



# Telmisartan/amlodypina/ hydrochlorotiazyd (Tolutris®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, kwiecień 2024 (uzupełnione październik 2024)

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultanci**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

KRKA-POLSKA Sp. z o. o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa, Polska

**Informacje dodatkowe**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez KRKA-POLSKA Sp. z o. o.

Opracowanie uzupełnione zgodnie z pismem AOTMiT OT.423.0.8.2024.10.PG



# Wykaz skrótów i akronimów

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
AEK	Analiza efektywności klinicznej
AHA	<i>American Heart Association</i>
AML	amlodypina
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagoniści receptora angiotensynowego (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
ASCVD	miażdżyca układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i> )
CCB	antagoniści kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i> )
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i> )
CT	ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i> )
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
DBP	ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
DCP	procedura zdecentralizowana (ang. <i>decentralized procedure</i> )
dhp	dihydropirydynowy
eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
GDMT	Terapia medyczna zgodna z wytycznymi (ang. <i>guideline-directed medical therapy</i> )
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCTZ	hydrochlorotiazyd
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i> )
HMOD	powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. <i>Hypertension-Mediated Organ Damage</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ISH	<i>International Society of Hypertension</i>
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low-density lipoprotein</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NT	nadciśnienie tętnicze

PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PLN	polski złoty
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAS	układ renina-angiotensyna
RP	Rada Przejrzystości
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SPC	lek złożony (ang. <i>single pill combination</i> )
TIA	incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
VAL	walsartan
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
YLD	liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. <i>years lost due to disability</i> )
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. <i>years of life lost</i> )

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	2
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny.....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.2 Etiologia i patogenezę .....	11
2.3 Rozpoznawanie .....	12
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	14
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	16
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	19
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	24
2.8 Wybór populacji docelowej.....	36
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>38</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	38
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	38
3.1.2 Zarejestrowane wskazania .....	39
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania .....	39
3.1.4 Mechanizm działania.....	40
3.1.5 Przeciwwskazania .....	41
3.1.6 Przedawkowanie.....	41
3.1.7 Działania niepożądane.....	42
3.1.8 Kompetencje personelu .....	48
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	48
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Tolutris® .....	48
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Tolutris®.....	50
3.5 Rekomendacje refundacyjne .....	52
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	52
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
<b>4 Technologie opcjonalne.....</b>	<b>55</b>
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania .....	55
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce .....	56
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów .....	57
4.3.1 Amlodypina.....	57
4.3.2 Telmisartan/hydrochlorotiazyd .....	59
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>64</b>
<b>6 Rodzaj i jakość dowodów.....</b>	<b>66</b>

<b>7 Podsumowanie</b> .....	<b>67</b>
<b>Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce</b> .....	<b>69</b>
<b>Spis rysunków</b> .....	<b>82</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>83</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>84</b>

# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd), stosowanego w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

## Problem zdrowotny

Nadciśnieniem tętniczym (NT) określa się ciśnienie skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg. Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa i w jej rozwoju bierze udział wiele powiązanych ze sobą układów i mechanizmów. Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe pojawiają się dopiero w momencie występowania powikłań narządowych, będących następstwem wysokiej wartości ciśnienia. Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze wiąże się również z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo. Ponadto, w wielu badaniach zaobserwowano, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, tj. z przeprowadzonych badań wynika, że jakość życia chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (zarówno leczonych, jak i nieleczonych) jest niższa o około 10-20% względem osób zdrowych [Klocek 2010, Zygmontowicz 2011].

## Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do głównych problemów zdrowotnych, społecznych oraz ekonomicznych na całym świecie, w tym również w Polsce. Liczba osób z nadciśnieniem tętniczym rośnie, tj. jak podają dane WHO, wzrosła z około 600 milionów w 1980 roku do około miliarda w 2008 roku i prognozuje się, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji całego globu wzrośnie do 29,2% [Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004]. Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997-2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior).

## Metody leczenia

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne (zmianę stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne.

Podstawą farmakoterapii nadciśnienia tętniczego są następujące grupy leków, które charakteryzują się podobną skutecznością w obniżaniu poziomu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego oraz mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym:

- diuretyki tiazydowe;
- $\beta$ -adrenolityki;
- antagoniści wapnia (CCB);
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE);
- antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).

Wnioskowaną interwencje stanowi preparat trójlekowy, w którego skład wchodzi: antagonistą wapnia (amlodypina), antagonistą receptora angiotensynowego (telmisartan) oraz diuretyk tiazydowy (hydrochlorotiazyd). Wśród połączeń preferowanych w wytycznych wymieniono połączenie ARB z CCB oraz połączenie ARB + diuretyk tiazydowy, czyli połączenia uwzględnione we wnioskowanym produkcie leczniczym.

Wyniki z badań klinicznych wskazują, że u około 60% pacjentów dobrą kontrolę ciśnienia można uzyskać za pomocą dwóch leków hipotensyjnych, a u kolejnych 20% uzyskuje się docelowe ciśnienie za pomocą trzech leków hipotensyjnych, pod warunkiem dobrego i długotrwałego stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych. **Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia od monoterapii).** Terapia trójlekowa zalecana jest po niepowodzeniu terapii dwulekowej. W wytycznych klinicznych zwraca się szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych) **SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. W badaniach RCT wykazano, że terapia trójlekowa przyczynia się do zwiększenia kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych.** W niemieckim badaniu START przeanalizowano zbiory danych dotyczących pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia i/lub chorób układu krążenia. W badaniu tym wykazano istotnie lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich w grupie pacjentów stosujących SPC co przełożyło się na lepsze wyniki leczenia, w tym ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacje z jakiegokolwiek przyczyny. Wyniki tych obserwacji dowodzą, że **w praktyce klinicznej schematy SPC wiążą się z mniejszą częstością występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i mniejszą śmiertelnością ogólną.**

## Sytuacja refundacyjna

Preparat Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 18.03.2024), w chwili obecnej, w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego refundowane są preparaty proste (pojedyncze substancje), preparaty złożone z dwóch substancji oraz z trzech substancji (połączenie walsartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd).

Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leku Tolutris® są aktualnie refundowane w Polsce. Refundowane są również preparaty zawierające w jednej tabletkce dwie następujące substancje: telmisartan i hydrochlorotiazyd.

## Schemat PICO(S)

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi preparat złożony z trzech substancji (jedna tabletkka) o składzie identycznym, jak preparat Tolutris®:
  - telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 40 mg/5 mg/12,5 mg;
  - telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/5 mg/12,5 mg;
  - telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/12,5 mg;
  - telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/25 mg;



- (C) komparatory, do których należy: terapia prowadzona jednocześnie w dwóch tabletkach, z których jedna zawiera dwie substancje czynne, a druga pozostałą substancję czynną z uwzględnieniem następujących substancji i dawek:
  - telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Tolutris®:
    - telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;
    - telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;
    - telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 10 mg;
    - telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg + amlodypina 10 mg;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
  - z zakresu skuteczności klinicznej:
    - zmianę wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
    - odpowiedź na leczenie;
  - parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii;
  - jakość życia;
  - z zakresu analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.:
  - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane;
  - efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej;
  - opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd), stosowanego w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia amlodypiny, telmisartanu i hydrochlorotiazylu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- punkty końcowe (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych;
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnieniem tętniczym (NT) określa się ciśnienie skurczowe  $\geq 140$  mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe  $\geq 90$  mm Hg. Ze względu na etiologię nadciśnienie tętnicze dzieli się na pierwotne (ICD-10: I10), w przypadku którego ciężko jest ustalić jednoznaczną przyczynę wzrostu ciśnienia, oraz wtórne (ICD-10: I15.0, I15.1, I15.2, I15.8, I15.9), czyli nadciśnienie o znanej przyczynie. Nadciśnienie pierwotne (samoistne) jest najczęściej występującym typem nadciśnienia (dotyczy  $>90\%$  przypadków) [Szczeklik 2022].

W Tab. 1 przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego, opartą na pomiarach ciśnienia tętniczego prowadzonych w gabinecie lekarskim [PTNT 2019].

W Tab. 2 przedstawiono zmodyfikowane kryteria ESC 2024 [ESC 2024].

**Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego - PTNT 2029.**

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Warunek	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Optymalne CT	<120	i	<80
Prawidłowe CT	120-129	i/lub	80-84
Wysokie prawidłowe CT	130-139	i/lub	85-89
Nadciśnienie 1. stopnia	140-159	i/lub	90-99
Nadciśnienie 2. stopnia	160-179	i/lub	100-109
Nadciśnienie 3. stopnia	$\geq 180$	i/lub	$\geq 110$
Izolowane nadciśnienie skurczowe	$\geq 140$	i	<90

CT – ciśnienie tętnicze.

Źródło: PTNT 2019

**Tab. 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego - ESC 2024.**

Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Warunek	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Nie podwyższone	<120	i	<70
Podwyższone	120-139	lub	70-89
Nadciśnienie	$\geq 140$	lub	$\geq 90$

CT – ciśnienie tętnicze.

Źródło: ESC 2024

## 2.2 Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa i w jej rozwoju bierze udział wiele powiązanych ze sobą układów i mechanizmów [Kopczyński 2011, Szczeklik 2022]. Do głównych przyczyn rozwoju samoistnego nadciśnienia tętniczego zalicza się uwarunkowania genetyczne lub środowiskowe zaburzenia działania jednego lub kilku układów odpowiadających za regulację ciśnienia tętniczego [Szczeklik 2022].

Do czynników patogenetycznych, prowadzących do rozwoju pierwotnego nadciśnienia tętniczego zalicza się [Kopczyński 2011, Szczeklik 2022]:

- czynniki genetyczne – ciśnienie krwi zależy od wielu genów, przy czym każdy pojedynczy gen ma stosunkowo niewielki wpływ na ostateczny fenotyp. Do genów, które mogą odpowiadać za predyspozycje do rozwoju nadciśnienia tętniczego należą m.in. geny kodujące różne składowe układu RAA (układ renina-angiotensyna-aldosteron);
- układy regulacyjne:
  - układ RAA – jest jednym z kluczowych elementów w powstawaniu nadciśnienia tętniczego [Pizoń 2011]. Poprzez działanie angiotensyny II oraz aldosteronu wpływa na układ sercowo-naczyniowy, gospodarkę wodno-elektrolitową oraz ośrodkowy układ nerwowy;
  - układ współczulny – należy do najważniejszych układów odpowiedzialnych za krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego. Wpływa on również na wysokość ciśnienia długoterminowego. Wzmoczona aktywność układu współczulnego prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego w wyniku zwiększenia: pojemności minutowej serca, oporu obwodowego (skurcz mięśni gładkich i naczyń), wolemii, wydzielania reniny i aktywności układu RAA;
  - peptydowe hormony natiuretyczne – ich niedobór może odgrywać rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Do efektów działania peptydów natiuretycznych, które przeciwdziałają różnym mechanizmom powodującym wzrost ciśnienia tętniczego zalicza się: rozkurcz naczyń, zwiększenie filtracji kłębuszkowej oraz wydalania sodu i wody, a także hamowanie działania angiotensyny II, aldosteronu, noradrenaliny, wazopresyny i endoteliny 1;
  - substancje wytwarzane przez komórki śródbłonka – komórki śródbłonka uwalniają substancje rozszerzające (PGI<sub>2</sub>, tlenek azotu) i kurczące naczynia (endoteliny). Tlenek azotu należy do najbardziej aktywnych substancji rozszerzających naczynia. Jego niedobór prawdopodobnie przyczynia się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Ponadto tlenek azotu przeciwdziała wpływowi endoteliny na ścianę naczyniową. Zachwiana równowaga między endoteliną a tlenkiem azotu, wpływająca na lokalną regulację napięcia ściany naczyniowej, może prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego.
- czynniki środowiskowe, które można podzielić na [Kopczyński 2011]:
  - czynniki nie poddające się modyfikacji:

- wiek – nadciśnienie jest częstsze w starszych wiekowo grupach [Kawecka-Jaszcz 2007];
- płeć – badania epidemiologiczne przeprowadzone w Polsce wykazały, że nadciśnienie tętnicze u kobiet występuje rzadziej lub z podobną częstością jak u mężczyzn [Kawecka-Jaszcz 2007];
- czynniki etniczne – osoby czarnoskóre częściej wykazują zwiększone wartości ciśnienia tętniczego krwi [Lackland 2014];
- czynniki poddające się modyfikacji:
  - otyłość – otyłość przyczynia się do wzrostu lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), spadku lipoproteiny wysokiej gęstości (HDL), zmniejsza tolerancję glukozy oraz zwiększa oporność na insulinę, co wpływa na podwyższenie ryzyka wystąpienia wysokiego ciśnienia krwi [NFZ 2019];
  - wysokie spożycie soli kuchennej – nadmierne spożycie chlorku sodu jest uznawane za jeden z głównych czynników prowadzących do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Jednym z mechanizmów tego zjawiska jest retencja wody wywołana podażą dużych ilości sodu. Nadmierne spożycie soli przyczynia się do wzrostu objętości płynu pozakomórkowego i powstawania obrzęków, a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zawału serca oraz udaru mózgu [Łazarczyk 2016];
  - niedobór potasu, wapnia, witamin w diecie;
  - cukrzyca;
  - dyslipidemia;
  - mała aktywność fizyczna – regularna aktywność fizyczna przyczynia się do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz do zmniejszenia ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych względem siedzącego trybu życia [Szczeklik 2022];
  - palenie tytoniu;
  - nadmierne spożycie kawy i alkoholu;
  - powtarzające się silne bodźce stresowe, które przyczyniają się do zwiększenia napięcia układu współczulnego [Szczeklik 2022].

## 2.3 Rozpoznawanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje [Szczeklik 2022]:

1. potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego;
2. ustalenie przyczyny nadciśnienia tętniczego (pierwotne czy wtórne);
3. ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i chorób towarzyszących.

W celu ustalenia wysokości ciśnienia tętniczego wykorzystuje się pomiary kliniczne, pomiary wykonane samodzielnie przez pacjenta oraz automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Przesiewowe badania, mające na celu wykrycie nieprawidłowości w zakresie wartości ciśnienia tętniczego, powinno się wykonywać  $\geq 1x/rok$  u wszystkich dorosłych [Szczeklik 2022].

Badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na [PTNT 2019]:

- podstawowe – konieczne do wykonania u każdego chorego z NT;
- dodatkowe – wykonywane w miarę dostępności u wszystkich chorych;
- rozszerzone – wykonywane u niektórych chorych w celu pogłębienia diagnostyki NT prowadzonej w ośrodkach referencyjnych.

Wyniki badań podstawowych dostarczają informacji odnośnie obecności powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego. Badania dodatkowe przeprowadza się m.in. w celu pełniejszej oceny powikłań narządowych NT. Natomiast badania rozszerzone mają na celu wykrycie niektórych powikłań narządowych i zwykle są konieczne dla ustalenia lub wykluczenia wtórnych postaci NT [PTNT 2019]. W Tab. 3 zestawiano badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

**Tab. 3. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.**

Badania podstawowe (wszyscy chorzy na NT)	Badania dodatkowe (wszyscy chorzy na NT w miarę dostępności)	Badania rozszerzone (w zależności od wskazań)
Morfologia krwi	USG nerek z oceną dopplerowską przepływów w tętnicach nerkowych	Badanie USG tętnic szyjnych
Stężenie glukozy w osoczu na czczo lub doustny test obciążenia glukozą	Badanie echokardiograficzne	Wydalenie sodu i potasu w moczu
Stężenie w surowicy: sodu, potasu, cholesterolu całkowitego, frakcji HDL, LDL, trójglicerydów, kreatyniny (oszacowanie wielkości filtracji kłębuszkowej), kwasu moczowego, hormonu tyreotropowego, aktywność aminotransferazy alaninowej	Obliczenie wskaźnika albumina/kreatynina (próbka moczu)	24-godzinna rejestracja EKG w przypadku zaburzeń rytmu serca
Badanie ogólne moczu	Obliczenie wskaźnika aldosteronowo-reninowego po 2 godzinach pionizacji (chorzy z NT 2. i 3. stopnia)	Badanie wskaźnika kostka-ramię
Ocena albuminurii	Badanie dna oka (chorzy z NT 2. i 3. stopnia)	Badanie prędkości fali tętna
badanie EKG (12-odprowadzeniowy)	Jakościowa ocena białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym	Dalsze poszukiwanie uszkodzeń mózgu, serca, nerek i naczyń

EKG – elektrokardiografia; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); LDL – lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); NT – nadciśnienie tętnicze; USG – ultrasonografia.

Źródło: PTNT 2019

## 2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo, przez co nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego tego schorzenia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą [Szczeklik 2022]:

- ból głowy – najczęściej o charakterze pulsującym;
- zaburzenia snu;
- łatwe męczenie się.

Charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe pojawiają się dopiero w momencie występowania powikłań narządowych, będących następstwem wysokich wartości ciśnienia [Mirczak 2014].

### Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg – u niektórych chorych od razu ma charakter utrwalony i prowadzi do powikłań narządowych, u innych nie powoduje takich powikłań przez długi czas [Szczeklik 2022].

Powikłane nadciśnienie może prowadzić do [Szczeklik 2022]:

- przerostu lewej komory oraz niewydolności serca;
- przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach: szyjnych, wieńcowych, nerkowych oraz kończyn dolnych;
- zwiększenia sztywności naczyń;
- zawału serca;
- udaru mózgu;
- upośledzenia czynności nerek oraz ich niewydolności;
- rozwarstwienia aorty;
- zmian w naczyniach siatkówki.

Nadciśnienie tętnicze wiąże się również z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych – zwiększenie wartości ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg prowadzi do około dwukrotnie większego ryzyka zgonu [Szczeklik 2022].

Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-

naczyniowego. Dlatego też, jak podkreślono w wytycznych ESC/ESH, określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w określonym czasie) jest ważnym elementem procesu stratyfikacji ryzyka u osób z nadciśnieniem tętniczym [ESC/ESH 2018]. Stosowanych jest wiele systemów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. W europejskich wytycznych, dotyczących zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, zaleca się wykorzystanie skali oceny ryzyka wieńcowego – *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) – skala, która została opracowana na podstawie danych uzyskanych z dużej, reprezentatywnej populacji europejskiej [ESC/ESH 2018]. W Polsce odpowiada jej skala Pol-SCORE 2015 [PTNT 2019].

W Tab. 4 podsumowano czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

**Tab. 4. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.**

Czynniki demograficzne i parametry laboratoryjne	Bezobjawowe powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym	Rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego lub choroba nerek
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płeć (mężczyźni &gt; kobiety);</li> <li>• Wiek;</li> <li>• Palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości);</li> <li>• Stężenie cholesterolu całkowitego i HDL;</li> <li>• Kwas moczowy;</li> <li>• Cukrzyca;</li> <li>• Nadwaga lub otyłość;</li> <li>• Rodzinne występowanie przedwczesnej CVD (mężczyźni &lt; 55 lat, kobiety &lt; 65 lat);</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze o wczesnym początku u rodziców lub w rodzinie;</li> <li>• Wczesna menopauza;</li> <li>• Siedzący tryb życia;</li> <li>• Czynniki psychosocjalne i socjoekonomiczne;</li> <li>• Częstość akcji serca (spoczynkowa wartość &gt; 80 uderzeń na minutę).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wzrost sztywności naczyniowej;</li> <li>• Przerost lewej komory w EKG;</li> <li>• Przerost lewej komory w echokardiografii;</li> <li>• Mikroalbuminuria lub podwyższony wskaźnik albumina-kreatynina w próbce moczu;</li> <li>• Umiarkowana CKD z eGFR &gt;30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub ciężka CKD z eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• Wskaźnik kostka-ramię &lt;0,9;</li> <li>• Zaawansowana retinopatia: wylewy lub wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choroba naczyń mózgowych: udar niedokrwieny, krwawienie domózgowe, TIA;</li> <li>• Choroba wieńcowa: zawał serca, dławica piersiowa, rewaskularyzacja;</li> <li>• Obecność blaszek miażdżycowych w badaniach obrazowych;</li> <li>• Niewydolność serca;</li> <li>• Choroba tętnic obwodowych;</li> <li>• Migotanie przedsionków.</li> </ul>

CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; EKG – elektrokardiografia; HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); TIA – incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego.

*Źródło: ESC/ESH 2018*

W czasie ostatnich dziesięcioleci poprawiła się przeżywalność pacjentów ze stanami nagłymi w nadciśnieniu tętniczym [ESC/ESH 2018]. Nawet niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego przyczynia się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu [Szczeklik 2022].



## **Jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym**

W wielu badaniach zaobserwowano, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, tj. z przeprowadzonych badań wynika, że jakość życia chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (zarówno leczonych, jak i nieleczonych) jest niższa o około 10-20% względem osób zdrowych [Kłoczek 2010, Zygmuntowicz 2011]. Niższą jakość życia odnotowano przede wszystkim w domenach dotyczących funkcjonowania fizycznego, aktywności związanej ze stanem zdrowia, energii życiowej i ogólnej oceny zdrowia [Zygmuntowicz 2011]. W badaniu Raskeliene 2009 wykazano, że różnice w zakresie jakości życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, względem pacjentów zdrowych, zanikają w przypadku efektywnego leczenia nadciśnienia tętniczego. Natomiast w przypadku pacjentów leczonych nieefektywnie, poza wyżej wymienionymi domenami, gorszą ocenę jakości życia zaobserwowano również w dziedzinie dotyczącej stanu emocjonalnego [Raskeliene 2009, Zygmuntowicz 2011].

## **2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą**

### **Epidemiologia**

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do głównych problemów zdrowotnych, społecznych oraz ekonomicznych na całym świecie, w tym również w Polsce. Według danych WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) problem nadciśnienia tętniczego dotyczy prawie 1 mld ludzi w wieku powyżej 25 lat [Baszczuk 2014]. Liczba osób z nadciśnieniem tętniczym rośnie, tj. jak podają dane WHO wzrosła z około 600 milionów w 1980 roku do około miliarda w 2008 roku i prognozuje się, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji całego globu wzrośnie do 29,2% (wówczas nadciśnienie tętnicze będzie dotyczyć około 1,650 mld osób) [Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004]. Nadciśnienie tętnicze wykazuje zróżnicowane rozpowszechnienie w poszczególnych regionach i krajach świata, tj. wg danych WHO najczęściej występuje w Afryce (~46% populacji) a najrzadziej na kontynentach amerykańskich (~35% populacji) [Baszczuk 2014, WHO 2013].

Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. W Polsce przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego [NFZ 2019]:

- Pol-MONICA przeprowadzone w latach 1983/84, 1987/88 oraz 1992/93 – pierwsze standaryzowane badania epidemiologiczne koordynowane przez WHO;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.);
- WOBASZ (2003-2005);
- NATPOL 2011;
- PolSenior [Zdrojewski 2012];
- WOBASZ II (2013-2014);
- praca Małyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w 2017 roku w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (*May Measurement Month 2017—MMM2017*) [Małyszko 2019].

Według danych *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) w 2019 roku odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce wynosił 42,67% wśród mężczyzn oraz 30,6% wśród kobiet [NCD Risc]. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997-2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior) [NFZ 2019] – patrz Tab. 5.

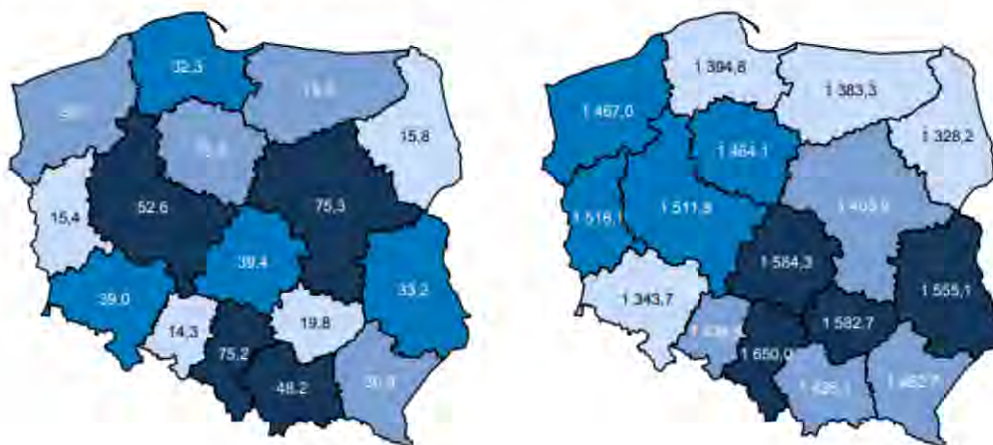
**Tab. 5. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.**

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego
Pol-MONICA	1987-1988 oraz 1992-1993	389 z Warszawy	45-64	41%
		322 z Tarnobrzegu	45-64	42%
NATPOL II	1997	1664	18-91	44%
NATPOL III PLUS	2002	3051	18-94	29-36%
WOBASZ	2003-2005	14755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2413	18-79	33%
PolSenior	2012	4929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6163	19-99	45%
MMM2017	2017	5843	18+	35%

Źródło: NFZ 2019, Baszczuk 2014

Według danych opublikowanych w ramach Map potrzeb zdrowotnych, zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy 'Nadciśnienie tętnicze' w roku 2016 wyniosła 567,0 tys. przypadków w Polsce, natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej wynosił 1,5 tys. na 100 tys. mieszkańców [MPZ 2018]. Na Rys. 1 przedstawiono zapadalność rejestrowaną na nadciśnienie tętnicze w 2016 roku w podziale na województwa zamieszkania pacjenta (lewa grafika) oraz w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców (prawa grafika). Nie zidentyfikowano nowszych danych z zakresu zapadalności na nadciśnienie tętnicze wśród mieszkańców z Polski (w najnowszych dostępnych danych z zakresu map potrzeb zdrowotnych za rok 2019, nie raportowano danych dotyczących zapadalności na nadciśnienie tętnicze).

Rys. 1. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej dla nadciśnienia tętniczego w poszczególnych województwach w Polsce (bezwzględne wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności).



Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie NFZ, w 2020 roku w Polsce: 9 942 tys. osób miało nadciśnienie tętnicze, współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych osób wynosił 317,5 [NFZ 2020].

#### Obciążenie chorobą

W celu określenia obciążenia nadciśnieniem tętniczym wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. DALY wyrażone jest jako suma YLL oraz YLD. Miara YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*), odpowiada liczbie zgonów pomnożonej przez standardową oczekiwaną długość życia w wieku, w którym nastąpił zgon. Natomiast miara YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*), bierze pod uwagę liczbę nowych przypadków w określonym czasie pomnożoną przez przeciętny czas trwania choroby oraz współczynnik określający nasilenie choroby (w skali od 0 – pełne zdrowie, do 1 – zgon) [WHO DALY].

W Tab. 6 przedstawiono wartości wskaźników DALY, YLL oraz YLD raportowane na stronie WHO dla 2019 roku [WHO DALY 2019]. Na stronie WHO nadciśnienie tętnicze wyrażono jako chorobę nadciśnieniową serca (ang. *hypertensive heart disease*). W 2019 roku, w Polsce, nadciśnienie tętnicze związane było z utratą 82,9 tys. DALY.

Tab. 6. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.

Region	Wartość DALY	Wartość YLL	Wartość YLD
Cały świat	21 935 tys.	20 482 tys.	1 452 tys.
Polska	82,9 tys.	71,2 tys.	11,7 tys.

DALY – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*); YLD – liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*); YLL – liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*).

W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku (badanie oceniające całkowite nakłady finansowe z przebiegu leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce – program PENT), oszacowano, że wartość obciążenia ekonomicznego związanego z nadciśnieniem tętniczym wynosi około 14 mld PLN rocznie, w tym 30,8% stanowią wydatki ponoszone na konsultacje lekarskie; 26,6% koszty utraconej produktywności; 21% koszty związane z hospitalizacją; 11,4% wydatki na badania laboratoryjne oraz 10,2% wydatki na leki [Paczkowska 2012].

## 2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowym celem leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest [PTNT 2019]:

- zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych;
- obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe lub, jeśli jest to niemożliwe, do wartości najbardziej zbliżonych do prawidłowych.

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne [PTNT 2019].

### Leczenie nefarmakologiczne

Leczenie nefarmakologiczne polega na wdrożeniu zmian w stylu życia, które przyczyniają się do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, zwiększają skuteczność leków hipotensyjnych, mogą przyczynić się do redukcji ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zapobiegają rozwojowi NT u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym.

Do zmian stylu życia spełniających powyższe kryteria zalicza się [PTNT 2019]:

- normalizację masy ciała;
- stosowanie odpowiedniej diety tj. zmniejszone spożywanie tłuszczów i zwiększone spożywanie warzyw i owoców;
- ograniczenie spożycia alkoholu i soli;
- zaprzestanie palenia tytoniu;
- zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.

Ze względu na niedostateczne stosowanie się pacjentów do powyższych zaleceń, ich rekomendacja nie powinna opóźnić wprowadzenia farmakoterapii, zwłaszcza u chorych z uszkodzeniami narządowymi lub z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [PTNT 2019].

### Leczenie farmakologiczne

Skuteczna kontrola docelowego ciśnienia tętniczego jest najistotniejszym warunkiem osiągnięcia podstawowych celów leczenia NT. U większości pacjentów, obok zmian stylu życia, konieczne jest zastosowanie w tym celu leczenia farmakologicznego [PTNT 2019].

U chorych z nadciśnieniem tętniczym I stopnia, charakteryzujących się niskim bądź umiarkowanym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych ( $\leq 2$  czynniki ryzyka), jedyną terapią przez pierwsze trzy miesiące jest modyfikacja stylu życia, dopiero, w razie niepowodzenia tej formy terapii, można dołączyć leki hipotensyjne. U pozostałych

pacjentów zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej od razu, razem z modyfikacją stylu życia [PTNT 2019].

W wytycznych PTNT 2019 podkreślono, że wybór leku/leków hipotensyjnych powinien zależeć od następujących parametrów:

- wpływu leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;
- istniejących subklinicznych uszkodzeń narządowych;
- obecności powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących;
- wieku i płci chorego;
- możliwości interakcji lekowych i działań niepożądanych;
- kosztu leków i możliwości finansowych pacjenta;
- wcześniejszego doświadczenia lekarza w terapii.

Podstawą farmakoterapii nadciśnienia tętniczego są następujące grupy leków [PTNT 2019]:

- diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne);
- $\beta$ -adrenolityki (preferowane wazodylatacyjne i wybitnie kardioselektywne);
- antagoniści wapnia (CCB, preferowane pochodne dihydropirydynowe);
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE);
- antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).

W wytycznych PTNT 2019 podkreślono, że ze względu na brak badań prospektywnych oceniających wpływ na śmiertelność i ryzyko sercowo-naczyniowe w terapii hipotensyjnej, aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych [PTNT 2019].

### **Leki skojarzone**

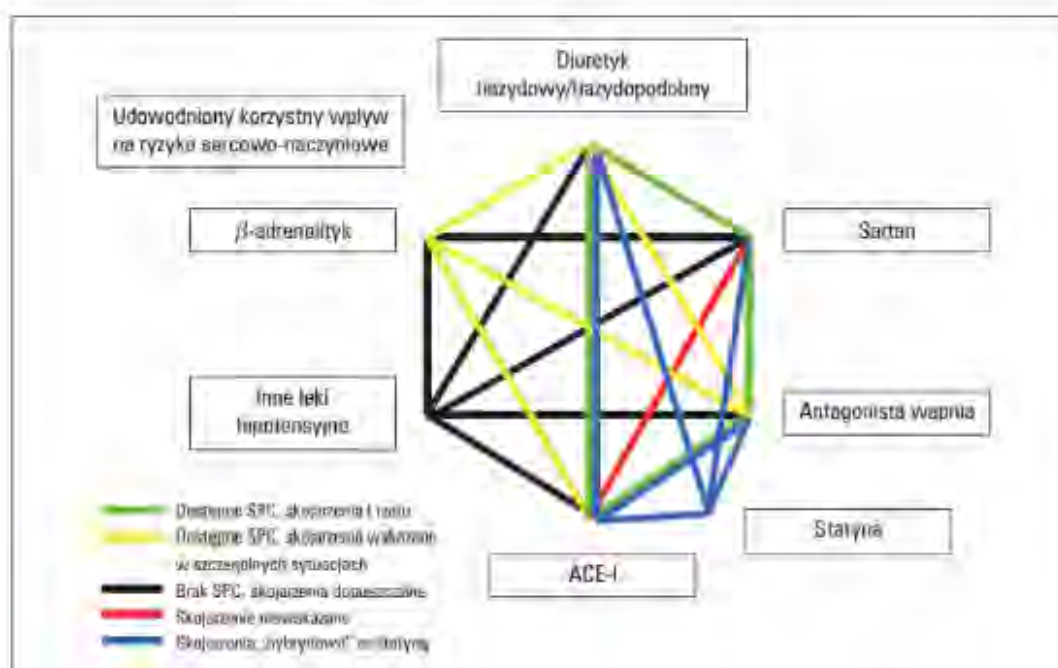
Leki z poszczególnych klas działają tylko poprzez jeden mechanizm, co w połączeniu z heterogenicznością populacji z nadciśnieniem tętniczym daje nieprzewidywalne spektrum ciśnienia krwi przy stosowaniu monoterapii. Dodatkowo, podawanie tylko jednego leku charakteryzującego się określonym mechanizmem działania, powoduje powstanie w organizmie odpowiedzi antagonistycznej, która w wyjątkowych przypadkach może znieść całkowicie działanie hipotensyjne [Sever 2011]. Badania i dane z rejestrów wskazują, że większość pacjentów potrzebuje przynajmniej 2 leków, by osiągnąć prawidłową kontrolę CT [Falaschetti 2009, Hansson 1998, Gradman 2010, Ruzicka 2001]. Co więcej, efekty związane z obniżaniem CT, osiągane przy równoległym podawaniu leków z różnych klas, nawet 5-krotnie mogą przewyższać te uzyskane przez zwiększanie dawki jednego leku [Wald 2009]. Ze względu na stosowanie niższych dawek oczekuje się również ograniczenia efektu wzrostu działań niepożądanych wraz ze wzrostem dawki, co jest charakterystyczne dla większości leków hipotensyjnych [Gradman 2010, Law 2003, Wald 2009]. Ponadto, w przypadku stosowania pojedynczej tabletki zawierającej kilka substancji czynnych względem stosowania wszystkich substancji czynnych w oddzielnych tabletkach, podkreśla

się znaczenie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarzy (ang. *compliance*), tj. poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych [PTNT 2019].

Wyniki z badań klinicznych wskazują, że u około 60% pacjentów dobrą kontrolę ciśnienia można uzyskać za pomocą dwóch leków hipotensyjnych, a u kolejnych 20% uzyskuje się docelowe ciśnienie za pomocą trzech leków hipotensyjnych, pod warunkiem dobrego i długotrwałego stosowania się pacjentów do zaleceń terapeutycznych [PTNT 2019].

Nie wszystkie połączenia leków z poszczególnych klas uważane są za równoważne. Rys. 2 przedstawia zalecenia PTNT z 2019 roku, dotyczące połączeń klas leków w leczeniu hipotensyjnym (terapia dwulekowa). Wśród połączeń preferowanych wymieniono połączenie ARB z CCB oraz połączenie ARB + diuretyk tiazydowy, czyli połączenia uwzględnione we wnioskowanym produkcie leczniczym (Tolutris®).

**Rys. 2. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC.**



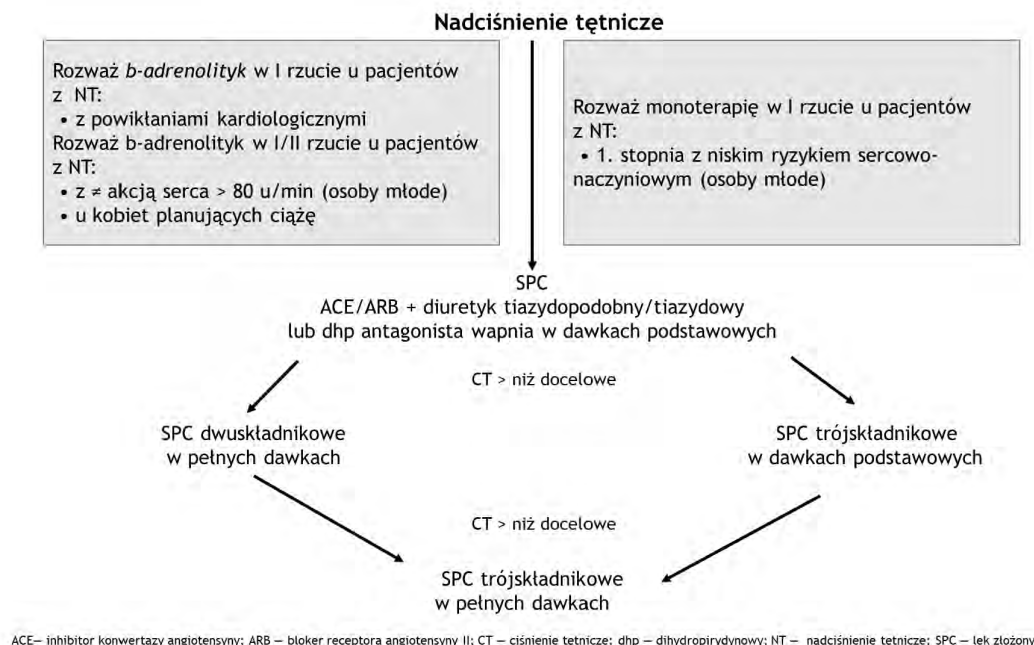
Źródło: PTNT 2019

### Aktualny algorytm leczenia

Dotychczasowy algorytm leczenia zakładał możliwość rozpoczęcia leczenia NT od jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa lub lek złożony) z grup podstawowych, a następnie terapię stopniowaną z możliwością zmiany leku, zwiększania liczby lub dawek leku/leków. Jak wykazały wyniki badań epidemiologicznych, powyższe podejście umożliwiło uzyskanie kontroli ciśnienia u około 25% pacjentów z NT, a wśród osób deklarujących chęć leczenia – u około 40%, co wymusiło konieczność zmiany podejścia do zasad farmakoterapii hipotensyjnej [PTNT 2019]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w najnowszych wytycznych (ESH/ESC 2023, PTNT 2019, ACC/AHA 2017), przedstawiono całkowicie nowy algorytm leczenia NT, zakładający rozpoczęcie terapii

u większości pacjentów od leku złożonego (SPC, *single pill combination*), dwuskładnikowego, i w drugim kroku - intensyfikację poprzez włączenie SPC trójskładnikowego. Rozpoczęcie leczenia od monoterapii zarezerwowano dla rzadkich, ściśle zdefiniowanych sytuacji [PTNT 2019]. Na Rys. 3 przedstawiono aktualny algorytm leczenia pacjentów z NT.

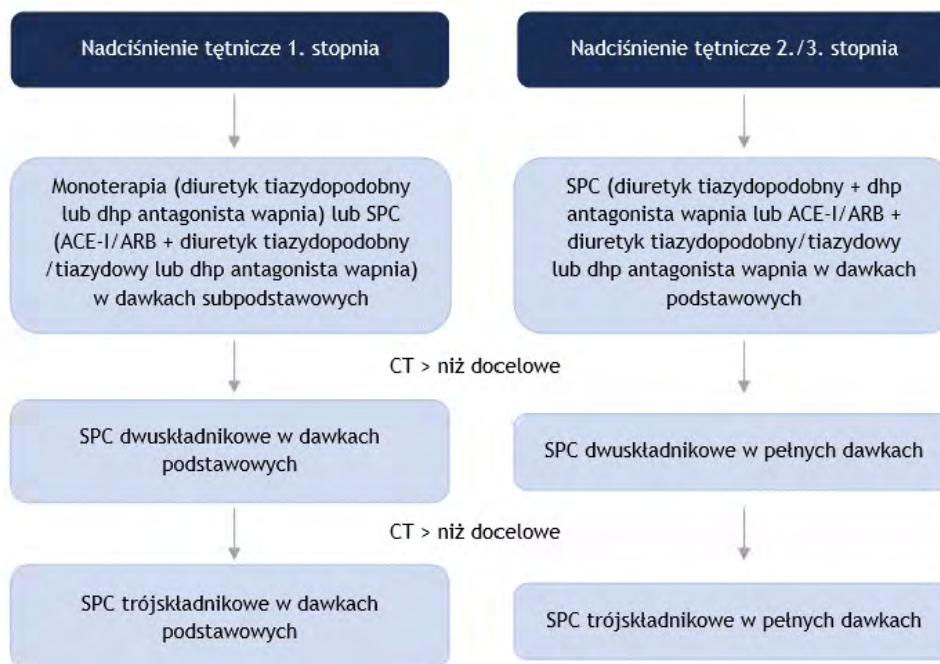
**Rys. 3. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat.**



*Źródło: PTNT 2019*

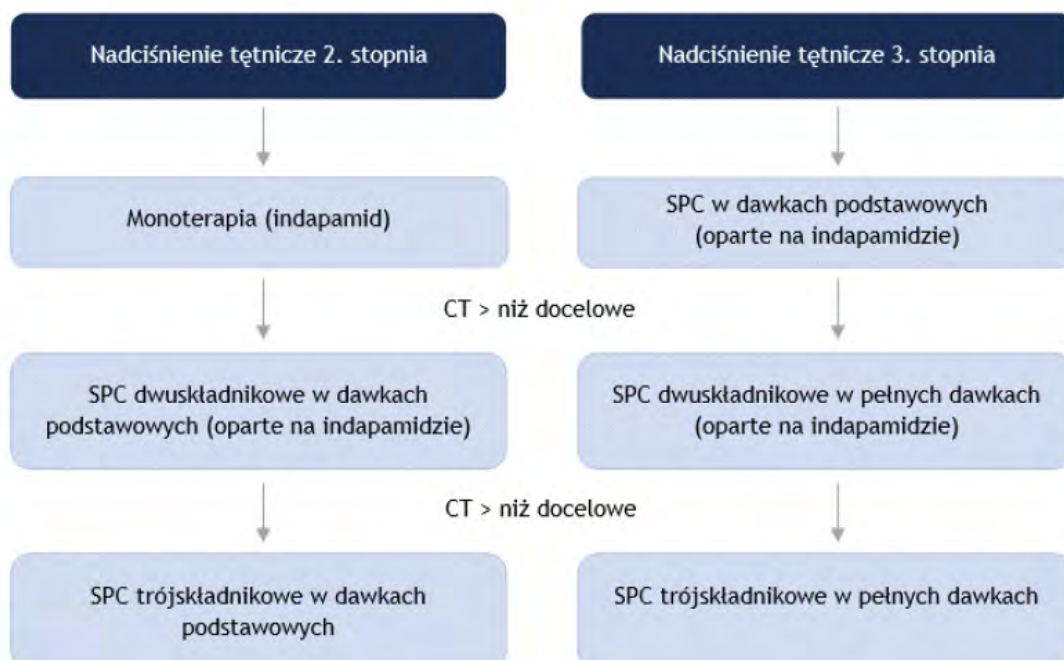
Na Rys. 3 i Rys. 4, przedstawiono odpowiednio algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65-80 lat oraz w wieku 80 lat.

**Rys. 4. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65-80 lat.**



Źródło: PTNT 2019

**Rys. 5. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80 lat.**



Źródło: PTNT 2019



## 2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.04.2024. Poszukiwano wytycznych klinicznych, opisujących postępowanie w pierwotnym (samoistnym) nadciśnieniu tętniczym.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

- polskie wytyczne PTNT (Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego) z 2019 roku [PTNT 2019];
- europejskie wytyczne ESH (*European Society of Hypertension*) i ESC (*European Society of Cardiology*) z 2023 roku dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym [ESH/ESC 2023];
- amerykańskie wytyczne ACC (*American College of Cardiology*) i AHA (*American Heart Association*) z 2017 roku [ACC/AHA 2017];
- brytyjskie wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2019 roku, zaktualizowane w 2023 roku [NICE 2023];
- wytyczne dla farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych (*WHO Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*) z 2021 roku [WHO HT 2021];
- kanadyjskie wytyczne (*2020 Hypertension Canada Guidelines*) z 2020 roku [HCG 2020];
- międzynarodowe wytyczne ISH (*International Society of Hypertension*) [ISH 2020];
- europejskie wytyczne ESC (*European Society of Cardiology*) z 2024 roku dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym [ESC 2024].

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo AOTMiT OT.423.0.8.2024.10.PG przegląd wytycznych uzupełniono o najnowsze wytyczne praktyki klinicznej European Society of Hypertension z 2024 r. (Kreutz, R. et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *European Journal of Internal Medicine*, Vol. 126, 1-15).

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESH 2024	<p>Zalecane główne klasy leków obniżających ciśnienie krwi obejmują inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi), blokery receptorów angiotensyny (ARB), beta-blokery (BB), blokery kanałów wapniowych (CCB) oraz diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne (T/TL-diuretyki). Dodatkowe terapie mogą być rozważane u pacjentów z prawdziwym opornym nadciśnieniem, niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD), jak pokazano. Ponadto, denerwacja nerek może być brana pod uwagę w przypadku prawdziwego opornego nadciśnienia oraz u pacjentów, u których ciśnienie krwi pozostaje niekontrolowane pomimo stosowania kombinacji leków przeciwnadciśnieniowych, lub gdy leczenie farmakologiczne wywołuje poważne skutki uboczne i obniża jakość życia (jeśli eGFR &gt; 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p>Ogólna strategia leczenia farmakologicznego dotyczy dużej grupy pacjentów, w tym osób z cukrzycą, po udarze lub z chorobą tętnic obwodowych. Dodatkowe szczegółowe algorytmy leczenia dotyczą prawdziwego opornego nadciśnienia oraz ważnych chorób współistniejących, takich jak choroba wieńcowa, niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową, migotanie przedsionków i przewlekła choroba nerek. Również oddzielna zalecana strategia dotyczy osób starszych, w zależności od ich zdolności funkcjonalnych/autonomii.</p> <p>Ogólny podstawowy cel leczenia ciśnienia tętniczego w warunkach gabinetowych to SBP&lt;140 mmHg i DBP&lt;80 mmHg. Docelowe wartości dla większości pacjentów &lt;80 r.ż. to SBP&lt;130 mmHg i DBP&lt;80 mmHg. U pacjentów w wieku ≥80 lat oraz u pacjentów z zespołem kruchości, docelowe wartości ciśnienia powinny być ustalane indywidualnie.</p> <p>Ogólna strategia leczenia farmakologicznego zakłada rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej 2 lekami (ACEi lub ARB + CCB lub diuretyk). <b><u>Strategia preferuje dawkowanie 1/dobę w godzinach porannych oraz terapię SPC. Terapia SPC jest preferowane na każdym stopniu leczenia.</u></b></p> <p>W kolejnym kroku zalecana jest terapia 3-lekowa (ACEi lub ARB + CCB + diuretyk). W kolejnym, 3. stopniu leczenia zalecane są dodatkowe leki lub procedury:</p> <p>Dla prawdziwie opornego nadciśnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spironolakton lub inny MRA</li> <li>• Beta bloker lub alfa-1-bloker lub leki działające ośrodkowo</li> <li>• Bezpośrednie leki rozszerzające naczynia</li> <li>• Denerwację nerek</li> </ul> <p>U pacjentów z niewydolnością serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARNI</li> <li>• SGLT2i</li> </ul> <p>U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SGLT2i</li> <li>• NSMRA (fineronon)</li> </ul> <p>Leki z grupy beta-blokerów mogą być stosowane w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym na każdym etapie leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi dla beta-blokerów.</p> <p>Monoterapię NT można rozważyć jedynie u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niskiego ryzyka NT z BP&lt;150/95</li> <li>• Wysokim normalnym BP i bardzo wysokim ryzykiem CVD</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentów z zespołem kruchości lub w zaawansowanym wieku</li> </ul> <p><b>Docelowe ciśnienie tętnicze</b>  Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 140/90 mm Hg w ciągu 3 miesięcy, a następnie, po podjęciu takiej decyzji, szybkie osiągnięcie ostatecznego celu terapeutycznego – wartości poniżej 130/80 mm Hg.</p> <p><b>Wskazania do terapii hipotensyjnej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku NT 1. stopnia należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta;</li> <li>• W przypadku NT 3. stopnia lub 2. stopnia, należy – obok postępowania nefarmakologicznego – niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne, a pełną ocenę profilu ryzyka przeprowadzić w następnej kolejności;</li> <li>• Farmakoterapii hipotensyjnej nie zaleca się u osób z NT białego fartucha w przypadku braku uszkodzeń narządowych i/lub niskiego do umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• U pacjentów z wysokim prawidłowym CT (130-139/85-89 mm Hg) wskazane są jedynie zmiany stylu życia.</li> </ul> <p><b>Leczenie nefarmakologiczne</b>  Polega na wdrożeniu zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b>  Podstawowe grupy leków stosowane w leczeniu hipotensyjnym to: diuretyki tiazydowe, B-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensynowego (ARB).</p> <p>Nowy algorytm leczenia hipotensyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęcie leczenia od monoterapii zarezerwowano dla rzadkich, ściśle zdefiniowanych sytuacji;</li> <li>• U większości pacjentów w wieku poniżej 65. r.ż. leczenie rozpoczyna się (krok pierwszy) od terapii skojarzonej za pomocą jednego z podstawowych SPC – ACE lub sartan w połączeniu z dhp antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydopodobnym /tiazydowym w dawkach podstawowych;</li> <li>• W razie nieosiągnięcia pierwszego celu terapeutycznego można (krok drugi) zwiększyć dawkę składowych wybranego SPC do pełnej lub <b>zastosować SPC trójskładnikowe</b> w dawkach podstawowych;</li> <li>• Dalsza intensyfikacja (krok trzeci) terapii polega na zwiększeniu dawek składowych wybranego <b>SPC trójskładnikowego</b> do pełnych (maksymalnych).</li> </ul> <p>Podstawowymi połączeniami trójlekowymi, wykorzystywanymi w nowym algorytmie terapii hipotensyjnej i jednocześnie dostępnymi w Polsce w postaci <b>trójlekowego SPC</b>, są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACE + diuretyk tiazydopodobny + antagonistą wapnia;</li> <li>• <b>ARB + diuretyk tiazydowy + antagonistą wapnia.</b></li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku tych połączeń, w przeprowadzonych badaniach, wykazano zwiększenie kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. Analizy badań z randomizacją, wskazują także na korzyści w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego pierwszego z wymienionych połączeń.</p> <p>W wytycznych zaznaczono <b>silną pozycję SPC</b> (preferowane jest stosowanie <b>jednej tabletki zawierającej wszystkie substancje</b> względem kilku oddzielnych tabletek). Silna pozycja SPC wnika z licznych korzyści tej formy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Silniejszy efekt hipotensyjny;</li> <li>• Szybsze i częstsze uzyskanie kontroli CT;</li> <li>• Mniejsze dawki poszczególnych leków;</li> <li>• Lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych);</li> <li>• Mniejsza liczba tabletek;</li> <li>• Wygoda terapii;</li> <li>• Niższe koszty;</li> <li>• Poprawa przestrzegania zaleceń przez pacjenta;</li> </ul> <p>Zmniejszenie inercji terapeutycznej.</p>
HCG 2020	<p><b>Docelowe ciśnienie tętnicze</b>  SBP &lt; 140 mm Hg (stopień A)  DBP &lt; 90 mm Hg (stopień A)</p> <p><b>Wskazania do leczenia farmakologicznego</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie przeciwnadciśnieniowe <b>powinno być zalecane</b> w przypadku średniego DBP wynoszącego 100 mm Hg (stopień A; cel ustalonego przy użyciu OBPM) lub średniego SBP wynoszącego 160 mm Hg (stopień A; cel ustalony przy użyciu OBPM) u pacjentów bez makronaczyniowych uszkodzeń narządów docelowych lub innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>2. Leczenie przeciwnadciśnieniowe <b>należy zdecydowanie rozważyć</b> w przypadku średnich odczytów DBP 90 mm Hg (stopień A) lub dla średniego SBP 140 mm Hg (stopień B dla 140-160 mm Hg; stopień A dla &gt; 160 mm Hg; wartości docelowe ustalone przy użyciu OBPM) w obecności makronaczyniowego uszkodzenia narządu docelowego lub innych niezależnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.</li> <li>3. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka, w wieku 50 lat lub starszych z SBP na poziomie 130 mm Hg, należy rozważyć intensywne leczenie w celu osiągnięcia SBP &lt; 120 mm Hg. Intensywne leczenie powinno opierać się na pomiarach AOBP. Zaleca się selekcję pacjentów do intensywnego leczenia i należy zachować ostrożność w niektórych grupach wysokiego ryzyka (stopień B).</li> </ol> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), blokery receptora angiotensyny (ARB), blokery kanału wapniowego (CCB) i dłużej działające diuretyki tiazydopodobne są nadal zalecane jako skuteczne leczenie pierwszego rzutu u wszystkich z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.</li> <li>2. Beta-blokery mogą być bezpiecznie stosowane jako terapia pierwszego rzutu u młodszych pacjentów tylko z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>3. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie kombinacji <b>pojedynczej tabletki (SPC)</b> w celu poprawy skuteczności, wydajności i tolerancji leczenia.</p> <p>4. Monoterapia lub <b>SPC</b>. Zalecane opcje monoterapii obejmują diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (przy czym preferowane są diuretyki o dłuższym czasie działania), beta-blokery, inhibitory ACE, ARB lub długo działające CCB. Zalecane SPC obejmują kombinacje inhibitora ACE z CCB, ARB z CCB lub inhibitor ACE/ARB z lekiem moczopędnym (należy rozważyć statyny u wybranych pacjentów).</p> <p><b>Leczenie nefarmakologiczne</b></p> <p>Zmniejszenie spożycia alkoholu (lub powstrzymanie się od picia) w celu zmniejszenia ciśnienia tętniczego i zapobiegania nadciśnieniu.</p> <p>Aby zapobiec nadciśnieniu, nie ma bezpiecznego limitu spożycia alkoholu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ćwiczenia fizyczne (stopień D)</li> <li>• Redukcja wagi: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wzrost, waga, obwód talii, wskaźnik masy ciała (stopień D);</li> <li>○ zaleca się utrzymanie prawidłowej masy ciała (wskaźnik masy ciała 18,5-24,9 i obwód talii &lt; 102 cm dla mężczyzn i &lt; 88 cm dla kobiet) dla osób bez nadciśnienia tętniczego w celu zapobiegania nadciśnieniu tętniczemu (stopień C) oraz u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu zmniejszenia BP (stopień B);</li> <li>○ strategię odchudzania powinny wykorzystywać multidyscyplinarne podejście, które obejmuje edukację żywieniową, zwiększoną aktywność fizyczną i interwencję behawioralną (stopień B).</li> </ul> </li> <li>• Ograniczenie spożycia alkoholu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U zdrowych osób dorosłych zaleca się abstynencję lub ograniczenie spożycia alkoholu do 2 lub mniej drinków dziennie w celu zapobiegania nadciśnieniu (stopień B).</li> <li>○ U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, którzy piją więcej niż 2 drinki dziennie, ograniczenie spożycia alkoholu wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego i jest zalecane. U osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, które piją 6 lub więcej drinków dziennie lub więcej drinków dziennie, zmniejszenie spożycia alkoholu do 2 lub mniej drinków dziennie wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego i jest zalecane (stopień A).</li> </ul> </li> <li>• Dieta - zaleca się, aby pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i osoby z normotensją o zwiększonym ryzyku rozwoju nadciśnienia tętniczego stosowały dietę, która kładzie nacisk na owoce, warzywa, niskotłuszczowe produkty mleczne, produkty pełnoziarniste bogate w błonnik pokarmowy i białko pochodzenia roślinnego o obniżonej zawartości tłuszczów nasyconych i cholesterolu (stopień B).</li> <li>• Spożycie sodu - aby zapobiec nadciśnieniu i obniżyć ciśnienie tętnicze u osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym, należy rozważyć zmniejszenie spożycia sodu do 2000 mg (5 g soli lub 87 mmol sodu) dziennie (stopień A).</li> <li>• Spożycie wapnia i magnezu - suplementacja wapnia i magnezu nie jest zalecana w celu zapobiegania lub leczenia nadciśnienia tętniczego (stopień B).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spożycie potasu - u pacjentów, u których nie występuje ryzyko hiperkaliemii, sugeruje się zwiększenie spożycia potasu w diecie w celu obniżenia ciśnienia tętniczego (stopień A).</li> <li>• Ograniczanie stresu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których stres może przyczynić się do wysokiego ciśnienia tętniczego, zarządzanie stresem należy rozważyć jako interwencję (stopień D);</li> <li>○ zindywidualizowane interwencje poznawczo-behawioralne są bardziej skuteczne, gdy stosowane są techniki relaksacyjne (stopień B).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Stopnie</i></p> <p><i>A - zalecenia dotyczące interwencji są oparte na randomizowanych badaniach (lub systematycznych przeglądach badań) o wysokim poziomie wiarygodności wewnętrznej i precyzji statystycznej, dla których wyniki badań mogą być bezpośrednio zastosowane do pacjentów ze względu na podobną charakterystykę kliniczną i znaczenie kliniczne wyników badania.</i></p> <p><i>B - zalecenia są oparte na badaniach z randomizacją, przeglądach systematycznych lub analizach podgrup badań z randomizacją, które mają mniejszą precyzję lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań z powodu różnych populacji lub raportowania zwalidowanych pośrednich surogatów, a nie klinicznie ważnych wyników.</i></p> <p><i>C - zalecenia są oparte na badaniach, które mają niższy poziom wewnętrznej ważności i/lub precyzji lub badania, dla których nie zatwierdzono wyników zastępczych lub wyniki nierandomizowanych badań obserwacyjnych.</i></p> <p><i>D - zalecenia opierają się wyłącznie na opinii ekspertów.</i></p>
<p>ESH/ESC 2023 (Europa)</p> <p>Zatwierdzone przez <i>International Society of Hypertension (ISH)</i> i the <i>European Renal Association (ERA)</i></p>	<p><b>Docelowe ciśnienie tętnicze</b></p> <p>U wszystkich pacjentów zaleca się, jako pierwszoplanowy cel terapii, obniżenie wartości CT do &lt;140/90 mm Hg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów.</p> <p><b>Wskazania do terapii hipotensyjnej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozpoczęcie monoterapii należy rozważyć u pacjentów z (klasa I, poziom C): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ NT 1. Stopnia i niskiego ryzyka, jeśli ciśnienie tętnicze jest nieznacznie podwyższone (&lt;150 mmHg SBP i &lt;95 mmHg DBP);</li> <li>○ wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;</li> <li>○ słabością i/lub zaawansowanym wiekiem.</li> </ul> </li> <li>• Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z NT 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka CV, równocześnie z wprowadzaniem zmian stylu życia (klasa I, poziom A).</li> <li>• U pacjentów z NT 1. stopnia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaleca się wprowadzenie zmian stylu życia w celu sprawdzenia, czy wartość CT się unormuje (klasa II, poziom B);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ u pacjentów z niskim do umiarkowanego ryzykiem CV, a także bez cech HMOD, zaleca się rozpoczęcie farmakoterapii, jeżeli po okresie zmian stylu życia CT jest nadal niekontrolowane (klasa I, poziom A);</li> <li>○ u pacjentów z wysokim ryzykiem CV lub cechami HMOD, zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii, równoległe z wprowadzeniem zmian stylu życia (klasa I, poziom A).</li> </ul> <p><b>Leczenie nefarmakologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ograniczenie spożycia alkoholu, odpowiednia dieta, kontrolowanie ciężaru ciała, regularny wysiłek fizyczny (klasa I, poziom A);</li> <li>• U osób dorosłych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym zaleca się ograniczenie soli kuchennej (NaCl) w diecie w celu obniżenia ciśnienia tętniczego (klasa I, poziom B);</li> <li>• Zwiększone spożycie potasu, najlepiej poprzez modyfikację diety, jest zalecane u osób dorosłych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, z wyjątkiem pacjentów z zaawansowaną CKD (klasa I, poziom B);</li> <li>• Unikanie picia dużych ilości alkoholu w krótkim czasie (klasa III, poziom C);</li> <li>• Zaprzestanie palenia tytoniu (klasa I, poziom B);</li> <li>• Dorośli z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem, którzy obecnie spożywają alkohol (<math>\geq 3</math> drinki dziennie) powinni zostać poinformowani, że zmniejszenie spożycia alkoholu bliskie abstynencji obniży ich ciśnienie tętnicze (klasa I, poziom B);</li> <li>• Alkohol nie powinien być zalecany w profilaktyce chorób układu krążenia, ponieważ wcześniejsze badania łączące umiarkowane spożycie z niższym ryzykiem CV są prawdopodobnie ryzyko sercowo-naczyniowe (klasa III, poziom B).</li> <li>• Można rozważyć zmniejszenie stresu poprzez kontrolowane ćwiczenia oddechowe i medytację (klasa II, poziom C).</li> </ul> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obniżenie ciśnienia tętniczego powinno być traktowane priorytetowo w stosunku do wyboru konkretnych klas leków przeciwnadciśnieniowych, ponieważ korzyści z leczenia w dużej mierze wynikają z obniżenia ciśnienia tętniczego (klasa I, poziom A);</li> <li>• Inhibitory ACE, ARB, b-adrenolityki, CCB oraz diuretyki potwierdziły swoją skuteczność w redukcji CT i incydentów CV, dlatego też, wszystkie są zalecane jako podstawa strategii leczenia nadciśnienia tętniczego (klasa I, poziom A);</li> <li>• <b>Terapia skojarzona jest zalecana u większości pacjentów do rozpoczynania leczenia.</b> Zalecane połączenia powinny składać się z inhibitora RAS (inhibitor ACE lub ARB) z CCB lub diuretykiem. Można stosować również inne połączenia leków z pięciu głównych klas (klasa I, poziom A);</li> <li>• Zaleca się łączenie b-adrenolityków z którąkolwiek z pozostałych głównych klas leków, jedynie w sytuacji występowania jednoznacznych wskazań klinicznych, takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał serca, niewydolność serca czy konieczność kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A);</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dwulekowej terapii skojarzonej, najlepiej w postaci SPC. Kombinacja pojedynczych tabletek (SPC) powinna być preferowana na każdym etapie leczenia. Wyjątek stanowią starsze osoby z zespołem kruchości oraz pacjenci z niskim ryzykiem CV z NT 1. stopnia (klasa I, poziom B);</li> <li>• Jeżeli CT nie jest kontrolowane przy terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się intensyfikację leczenia do schematu <b>trójlekowego</b>, z reguły <b>inhibitorem RAS z CCB oraz diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym</b>, najlepiej w postaci SPC (klasa I, poziom A);</li> <li>• Jeżeli CT nie jest kontrolowane przy terapii skojarzonej trzema lekami, zaleca się intensyfikację leczenia poprzez dołączenie spironolaktonu lub, w razie nietolerancji, innych diuretyków, takich jak amiloryd, lub wyższych dawek innych diuretyków, b-adrenolityku lub a-adrenolityku (klasa I, poziom B);</li> <li>• B-adrenolityki powinny być stosowane przy rozpoczynaniu terapii lub na każdym etapie leczenia jako GDMT, na przykład (klasa I, poziom A): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową HFrEF,</li> <li>○ terapia przeciwniedokrwienne w przewlekłych zespołach wieńcowych,</li> <li>○ kontrola częstości akcji serca w migotaniu przedsionków.</li> </ul> </li> <li>• Nie zaleca się łączenia dwóch inhibitorów RAS (klasa III, poziom A).</li> </ul> <p>W wytycznych z 2023 roku wyodrębniono grupę leków, która ma stanowić dodatek do grupy głównej leków na nadciśnienie i może być użyta w szczególnych przypadkach, w których nie można uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą kombinacji leków z grupy głównej. Leki te mogą być użytecznymi dodatkami do głównego arsenału leków przeciwnadciśnieniowych w niektórych szczególnych przypadkach lub gdy nie można kontrolować ciśnienia tętniczego za pomocą różnych kombinacji głównych klas leków.</p> <p>Dodatkowa grupa leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• steroidowe MRA,</li> <li>• diuretyk pętlowy,</li> <li>• alfa 1-bloker,</li> <li>• centralnie działający agent,</li> <li>• środek rozszerzający naczynia krwionośne.</li> </ul> <p>Szczególne choroby współistniejące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ARNi,</li> <li>• SGLT2i,</li> <li>• niesteroidowe MRA.</li> </ul> <p><i>Klasy</i></p> <p><i>Klasa I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne – jest zalecane/jest wskazane; potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko</i></p> <p><i>Klasa II – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; niepewność</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>dotycząca stosunku korzyści do ryzyka</i>  <i>Klasa III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe – nie zaleca się; potencjalne ryzyko przewyższa potencjalne korzyści</i></p> <p><i>Poziomy</i>  <i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i>  <i>Poziom B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i>  <i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i></p>
ACC/AHA 2017	<p><b>Docelowe ciśnienie tętnicze</b>  Ciśnienie <math>\leq 130/80</math> mm Hg.</p> <p><b>Wskazania do terapii hipotensyjnej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentów z NT 1. stopnia, u których 10-letnie ryzyko ASCVD jest <math>&lt;10\%</math>, należy leczyć niefarmakologicznie i powtórzyć ocenę CT w ciągu 3-6 miesięcy (klasa I, poziom B-R);</li> <li>• Pacjentom z NT 1. stopnia, u których 10-letnie ryzyko ASCVD jest <math>\geq 10\%</math>, oraz pacjentom z NT 2. stopnia, należy wprowadzić leczenie hipotensyjne (w przypadku pacjentów z NT 2. stopnia należy zastosować leczenie skojarzone z dwóch środków przeciwnadciśnieniowych różnej klasy), w połączeniu z leczeniem niefarmakologicznym i powtórzyć ocenę CT w ciągu 1 miesiąca (klasa I, poziom B-R);</li> <li>• W przypadku pacjentów z bardzo wysokim CT (<math>\geq 180/110</math> mm Hg), należy niezwłocznie wprowadzić leczenie hipotensyjne (klasa I, poziom B-R).</li> </ul> <p><b>Leczenie niefarmakologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utrata masy ciała, odpowiednia dieta, ograniczenie spożycia soli i alkoholu, suplementacja potasu, zwiększona aktywność fizyczna (klasa I, poziom A).</li> </ul> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do leków 1-go rzutu, stosowanych w leczeniu NT, zalicza się: diuretyki tiazydowe, CCB, inhibitory ACE lub ARB (klasa I, poziom A);</li> <li>• Pacjentom z NT 2. stopnia zalecane jest leczenie skojarzone z dwóch środków przeciwnadciśnieniowych różnej klasy (klasa I, poziom CE-O);</li> <li>• Stosowanie monoterapii uzasadnione jest u osób z NT 1. stopnia i docelowym CT <math>&lt;130/80</math> mm Hg (klasa II A, poziom CE-O);</li> <li>• Dawkowanie leków przeciwnadciśnieniowych raz dziennie, a nie wiele razy dziennie, jest korzystne dla poprawy przestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej (klasa I, poziom B-R);</li> <li>• <b>Stosowanie tabletek złożonych (jedna tabletkę zawierająca kilka substancji), względem stosowania kilku tabletek, jest przydatne w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej (klasa IIa, poziom B-NR).</b></li> </ul> <p><i>Klasy</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Klasa I (silna) – Pozytywna rekomendacja</i>  <i>Klasa IIa (umiarkowana) – Stosowanie danej terapii jest rozsądne</i>  <i>Klasa IIb (słaba) – Można rozważyć zastosowanie danej terapii</i>  <i>Klasa III (brak korzyści) – Nie jest rekomendowana</i>  <i>Klasa III (szkodliwa) – Potencjalnie szkodliwa</i></p> <p><i>Poziomy</i>  <i>Poziom A – Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i>  <i>Poziom B-R – Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości</i>  <i>Poziom B-NR – Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań</i>  <i>Poziom C-LD – Dowody pochodzą z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki</i>  <i>Poziom C-EO – Opinia ekspertów wydana na podstawie doświadczenia klinicznego</i></p>
<p>NICE 2023 (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Docelowe ciśnienie tętnicze</b>  Poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów &lt;80 roku życia oraz 150/90 mm Hg w przypadku pacjentów w wieku ≥80 lat.</p> <p><b>Wskazania do terapii hipotensyjnej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z NT 2. stopnia oraz części pacjentów z NT 1. stopnia.</li> </ul> <p><b>Leczenie nefarmakologiczne</b>  Odpowiednia dieta, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W I linii u osób z cukrzycą typu II (w dowolnym wieku i o dowolnym pochodzeniu) i u osób poniżej 55. roku życia (poza osobami pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB. U osób starszych lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego, należy zastosować lek z grupy CCB lub, jeśli nie jest on tolerowany – diuretyk tiazydowy.</li> <li>• W II linii (w przypadku braku uzyskania kontroli ciśnienia przy zastosowaniu leków z I linii) zaleca się terapię złożoną z dwóch leków, tj. leków należących do grupy ACE lub ARB z lekami z grupy CCB lub diuretykiem tiazydowym.</li> <li>• Jeśli leczenie II linii nie przynosi zadowalających efektów, w III linii zaleca się terapię złożoną z trzech leków, tj. leki należące do grupy ACE lub ARB + leki z grupy CCB + diuretyk tiazydowy.</li> <li>• W przypadku niewystarczającej kontroli NT przy użyciu terapii trójlekowej, NT należy zaklasyfikować jako oporne. Pacjentom z opornym NT należy rozważyć dodanie 4 leku przeciwnadciśnieniowego (spironolakton w niskiej dawce w przypadku pacjentów z poziomem potasu ≤4,5 mmol/l lub alfa-bloker lub beta-bloker w przypadku pacjentów z poziomem potasu &gt;4,5 mmol/l).</li> <li>• W przypadku gdy nadciśnienie pozostaje niekontrolowane pomimo przyjmowania 4 leków, należy zasięgnąć porady specjalisty.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ISH 2020	<p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <p>Należy rozważyć zastosowanie beta-blokerów na każdym etapie leczenia, jeśli istnieją konkretne wskazania do ich stosowania, np. niewydolność serca, dławica piersiowa, stan po zawale serca, migotanie przedsionków lub młodsze kobiety w ciąży lub planujące ciążę.</p> <p><b>Kluczowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy stosować wszystkie dostępne leki o możliwie największej liczbie idealnych cech.</li> <li>• Używaj bezpłatnych kombinacji, jeśli SPC nie są dostępne lub są niedostępne.</li> <li>• Jeśli diuretyki tiazydowe nie są dostępne, należy stosować diuretyki tiazydopodobne.</li> <li>• Stosować leki alternatywne do DHP-CCB, jeśli nie są one dostępne lub nie są tolerowane (tj. leki inne niż DHP-CCB: diltiazem lub werapamil).</li> </ul> <p><b>Optymalne:</b></p> <p>Krok 1: lek dwuskładnikowy w niskiej dawce (A+C <sup>a,b,c</sup>).</p> <p>Krok 2: lek dwuskładnikowy w pełnej dawce (A+C <sup>a,b</sup>).</p> <p><b>Krok 3: lek trójskładnikowy (A+C+D).</b></p> <p>Krok 4 (oporne nadciśnienie): lek trójskładnikowy + spironolakton lub inny lek (A+C+D+spironolakton (12,5-50 mg)<sup>d</sup></p> <p><sup>a</sup> należy rozważyć monoterapię u osób w przypadku niskiego ryzyka nadciśnienia 1. stopnia lub u pacjentów w podeszłym wieku (<math>\geq 80</math> lat) lub z niewydolnością serca.</p> <p><sup>b</sup> należy rozważyć A+D u pacjentów po udarze, w podeszłym wieku, z rozpoczynającą się niewydolnością serca lub nietolerancją CCB.</p> <p><sup>c</sup> należy rozważyć A+C lub C+D u pacjentów czarnoskórych.</p> <p><sup>d</sup> należy być ostrożnym ze spironolaktonem lub innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, gdy szacowany GFR &lt; 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub K<sup>+</sup> &gt; 4,5 mmol/l.</p> <p>A - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE inhibitor) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB).</p> <p>C - pochodne dihydropirydyny - blokery kanałów wapniowych (DHP-CCB).</p> <p>D - diuretyk tiazydowy.</p> <p>Kluczowe (<i>ang. essential</i>) - minimalne standardy opieki.</p> <p>Optymalne (<i>ang. optimal</i>) - opieka oparta na dowodach.</p>
WHO HT 2021	<p><b>Docelowe ciśnienie tętnicze</b></p> <p>Poniżej 140/90 mm Hg. (Silne zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości).</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <p>W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego WHO zaleca stosowanie leków należących do jednej z następujących trzech klas farmakologicznych leków przeciwnadciśnieniowych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. leki tiazydowe i tiazydopodobne,</li> <li>2. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)/blokery receptora angiotensyny (ARB),</li> <li>3. długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB).</li> </ol> <p>(Silne zalecenie; dowody o wysokiej jakości).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego <b>WHO sugeruje terapię skojarzoną, najlepiej kombinacją jednej tabletki</b> (w celu poprawy przestrzegania zaleceń i trwałości leczenia) jako leczenie początkowe. (Zalecenie warunkowe; dowody umiarkowanej jakości).</p> <p><i>Poziom dowodów</i></p> <p><i>Wysoki – Jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.</i></p> <p><i>Umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znaczny różny).</i></p> <p><i>Niski – Nasza pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona (Prawdziwy efekt może zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).</i></p> <p><i>Bardzo niski – Mamy bardzo małą pewność co do oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).</i></p> <p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p><i>Silna rekomendacja to taka, co do której członkowie opracowujący wytyczne mają pewność, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń przeważają nad skutkami niepożądanymi.</i></p> <p><i>Słaba lub warunkowa rekomendacja to taka, w przypadku której członkowie opracowujący wytyczne stwierdzili, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane, ale nie byli do końca pewni tych kompromisów.</i></p>
ESC 2024	<p>Spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi (BP), inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB oraz diuretyki (tiazidy i leki podobne do tiazydów, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejsze obniżenie BP i ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVD), dlatego są zalecane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu nadciśnienia.[IA]</p> <p>Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających BP, gdy istnieją istotne wskazania do ich stosowania, np. w przypadku dławicy, po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli tętna.[IA]</p> <p>Zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej porze dnia dla pacjenta, aby ustalić nawykowy schemat przyjmowania leków, co poprawi przestrzeganie zaleceń.[IB]</p> <p>Ze względu na dowody z badań na bardziej skuteczną kontrolę BP w porównaniu z monoterapią, zaleca się leczenie kombinowane obniżające BP dla większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem (BP <math>\geq</math>140/90 mmHg) jako terapię początkową. Preferowane kombinacje to bloker RAS (inhibitor ACE lub ARB) z dihydropirydynowym CCB lub diuretykiem.</p> <p>Wyjątki, które warto rozważyć, obejmują pacjentów w wieku <math>\geq</math>85 lat, osoby z objawową hipotonią ortostatyczną, umiarkowaną do ciężkiej kruchością lub podwyższonym BP (skurczowe BP 120-139 mmHg lub rozkurczowe BP 70-89 mmHg) z równoczesnym wskazaniem do leczenia.[IB]</p> <p><b>U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone obniżające ciśnienie krwi (BP) zaleca się stosowanie leczenia w postaci pojedynczej tabletki o ustalonej dawce.[IB]</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli BP nie jest kontrolowane za pomocą kombinacji dwóch leków, zaleca się zwiększenie do kombinacji trzech leków, zazwyczaj bloker RAS z dihydropirydynowym CCB i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w formie pojedynczej tabletki.[IB]</p> <p>Jeśli BP nie jest kontrolowane przy użyciu kombinacji trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu.[IIaB]</p> <p>Jeśli BP nie jest kontrolowane przy użyciu kombinacji trzech leków, a spironolakton jest nieskuteczny lub nietolerowany, należy rozważyć zastosowanie eplerenonu zamiast spironolaktonu lub dodanie beta-bloker, jeśli wcześniej nie był stosowany, a następnie leki o centralnym działaniu obniżającym BP, alfa-bloker, hydrałazynę lub diuretyk oszczędzający potas.[IIaB]</p> <p>Nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (inhibitora ACE i ARB).[IIIA]</p>

ACC – American College of Cardiology; ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); AHA – American Heart Association; ARB – antagoniści receptora angiotensynowego (ang. *angiotensin receptor blockers*); ASCVD – miażdżycy układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CCB – antagoniści kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*) CT – ciśnienie tętnicze; CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); dhp – dihydropirydynowy; ESC – European Society of Cardiology; ESH – European Society of Hypertension; GDMT - Terapia medyczna zgodna z wytycznymi (ang. *Guideline-directed medical therapy*); HMOD – powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*); NICE – National Institute for Health and Care Excellence; NT – nadciśnienie tętnicze; PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; RAS – układ renina-angiotensyna; SPC – lek złożony (ang. *single pill combination*).

Zgodnie z algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia od monoterapii). Terapia trójlekowa zalecana jest po niepowodzeniu terapii dwulekowej. Jak podkreślono w wytycznych PTNT 2019, w badaniach RCT wykazano, że terapia trójlekowa przyczynia się do zwiększenia kontroli CT w stosunku do połączeń dwulekowych. Wśród preferowanych połączeń trójlekowych w zidentyfikowanych wytycznych wymieniono połączenie: ARB + diuretyk tiazydowy + antagonisty wapnia – substancje wchodzące w skład preparatu będącego przedmiotem niniejszego wniosku. **W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych), SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.**

## 2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych

zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

## 3 Interwencja

Preparat Tolutris<sup>®</sup> został zarejestrowany na drodze Procedury Zdecentralizowanej (DCP, rejestracja równoległe w kilku krajach Unii Europejskiej). Preparat Tolutris<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 11.03.2024.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Tolutris<sup>®</sup>. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Tolutris<sup>®</sup>].

**Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Tolutris <sup>®</sup> , 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabletek, EAN: 3838989764234 Tolutris <sup>®</sup> , 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, 28 tabletek, EAN: 3838989764319 Tolutris <sup>®</sup> , 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, 28 tabletek, EAN: 3838989764241 Tolutris <sup>®</sup> , 80 mg + 10 mg + 25 mg, 28 tabletek, EAN: 3838989764289
<b>Kod ATC</b>	C09DX08
<b>Substancja czynna</b>	Telmisartan/amlodypina (w postaci amlodypiny bezyłanu)/hydrochlorotiazyd
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.
<b>Dawkowanie</b>	1 tabletką na dobę (szczegółowe założenia opisano w kolejnych podrozdziałach)
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Tolutris <sup>®</sup> zawiera trzy składniki przeciwnadciśnieniowe, o uzupełniających się mechanizmach kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, telmisartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II, a hydrochlorotiazyd należy do grupy tiazydowych leków moczopędnych. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

*Źródło: ChPL Tolutris<sup>®</sup>*

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	11.03.2024, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Tolutris® jest wskazany w terapii zastępczej w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.
<b>Status leku sierociego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Standardowe

### **3.1.2 Zarejestrowane wskazania**

Produkt leczniczy Tolutris® jest wskazany w terapii zastępczej w leczeniu samoistnego ciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

### **3.1.3 Dawkowanie i sposób podania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletko o podanej mocy na dobę.

Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tolutris®, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek wszystkich trzech substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Tolutris® należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

W razie konieczności modyfikacji dawki należy indywidualnie dostosować dawkę poszczególnych składników.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Produkt leczniczy Tolutris® jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek. Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.



### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt leczniczy Tolutris® jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy stosować dawki większej niż 40 mg+5 mg+12,5 mg raz na dobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki amlodypiny. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tolutris® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### *Sposób podawania*

Tabletki produktu leczniczego Tolutris® należy przyjmować doustnie, popijając płynem, niezależnie od posiłków.

## **3.1.4 Mechanizm działania**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone.

Kod ATC: C09DX08

Tolutris® jest złożonym produktem leczniczym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan, inhibitor napływu jonów wapnia, amlodypinę i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd.

### Mechanizm działania

Telmisartan jest działającym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT1, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznanym jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku mniej więcej w podobnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związanej z działaniem środków moczopędnych.

### 3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Hemodynamicznie niestabilną niewydolność serca po przebyłym ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tolutris® z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 3.1.6 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

#### Objawy

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) nasilić arytmie związaną z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwarytmicznych. Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz odruchowy częstoskurcz. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia, włączając wstrząs ze skutkiem śmiertelnym.

Rzadko zgłaszano występowanie niekardiogenego obrzęku płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, który może wystąpić z opóźnionym początkiem (w ciągu 24-48 godzin po przyjęciu) i wymaga wspomagania wentylacji. Czynniki predysponującymi do wystąpienia niekardiogenego obrzęku płuc mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

#### Leczenie

Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany z organizmu przez hemodializę.

Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od przyjęcia leku oraz nasilenia objawów. Należy ściśle monitorować czynność serca i układu oddechowego pacjenta, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy oraz objętość płynów krążących i ilości wydalanego moczu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową. Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych

### **3.1.7 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie. Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt

często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

**Tab. 10. Tabela zestawienie działań niepożądanych – ChPL Tolutris®.**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Telmisartan	Amlodypina	HCTZ	Telmisartan/HCTZ
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza			
	Rzadko	Posocznica, w tym zakończona zgonem			Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok
	Nieznana			Zapalenie ślinianki	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana			Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość			
	Rzadko	Eozynofilia, małopłytkowość		Małopłytkowość (niekiedy ze skazą krwotoczną)	
	Bardzo rzadko		Leukocytopenia, trombocytopenia		
	Nieznana			Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne			Zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego <sup>1</sup>
	Bardzo rzadko		Reakcje alergiczne		
	Nieznana			Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana			Niewłaściwa kontrola cukrzycy	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Telmisartan	Amlodypina	HCTZ	Telmisartan/HCTZ
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często			Hipomagnezemia	
	Niezbyt często	Hiperkaliemia			
	Rzadko	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)		Hiperkalcemia	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia	Alkalozia hipochloremiczna	
	Nieznana			Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często		Bezsennaść, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja		Niepokój
	Rzadko		Splątanie		Depresja
	Nieznana			Zaburzenia snu	
Zaburzenia układu nerwowego	Często		Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)		Zawroty głowy
	Niezbyt często		Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja		Omdlenia, parestezja
	Rzadko	Senność		Ból głowy	Bezsennaść, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko		Hipertonía, neuropatia obwodowa		
	Nieznana		Zaburzenia pozapiramidowe	Zawroty głowy	
Zaburzenia oka	Często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)		
	Rzadko				
	Nieznana			Widzenie na żółto, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często		Szumy uszne		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Telmisartan	Amlodypina	HCTZ	Telmisartan/HCTZ
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca		
	Niezbyt często	Bradykardia	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)		Tachykardia, zaburzenia rytmu serca
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego		
Zaburzenia naczyniowe	Często		Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy		
	Niezbyt często		Niedociśnienie		Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń krwionośnych		
	Nieznana			Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często		Duszność		
	Niezbyt często	Kaszel	Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa		Duszność
	Rzadko				Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
	Bardzo rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc		Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często		Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)	Nudności	
	Niezbyt często		Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej		Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia
	Rzadko	Dolegliwości żołądkowe			Ból brzucha, zaparcia, niestrawność, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Telmisartan	Amlodypina	HCTZ	Telmisartan/HCTZ
	Nieznana			Zapalenie trzustki, dolegliwości żółtkowe	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko				Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby
	Bardzo rzadko		Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>2</sup>		
	Nieznana			Żółtaczką cholestatyczną, żółtaczką	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często		Lysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka		
	Rzadko	Wyprysk, wykwity skórne, toksyczne wykwity skórne			Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka
	Bardzo rzadko		Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło		
	Nieznana		Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka	Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy	
	Często		Obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Telmisartan	Amlodypina	HCTZ	Telmisartan/HCTZ
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często		Ból stawów, ból mięśni, ból pleców		Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
	Rzadko	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna			Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn
	Nieznana			Oslabienie	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek)	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu		
	Nieznana			Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, cukromocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często		Impotencja, ginekomastia		Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Obrzęk		
	Często		Zmęczenie, osłabienie		
	Niezbyt często	Oslabienie	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie		Ból w klatce piersiowej
	Rzadko				Objawy grypopodobne, ból
	Nieznana			Gorączka	
Badania diagnostyczne	Niezbyt często		Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała		Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny			Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Nieznana			Zwiększenie stężenia triglicerydów	

HCTZ – hydrochlorotiazyd; <sup>1</sup> na podstawie informacji po wprowadzeniu do obrotu; <sup>2</sup> w większości przypadków z cholestatą.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby*



Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

#### *Posocznica*

W badaniu PROfESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

#### *Śródmiąższowa choroba płuc*

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC.

### **3.1.8 Kompetencje personelu**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **3.2 Status refundacyjny w Polsce**

Preparat Tolutris® (telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce.

### **3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Tolutris®**

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Tolutris® ze środków publicznych, w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

Wnioskowane jest objęcie refundacją 4 prezentacji leku Tolutris®:

- Tolutris®: 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tabletek;

- Tolutris®: 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tabletek;
- Tolutris®: 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tabletek;
- Tolutris®: 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tabletek.

Jak uzasadniono w rozdziale 3.4, w analizie uwzględniono refundację wnioskowanych preparatów Tolutris® w ramach nowej grupy limitowej. W ramach analizy założono, że w przypadku utworzenia nowej grupy limitowej dla wnioskowanych prezentacji leku Tolutris®, w tej grupie limitowej znajdują się również inne, aktualnie refundowane preparaty trójskładnikowe. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 18.03.2024), w Polsce refundowane są następujące preparaty trójskładnikowe: preparaty Dipperam HCT® i Valtricom® (preparaty trójskładnikowe zawierające walsartan/amlodypinę/hydrochlorotiazyd). Przyjęto, że podstawą limitu w nowo utworzonej grupie limitowej będzie preparat Dipperam HCT® (numer GTIN: 07613421033330), preparat który zgodnie z danymi sprzedażowymi NFZ za styczeń 2024 roku dopełnia 25% obrotu ilościowego liczonego według DDD. Ceny wnioskowanych prezentacji leku Tolutris® oszacowano z uwzględnieniem zasad naliczania marży detalicznej, które zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej z dnia 17 sierpnia 2023 r. będą obowiązywać od dnia 01.01.2025 (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowane prezentacje preparatu Tolutris® pojawią się na obwieszczeniu w 2025 roku).

Koszt miesięcznej terapii preparatem Tolutris®, nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 15 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2024 roku ustalono na 4 242 PLN. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Tolutris®, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 212,10 PLN i wynosi ██████ w przypadku preparatu 40 mg/5 mg/12,5 mg oraz ██████ w przypadku pozostałych wnioskowanych prezentacji leku Tolutris®. W związku z powyższym, preparat Tolutris® kwalifikuje się do odpłatności 30%.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Tolutris, Ustawa refundacyjna 2011].

Zestawienie cen leku Tolutris® przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Ceny preparatu Tolutris® – refundacja w ramach nowej grupy limitowej.**

Kategoria	Tolutris®, 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab.	Tolutris®, 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tab.	Tolutris®, 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tab.	Tolutris®, 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tab.
Cena zbytu netto [PLN]	■	■	■	■
Urzędowa cena zbytu [PLN]	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto [PLN]	■	■	■	■
Cena detaliczna [PLN]	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania [PLN]	■	■	■	■
Odpłatność (%)	■	■	■	■
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	■	■	■	■
Koszt NFZ [PLN]	■	■	■	■

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; tab. – tabletki.

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.**

Proponowana cena zbytu netto	■ 40 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tabletek: ■ ■ 80 mg/5 mg/12,5 mg x 28 tabletek: ■ ■ 80 mg/10 mg/12,5 mg x 28 tabletek: ■ • 80 mg/10 mg/25 mg x 28 tabletek: ■
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Refundacja w ramach nowej grupy limitowej
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie

### 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Tolutris®

W analizie uwzględniono refundację wnioskowanych prezentacji preparatu Tolutris® w ramach nowej grupy limitowej.

Aktualnie refundowane preparaty trójskładnikowe (preparaty Valtricom® i Dipperam HCT®) zostały nie w pełni zgodnie z zapisami ustawy o refundacji przypisane do istniejącej grupy limitowej: 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone. W ramach powyżej wymienionej grupy limitowej są refundowane głównie preparaty jednoskładnikowe i dwuskładnikowe oraz jak wspomniano wcześniej preparaty trójskładnikowe (tj. 3 prezentacje preparatu Valtricom® i 3 prezentacje preparatu Dipperam

HCT®). Istnieje potrzeba utworzenia odrębnej grupy limitowej, w której znalazłyby się jedynie preparaty trójskładnikowe.

Zwracamy uwagę, że nie ma ustawowych podstaw do refundacji wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej 45.0. Zgodnie z art. 15 ust. 2, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności.

Wnioskowana technologia stanowi połączenie 3 substancji czynnych należących do grupy: antagonisty wapnia: CCB (amlodypina), antagonisty receptora angiotensyny: ARB (telmisartan) oraz diuretyku tiazydowego (hydrochlorotiazyd). Wszystkie powyżej wymienione substancje są aktualnie refundowane, w ramach następujących grup limitowych:

- amlodypina: grupa 41.0 – antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny;
- telmisartan + hydrochlorotiazyd: grupa 45.0 – antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

**Istnieją następujące przesłanki ustawowe, które wskazują na konieczność utworzenia odrębnej grupy limitowej dla analizowanego leku, jak również uwzględnienia w ramach tej nowej grupy limitowej, już aktualnie refundowanych preparatów trójskładnikowych, które zostały błędnie zakwalifikowane do grupy limitowej 45.0:**

- wnioskowana technologia ma inną nazwę międzynarodową niż inne leki, obecnie refundowane w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;
- **ze względu na połączenie trzech różnych substancji, mechanizm działania wnioskowanej technologii nie jest zbliżony do innych leków, obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu;**
- terapia za pomocą trzech substancji ma udowodnioną wyższą skuteczność, w porównaniu do terapii dwoma substancjami, stosowanymi w leczeniu pacjentów we wnioskowanym wskazaniu [Salam 2019].

Powyższe argumenty, powodują, że zgodnie z zapisem art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej, wymagane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej.

Art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji przedstawia warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej w warunkach, w których w myśl art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, zachodzą warunki utworzenia wspólnej grupy limitowej. Ponieważ warunki, zawarte w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, nie zachodzą we wnioskowanym wskazaniu (nie ma przesłanek do utworzenia wspólnej grupy limitowej), zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji nie stosują się do niniejszego wniosku.

Jednocześnie zwracamy uwagę, że w przypadku 3-składnikowych złożonych leków pulmonologicznych (LABA+LAMA+wGKS), MZ utworzyło odrębną grupę limitową 199.4. W przypadku wnioskowanego połączenia istnieją tożsame przesłanki to stworzenia oddzielnej grupy limitowej.

## 3.5 Rekomendacje refundacyjne

### 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Tolutris<sup>®</sup> lub innego preparatu złożonego, zawierającego telmisartan/amlodypinę/hydrochlorotiazyd, stosowanego w leczeniu pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego. Na stronie AOTMiT odnaleziono natomiast jedną pozytywną rekomendację, która dotyczyła zastosowania innego złożonego preparatu, który podobnie jak wnioskowany lek składa się z połączenia antagonisty wapnia, antagonisty receptora angiotensynowego oraz diuretyka tiazydowego, tj. preparatu Valtricom<sup>®</sup> zawierającego amlodypinę, walsartan i hydrochlorotiazyd. Wniosek dotyczący preparatu Valtricom<sup>®</sup> również dotyczył leczenia pierwotnego (samoistnego) nadciśnienia tętniczego. W Tab. 13 podsumowano dane dotyczące wniosku założonego dla leku Valtricom<sup>®</sup>.

**Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące trójskładnikowego leku stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.**

Lek i wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>Nazwa preparatu:</b> Valtricom (Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) <b>Wskazanie:</b> Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną.	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2020 z dnia 9 marca 2020 roku.	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 21/2020 z dnia 11 lutego 2020 r. <b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Valtricom (Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd). <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Wyniki badań skuteczności praktycznej (EXCITE, SIMPLIFY, El-Etriby 2020) wykazały, że stosowanie skojarzenia AML/VAL/HCTZ w postaci jednej tabletki u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, średniego ciśnienia tętniczego, w porównaniu do początku leczenia.

Lek i wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Valtricom (Amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji tj. leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego podczas leczenia skojarzonego amlodypiną, walsartanem i hydrochlorotiazylem (HCTZ), jako leczenie zastępujące przyjmowanie tych substancji czynnych w trzech oddzielnych preparatach lub w dwóch preparatach, z których jeden zawiera dwie substancje czynne, a drugi pozostałą substancję czynną, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanych za odpłatnością ryczałtową, pod warunkiem ustalenia takiej ceny zbytu leku, aby nie był on droższy dla pacjentów, w porównaniu ze stosowaniem w leczeniu pojedynczych jego składników.</p>	<p>Wnioskodawca przedstawił dwa warianty podstawowe analizy wpływu na budżet. W obu założył brak bezpłatnego dostępu do leku Valtricom populacji &gt; 75 r.ż. przy jednoczesnej refundacji technologii opcjonalnych w ramach listy 75+.</p> <p>Mając na względzie powyższe oraz stanowisko Rady Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt jego stosowania nie był wyższy dla pacjentów, w porównaniu z obecnie refundowanym leczeniem, przy jednoczesnym zachowaniu zmniejszenia wydatków ze strony płatnika publicznego.</p>

AML – amlodypiny; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; HCTZ – hydrochlorotiazyd; VAL – walsartan; RP – Rada Przejrzystości; AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

### 3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatów złożonych zawierających trzy substancje czynne: telmisartanu, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 03.04.2024):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>

- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, nie odnaleziono rekomendacji, które dotyczyły preparatu złożonego z telmisartanu, amlodypiny oraz hydrochlorotiazydu.

## 4 Technologie opcjonalne

### 4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].*

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *„Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016]*

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Tolutris® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Tolutris® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazidu w dwóch oddzielnych tabletkach [z których jedna zawiera dwie substancje czynne (telmisartan i hydrochlorotiazyd), a druga pozostałą substancję czynną (amlodypinę)]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 18.03.2024) w Polsce refundowane są preparaty zawierające telmisartan w połączeniu z hydrochlorotiazydem oraz samą amlodypinę.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 14.



**Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Uzasadnienie
<p>Telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina podawane w dwóch osobnych preparatach (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach identycznych jak w produkcie Tolutris<sup>®</sup>, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;</li> <li>• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;</li> <li>• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 10 mg;</li> <li>• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg + amlodypina 10 mg.</li> </ul>	<p>Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazylu w dwóch oddzielnych tabletkach. W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Tolutris<sup>®</sup>.</p>

## 4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W chwili obecnej liczba technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest długa, tj. leki stosowane w NT refundowane są w ramach następujących grup:

- grupa 36.0 – leki moczopędne – tiazydowe i sulfonamidowe;
- grupa 37.0 – leki moczopędne – pętlowe;
- grupa 38.0 – antagoniści aldosteronu – spironolakton;
- grupa 39.0 – leki beta-adrenolityczne – nieselektywne – do stosowania doustnego;
- grupa 40.0 – leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego;
- grupa 41.0 – antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny;
- grupa 42.0 – antagoniści wapnia – pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil;
- grupa 43.0 – antagoniści wapnia – pochodne benzotiazepiny – diltiazem;
- grupa 44.0 – inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone;
- grupa 45.0 – antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone.

Biorąc pod uwagę wybór technologii opcjonalnej dla produktu leczniczego Tolutris<sup>®</sup> (patrz rozdział 4.1), w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania wszystkich leków refundowanych aktualnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a przedstawiono poziom refundacji tylko tych leków, które zostały wybrane jako komparator dla wnioskowanej interwencji, tj. preparaty amlodypiny 5 mg i 10 mg oraz telmisartanu/hydrochlorotiazylu 40 mg/12,5 mg, 80 mg/12,5 mg i 80 mg/25 mg.

Wykaz technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w aneksie 1.

## 4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

### 4.3.1 Amlodypina

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla amlodypiny, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Apo-Amlo® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę amlodypiny [ChPL Apo-Amlo].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – amlodypina.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>	Apo-Amlo®, tabletki 5 mg i 10 mg
<b>Kod ATC</b>	C08CA01
<b>Substancja czynna</b>	Amlodypina
<b>Wskazanie</b>	Nadciśnienie tętnicze Przewlekła, stabilna dławica piersiowa Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetalą)
<b>Dawkowanie</b>	Dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Amlodypina jest antagonistą napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitor kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego rozkurczania mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

*Źródło: ChPL Apo-Amlo*

#### Zarejestrowane wskazania

- Nadciśnienie tętnicze.
- Przewlekła, stabilna dławica piersiowa.
- Naczynioskurczowa dławica piersiowa (typu Prinzmetalą).

#### Dawkowanie i sposób podania

W nadciśnieniu tętniczym i chorobie niedokrwiennej serca, dawka początkowa wynosi zwykle 5 mg amlodypiny raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do dawki maksymalnej 10 mg na dobę, w zależności od reakcji na leczenie.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, Apo-Amlo stosowano jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami alfa-adrenolitycznymi, lekami beta-adrenolitycznymi oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych, leków blokujących receptory betaadrenergiczne oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny nie wymaga modyfikowania dawki amlodypiny.

**Sposób podania:** tabletki do podawania doustnego

## Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym.

Kod ATC: C08CA01

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 krwionośnych.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia objawów dławicy piersiowej w czasie stosowania amlodypiny nie jest w pełni wyjaśniony, jednak amlodypina zmniejsza niedotlenienie mięśnia serca poprzez dwa następujące rodzaje działań:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki przedwłosowate i w ten sposób zmniejsza opór obwodowy (obciążenia następcze). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
2. Mechanizm działania amlodypiny obejmuje także prawdopodobnie rozszerzenie dużych tętnic i tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Zwiększa to zaopatrzenie w tlen u chorych ze skurczem naczyń wieńcowych (angina Prinzmetala).

U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie produktu leczniczego raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową podanie amlodypiny w pojedynczej dawce dobowej wydłuża czas możliwego do wykonania wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też zarówno częstość występowania napadów dławicowych, jak i liczbę stosowanych tabletek glicerolu triazotanu.

Nie stwierdzono, żeby amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne działania metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

## Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na pochodne dihydropirydyny, amlodypinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. znaczne zwężenie zastawki aorty);
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

## Przedawkowanie

U ludzi doświadczenie z zamierzonym przedawkowaniem jest ograniczone.

### Objawy

Dostępne dane sugerują, że znaczące przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych z odruchową tachykardią. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, w tym wstrząs zakończonym zgonem. Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

### Leczenie

Klinicznie istotne niedociśnienie po przedawkowaniu amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu krążenia, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości krwi krążącej i ilości wydalanego moczu. Lek zwężający naczynia krwionośne może przywrócić napięcie ścian naczyń i ciśnienie tętnicze, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu przeciwdziałania blokadzie kanałów wapniowych. W niektórych przypadkach może być korzystne płukanie żołądka. U zdrowych ochotników wykazano, że podanie węgla aktywnego do 2 godzin po zażyciu 10 mg amlodypiny zmniejsza wchłanianie leku. Ponieważ amlodypina w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, dializa będzie najprawdopodobniej mało skuteczna.

### Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

### Kompetencje personelu

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania amlodypiny.

## 4.3.2 Telmisartan/hydrochlorotiazyd

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla telmisartanu/hydrochlorotiazydu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Tolucombi® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 15 podsumowano charakterystykę telmisartanu/ hydrochlorotiazydu [ChPL Tolucombi].

Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – telmisartan + hydrochlorotiazyd.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Tolucombi®, tabletki 40 + 12,5 mg; 80 + 12,5 mg
Kod ATC	C09DA07
Substancja czynna	Telmisartan + hydrochlorotiazyd

<b>Wskazanie</b>	Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego. Złożony produkt leczniczy Tolucombi (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg oraz telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu samego telmisartanu.
<b>Dawkowanie</b>	Tolucombi 40 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 40 mg. Tolucombi 80 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 80 mg.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Telmisartan jest aktywnym po podaniu doustnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych.

*Źródło: ChPL Tolucombi*

### Zarejestrowane wskazania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Telmisartan + hydrochlorotiazyd o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem lub hydrochlorotiazydem.

### Dawkowanie i sposób podania

Tolucombi powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Tolucombi 40 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 40 mg.
- Tolucombi 80 mg/12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 80 mg.

**Sposób podawania:** Produkt leczniczy Tolucombi należy przyjmować doustnie raz na dobę, pijąc płynem. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

## Mechanizm działania

### Telmisartan

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT1, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznanym jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godz. i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

### Hydrochlorotiazyd

Tiazydowe leki moczopędne działają głównie w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Wykazano, że w korze nerki znajduje się receptor o dużym powinowactwie, stanowiący główne miejsce wiązania dla tiazydowych leków moczopędnych oraz hamowania transportu NaCl w dystalnych nerkowych kanalikach krętych. Sposób działania tiazydowych leków moczopędnych polega na hamowaniu transportu błonowego  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , prawdopodobnie przez mechanizm konkurencji o miejsca  $\text{Cl}^-$ , co wpływa na proces wchłaniania zwrotnego elektrolitów. Działanie bezpośrednie polega na zwiększeniu wydalania sodu i chlorków w przybliżeniu w równych ilościach, zaś działanie pośrednie jest działaniem moczopędnym i zmniejszającym objętość osocza. W wyniku tego dochodzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza, zwiększenia wydzielania aldosteronu i zwiększenia wydalania potasu w moczu i zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Mediatorem układu renina-aldosteron jest angiotensyna II, a więc, podczas jednoczesnego podawania telmisartanu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy jest mniej wyraźne niż obserwowane podczas monoterapii hydrochlorotiazydem.

### Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $<30$  ml/min).

- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek.

### **Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie ustalono stopnia, w jakim można usunąć hydrochlorotiazyd za pomocą hemodializy.

### **Objawy**

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazylu może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) z przyspieszeniem akcji serca związaną z jednoczesnym podawaniem glikozydów naporstnicy lub pewnych leków przeciwartmicycznych.

### **Leczenie**

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjent powinien być ściśle obserwowany, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko podać sole i płyny.

### **Działania niepożądane**

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazyd, a 636 sam telmisartan, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego Tolucombi była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów. Podczas stosowania produktu leczniczego Tolucombi mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

### **Telmisartan**

Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%).

## Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić zmniejszenie objętości krwi krążącej, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby*

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

#### *Posocznica*

W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany.

#### *Śródmiąższowa choroba płuc*

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

#### *Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry*

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC.

### **Kompetencje personelu**

Brak szczególnych kompetencji wymaganych do zastosowania telmisartanu + hydrochlorotiazylu.



## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych, uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej, kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Punkty oceniające śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również częstość występowania incydentów zawału, udaru, należą do najistotniejszych punktów końcowych, które powinny być brane pod uwagę w przypadku oceny terapii nadciśnienia tętniczego. Jednak, ze względu na krótki horyzont czasowy badań (od 3 do 5 lat) oraz fakt, że nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, najczęściej nie są uwzględniane w badaniach prowadzonych w grupie pacjentów z NT [Hansson 1997]. Jak podkreślono w publikacji Hansson 1997, ze względu na brak możliwości oceny twardych punktów końcowych, w badaniach dotyczących NT bardzo często uwzględniane są surogatowe punkty końcowe, do których należy między innymi pomiar ciśnienia krwi – najczęściej stosowany surogatowy punkt końcowy, łatwy do zmierzenia i oceny w rutynowej praktyce klinicznej oraz stanowiący silny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego.

Również w wytycznych EMA, dotyczących projektowania badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, podkreślono, że redukcja nadciśnienia tętniczego jest ważnym surogatowym punktem końcowym umożliwiającym ocenę, czy główny cel (tj. zapobieganie śmiertelności i chorobowości związanej z wysokim CT) leczenia nadciśnienia można osiągnąć za pomocą stosowania danego środka hipotensyjnego [EMA 2016]. Do innych wtórnych punktów końcowych wymienionych w wytycznych EMA należy odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z normalizacją CT tj. redukcja SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg i/lub redukcja SBP  $\geq$ 20 mm Hg i/lub DBP  $\geq$ 10 mm Hg) [EMA 2016].

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Tolutris<sup>®</sup> w leczeniu zastępczym samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek. W związku

z powyższym ważnym aspektem oceny wnioskowanego leku jest również uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania połączenia telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w jednej tabletkie oraz skojarzenia telmisartanu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu w 2 osobnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA, dotyczącymi projektowania badań z zakresu biorównoważności, dwa produkty lecznicze zawierające tę samą substancję czynną uważa się za biorównoważne, jeżeli ich dostępność biologiczna po podaniu w tej samej dawce molowej jest zasadniczo podobna w odniesieniu do skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania [EMA 2010].

W badaniach biorównoważności do oceny szybkości i stopnia wchłaniania porównywanych substancji zazwyczaj wykorzystuje się krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu. Wybrane parametry farmakokinetyczne oraz ustalone granice akceptacji umożliwiają podjęcie ostatecznej decyzji o biorównoważności badanych produktów. AUC (ang. *area under the curve*), pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, odzwierciedla stopień ekspozycji na porównywane substancje. C<sub>max</sub> (ang. *maximum plasma concentration*) – maksymalne stężenie w osoczu lub maksymalna ekspozycja oraz T<sub>max</sub> (ang. *time until C<sub>max</sub> is reached*) – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, to parametry, które zależą od szybkości wchłaniania.

Ponadto, jak wykazano w rozdziale 2.4, jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, powyższy aspekt powinien również zostać uwzględniony w zakresie ocenianych efektów leczenia.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ocenianymi punktami końcowymi będą:

- w zakresie skuteczności:
  - zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
  - odpowiedź na leczenie;
- parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii;
- jakość życia;
- w zakresie bezpieczeństwa:
  - wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*). Poszukiwano badań, w których wnioskowaną interwencję tj. telmisartan/amlodypinę/hydrochlorotiazyd podawane w jednej tabletkie porównano z powyżej wymienionymi substancjami stosowanymi w postaci dwóch tabletek. Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku identyfikacji takich dowodów poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączano badania noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

W zakresie analizy efektywności praktycznej uwzględniono badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie telmisartanu/amlodypiny/ hydrochlorotiazidu w jednej tabletkie w analizowanej populacji pacjentów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania trójskładnikowego preparatu złożonego (Tolutris®), zawierającego telmisartan/amlodypinę/hydrochlorotiazyd, w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek. Analizy przeprowadzono w porównaniu do terapii telmisartanem, amlodypiną i hydrochlorotiazylem podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach co we wnioskowanym preparacie, ale w postaci dwóch oddzielnych preparatów. Cel analizy obejmował również ocenę aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej, poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz ocenę wpływu na budżet, związanego z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
<b>Populacja (P)</b>	Dorośli pacjenci z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.
<b>Interwencja (I)</b>	Trójskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Tolutris®: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 40 mg/5 mg/12,5 mg;</li> <li>• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/5 mg/12,5 mg;</li> <li>• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/12,5 mg;</li> <li>• Telmisartan/amlodypina/hydrochlorotiazyd: 80 mg/10 mg/25 mg.</li> </ul>
<b>Komparator (C)</b>	Telmisartan/hydrochlorotiazyd + amlodypina podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach identycznych jak w produkcie Tolutris®: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;</li> <li>• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 5 mg;</li> <li>• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg + amlodypina 10 mg;</li> <li>• Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg + amlodypina 10 mg.</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	W zakresie skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);</li> <li>• odpowiedź na leczenie.</li> </ul> Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.</li> </ul>
<b>Typ badań (S)</b>	<p>Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</p> <p>Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.</p> <p>Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramiennie) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.</p>

# Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 18. Sposób i poziom finansowania amlodypiny 5 i 10 mg ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlodypiny 5 mg														
ApoAmlo, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991322816	2022-03-01 - dla kolumny N, 2022-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	2,80	3,02	3,56	6,15	6,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	1,85
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990642311	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,70	5,08	5,62	8,21	8,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,46
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991098926	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,54	4,90	5,44	8,03	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,41
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991436759	2021-05-01 - dla kolumny N, 2021-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,60	8,21	8,75	13,30	13,30	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,99
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067533	2022-07-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,80	8,42	8,96	13,51	13,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,05
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008635	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,10	5,51	6,05	8,64	8,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,59
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991067977	2022-03-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,95	5,35	5,89	8,48	8,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,54

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alneta, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067991	2021-05-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,24	9,98	10,57	15,12	15,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,54
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990800469	2022-09-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,45	3,73	4,27	6,86	6,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,06
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990842476	2022-05-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,60	3,89	4,43	7,02	7,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,11
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991361013	2021-07-01 - dla kolumny N, 2021-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,77	4,07	4,61	7,05	7,05	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,12
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990048939	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,65	6,10	6,64	9,23	8,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,16
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990799718	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,78	10,56	11,20	13,79	8,67	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,95
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990907410	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,50	4,86	5,40	7,99	7,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,40
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990993017	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	3,90	4,21	4,75	7,34	7,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,20
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990963010	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,95	5,35	5,89	8,48	8,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,54

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tenox, tabl., 5 mg.	90 szt.	05909990421824	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	14,85	16,04	17,00	23,14	23,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	6,94
Vilpin, tabl., 5 mg.	30 szt.	05909990621217	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	4,75	5,13	5,67	8,26	8,26	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	2,48
Amlodypina 10 mg														
ApoAmlo, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991322885	2022-09-01 - dla kolumny N, 2022-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,50	5,94	6,48	11,03	11,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,31
Adpine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990642267	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,90	8,53	9,07	13,62	13,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,09
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991099022	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,04	9,76	10,35	14,90	14,90	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,47
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991436636	2021-05-01 - dla kolumny N, 2021-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	15,20	16,42	17,40	24,58	24,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,37
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991067540	2022-07-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	15,60	16,85	17,86	25,04	25,04	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,51
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008734	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,90	10,69	11,33	15,88	15,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,76



Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991068073	2022-03-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,90	10,69	11,33	15,88	15,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,76
Alneta, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991068097	2021-05-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	18,48	19,96	21,16	28,34	28,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	8,50
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990800551	2022-09-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	6,14	6,63	7,17	11,72	11,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,52
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990842698	2022-05-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	6,40	6,91	7,46	12,00	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,60
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991361020	2021-07-01 - dla kolumny N, 2021-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	5,69	6,15	6,69	11,02	11,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	3,31
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991478148	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,85	9,56	10,13	14,68	14,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,40
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991511449	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,85	9,56	10,13	14,68	14,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,40
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991464462	2022-03-01 - dla kolumny N, 2022-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	8,90	9,61	10,18	14,73	14,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,42

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990048977	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	11,35	12,26	12,99	17,54	17,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	5,41
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990799817	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	13,73	14,83	15,71	20,26	17,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	7,32
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990907519	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,00	9,72	10,30	14,85	14,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,46
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990993116	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	7,86	8,49	9,03	13,58	13,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,07
Tenox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990963119	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,90	10,69	11,33	15,88	15,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,76
Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991042912	2022-01-01 - dla kolumny N, 2022-05-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	9,70	10,48	11,10	15,65	15,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objaw Raynauda związany z twardziłą układową - leczenie pierwszoliniowe	30%	4,70

**Tab. 19. Sposób i poziom finansowania telmisartanu/hydrochlorotiazynu (40 mg/12,5 mg; 80 mg/12,5 mg; 80 mg/25 mg) ze środków publicznych (NFZ).**

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Telmisartan 40 mg/hydrochlorotiazyn 12,5 mg														
Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991079451	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	11,48	12,40	13,14	16,30	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,81
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991388157	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	8,80	9,50	10,08	13,24	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	5,75
Telmisartan HCT EGS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991073732	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	11,10	11,99	12,71	15,87	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,38
Telmix Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991417932	2024-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	9,65	10,42	11,05	14,21	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	6,72
Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991082338	2022-03-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	12,50	13,50	14,31	17,47	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	9,98
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991095994	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	10,55	11,39	12,07	15,23	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	7,74

Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991096007	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,10	22,79	24,16	29,52	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	14,54
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991045180	2021-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,00	11,88	12,59	15,75	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,26
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991045203	2021-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,00	23,76	25,19	30,55	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	15,57
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	05909991045265	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	35,41	38,24	40,53	47,49	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	25,02
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	28 szt.	05909991081874	2021-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,97	8,61	9,15	12,31	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	4,82
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	56 szt.	05909991081898	2021-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	15,94	17,22	18,25	23,61	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,63
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991226381	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,25	12,15	12,88	16,04	10,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,55

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Zanocard Combi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991330040	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	16,48	17,80	18,87	24,23	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	9,25
Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 12,5 mg														
Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991056247	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,40	24,19	25,64	31,00	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,02
Gisartan, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991080051	2022-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,50	24,30	25,76	31,12	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,14
MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909991020026	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	29,03	31,35	33,23	38,59	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	23,61
Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991079598	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,96	24,80	26,29	31,65	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,67
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991388188	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	17,60	19,01	20,15	25,51	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	10,53
Telmisartan HCT EGS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991073848	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,40	24,19	25,64	31,00	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,02

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Telmix Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991417963	2024-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	19,30	20,84	22,10	27,46	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	12,48
Telmzek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991082529	2022-03-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	25,00	27,00	28,62	33,98	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	19,00
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991096038	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,10	22,79	24,16	29,52	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	14,54
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991096045	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	42,20	45,58	48,31	56,47	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	26,51
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991045692	2021-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,00	23,76	25,19	30,55	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	15,57
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991045722	2021-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	44,00	47,52	50,37	58,53	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	28,57
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	05909991045746	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	70,81	76,47	81,06	91,22	64,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	46,28

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	28 szt.	05909991081942	2021-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	15,94	17,22	18,25	23,61	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,63
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	56 szt.	05909991081966	2021-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	31,89	34,44	36,50	44,66	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	14,70
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991226398	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	22,50	24,30	25,76	31,12	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,14
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991330057	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	32,96	35,60	37,74	45,90	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	15,94
Telmisartan 80 mg/hydrochlorotiazyd 25 mg														
Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991056773	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	22,40	24,19	25,64	31,00	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,02
Gisartan, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991080174	2022-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	22,50	24,30	25,76	31,12	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,14
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909990653027	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	29,70	32,08	34,00	39,36	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	24,38

Nazwa postaci dawki leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991079703	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,96	24,80	26,29	31,65	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,67
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991388218	2022-11-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	17,60	19,01	20,15	25,51	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	10,53
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991073909	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,40	24,19	25,64	31,00	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,02
Telmix Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991418007	2024-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	19,30	20,84	22,10	27,46	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	12,48
Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991082598	2022-03-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	25,00	27,00	28,62	33,98	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	19,00
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991096069	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,10	22,79	24,16	29,52	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	14,54
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991096076	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	42,20	45,58	48,31	56,47	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	26,51



Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991045807	2021-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	22,00	23,76	25,19	30,55	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	15,57
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991045852	2021-07-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	44,00	47,52	50,37	58,53	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	28,57
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	05909991045876	2022-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	70,81	76,47	81,06	91,22	64,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	46,28
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	28 szt.	05909991082062	2021-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	15,94	17,22	18,25	23,61	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	8,63
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	56 szt.	05909991082086	2021-05-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	31,89	34,44	36,50	44,66	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	14,70
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991226404	2022-01-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	22,50	24,30	25,76	31,12	21,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	16,14
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991330064	2023-09-01 - dla kolumny N, 2023-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	45,0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe złożone	32,96	35,60	37,74	45,90	42,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL	30%	15,94



## Spis rysunków

Rys. 1. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej dla nadciśnienia tętniczego w poszczególnych województwach w Polsce (bezwzględne wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności).....	18
Rys. 2. Połączenia leków hipotensyjnych w terapii skojarzonej dwulekowej z uwzględnieniem ich przydatności i dostępności SPC.....	21
Rys. 3. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku poniżej 65 lat. ....	22
Rys. 4. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 65-80 lat. ....	23
Rys. 5. Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 80 lat. ....	23

## Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego - PTNT 2029.....	10
Tab. 2. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego - ESC 2024.....	10
Tab. 3. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.....	13
Tab. 4. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym. ....	15
Tab. 5. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych. ....	17
Tab. 6. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego. ....	18
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej .....	25
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	38
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	39
Tab. 10. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Tolutris®. ....	43
Tab. 11. Ceny preparatu Tolutris® – refundacja w ramach nowej grupy limitowej.....	50
Tab. 12. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. ....	50
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące trójskładnikowego leku stosowanego w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego.....	52
Tab. 14. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	56
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – amlodypina. ....	57
Tab. 16. Charakterystyka komparatorów – telmisartan + hydrochlorotiazyd.....	59
Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	67
Tab. 18. Sposób i poziom finansowania amlodypiny 5 i 10 mg ze środków publicznych (NFZ).....	69
Tab. 19. Sposób i poziom finansowania telmisartanu/hydrochlorotiazydu (40 mg/12,5 mg; 80 mg/12,5 mg; 80 mg/25 mg) ze środków publicznych (NFZ). ....	74

# Bibliografia

- Salam 2019** Salam A, Atkins ER, Hsu B, Webster R, Patel A, Rodgers A. Efficacy and safety of triple versus dual combination blood pressure-lowering drug therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2019;37(8):1567-1573.
- ACC/AHA 2017** Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-1324.
- AEK Tolutris** Telmisartan + amlodypina + hydrochlorotiazyd (Tolutris®) w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2019.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Baszczuk 2014** Baszczuk A, Koczyński Z, Musialik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2014;5(4):141-147.
- ChPL  
Telmisartan EGIS** Charakterystyka Produktu Leczniczego Telmisartan EGIS®  
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
dostęp online: 2023.11.13.
- ChPL  
Hydrochlorotiazide Aurovitas** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrochlorothiazide Aurovitas®  
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
dostęp online: 2023.11.13.
- ChPL Telam** Charakterystyka Produktu Leczniczego Telam®  
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
dostęp online: 2023.11.13.
- ChPL Tolucombi** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tolucombi®  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tolucombi-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tolucombi-epar-product-information_pl.pdf)  
dostęp online: 2023.11.13.
- EMA 2010** European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, 2010.  
<https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline>, dostęp online: 2023.11.08.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. European Medicines Agency, 2016.
- ESC 2024** McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.

- ESC/ESH 2023** Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne ESC/ESH dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym (2023).
- Falaszetti 2009** Falaszetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2006. *Hypertension*. 2009;53:480-486.
- Gradman 2010** Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL on the behalf of American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 2010; 4(1): 42-50.
- Hansson 1998** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- ISH 2020** Information and resources related to the 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines. <https://ish-world.com/global-hypertension-practice-guidelines/>, dostęp online 2023.11.13
- Kawecka-Jaszcz 2007** Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. *Nadciśnienie tętnicze*, rok 2007, tom 11, nr 5.
- Kearney 2004** Kearney P.M, Whelton M, Reynolds K, Whelton P.K, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens*. 2004; 22: 11-19.
- Kłoczek 2010** Kłoczek M, Brzozowska-Kiszka M, Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K. Zmiany w jakości życia chorych na nadciśnienie tętnicze w czasie telemonitorowania domowych pomiarów ciśnienia. *Nadciśnienie tętnicze* rok 2010, tom 14, nr 2.
- Kopczyński 2011** Kopczyński J. Ocena wpływu hiperhomocysteinemii na wybrane parametry gospodarki lipidowej i lipoproteinowej w surowicy krwi u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. Rozprawa doktorska. Poznań 2011.
- Lackland 2014** Lackland DT. Racial differences in hypertension: implications for high blood pressure management. *Am J Med Sci*. 2014 Aug;348(2):135-8.
- Law 2003** Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326:1427-1434.
- Łazarczyk 2016** Łazarczyk M, Grabańska-Martyńska K, Cymerys M. Analiza spożycia soli kuchennej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 2, 84-92.
- Małyszko 2019** Małyszko J, Mastej M, Banach M, Tykarski A, Narkiewicz K, Hoffman P, Jankowski P, Nowicki M.P, Tomasik T, Windak A, Olszanecka A, Motyl A, Nowak D, Skowron Ł, Tomaszewski M, Beaney T, Xia X, Nillson P, Poulter N.R, Józwiak J. 2019. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? –Europe. *European Heart Journal Supplements* 21.
- Mirczak 2014** Mirczak A., Profilaktyka nadciśnienia tętniczego krwi u osób starszych [w:] *Warsztaty edukacyjne seniora*, red. Naukowa N.G. Pikuła, Wydawnictwo „Scriptum”, Świętochłowice-Kraków 2014, s. 103-123.
- MPZ 2018** Mapa potrzeb zdrowotnych 2018, mapy dla 30 grup chorób. <http://mpz.mz.gov.pl/mapa/mapy/woj-kujawsko-pomorskie/#>, dostęp online: 2019.10.09.
- NCD Risc** NCD Risk Factor Collaboration (NCD-Risc) <https://ncdrisc.org/data-downloads-blood-pressure.html>, dostęp online: 2023.10.11

<b>NFZ 2019</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ o zdrowiu – nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019.
<b>NFZ 2020</b>	<a href="https://shiny.nfz.gov.pl/nadcisnienie_tetnicze/">https://shiny.nfz.gov.pl/nadcisnienie_tetnicze/</a> , dostęp online: 2023.11.13.
<b>NICE 2023</b>	NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2022. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng136">https://www.nice.org.uk/guidance/ng136</a> , dostęp online: 2022.11.13.
<b>Paczkowska 2012</b>	Paczkowska A, Bryl W, Hoffmann K, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Zaprutko T, Ratajczak P. Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2012, 81, 2, 145-151.
<b>Pizoń 2011</b>	Pizoń T, Rajzer M, Kameczura T. Rola układu renina-angiotensyna-aldosteron w etiologii i patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań narządowych – co pozostało z koncepcji Laragha i Aldermana? <i>Nadciśnienie tętnicze</i> , rok 2011, tom.
<b>PTNT 2019</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce</i> 2019, tom 5, nr 1, strony: 1-86. <a href="https://www.nadcisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2021-02/64385-182698-1-SM.pdf">https://www.nadcisnienietetnicze.pl/sites/scm/files/2021-02/64385-182698-1-SM.pdf</a> , dostęp online: 2023.11.13.
<b>Raskeliene 2009</b>	Raskeliene V, Babarskiene MR, Macijauskienė J, Seskevicius A. Impact of duration and treatment of arterial hypertension on health-related quality of life. <i>Medicina (Kaunas)</i> . 2009;45(5):405-11.
<b>Rozporządzenie MZ 2023</b>	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>Ruzicka 2001</b>	Ruzicka M, Leenen FH. Monotherapy versus combination therapy as first line treatment of uncomplicated arterial hypertension. <i>Drugs</i> . 2001;61:943-954.
<b>Sever 2011</b>	Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. <i>European Heart Journal</i> (2011) 32, 2499-2506.
<b>Szczeklik 2022</b>	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2022.
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
<b>Wald 2009</b>	Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. <i>The American Journal of Medicine</i> 2009;122: 290-300.
<b>WHO 2013</b>	World Health Organization. A global brief on Hypertension, Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013. <a href="https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/?jsessionid=4E36FD9133231EA017DC89D0D50A52C6?sequence=1">https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/?jsessionid=4E36FD9133231EA017DC89D0D50A52C6?sequence=1</a> , dostęp online: 2023.11.13.
<b>WHO DALY</b>	<a href="https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158">https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158</a> dostęp online: 2023.11.13.
<b>WHO DALY 2019</b>	<a href="https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html">https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html</a> dostęp online: 2023.11.13.
<b>WHO HT 2021</b>	Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. <a href="https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf?sequence=1">https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf?sequence=1</a> , dostęp online: 2023.11.13.

- Zdrojewski 2012** Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T, Broda G, Bandosz P, Mossakowska M, Ślusarczyk P, Chudek J, Wizner B, Wyrzykowski B, 2012. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce, w: Mossakowska, A., Więcek, A., Błędowski, P. (Red.), PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia, s. 155-168.
- Zygmuntowicz 2011** Zygmuntowicz M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Jakość życia osób z nadciśnieniem tętniczym. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 3.
- HCG 2020** Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children.  
<https://onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2820%2930191-4>  
Dostęp online: 2023.11.13.