zamierzony skutek terapeutyczny. Dawkowanie należy ustalić dla każdego chorego indywidualnie.</p> <p><u>Dorośli</u></p> <p>Najczęściej początkowa jednorazowa dawka podawana rano wynosi od 40 do 80 mg (1-2 tabletki). W razie potrzeby dawkę początkową można zwiększyć lub zmniejszyć.</p> <p>Ustaloną jednorazową dawkę podtrzymującą można podawać 1-2 razy na dobę, co drugą dobę, lub przez 2-4 kolejne dni</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Wskazanie pozarejestracyjne: <ul style="list-style-type: none"> objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym – profilaktyka i leczenie wspomagające; Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>Furosemid zwiększa również wydalanie w moczu jonów wapnia, magnezu oraz fosforanów. Zmniejsza wydalanie kwasu moczowego, co może być przyczyną hiperurykemii.</p> <p>Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest wynikiem zmniejszenia objętości krwi krążącej. Furosemid zmniejsza ponadto napięcie ścian naczyń krwionośnych.</p> <p>U niektórych chorych zwiększa stężenie glukozy w surowicy.</p>		<p>każdego tygodnia.</p> <p>W długotrwałym leczeniu obrzęków dobową dawkę podtrzymującą wynosi zwykle od 40 mg do 80 mg. W leczeniu ciężkich obrzęków maksymalna dawka dobową wynosi 600 mg podawana w 3 lub 4 dawkach podzielonych. W przewlekłej niewydolności nerek stosowano dawki do 1,5 g na dobę.</p>	
<p>Agen® Kod ATC: C08CA01 Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia, wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym</p>	<p>30.04.2004 r. Podmiot odpowiedzialny: Zentiva k.s.</p>	<p>Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny wynika bezpośrednio z jej działania zmniejszającego napięcie mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych. Dokładny mechanizm łagodzenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze; • przewlekła, stabilna dławica piersiowa; • naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetal). 	<p><u>Dorośli</u></p> <p>W leczeniu zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dławicy piersiowej, dawka początkowa wynosi zazwyczaj 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg raz na dobę w zależności od indywidualnej reakcji chorego na leczenie.</p> <p><u>Chorzy z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Wskazanie pozarejestracyjne: <ul style="list-style-type: none"> – objaw Raynauda związany z twardziną układową – leczenie pierwszoliniowe; • Poziomo odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		objawów dławicy piersiowej podczas stosowania amlodypiny nie został do tej pory w pełni określony.		stopniem zaburzeń czynności nerek, dlatego nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy. Podanie doustne	
<p>Staveran®, Kod ATC: C08DA01 Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasercowym</p>	<p>18.05.1990 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.</p>	<p>Werapamil hamuje przechodzenie jonów wapnia (i być może jonów sodu) przez wolne kanały do wnętrza zdolnych do rozprowadzania impulsów elektrycznych i kurczliwych komórek mięśnia sercowego oraz komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. Jak się wydaje, przeciwartymiczne działanie werapamilu wynika z jego działania na wolny kanał w komórkach układu przewodzącego serca.</p>	<p>Stosowanie u dorosłych, dzieci i młodzieży:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu nadciśnienia tętniczego; • w profilaktyce i leczeniu choroby wieńcowej, w tym: przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej dławicy piersiowej, dławicy Prinzmetalą, dławicy po zawale mięśnia sercowego bez niewydolności serca, gdy nie jest wskazane stosowanie leków β-adrenolitycznych; • w leczeniu zaburzeń rytmu serca, takich jak: napadowy częstoskurcz nadkomorowy, migotanie lub trzepotanie przedsionków z szybkim przewodzeniem przedsionkowo-komorowym (z wyjątkiem zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a lub zespołu Lowna-Ganonga-Levine'a). 	<p>Dawkę werapamilu chlorowodorku należy dostosować indywidualnie w zależności od nasilenia choroby. Długoletnie doświadczenia kliniczne potwierdzają, że we wszystkich wskazaniach dobową dawkę wynosi zazwyczaj od 240 mg do 360 mg. Podczas długookresowego stosowania dawka dobową nie powinna przekraczać 480 mg, natomiast w leczeniu krótkookresowym można stosować większą dawkę. Czas stosowania produktu leczniczego jest nieograniczony. Po długim stosowaniu nie wolno gwałtownie odstawić werapamilu chlorowodorku. Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>U chorych wymagających większych dawek (np. 240 mg do 480 mg werapamilu chlorowodorku na dobę) należy stosować produkt leczniczy Staveran® 80 lub Staveran® 120.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Podczas stosowania werapamilu chlorowodorku u chorych z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność i dokładnie monitorować stan chorego.</p> <p>Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować w trakcie lub bezpośrednio po posiłku, z niewielką ilością płynu. Nie należy spożywać soku grejfrutowego.</p>	
<p>Romazic®, Kod ATC: C10AA07 Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA</p>	<p>9.11.2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.</p>	<p>Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie hipercholesterolemii. Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (typu IIa, w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako uzupełnienie diety, 	<p>Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia chory powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.</p> <p>Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.</p>	<p>gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające;</p> <ul style="list-style-type: none"> rodzina homozygotyczna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub, jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe; zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym. Pierwotna profilaktyka dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia, w połączeniu z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka. 	<p>zaleceniami, zależnie od celu terapii oraz reakcji chorego na leczenie.</p> <p>Produkt leczniczy Romazic® może być przyjmowany o każdej porze dnia, z pokarmem lub bez pokarmu.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 5 mg lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak i u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego chorego należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to konieczne, po 4 tyg. leczenia dawkę można zwiększyć.</p>	
<p>Agregex® Kod ATC: B01AC04 Grupa farmakoterapeutyczna:</p>	<p>23.12.2009 r. Podmiot odpowiedzialny:</p>	<p>Klopidogrel jest prolekiem, a jeden z jego czynnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby</p>	<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka wtórna powikłań zakrzepowych miażdżycy. - chorzy dorośli z zawałem mięśnia sercowego (od kilku 	<p><u>Dorośli i chorzy w podeszłym wieku</u> Klopidogrel należy podawać w pojedynczej</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Miażdżycza objawowa naczyń wieńcowych

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny	Actavis Group PTC ehf.	<p>powstał czynny metabolit klopidogrelu o działaniu hamującym agregację płytek, klopidogrel musi zostać zmetabolizowany przez enzym cytochromu CYP450.</p> <p>Aktywny metabolit klopidogrelu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozyliny (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoproteiny GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego, płytki poddane działaniu klopidogrelu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopidogrel hamuje agregację płytek krwi indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.</p>	<p>dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych</p> <p>- chorzy dorośli z ostrym zespołem wieńcowym: bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym chorych, którym wszczepia się stent podczas zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) lub z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u chorych leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego;</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem przemijającego niedokrwienia mózgu. Klopidogrel w skojarzeniu z ASA wskazany jest u chorych dorosłych z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TIA (wynik ABCD₂1 \geq4) lub niewielkiego IS (NIHSS2 \leq3) w ciągu 24 godzin od wystąpienia TIA lub IS; 	<p>dawce 75 mg na dobę. W przypadku pominięcia dawki:</p> <ul style="list-style-type: none"> przed upływem 12 godzin od wyznaczonej pory przyjęcia dawki: chory powinien niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę zgodnie ze schematem dawkowania o zwykłej porze; po upływie 12 godzin: chory powinien przyjąć następną dawkę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania i nie przyjmować podwójnej dawki. <p>Doświadczenie terapeutyczne u chorych z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone.</p> <p>Podanie doustne. Produkt leczniczy może być przyjmowany jednocześnie z posiłkiem lub bez posiłku.</p>	<p>leczona stentami metalowymi (do 6 tyg. od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12 mies. od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom;</p> <ul style="list-style-type: none"> Stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 mies. stosowania; Stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania; Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			<ul style="list-style-type: none"> profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych u chorych z migotaniem przedsionków. U chorych dorosłych migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, kłopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje się w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru. 		
<p>Aclotin® Kod ATC: B01AC05 Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory krzepnięcia (bez heparyny), tyklopidyna</p>	<p>7.03.1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Bausch Health Ireland Limited</p>	<p>Tyklopidyna hamuje agregację płytek krwi i uwalnianie płytkowych czynników krzepnięcia, zapobiegając tworzeniu zakrzepów tętniczych i żylnych. Mechanizm działania polega na zahamowaniu zależnej od ADP aktywacji płytek krwi oraz zablokowaniu łączenia się fibrynogenu z receptorem glikoproteinowym (II b i III a) płytki. W ten sposób tyklopidyna uniemożliwia agregację płytek krwi,</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych po przebytych epizodzie niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienno mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne w wywiadzie); zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych) u chorych z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego; 	<p><u>Dorośli</u> Doustnie, zwykle 250 mg (1 tabletkę powlekaną) 2 razy na dobę, wraz z posiłkami. <u>Chorzy z niewydolnością nerek</u> Klirens tyklopidyny zmniejsza się z narastaniem niewydolności, dlatego u chorych z ciężką niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>wydłuża czas krwawienia oraz zmniejsza lepkość krwi.</p> <p>Tyklopidyna, w przeciwieństwie do kwasu acetylosalicylowego, nie wpływa na aktywność układu cyklooksygenazy. Nie wpływa również na syntezę i aktywność fosfodiestrazy ani płytkowego cAMP. Siła działania tyklopidyny w stężeniach osiągniętych w organizmie ludzkim jest niewielka, a za jej działanie <i>in vivo</i> odpowiedzialny jest niezidentyfikowany dotychczas metabolit (lub metabolity).</p>	<ul style="list-style-type: none"> zapobieganie w przetocze u chorych hemodializom. wykrzepianiu tętniczo-żylnych poddawanych 	<p>i w razie konieczności zmniejszyć dawki.</p>	
<p>Insuman® Comb 25 Kod ATC: A10AD01</p> <p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny ludzkie i analogi do wstrzykiwań połączenie umiarkowanych i szybko działających insulin</p>	<p>21.02.1997 r.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</p>	<p>Insulina obniża stężenie glukozy, wywiera działanie anaboliczne i zmniejsza katabolizm; zwiększa transport glukozy do komórek i nasila syntezę glikogenu w tkance mięśniowej i wątrobie, poprawia wykorzystanie pirogronianów. Zmniejsz glikogenolizę i glikoneogenezę; zwiększa lipogenezę w wątrobie i tkance tłuszczowej, hamuje lipolizę; zwiększa wychwyt aminokwasów i syntezę białek; wzmacnia wychwyt potasu do komórek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca wymagająca leczenia insuliną. 	<p>Oczekiwane stężenie glukozy we krwi, rodzaj preparatu i dawkowanie insuliny (wielkość dawki i czas podawania) należy ustalić indywidualnie, z uwzględnieniem stosowanej diety, aktywności fizycznej i trybu życia chorego.</p> <p><u>Dawka dobową i czas podawania</u></p> <p>Nie ma ściśle ustalonych zasad dawkowania insuliny. Średnie zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca; Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>0,5 do 1,0 j.m /kg mc./dobę. Podstawowe zapotrzebowanie metaboliczne stanowi 40% do 60% całkowitej dawki dobowej.</p> <p>Produkt leczniczy Insuman® Comb 25 wstrzykuje się podskórnie 30 do 45 minut przed posiłkiem.</p> <p>Wstrzykiwacz SoloStar® umożliwia podanie insuliny w zakresie od 1 do 80 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki. Każdy Wstrzykiwacz zawiera dawki wielokrotne.</p> <p><u>Dalsze dostosowywanie dawek</u></p> <p>Poprawa kontroli metabolicznej może skutkować zwiększoną wrażliwością na insulinę prowadząc do zmniejszenia zapotrzebowania na nią. Zmiana dawki może być potrzebna, np. w przypadku: zmiany masy ciała chorego, zmiany trybu życia, pojawienia się innych okoliczności, które mogą</p>	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>zwiększyć ryzyko wystąpienia hipo- lub hiperglikemii.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>U chorych z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu zmniejszonego procesu glukoneogenezy oraz z powodu zaburzeń metabolizmu: insuliny.</p>	
<p>Abasaglar® Kod ATC: A10AE04 Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające</p>	<p>9.09.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V.</p>	<p>Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu ABASAGLAR (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych. 	<p>Produkt leczniczy Abasaglar® przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie produktu (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U chorych z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Abasaglar® można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 r.ż.; Cukrzyca typu 2 u chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u chorych leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 mies. i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		Insulina glargine jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów, M1 i M2.		<p>U chorych z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone wskutek wolniejszego metabolizmu insuliny. Podanie podskórne. Nie należy podawać produktu leczniczego Abasaglar® dożylnie, gdyż przedłużone działanie insuliny glargine zależy od podania jej do tkanki podskórnej. Dożylnie wstrzyknięcie zazwyczaj stosowanej dawki podskórnej może spowodować wystąpienie ciężkiej hipoglikemii. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej.</p>	<p>do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: 30%.
<p>Formetic® Kod ATC: A10B A02 Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne biguanidu</p>	<p>5.11.2007 r. Podmiot odpowiedzialny: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA</p>	<p>Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidu, zmniejszającym stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie wywołuje</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u chorych z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii. U dorosłych metforminy chlorowoderek może być stosowany 	<p>Ze względu na zakres dawkowania produkt Formetic® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 500 mg, 850 mg oraz 1000 mg.</p> <p>U chorych otrzymujących dużą dawkę metforminy</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca; Wskazanie pozarejestacyjne: <ul style="list-style-type: none"> zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>hipoglikemii. Metformina działa prawdopodobnie na drodze trzech mechanizmów: (1) zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy; (2) w mięśniach poprzez zwiększenie wrażliwości komórek na insulinę, wzmacnia obwodowy wychwyty glukozy i jej zużycie; (3) opóźnienie wchłaniania glukozy w jelitach. Metformina stymuluje wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu w wyniku działania na syntazę glikogenu. Metformina zwiększa zdolność do transportu przez błonę wszystkich typów transporterów glukozy (GLUTs).</p>	<p>w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży metforminy chlorowodorek może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z insuliną. Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycowych u dorosłych chorych z nadwagą z cukrzycą typu 2, leczonych metforminą chlorowodorkiem jako lekiem pierwszego rzutu, u których leczenie dietą nie przyniosło oczekiwanych rezultatów;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan przedcukrzycowy: nieprawidłowa glikemia na czczo i (lub) nieprawidłowa tolerancja glukozy, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii; • zespół policystycznych jajników. 	<p>chlorowodorku (od 2 do 3 g na dobę), możliwe jest zastąpienie dwóch 500 mg tabletek powlekanych jedną tabletką powlekaną 1000 mg.</p> <p>Leczenie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u chorych z nadwagą, gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać właściwej kontroli glikemii.</p> <p><u>Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)</u></p> <p>Monoterapia lub leczenie skojarzone z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: Zwykle początkowa dawka wynosi od 500 mg do 850 mg metforminy chlorowodorku 2 lub 3 razy na dobę podczas lub po posiłku. Po 10 do 15 dniach należy ustalić dawkę na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi. Stopniowe zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego.</p>	<p>w przebiegu cukrzycy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół policystycznych jajników; • Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi; • Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>Maksymalna dawka dobową metforminy chlorowodoru wynosi 3 g, przyjmowana w 3 dawkach podzielonych. W przypadku planowanej zamiany innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na metforminy chlorowodorek, należy odstawić poprzednio stosowany preparat i zastosować metforminy chlorowodorek w powyżej podanych dawkach.</p> <p><u>Zaburzenie czynności nerek</u></p> <p>Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U chorych ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u chorych w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy. GFR 60-89 ml/min, całkowita maksymalna dawka dobową 3 g (w 2-</p>	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>3 dawkach podzielonych na dobę), można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek. GFR 45-59 ml/min, całkowita maksymalna dawka dobową 2g (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę), przed rozważaniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej. Przy GFR <30 ml/min metformina jest przeciwwskazana.</p>	
<p>Amaryl® Kod ATC: B A10BB12 Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki hipoglikemizujące, pochodne sulfonilomocznika</p>	<p>15.12.1997 r. Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</p>	<p>Działanie glimepirydu polega przede wszystkim na stymulowaniu uwalniania insuliny z komórek beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem reakcji komórek beta trzustki na</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała nie są wystarczająco skuteczne; leczenie skojarzone z metforminą lub insuliną. 	<p>Dawkowanie zależy od wyników badań stężenia glukozy we krwi i w moczu. Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg/dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca; Poziom odpłatności: ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd prawdopodobnie działa pozatrzustkowo, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika.</p>		<p>W zależności od schematu dawkowania dostępne są tabletki w odpowiednich dawkach.</p> <p>W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkę należy zwiększać stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tygodniowych odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki dobowej wynoszącej 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu.</p> <p>Dawka glimepirydu większa niż 4 mg/dobę daje lepsze wyniki tylko w wyjątkowych przypadkach.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6 mg glimepirydu.</p> <p>Zwykle pojedyncza dawka dobowa glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie tej dawki bezpośrednio przed lub w trakcie śniadania lub innego głównego posiłku.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki leku nie należy</p>	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				<p>zwiększać następną dawkę leku.</p> <p>Podanie doustne. Tabletki należy połykać bez rozgryzania lub żucia, popijając płynem. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki wzdłuż linii podziału</p>	
<p>Adeksa® Kod ATC: A10BF01 Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające zawartość glukozy we krwi, poza insulina; inhibitory alfa-glukozydazy;</p>	<p>28.07.2011 r. Podmiot odpowiedzialny: POLFARMEX S.A.</p>	<p>Miejsmem działania akarbozy jest układ pokarmowy. Działanie akarbozy związane jest z hamowaniem enzymów jelitowych (α-glukozydaz) biorących udział w procesie trawienia węglowodanów: disacharydów, oligosacharydów i polisacharydów. Prowadzi to do zależnego od dawki opóźnienia trawienia tych węglowodanów. Co istotne wolniej uwalnia się z nich glukoza i w konsekwencji wolniej wchłania się do krwi. W ten sposób akarboza opóźnia i zmniejsza poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi. Działanie to odciąża komórki β trzustki i zapobiega wystąpieniu odruchowej poposiłkowej hiperinsulinemii. Wynikiem równoważenia wchłaniania glukozy z jelit jest zmniejszenie dobowych</p>	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna), zwłaszcza u osób otyłych, u których stosowanie samej diety i wysiłku fizycznego okazało się nieskuteczne. 	<p>Zalecane dawkowanie w leczeniu cukrzycy typu 2 powinno być powiązane z dietą i wysiłkiem fizycznym. Dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego chorego, ponieważ zarówno skuteczność jak i tolerancja produktu mogą być różne u różnych osób.</p> <p>Leczenie powinno się rozpocząć od dawki 50 mg raz na dobę, stopniowo przechodząc do dawki 3 razy 100 mg na dobę w ciągu 3 miesięcy.</p> <p>Tabletki wykazują działanie tylko połykane w całości z niewielką ilością płynu bezpośrednio przed posiłkiem lub wraz</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cukrzyca; Poziom odpłatności: 30%.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		fluktuacji stężeń glukozy we krwi i obniżenie średnich wartości stężeń glukozy we krwi.		z pierwszymi kęsami posiłku.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej dla leku Kerendia® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Kluczowymi elementami leczenia cukrzycy typu 2. jest poprawa kontroli glikemii, redukcja ryzyka powstania powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności sercowo-naczyniowej [EMA 2018].

Długotrwałe powikłania cukrzycy obejmują powikłania makronaczyniowe (choroby wieńcowe, naczyniowo-mózgowe i obwodowe) oraz mikronaczyniowe (retinopatia, nefropatia i neuropatia). Korzystny wpływ leku na rozwój tych powikłań w zamierzonej populacji docelowej może być właściwie oceniony jedynie w długoterminowych kontrolowanych badaniach klinicznych na dużą skalę [EMA 2018].

Jeżeli udokumentowano korzystny wpływ na powikłania mikro- i/lub makronaczyniowe w populacji docelowej można wykazać, że leczenie, poza poprawą kontroli glikemii, ma również udokumentowany wpływ na długotrwałe powikłania [EMA 2018].

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Kerendia®, wytycznych klinicznych i aktualnej praktyki klinicznej, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.
Interwencja	Finerenon stosowany zgodnie z ChPL.	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹²	<p>Jako komparatory wskazano terapię podstawową, obejmującą następujące grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina; • pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon); • insuliny; • akarboza; • iACE/ARB; • beta-blokery; • antagoniści kanału wapniowego; • leki moczopędne; • statyny; • leki przeciwplatekcyjne. <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerzego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d

¹² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka ¹³	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁴)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane) 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	<p>Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).</p>	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

¹³ nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań

¹⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1, 3.7.2 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ryzyka wystąpienia PChN na podstawie eGFR i poziomu albumin [KDIGO 2022, Shubrook 2021].	13
Tabela 2. Obraz kliniczny PChN w podziale na kategorie GFR	21
Tabela 3. Liczebność populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek w latach 2015-2019 w Polsce	27
Tabela 4. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.	33
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Kerendia®	49
Tabela 6. Analiza potencjalnych opcji terapeutycznych w ramach najlepszego dostępnego leczenia	56
Tabela 7. Charakterystyka komparatorów	62
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	88
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	91

9. Spis rysunków

**Rysunek 1 Hemodynamiczne i mechaniczne powikłania PChN z współistniejącą
cukrzycą [Anders 2018]. 18**

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Afkarian 2013	Afkarian M., Sachs MC., Kestenbaum B. i in. <i>Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes</i> . JASN. 2013;24(2):302–8.
Alicic 2017	Alicic RZ., Rooney MT., Tuttle KR. i in. <i>Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities</i> . Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-2045.
Anders 2018	Anders HJ., Huber T.B., Isermann B. i in. <i>CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease</i> . Nat Rev Nephrol 2018; 14:361–377
AWA Forxiga 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Forxiga® (dapagliflozyna), Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m ² , albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii – analiza weryfikacyjna (AOTMiT-OT-4230-22-2021)
Bauersachs 2015	Bauersachs J, Jaisser F, Toto R. <i>Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases</i> . Hypertension. 2015; 65(2):257–63.
BIA Ryzodeg 2019	Ryzodeg® (insulina degludec/insulina aspart) w leczeniu cukrzycy - analiza wpływu na system ochrony zdrowia do zlecenia nr 35/2019 AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/035/AW/035_aw_ot.4330.5.2019_ryzodeg_bia.pdf (data dostępu: 25.05.2022)
Bikbov 2020	GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, <i>Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017</i> . Lancet. 2020, 395(10225): 709-733
Buonafine 2018	Buonafine M., Bonnard B., Jaisser F. <i>Mineralocorticoid Receptor and Cardiovascular Disease</i> . Am J Hypertens. 2018 15;31(11):1165-1174
ChPL Kerendia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kerendia®
Collins 2017	Collins A.J., Pitt B., Reaven N. i in., <i>Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes</i> , Am J Nephrol 2017; 46: 213–221
Damianaki 2022	Damianaki A., Polychronopoulou E., Wuerzner G. i in. <i>New Aspects in the Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease not on Renal Replacement Therapy</i> . High Blood Press Cardiovasc Prev 2022. 29:125–135
Dane NFZ	Przewlekła choroba nerek 2020 https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiZmJkMWRmZGYtMjhhkYS00NDk3LTgyYTQtOTM5NmJkMjE5MWE0liwidCI6IjE4MzVIM2QzLTlIMTgtNGFmNy05YTZjLTc1MWWJiZjM0ZTE3OCIsImMiOjI9&pageName=ReportSection (data dostępu : 26.05.2022 r.)
EMA 2018	European Medicines Agency, <i>Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus</i> , Draft, 2018, 1-24
Florkowski 2011	Florkowski CM., Chew-Harris JS. <i>Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI</i> . Clin Biochem Rev. 2011 ;32(2):75-9
Harvard Health Publishing 2022	Harvard Health Publishing. Type 2 Diabetes Mellitus, 2022. https://www.health.harvard.edu/a_to_z/type-2-diabetes-mellitus-a-to-z (data dostępu: 18.05.2022 r.)
Hong 2021	Hong Y.S., Kim H., Zhao D., Cho A., <i>Chronic Kidney Disease on Health-Related Quality of Life in Patients with Diabetes Mellitus: A National Representative Study</i> , J. Clin. Med.2021,10, 463
Hou 2015	Hou J., Xiong W., Cao L. i in., <i>Spironolactone Add-On for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis</i> , Clinical Therapeutics 2015, 37(9): 2086-2103

Referencja	Opis bibliograficzny
Hunter 2019	Hunter R.W., Bailey M.A., <i>Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences</i> , Nephrol Dial Transplant (2019) 34: iii2–iii11
IDF Diabetes Atlas 2021	https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (data dostępu: 25.05.2022 r.)
Jager 2019	Jager KJ., Kovesdy C., Langham R. i in. <i>A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases</i> . Nephrol Dial Transplant. 2019;34(11):1803–5.
Kolkhof 2021	Kolkhof P., Joseph A., Kintscher U. <i>Nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonism for cardiovascular and renal disorders – New perspectives for combination therapy</i> . Pharmacological Research. 2021;172:105859
Kovesdy 2014	Kovesdy CP. <i>Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease</i> . Nat Rev Nephrol;2014;10(11):653–62.
Kovesdy 2018	Kovesdy CP., Matsushita K., Sang Y. i in. <i>Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis</i> . Eur Heart J. 2018;39(17):1535–42.
Kovesdy 2021	Kovesdy C.P., Isaman D., Petruski-Ivleva N. i in., <i>Chronic kidney disease progression among patients with type 2 diabetes identified in US administrative claims: a population cohort study</i> , Clinical Kidney Journal 2021, 14 (6): 1657–1664
Levey 2011	Levey A., de Jong P., Coresh J i in. <i>The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report, 2011</i> , Kidney International, 80:1 (17-28)
Lin 2018	Lin YC., Chang YH., Yang SY. I in. <i>Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease</i> . Journal of the Formosan Medical Association. 2018;117(8):662–75.
Mora-Fernández 2014	Mora-Fernández C., Domínguez-Pimentel V., de Fuentes M.M. i in. <i>Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics</i> . J Physiol, 2014; 592: 3997-4012
Myśliwiec 2021	Myśliwiec. <i>Choroby serca i naczyń w przewlekłej chorobie nerek</i> . Medycyna Praktyczna 2021; https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2.. (data dostępu: 18.05.2022 r.)
NIDDK 2017	NIDDK, <i>What is chronic kidney disease?</i> 2017 https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/what-is-chronic-kidney-disease (data dostępu: 18.05.2022 r.)
Popat 2011	Popat R. <i>Chronic kidney disease: clinical features and renal replacement therapies</i> . The Pharmaceutical Journal. 2011; https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/chronic-kidney-disease-clinical-features-and-renal-replacement-therapies (data dostępu: 19.05.2022 r.)
Raport NFZ 2019	Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia - Departament Analiz i Strategii. Raport NFZ „Cukrzyca”. Warszawa, listopad 2019. ISBN: 978-83-944034-4-7
Reidy 2014	Reidy K., Kang HM., Hostetter T. i in. <i>Molecular mechanisms of diabetic kidney disease</i> . J Clin Invest. 2014;124(6):2333-40
Renke 2018	Renke M., Parszuto J., Rybacki M. i in., <i>PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK – ISTOTNE INFORMACJE DLA LEKARZA MEDYCZYNY PRACY</i> , Medycyna Pracy 2018, 69(1): 67–75
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych

Referencja	Opis bibliograficzny
<p>prorytetów zdrowotnych</p>	
Ruzafa 2015	Cid Ruzafa J, Paczkowski R, Boye KS, Di Tanna GL, Sheetz MJ, Donaldson R, Breyer MD, Neasham D, Voelker JR. <i>Estimated glomerular filtration rate progression in UK primary care patients with type 2 diabetes and diabetic kidney disease: a retrospective cohort study</i> , Int J Clin Pract. 2015; 69(8): 871-82
Shubrook 2021	Shubrook J., Neumiller J., Wright E. i in. <i>Management of chronic kidney disease in type 2 diabetes: screening, diagnosis and treatment goals, and recommendations</i> , Postgraduate Medicine, 2021
Stengel 2019	Stengel B., Metzger M., Combe C.I. in., <i>Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study</i> , Nephrol Dial Transplant. 2019, 34(2): 277-286
Surma 2019	https://diabetyk.org.pl/cukrzyca-typu-2-rozpowszechnienie-mechanizmy-powstania-zagrozenia/ (data dostępu: 25.05.2022 r.)
Thomas 2015	Thomas MC., Brownlee M., Susztak K. i in. <i>Diabetic kidney disease</i> . Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15018
Thomas 2016	Thomas M., Cooper M., Zimmet P i in. <i>Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease</i> . Nat Rev Nephrol 2016; 12:73–81
Toth-Manikowski 2015	Toth-Manikowski S., Atta MG. <i>Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets</i> . J Diabetes Res. 2015; 2015:697010
USRDS 2018	2018 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. 2018; https://www.usrds.org/media/1693/v1_00_execsummary_18.pdf (data dostępu 19.05.2022 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wang 2018	Wang K., Hu J., Luo T. i in., <i>Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis</i> , Kidney Blood Press Res 2018; 43: 768-779
Wen 2017	Wen CP., Chang CH., Tsai MK. i in. <i>Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years</i> . Kidney International. 2017;92(2): 388–96
Winocour 2018	Winocour PH. <i>Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care</i> . Diabetic Medicine. 2018;35(3): 300–5
Wu 2016	Wu B., Bell K., Stanford A. i in. <i>Understanding CKD among patients with T2DM: prevalence, temporal trends, and treatment patterns-NHANES 2007-2012</i> . BMJ Open Diabetes Res Care. 2016;4(1):e000154
Yuan 2017	Yuan CM., Nee R., Ceckowski KA. i in. <i>Diabetic nephropathy as the cause of end-stage kidney disease reported on the medical evidence form CMS2728 at a single center</i> . Clin Kidney J. 2017 ;10(2):257-262
Zimbudzi 2016	Zimbudzi E., Lo C., Ranasinha S. i in., <i>Predictors of Health-Related Quality of Life in Patients with Co-Morbid Diabetes and Chronic Kidney Disease</i> , PLoSONE 11(12): e0168491
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ADA 2019	<i>American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers</i> , Diabetes Care 2018; 42(1):S1–S194;

Referencja	Opis bibliograficzny
	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336119/pdf/11.pdf (data dostępu: 27.04.2022 r.)
ADA 2022	American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. <i>Chronic kidney disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022</i> . <i>Diabetes Care</i> 2022;45(Suppl. 1):S175–S184
ADA 2022a	American Diabetes Association; Introduction: <i>Standards of Medical Care in Diabetes—2022</i> . <i>Diabetes Care</i> ; 2022; 45 (Supplement_1): S1–S2.
ERA EDTA 2015	<i>Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min) - Clinical Practice Guideline</i> , <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2015; 30: ii1–ii142 (data dostępu: 27.04.2022 r.)
ERA EDTA 2019	<i>SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERAEDTA</i> , <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 2019; 34(2): 208–230; https://academic.oup.com/ndt/article/34/2/208/5307730 (data dostępu: 27.04.2022 r.)
ESC EASD 2019	Cosentino F., Grant PJ., Aboyans V. i in., <i>ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD</i> , <i>Eur Heart J</i> . 2020;41(2):255-323 (data dostępu: 27.04.2022 r.)
KDIGO 2022	<i>Clinical practice guideline for diabetes mangement in chronic kidney disease, 2022</i> ; https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/03/KDIGO-2022-Diabetes-Management-GL_Public-Review-draft_1Mar2022.pdf ; (data dostępu: 27.04.2022 r.)
KDOQI 2007	<i>KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease</i> . <i>American Journal of Kidney Diseases</i> . 2007;49(2):S12–154.
KDOQI 2012	<i>KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update</i> . <i>Am J Kidney Dis</i> . 2012;60(5):850-886.
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Chronic kidney disease</i> . 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease (data dostępu: 27.04.2022 r.)
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <i>Type 2 diabetes in adults :management</i> . 2022 https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493 (data dostępu: 11.08.2022 r.)
PTN 2019	Stompór T., Adamczak M., Masajtis-Zagajewska A.M. i in., <i>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek</i> , <i>Forum Nefrologiczne</i> , 2019; 12(1): 51-64 https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcc40c492bac921346c3a12/ (data dostępu: 27.04.2022 r.)
Opis komparatorów	
Abasaglar® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abasaglar® ChPL
Aclotin® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aclotin® ChPL
Adeksa® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adeksa® ChPL
Agen® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agen® ChPL
Agregex® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agregex® ChPL
Amaryl® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amaryl® ChPL
AvasartPlus® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego AvasartPlus® ChPL
Formetic® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic® ChPL

Referencja	Opis bibliograficzny
Furosemidum Polpharma® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma® ChPL
Indix SR® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Indix SR® ChPL
Insuman Comb 25® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Comb 25® ChPL
NebivoLEK® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego NebivoLEK® ChPL
Propranolol Accord® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Propranolol Accord® ChPL
Romazic® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Romazic® ChPL
Staveran® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran® ChPL
Vivace® ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace® ChPL