



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.434.55.2016

Data ukończenia: 26 października 2016

Wykaz wybranych skrótów

AAO	American Academy of Ophthalmology
ACE	enzym konwertujący angiotensynę (ang. angiotensin-converting enzyme)
ACP	American College of Physicians
ADA	American Diabetes Association
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AOA	American Optometric Association
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
ATS	American Thoracic Society
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDA	Canadian Diabetes Association
CDB	cena detaliczna brutto
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COS	Canadian Ophthalmological Society
CZN	cena zbytu netto
DALY	disability-adjusted life years
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EGS	European Glaucoma Society
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESC/EAS	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Europejskie Towarzystwo Miazdżycowe
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HA	Nadciśnienie tętnicze (ang. hypertensio arterialis)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IAS	International Atherosclerosis Society
ICO	International Council of Ophthalmology
IDF	International Diabetes Federation
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IOP	ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure)
JPOK	Jaskra pierwotna otwartego kąta
LAMA	Długodziałający antagonistą receptorów muskarynowych
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NHMRC	National Health and Medical Research Council

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPH	insulina izofanowa (ang. Neutral Protamine Hagedorn)
OAG	jaskra otwartego kąta przesączania (ang. open angle glaucoma)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PDD	prescribed daily dose
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTChPiIZR/PTN	Polskie Towarzystwo Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych / Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ciśnienie tętnicze
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLT	selektywna trabekuloplastyka laserowa (ang. selective laser trabeculoplasty)
SOS	Sweden Ophthalmological Society
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
YLD	Lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową
YLL	Lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	4
1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Charakterystyka populacji docelowej	6
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+	7
2.3. Metodologia opracowania	11
3. Problemy zdrowotne	13
3.1. Cukrzyca	13
3.1.1. Opis choroby	13
3.1.2. Rekomendacje kliniczne	14
3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta	19
3.2. Nadciśnienie tętnicze	23
3.2.1. Opis choroby	23
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	24
3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta	33
3.3. Jaskra	44
3.3.1. Opis choroby	44
3.3.2. Rekomendacje kliniczne	45
3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta	53
3.4. Choroba Parkinsona	58
3.4.1. Opis choroby	58
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	58
3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta	62
3.5. POChP	63
3.5.1. Opis choroby	63
3.5.2. Rekomendacje kliniczne	64
3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta	67
4. Źródła	68
5. Załączniki	71

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 06.10.2016, znak PLO.444.2016.BRB.695363, PLO.444.2016.1.BRB.695363, PLO.444.2016.2.BRB.695363, PLO.444.2016.3.BRB.695363, PLO.444.2016.4.BRB.695363 (data wpływu do AOTMiT 06.10.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opracowania AOTMiT, opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 poz. 581, z późn. zm.) w przedmiocie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

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

Listę leków z załącznika, wraz z uwzględnionymi wskazaniem przedstawiono w rozdz. 2.2.

Niniejsze opracowanie przygotowano w oparciu o wcześniejszą analizę Agencji w zakresie leków zleconych od oceny w populacji powyżej 75 roku życia (Opracowanie nr. OT.434.25.2016). Tam gdzie było to właściwe (szczególnie w zakresie jednostek chorobowych) wykorzystano wcześniej opracowane materiały.

2. Problem decyzyjny

2.1. Charakterystyka populacji docelowej

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

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

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

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

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

Podejmując się opieki i leczenia chorego geriatrycznego należy pamiętać, że osoba w wieku podeszłym nie posiada rezerw, które mogłyby uchronić ją przed nagłym pogorszeniem stanu zdrowia w reakcji na silny stres. „Zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*) charakteryzuje się wystąpieniem takich objawów jak niezamierzona

utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, wolne tempo poruszania się i niski poziom aktywności fizycznej, które prowadzą do nasilonych zaburzeń homeostazy i stwarzają ryzyko wystąpienia ciężkiej niesprawności.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

Cechy charakterystyczne populacji docelowej:

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

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

2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+

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

- nadciśnienie tętnicze: dyslipidemie, cukrzyca, złe nawyki żywieniowe (spożywanie sodu, tłuszcze nasycone, alkohol), leczenie hormonalne;
- choroba niedokrwienna serca: miażdżycy (hiperlipidemia);
- niewydolność serca: choroba niedokrwienna serca (miażdżycy), choroby obejmujące mięsień serca, zastawki i układ przewodzący;
- udar mózgu: miażdżycy naczyń mózgowych, choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba zakrzepowo-zatorowa: uszkodzenie śródbłonna naczyń, zaburzenia przepływu krwi (żylaki), zaburzenia w składzie krwi (choroby hematologiczne);

- astma: procesy zapalne u osób podatnych, ze zwiększoną reaktywnością dróg oddechowych na bodźce;
- POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc, obejmuje przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę): nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe cząstki i gazy, które skutkuje postępującym, nie w pełni odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- cukrzyca: zmniejszenie wydzielania insuliny, insulinooporność, zmniejszenie masy mięśniowej;
- depresja: przyczyny endogenne (choroba afektywna), psychologiczne (depresje reaktywne) i somatyczne (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, operacje, urazy);
- otępienie: zmiany zwyrodnieniowe typu alzheimerowskiego, choroby naczyniowe (miażdżyca), choroba Parkinsona;

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

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

Dobór problemów zdrowotnych omówionych w niniejszym opracowaniu został wykonany na podstawie zarejestrowanych wskazań refundacyjnych produktów leczniczych znajdujących się w załączniku do przedmiotowego zlecenia. Przede wszystkim oceniono jednostki chorobowe charakterystyczne dla populacji osób starych i mające znaczący wpływ na jakość ich życia

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

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

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AD 01	Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AB 01	Insulini injectio neutralis	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AB 05	Insulinum aspartum	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AB 06	Insulinum glulisinum	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AB 01	Insulinum humanum	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AC 01	Insulinum isophanum	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AC 01	Insulinum lisprum, injectio neutralis	Cukrzyca typu II	Cukrzyca

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AD30	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Cukrzyca typu II	Cukrzyca
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki β -adrenolityczne selektywne	C07AB04	Acebutololum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki β -adrenolityczne selektywne	C07AB03	Atenololum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki β -adrenolityczne selektywne	C07AB07	Bisoprololum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki β -adrenolityczne selektywne	C07AB02	Metoprololum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego	C07AB12	Nebivololum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach-
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki β -adrenolityczne nieselektywne – do stosowania doustnego	C07AA05	Propranololum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone	C09AA07	Benazeprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA07	Cilazaprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi	C09BA08	Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA02	Enalaprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA16	Imidaprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA03	Lisinoprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych	C09BB03	Lisinoprilum + Amlodipinum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny w połączeniach	C09BA03	Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA04	Perindoprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-	Leki stosowane w	Połączenia	C09BB	Perindoprilum +	Nadciśnienie	We wszystkich

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania
naczyniowy	chorobie nadciśnieniowej	inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych	04	Amlodipinum		zarejestrowanych wskazaniach-
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi	C09BA 04	Perindoprilum + Indapamidum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA 06	Quinaprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Inhibitory konwertazy angiotensyny	C09AA 05	Ramiprilum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach-
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych	C09BB 05	Ramiprilum + Felodipinum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach-
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi	C09BA 05	Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Nadciśnienie	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Fluorochinolony	S01EA 05	Brimonidinum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Tymolol w połączeniach	S01ED 51	Brimonidinum + Timololum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Inh bitory anhidrazy węglanowej	S01EC 04	Brinzolamidum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Inh bitory anhidrazy węglanowej	S01EC 03	Dorzolamidum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Tymolol w połączeniach	S01ED 51	Dorzolamidum + Timololum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Analogi prostaglandyny	S01EE	Bimatoprostum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Tymolol w połączeniach	S01ED 55	Bimatooprostum + Timololum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Analogi prostaglandyny	S01EE 03	Latanoprostum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Tymolol w połączeniach	S01ED 51	Latanoprostum + Timololum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Analogi prostaglandyny	S01EE 04	Travoprostum	Jaskra	Jaskra
Narządy wzroku i słuchu	Leki oftalmologiczne	Tymolol w połączeniach	S01ED 51	Travoprostum + Timololum	Jaskra	Jaskra
Ośrodkowy układ nerwowy	Leki przeciwparkinsonowe	Agoniści receptorów dopaminowych	N04BC 05	Pramipexolum	Choroba Parkinsona	Leczenie objawów idiopatycznej choroby Parkinsona u dorosłych, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania
						choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”)
Układ oddechowy	Leki przeciw POChP	Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu	R03BB 07	Umeclidinii bromidum	POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc – leczenie podtrzymujące u pacjentów powyżej 18 roku życia-

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu problemy zdrowotne są jednostkami chorobowymi o charakterze przewlekłym i nieuleczalnym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

2.3. Metodologia opracowania

Opracowanie podzielono na poszczególne jednostki chorobowe, których wybór przedstawiono we wcześniejszym rozdziale.

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

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

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

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

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

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

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz kadrowymi Agencji, nie było możliwe przeprowadzenie pełnego przeglądu systematycznych opublikowanych opracowań. Wyszukiwania zostały ograniczone do najnowszych

polskich i/lub międzynarodowych rekomendacji i wytycznych, odnoszących się do zastosowania wskazanych substancji czynnych w danym problemie zdrowotnym, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia populacji geriatrycznej. W pierwszej kolejności skoncentrowano się na opracowaniach, w których przedstawiono siłę rekomendacji oraz jakość dowodów, na podstawie których została wydana. W przypadku gdy nie odleżono rekomendacji dotyczących bezpośrednio danej substancji leczniczej, przedstawiono zalecenia dotyczące zastosowania danej grupy leków. W trakcie wyszukiwania starano się odnaleźć opracowania dotyczące wszystkich substancji leczniczych/grup leków objętych przedmiotowym zleceniem.

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

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

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

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

W opracowaniu uwzględniono produkty lecznicze, które znalazły się na liście refundacyjnej, obowiązującej od 19 sierpnia 2016 roku i których poziom odpłatności był inny niż bezpłatny oraz ryczałt.

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

$$\frac{W\dot{S}\dot{D}}{\text{ilość DDD}} = \frac{W\dot{S}\dot{D}}{\frac{\text{dawka} \times \text{liczba dawek}}{\text{DDD}}}$$

przy czym, zawsze gdzie było to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD. W przypadku braku określonej wartości DDD oraz gdy w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) nie znaleziono PDD, za PDD uznano wartość obliczoną na podstawie długości okresu przydatności produktu leczniczego do użycia (dotyczy szczególnie produktów ocznych). W przypadku produktów złożonych, po przeanalizowaniu poszczególnych ChPL, jako PDD przyjęto 1 tabletkę.

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

W przypadku kropli do oczu stosowanych w leczeniu jaskry, PDD obliczono na podstawie danych z charakterystyk produktów leczniczych, przyjmując za wielkość jednej kropli 0,05ml, zgodnie z informacjami podanymi przez WHO (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=S01EA05&showdescription=yes).

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubieniem zaznaczono te produkty, które stanowią podstawę limitu w swoich grupach. Należy zwrócić uwagę, że nie zawsze oznacza to, że stanowią podstawę limitu dla wszystkich produktów, zawierających daną substancję czynną, ze względu np. na odmienną drogę podania.

3. Problemy zdrowotne

3.1. Cukrzyca

3.1.1. Opis choroby

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

- epizod choroby: 0,015 (0,012 – 0,018);
- stopa cukrzycowa: 0,133 (0,130 – 0,136);
- neuropatia cukrzycowa: 0,072 (0,066 – 0,076);
- retinopatia/ślepotą: 0,552 (0,511 – 0,595);
- amputacja: 0,102 (0,086 – 0,151).

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

[Źródła: WHO, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Definicja

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

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

[Źródła: Szczeklik 2012, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Epidemiologia

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

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

[Źródła: Szczeklik 2012, Walicka 2015, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Osoby starsze należą do grupy zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych, związanych ze wszystkimi elementami leczenia tj. dietą, wysiłkiem fizycznym oraz przyjmowanymi preparatami farmakologicznymi. Ponadto osoby w podeszłym wieku znajdują się w grupie z wyższym ryzykiem wystąpienia następujących odległych powikłań takich jak choroba sercowo-naczyniowa, nefropatia, schyłkowa niewydolność nerek, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, retinopatia i ślepotą. Choroba sercowo-naczyniowa jest wymieniana jako główna przyczyna chorobowości i śmiertelności osób z cukrzycą typu 2. Ponadto, cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i ma tendencję do współwystępowania z innymi czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza u osób z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami lipidowymi. Wśród chorych, u których wystąpiła neuropatia cukrzycowa i zaburzenia czucia,

upośledzone gojenie ran związane z chorobą naczyń obwodowych 10-krotnie zwiększa ryzyko amputacji kończyn. Powikłania te mają istotną rolę dla pacjentów geriatrycznych. Spowodowane chorobą serca zmniejszenie tolerancji wysiłku wpływa na codzienną aktywność fizyczną pacjentów, a zniekształcenia stawów i amputacje związane z neuropatią obwodową i chorobą naczyń obwodowych ograniczają ruchomość i stabilność stawów. Dodatkowo pogorszenie ostrości wzroku w wyniku wystąpienia retinopatii cukrzycowej oraz zmniejszenie czucia obwodowego, spowodowane neuropatią, mogą być powodem izolacji osób starszych oraz różnego rodzaju zagrożeń np. wyższego ryzyka upadku. Osłabienie ostrości wzroku na skutek retinopatii cukrzycowej może również przeszkodzić w samokontroli choroby (np. pomiary glikemii, prawidłowe wykonywanie iniekcji insuliny czy kłopoty z odczytywaniem nazw leków). Cukrzyca typu 2. u osób starszych wiąże się również z osłabieniem funkcji poznawczych, co powinno być uwzględnione w planowanym leczeniu. Powikłaniem cukrzycy u osób w podeszłym wieku jest także nietrzymanie moczu, co może mieć wieloczynnikową etiologię. W tej grupie pacjentów ponadto występuje wyższe ryzyko nieketonowej śpiączki hiperosmolalnej, która zazwyczaj jest wynikiem niekontrolowanej hiperglikemii w połączeniu z niewystarczającą podażą płynów.

[Źródła: Pączek 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016].

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

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

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

3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 12.10.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu II z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum – mieszanki insuliny ludzkiej
- Insulini injectio neutralis – insulina ludzka krótkodziałająca
- Insulinum aspartum – mieszanki analogów insuliny ludzkiej
- Insulinum glulisinum – szybko działający analog insuliny ludzkiej
- Insulinum humanum – insulina bazowa (NPH), insulina ludzka krótkodziałająca
- Insulinum isophanum – insulina bazowa (NPH)
- Insulinum lisprum, injectio neutralis – szybko działający analog insuliny ludzkiej
- Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis – mieszanki analogów insuliny ludzkiej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD)*,
- amerykańskie: *American Diabetes Association (ADA)*,
- kanadyjskie: *Canadian Diabetes Association (CDA)*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- szkockie: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*,
- amerykańskie: *American College of Physicians (ACP)*,

- o amerykańskie i europejskie: *American Diabetes Association* i *European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)*,
- o międzynarodowe: *International Diabetes Federation (IDF)*,
- o a także strony Agencji zajmujących się oceną technologii medycznych zrzeszonych w *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)* oraz innych zagranicznych organizacji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.10.2016. Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 5 lat i wyłącznie tych wytycznych, w których określano siłę rekomendacji oraz jakość dowodów. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Wytyczne praktyki klinicznej – cukrzyca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2016 (Polska)</p>	<p>— nie istnieją specyficzne wskazania lub przeciwwskazania w zakresie insulinoterapii u osób w starszym wieku;</p> <p>— nie należy zwlekać z rozpoczęciem stosowania insuliny, jeżeli są wskazania;</p> <p>— rozpoczynając lub modyfikując insulinoterapię, należy wybierać te preparaty, które charakteryzują się jak najmniejszym ryzykiem hipoglikemii;</p> <p>— wiek > 65 lat nie jest przeciwwskazaniem do stosowania intensywnej insulinoterapii;</p> <p>— u części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek preparatów krótkodziałających insuliny lub szybko działających analogów przed głównymi posiłkami, bez jednoczesnego stosowania insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej);</p> <p>— w sytuacjach, gdy nieprzewidywalna jest objętość posiłku (np. chorzy z brakiem apetytu, zaawansowanymi zmianami otępiennymi) wskazane może być podawanie szybko działającego analogu insuliny bezpośrednio po spożytym posiłku w dostosowanej do niego dawce.</p> <p>Insulinoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Algorytm wstrzyknień. Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa — NPH, analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu: przy hiperglikemii porannej — wieczorem ; przy normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia — rano • W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny przedłużonego działania lub mieszanek; można także rozważyć stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 x dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego • Intensywna insulinoterapia - algorytmy wielokrotnych wstrzyknień: insulina krótkodziałająca lub analog szybko działający przed posiłkami; oraz insulina o przedłużonym działaniu izofanowa (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych <p>u części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek preparatów krótkodziałających insuliny lub szybkodziałających analogów przed głównymi posiłkami, bez jednoczesnego stosowania insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej)</p>
<p>NICE 2015 i 2008 (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 (brak specyficznych rekomendacji co do leczenia farmakologicznego osób starszych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA1c 6,5%) leczenie metforminą, • akarboza może być stosowana u pacjentów w których nie można stosować innych doustnych leków przeciwwglikemicznych, jeśli była wcześniej stosowana zaleca się kontynuację po rozpoczęciu insulinoterapii (NICE 2008) <p>Insulinoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o insulinoterapię zaleca się rozpocząć od: <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby lub połączenia insuliny NPH z insuliną krótkodziałającą (podawanych osobno bądź w insulinach MIX), ▪ alternatywnie zaleca się rozważyć wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny – wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknień z dwóch do jednego na dobę, • tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii, • chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru, o Należy rozważyć insulinę typu MIX zawierającą analogi insuliny ludzkiej zamiast insuliny typu MIX zawierających insulinę ludzką, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • chory preferuje wstrzykiwanie insuliny zaraz po posiłku, • występuje problem hipoglikemii, • gdy po posiłku znacząco wzrasta poziom glukozy we krwi. o Należy obserwować, czy osoby stosujące insuliny bazalne nie potrzebują dodatkowo insuliny krótkodziałającej przed posiłkiem.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Grupa ds. Tworzenia Wytycznych uznaje, że opisywane wytyczne mogą mieć zastosowanie również u osób starszych ale potrzebna jest elastyczność aby zaspokoić specyficzne potrzeby osób starszych (przyjmowanie wielu leków, choroby współistniejące, status socjalny).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p>
<p>CDA, 2013 (Kanada)</p>	<p><u>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy u osób starszych (powyżej 65 r.ż.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cele dotyczące pożądanego stężenia glukozy we krwi, ciśnienia krwi i stężenia lipidów są takie same jak u osób młodych z cukrzycą [siła rekomendacji D, konsensus]. • U wątłych starszych osób, powinno się unikać objawów hiperglikemii, ale celem jest HbA1c 8,5%, oraz stężenia glukozy (na czczo i przedpołudniowe) 5,0-12,0 mmol/l, w zależności od wagi pacjenta. Zapobieganie hipoglikemii powinno mieć pierwszeństwo przed osiągnięciem celów glikemicznych, ponieważ ryzyko hipoglikemii jest większe w tej populacji pacjentów [siła rekomendacji D, konsensus]. • U starszych osób z zaburzeniami poznawczymi, powinno się stosować strategie zapobiegające hipoglikemii, w tym terapie przeciwhiperglikemiczne i mniej rygorystyczny cel HbA1c [siła rekomendacji D, konsensus]. • Detemir i glargine mogą być stosowane zamiast NPH lub ludzkiej insuliny 30/70 w celu zmniejszenia częstości występowania epizodów hipoglikemii [siła rekomendacji B, poziom 2]. • U starszych ludzi, jeżeli wymagane jest mieszanie insuliny, powinno się stosować wstępnie zmieszane insuliny i peny insulinowe w celu zapobiegania błędom w dawkowaniu [siła rekomendacji B, poziom 2]. • Równie skuteczne jak stosowanie insuliny mieszanych jest stosowanie insuliny bazalnej (NPH) i bolusa [siła rekomendacji B, poziom 2]. • Test rysowania zegara może być użyty do przewidywania, które osoby starsze będą miały trudności w nauce wstrzykiwania insuliny [siła rekomendacji D, Poziom 4]. <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p>A: najlepsze dowody były na poziomie 1 B: najlepsze dowody były na poziomie 2 C: najlepsze dowody były na poziomie 3 D: najlepsze dowody były na poziomie 4 lub konsensus</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Poziom 1A Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości badań RCT</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Kompleksowe poszukiwanie dowodów b) Autorzy unikali <i>bias</i> w wyborze artykułów do włączenia c) Autorzy oceniali każdy artykuł d) Sprawozdanie z jednoznacznymi wnioskami, które są potwierdzone przez dane i odpowiednie analizy <p>lub</p> <p>Odpowiednio zaprojektowane RCT o mocy odpowiedniej, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy</p> <ol style="list-style-type: none"> a) pacjentów przydzielono losowo do grup terapeutycznych b) co najmniej 80% ukończyło <i>follow-up</i> c) podwójne zaślepienie (pacjent i badacz) d) pacjenci byli analizowani w grupach terapeutycznych, do których zostali przypisani e) wieko próby była wystarczająco duża dla danych punktów końcowych <p>Poziom 2 RCT lub przegląd systematyczny, który nie spełnia kryteriów poziomu 1</p> <p>Poziom 3 badania nierandomizowane lub kohortowe lub metaanaliza oparta na tych badaniach</p> <p>Poziom 4 Inne badania niż na poziomie 1A, 1B (badania nierandomizowane lub kohortowe o bezdyskusyjnych wynikach), 2, 3 (badania nierandomizowane lub kohortowe, przegląd systematyczny lub metaanaliza oparta na tych badaniach).</p>
<p>SIGN, 2010 (akt. 2013) (Szkocja)</p>	<p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 (brak specyficznych rekomendacji co do leczenia farmakologicznego osób starszych).</p> <p>Zalecenia farmakologiczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustna terapia metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika powinny być kontynuowane w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory alfa-glukozydazy mogą być używane w monoterapii jeśli są tolerowane przez pacjentów. • Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA_{1c} nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji A). • Podawanie insuliny NPH raz dziennie (przed snem) zalecane jest podczas dodania insuliny do terapii metforminą lub pochodną sulfonilomocznika. Analogi insuliny bazowej należy rozważyć jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji A). <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1+** do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej lub materiał dowodowy składający się głównie z badań ocenionych jako 1+**, do zastosowania bezpośrednio w populacji docelowej oraz charakteryzujące się spójnością wyników</p> <p>B – Badania ocenione jako 2++ przekładające się bezpośrednio na populację docelową, wykazujące spójność wyników lub ekstrapolujące wyniki badań 1++ lub 1+</p> <p>C - Badania ocenione jako 2+ przekładające się bezpośrednio na populację docelową, wykazujące spójność wyników lub ekstrapolujące wyniki badań 2++</p> <p>D – Badania ocenione jako 3 lub 4 bądź ekstrapolacja wyników badań 2+</p> <p>* wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny badań RCT lub badań RCT z bardzo niskim ryzykiem <i>bias</i></p> <p>** dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub badania RCT z niskim ryzykiem <i>bias</i></p>

Podsumowanie rekomendacji

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

Insuliny bazowe są wymienione jako opcja terapeutyczna w większości rekomendacji (SIGN 2010 - stopień rekomendacji A). PTD 2016 zaznacza, że u części chorych w zaawansowanym wieku (> 80 lat) może być skuteczne podawanie małych dawek preparatów **krótkodziałających insuliny lub szybko działających analogów**, bez jednoczesnego stosowania **insuliny o przedłużonym czasie działania (bazowej)**. Z kolei w rekomendacji NICE 2015 wskazuje się na zasadność terapii długodziałającymi analogami insuliny (detemir, glargine), ze względu na potencjalne ograniczenie możliwości samodzielnego i bezpiecznego wykonywania wstrzyknięć przez osoby starsze. CDA rekomenduje stosowanie u osób starszych wcześniej przygotowanych **insulin typu MIX** [siła rekomendacji B, poziom 2] oraz **wstrzykiwaczy typu Pen** [siła rekomendacji B, poziom 2]. W rekomendacji zaznaczono również, że tak samo skuteczne jak stosowanie insulin typu MIX może być podawanie **insuliny NPH i bolusa**. SIGN wskazuje, że w przy insulinoterapii najlepiej podawać pacjentom insulinę NPH przed snem, a jej dawkę dostosowywać do porannego stężenia glukozy u pacjentów. **Analogi insuliny bazowej** należy rozważyć u pacjentów, jeżeli zachodzi ryzyko hipoglikemii (poziom rekomendacji A).

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum** – nie wydano rekomendacji
- **Insulini injectio neutralis** – nie wydano rekomendacji
- **Insulinum aspartum** – nie wydano rekomendacji
- **Insulinum glulisinum** – nie wydano rekomendacji
- **Insulinum humanum** – nie wydano rekomendacji
- **Insulinum isophanum** – nie wydano rekomendacji
- **Insulinum lisprum, injectio neutralis** – nie wydano rekomendacji
- **Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis** – nie wydano rekomendacji

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum

U pacjentów w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do stałego zmniejszania się zapotrzebowania na insulinę, mogą występować nietypowe objawy hipoglikemii [ChPL Insuman Comb 25]. Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny [ChPL Mixlard 30 Penfil, ChPL Mixlard 40 Penfil, ChPL Mixlard 50 Penfil]. U pacjentów powyżej 70 r.ż., ze względu na zwiększone ryzyko znacznego obniżenia poziomu glukozy w surowicy, nie należy dążyć do normoglikemii w czasie trwania insulinoterapii. Utrzymanie glikemii poniżej progu nerkowego jest często wystarczające [ChPL Polhumin Mix – 2, ChPL Polhumin Mix – 3, ChPL Polhumin Mix – 4, ChPL Polhumin Mix – 5]

- Insulini injectio neutralis

Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny [ChPL Actrapid Penfill].

- Insulinum aspartum

NovoMix 30/ NovoMix 50 mogą być stosowane u pacjentów w podeszłym wieku, jednak doświadczenie kliniczne ze stosowaniem produktów NovoMix w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi jest ograniczone u pacjentów w wieku powyżej 75 lat [ChPL NovoMix 30 Penfill, ChPL NovoMix50 Penfill]. Tak, jak w przypadku wszystkich insulinowych produktów leczniczych, u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się zintensyfikowane monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny aspart do indywidualnych potrzeb [ChPL NovoMix 30 Penfill, ChPL NovoMix50 Penfill, ChPL NovoRapid Penfill].

- Insulinum glulisinum – dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

- Insulinum humanum

U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do zmniejszania zapotrzebowania na insulinę [ChPL InsumanBasal SoloStar, ChPL Insuman Comb 25 SoloStar, ChPL Insuman Rapid SoloStar]. U pacjentów w podeszłym wieku mogą występować nietypowe objawy hipoglikemii. Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny [ChPL Polhumin N. ChPLPolhumin R].

- Insulinum isophanum

Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny [ChPL Insulatard Penfill]. U osób w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do zmniejszania zapotrzebowania na insulinę [ChPL Insuman Basal].

- Insulinum lisprum, injectio neutralis - dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

- Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis - dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone.

3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 3 Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum									
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,68	89,96	97,66	ryczałt	102,71	9,05	40 U	0,24
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	89,68	94,16	97,66	ryczałt	106,92	13,26	40 U	0,35
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	90,94	95,49	97,66	ryczałt	108,24	14,58	40 U	0,39
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	90,94	95,49	97,66	ryczałt	108,24	14,58	40 U	0,39
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Insulini injectio neutralis									
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	84,55	88,78	97,66	ryczałt	101,53	7,87	40 U	0,21
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,68	89,96	97,66	ryczałt	102,71	9,05	40 U	0,24
Insulinum aspartum									
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	117,77	123,66	97,66	ryczałt	136,41	42,75	40 U	1,14

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	117,77	123,66	97,66	ryczałt	136,41	42,75	40 U	1,14
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	117,77	123,66	97,66	ryczałt	136,41	42,75	40 U	1,14
Insulinum glulisinum									
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	72,10	75,71	65,11	ryczałt	85,87	23,96	40 U	0,96
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	108,15	113,56	97,66	ryczałt	126,31	32,65	40 U	0,87
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	108,15	113,56	97,66	ryczałt	126,31	32,65	40 U	0,87
Insulinum humanum									
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	53,92	56,62	65,11	ryczałt	66,78	4,87	40 U	0,19
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,87	84,91	97,66	ryczałt	97,66	4,00	40 U	0,11
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,87	84,91	97,66	ryczałt	97,66	4,00	40 U	0,11
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,87	84,91	97,66	ryczałt	97,66	4,00	40 U	0,11
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	53,92	56,62	65,11	ryczałt	66,78	4,87	40 U	0,19
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,87	84,91	97,66	ryczałt	97,66	4,00	40 U	0,11
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	53,92	56,62	65,11	ryczałt	66,78	4,87	40 U	0,19
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,87	84,91	97,66	ryczałt	97,66	4,00	40 U	0,11
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,78	86,92	97,66	ryczałt	99,67	6,01	40 U	0,16
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,78	86,92	97,66	ryczałt	99,67	6,01	40 U	0,16
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,78	86,92	97,66	ryczałt	99,67	6,01	40 U	0,16

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,23	ryczałt	97,23	4,00	40 U	0,11
Insulinum isophanum									
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,88	90,17	97,66	ryczałt	102,92	9,26	40 U	0,25
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,68	89,96	97,66	ryczałt	102,71	9,05	40 U	0,24
Insulinum lisprum, injectio neutralis									
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	97,66	ryczałt	133,87	40,21	40 U	1,07
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis									
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	97,66	ryczałt	133,87	40,21	40 U	1,07
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	97,66	ryczałt	133,87	40,21	40 U	1,07

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

- Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum: 0,11 – 0,39 zł
- Insulini injectio neutralis: 0,21 – 0,24 zł
- Insulinum aspartum: 1,14 zł
- Insulinum glulisinum: 0,87 – 0,96 zł
- Insulinum humanum: 0,11 – 0,19 zł
- Insulinum isophanum: 0,24 – 0,25 zł
- Insulinum lisprum, injectio neutralis: 1,07 zł
- Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis: 1,07 zł.

3.2. Nadciśnienie tętnicze

3.2.1. Opis choroby

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

- 0,246 (0,201 – 0,300).

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

[Źródło: WHO, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Definicja

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

[Źródło: Szczeklik 2015, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Epidemiologia

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

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

Rokowanie i skutki następstw choroby

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

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

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

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

[Źródło: Kostka 2009, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 12.10.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego
 - Acebutololum
 - Atenololum
 - Bisoprololum
 - Metoprololum
 - Nebivololum
- Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego
 - Propranololum
- Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone
 - Benazeprilum
 - Cilazaprilum
 - Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi)
 - Enalaprilum
 - Imidaprilum
 - Lisinoprilum
 - Lisinoprilum + Amlodipinum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych)
 - Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi)
 - Perindoprilum
 - Perindoprilum + Amlodipinum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych)
 - Perindoprilum + Indapamidum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi)
 - Quinaprilum
 - Ramiprilum
 - Ramiprilum + Felodipinum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z antagonistami kanałów wapniowych)
 - Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum (połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny z lekami moczopędnymi)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wytyczne praktyki klinicznej – nadciśnienie tętnicze

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2015 (Polska)	<p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym farmakoterapię hipotensyjną można rozpocząć od 5 głównych grup leków hipotensyjnych (tzw. leki I rzutu) o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne), - beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne), - antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe), - inhibitory konwertazy angiotensyny, (ACE-I)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- leki blokujące receptor AT1 (sartany).</p> <p>Stosowanie b-adrenolityków jest zalecane w nadciśnieniu tętniczym u chorych z tachykardią i/lub zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów oraz w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytych zawałach serca. Preferowanymi lekami spośród b-adrenolityków u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym powinny być preparaty wazodylatoryjne (karwedilol, nebiwolol). (...) Dodatkowe właściwości receptorowe (karwedilol — blokada receptorów α_1, nebiwolol — aktywacja receptorów β_3), korzystny wpływ na parametry metaboliczne i funkcję śródbłonna, stanowią przesłanki do preferowania b-adrenolityków wazodylatoryjnych w przypadku wskazań w nadciśnieniu tętniczym z towarzyszącą cukrzycą, zespołem metabolicznym, a także w przypadku przebytych powikłań sercowo-naczyniowych i współistniejących chorób układu krążenia. W przypadku konieczności osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca (współistniejąca niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, tętniak rozwarstwiający aorty) klasyczne b-adrenolityki o wysokiej kardioselektywności (bisoprolol, betaksolol, bursztynian metoprololu) mogą wykazywać większą przydatność.</p> <p>Inhibitory ACE są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabolicznym.</p> <p>Leczenie hipotensyjne rozpoczyna się od zastosowania jednego (monoterapia) (tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia) lub dwóch leków hipotensyjnych, tj. terapia skojarzona dwulekowa (w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej) z grup podstawowych.</p> <p>Do podstawowych połączeń 2-lekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACE-I + antagonistą wapnia, - ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, - ARB + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny, - ARB + antagonistą wapnia, - ACE-I + beta-adrenolityk – u pacjentów z nadciśnieniem i powikłaniami sercowymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca) - antagonistą wapnia + b-adrenolityk – stosowane głównie w grupach, u których należy unikać leków blokujących układ RAA, tj. u kobiet w młodym/środkowym wieku - antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny – stosowane głównie u pacjentów w podeszłym wieku <p>W aktualnych wytycznych połączenie dwulekowe b-adrenolityk + diuretyk tiazydowy zostało uznane za możliwe ze względu na istnienie wielu badań klinicznych dokumentujących jego korzyści versus placebo (należy jednak pamiętać o mniej efektywnej prewencji ryzyka sercowo-naczyniowego przy takim połączeniu i możliwości zwiększonego ryzyka zaburzeń metabolicznych oraz rozwoju cukrzycy, choć w mniejszym stopniu w przypadku połączenia z udziałem diuretyku tiazydopodobnego i/lub b-adrenolityku wazodylatoryjnego).</p> <p>Bardzo ostrożnie należy kojarzyć leki blokujące RAA z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, ponieważ może to powodować hiperkaliemię.</p> <p>Niewskazane jest połączenie dwulekowe połączenia ACE-I + sartan ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przy braku dodatkowych korzyści, co potwierdzają aktualne metaanalizy. Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil i diltiazem) w połączeniu z b-adrenolitykami sprzyjają bradykardii i niewydolności serca, a diuretyki z a-adrenolitykami — hipotonii ortostatycznej.</p> <p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, antagonisty wapnia i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego.</p> <p>Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.</p> <p>W celu zwiększenia skuteczności leczenia zaleca się zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch leków. Pozwala ona na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.</p> <p>Preparaty złożone są polecane do rozpoczynania terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia. Z wymienionych siedmiu podstawowych skojarzeń leków (jak wyżej) sześć jest dostępnych w Polsce w postaci preparatów złożonych.</p> <p>Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Początkowe dawki leków powinny być mniejsze, a późniejsze intensyfikowanie terapii ostrożniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych (hipotonii); ze względu na obniżoną sprawność intelektualną terapia powinna być uproszczona, z częstym wykorzystaniem leków złożonych; - Można stosować wszystkie podstawowe klasy leków z pewną preferencją dla diuretyków tiazydowych/ tiazydopodobnych i dihydropirydynowych antagonistów wapnia (CA-dhp) (także w izolowanym nadciśnieniu skurczowym), intensyfikując leczenie lekiem blokującym układ RAA; <p>U osób po 80. roku życia preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid, a lekiem II rzutu inhibitor ACE.</p>
AGS 2012 (aktualizacja 2015 r.) (USA)	<p>Wytyczne odnoszą się do leków niezalecanych w leczeniu osób starszych (ang. <i>older adults</i>).</p> <p>W grupie leków hipotensyjnych, oddziałujących niekorzystnie na układ serowo-naczyniowy wytyczne wymieniają jedynie alfa1-blokery (m.in. terazosynę) oraz leki o działaniu osrodkowym (central alpha agonists).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>CHEP 2014 (Kanada)</p>	<p>Nadciśnienie tętnicze samoistne:</p> <p>W monoterapii zaleca się zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> diuretyki tiazydowe lub tiazydopodobne (poziom A), beta-blokery (u osób poniżej 60 r.ż.) (poziom B), inhibitory konwertazy angiotensyny - ACEI (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych) (poziom B), antagoniści kanału wapniowego - CCB (poziom B), inhibitory receptora angiotensyny - ARB (poziom B). <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych zaleca się zamianę na lek z innej grupy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania alfa-blokerów, jako terapii pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego. Natomiast beta-blokery nie są zalecane u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych (poziom A).</p> <p>Gdy leczenie nie jest skuteczne (nie osiągnięto odpowiedniej wartości ciśnienia tętniczego), należy dodać drugi lek wybrany z powyższej listy. Leczenie dwoma substancjami można rozpocząć również wtedy, gdy wyjściowe wartości ciśnienia są wyższe o 20 mm Hg dla SBP lub 10 mm Hg dla DBP od wartości pożądaných.</p> <p>Wśród możliwych połączeń grup leków wymieniono: diuretyk tiazydowy (lub tiazydopodobny)/CCB + ACEI/ARB/beta-bloker. Zwrócono uwagę na zachowanie ostrożności przy stosowaniu połączenia CCB (niedihydropirydynowy) z beta-blokerami (poziom D). Nie zaleca się stosowania połączenia ACEI z ARB (poziom A).</p> <p><i>* Poziom zaleceń był oceniany na podstawie siły dowodów począwszy od klasy A (najsilniejsze dowody, na podstawie najwyższej jakości badań) do stopnia D (najslabsze dowody, w oparciu o badania niskiej jakości lub na podstawie opinii ekspertów).</i></p>
<p>JNC 2014 (USA)</p>	<p>W populacji osób dorosłych, również w przypadku populacji po 60 r.ż. (z wykluczeniem pacjentów czarnoskórych), w tym także pacjentów z cukrzycą, zaleca się rozpoczęcie terapii od diuretyku tiazydopodobnego lub CCB lub ACEI lub ARB w monoterapii bądź w skojarzeniu. Według rekomendacji połączenie ACEI oraz ARB nie powinno być stosowane.</p> <p>Wskazana w wytycznych strategia leczenia zaleca:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększenie dawki leku stosowanego w monoterapii do maksimum przed dodaniem drugiego leku, (jeśli nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego) lub dodanie kolejnego leku przed osiągnięciem maksymalnej dawki pierwszego leku lub rozpoczęcie terapii 2 lekami z różnych klas lub lekiem złożonym
<p>ASH 2013, (USA)</p>	<p>Farmakoterapia powinna być wdrożona wśród pacjentów, u których ciśnienie wynosi > 140/90 mm Hg i u których zmiana stylu życia nie przyniosła oczekiwanych efektów (1 stopień nadciśnienia).</p> <p>Zalecenia:</p> <p>Ciśnienie początkowe: 140-159/90-99 mmHg:</p> <ol style="list-style-type: none"> pacjenci czarnoskórzy w każdym wieku: CCB lub tiazydy (I linia); jeśli to konieczne należy dodać ACEI lub ARB (II linia) lub zastosować kombinację CCB+tiazydy u pozostałych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> < 60 r. ż. zaleca się stosowanie ACEI lub ARB (I linia), w razie potrzeby dodając CCB lub diuretyk tiazydowy (II linia), ≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB lub diuretyku tiazydowego, w razie potrzeby dodając ACEI lub ARB (I linia) lub jako leczenie II linii ARB lub ACEI (lub CCB lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze). <p>Natychmiastową farmakoterapię hipotensyjną należy zastosować u pacjentów, u których ciśnienie wynosi ≥160/100 mm Hg (2 stopień nadciśnienia), za pomocą kombinacji 2 leków:</p> <ol style="list-style-type: none"> terapię pierwszej linii stanowi kombinacja 2 leków CCB/ diuretyk tiazydowy + ACEI/ARB. w razie konieczności, we wszystkich ww. przypadkach można zastosować połączenie CCB+ diuretyk tiazydowy +ACEI (lub ARB) (III linia).
<p>ESH/ESC 2013, (Europa)</p>	<p>Zaleca się, aby leczenie nadciśnienia tętniczego rozpocząć od zmiany stylu życia w celu obniżenia BP i/lub ograniczenia liczby czynników ryzyka sercowo-naczyniowych. Niezwłoczne rozpoczęcie farmakoterapii zaleca się u osób z nadciśnieniem 2. i 3. stopnia, niezależnie od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego (po kilku tygodniach od rozpoczęcia zmian stylu życia lub jednocześnie z nimi).</p> <p>Zalecane leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach (klasa zaleceń I, poziom A) nie ma dowodów naukowych na to, że należy dokonywać wyboru różnych leków w zależności od wieku, rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważyć u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe (klasa zaleceń IIb, poziom C) w przypadku rozpoczęcia leczenia od monoterapii lub leczenia skojarzonego, dawki można stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości BP,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<ul style="list-style-type: none"> • nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> - kombinacja diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny, - połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia, - kombinacja antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C) • połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające. <p>Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym: przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i alfa-1-adrenolityku — doksazosyny (klasa zaleceń IIa, poziom B).</p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i antagonistów wapnia (klasa zaleceń I, poziom A).</p> <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="363 748 1461 1131"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;</td> <td>Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td rowspan="3">Należy rozważyć Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom wiarygodności danych</p> <table border="1" data-bbox="363 1173 1461 1384"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania	Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;	Jest zalecane/jest wskazane	Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć Można rozważyć	IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością	IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się	Klasa	Definicja	Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów
Klasa	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania																							
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;	Jest zalecane/jest wskazane																							
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu	Należy rozważyć Można rozważyć																							
IIa	Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością																								
IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie																								
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																							
Klasa	Definicja																								
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																								
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																								
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																								
<p>NICE 2011 (aktualizacja z 2013 r.)* (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Terapię z wykorzystaniem leków hipotensyjnych zaleca się w przypadku pacjentów w wieku poniżej 80 r.ż. z nadciśnieniem 1. stopnia, u których występuje jedno lub więcej z następujących: powikłania narządowe nadciśnienia tętniczego, rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego, choroby nerek, cukrzyca, 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego $\geq 20\%$. U pacjentów z II stopniem nadciśnienia tętniczego zaleca się wykorzystanie w terapii leków hipotensyjnych niezależnie od wieku.</p> <p>Docelową wartością ciśnienia jest wartość poniżej 140/90 mm Hg (lub poniżej 135/85 mm Hg przy pomiarach ciśnienia w warunkach domowych/ambulatoryjnych) w przypadku pacjentów 80-letnich lub młodszych oraz ciśnienie poniżej 150/90 mm Hg (lub poniżej 145/85 mm Hg w przypadku pomiarów w warunkach domowych/ambulatoryjnych) w populacji chorych w wieku 80 lat lub starszych.</p> <p>W miarę możliwości zaleca się terapię lekami przyjmowanymi raz dziennie. W przypadku pacjentów w wieku 80 lat i starszych zaleca się terapię lekami hipotensyjnymi takimi samymi, jak w przypadku populacji pacjentów w wieku 55-80 lat, biorąc pod uwagę wsze kie choroby współistniejące.</p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u osób poniżej 55 roku życia zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACE-I lub ARB - w zależności od tolerancji leku, • nie zaleca się połączenia ACE-I + ARB; • u osób powyżej 55 r.ż. oraz osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego w każdym wieku, w pierwszym etapie leczenia zaleca się stosowanie CCB (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazania, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny); • beta-blokery nie są preferowane w pierwszej linii leczenia, jednakże ich podania mogą być rozważone u młodszych osób, w szczególności np. z nietolerancją bądź przeciwwskazaniami do stosowania ACEI oraz 																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>ARB (w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i gdy wymagane jest zastosowanie drugiego leku należy użyć CCB bądź diuretyk tiazydopodobny);</p> <p>II linia leczenia:</p> <p>Zaleca się terapię składającą się z leków należących do grupy CCB z lekami z grupy ACEI lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia lekiem z grupy CCB, należy go zamienić na diuretyk tiazydowy). U osób czarnoskórych pochodzenia afrykańskiego i karaibskiego w każdym wieku, należy rozważyć ARB lub ACE-I (ze wskazaniem na tę drugą grupę) w skojarzeniu z lekami z grupy CCB.</p> <p>III linia leczenia:</p> <p>Zaleca się leczenie z wykorzystaniem ACEI lub ARB + CCB + diuretyki, gdy jest wymagana terapia za pomocą 3 leków.</p> <p>IV linia leczenia</p> <p>W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką ACEI lub ARB z CCB i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów.</p>

Skróty:

ACEI- (z ang. angiotensin converting enzyme inhibitors) inhibitor konwertazy angiotensyny

ARB -(z ang. angiotensin receptor blockers) inhibitory receptora angiotensyny

RAA - Układ renina-angiotensyna-aldosteron

CCB - (z ang. calcium channel blockers) antagoniści kanału wapniowego

SBP - (z ang systolic blood pressure) ciśnienie skurczowe

BP - (z ang. blood pressure) ciśnienie tętnicze

RAS - (z ang. renin-angiotensin system inhibitors) bloker układu renina-angiotensyna

*Na stronie NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg127>) wskazano, że w październiku 2016 r. dostępna będzie aktualizacja rekomendacji (na dzień 12.10.2016 r. brak ww. aktualizacji)**Podsumowanie rekomendacji**

W wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wskazuje się na 5 głównych grup leków hipotensyjnych tj.: diuretyki tiazydowe (lub tiazydopodobne), **beta-adrenolityki**, antagoniści wapnia, **inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę** (ACEI) oraz leki blokujące receptor AT1 (sartany). Ponadto w celu zwiększenia skuteczności leczenia zalecane jest zastosowanie terapii złożonej stanowiącej stałe połączenie dwóch lub trzech leków. Do czterech podstawowych połączeń w terapii skojarzonej należą: **inhibitor konwertazy angiotensyny + antagonistą wapnia; inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny; inhibitory receptora angiotensyny + diuretyk tiazydowy; inhibitory receptora angiotensyny + antagonistą wapnia**. Zgodnie z rekomendacją ESH/ESC 2013 do połączeń preferowanych zalicza się: kombinację diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, antagonistami wapnia oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny; połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z antagonistami wapnia; oraz kombinację antagonistów wapnia z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C). W wytycznych ESH/ESC 2013 zawarto informację, iż porównania korzyści różnych schematów leczenia u pacjentów starszych i młodszych i nie wykazano różnicy między grupami. Zgodnie z rekomendacją CHEP 2016 **u pacjentów w wieku 60 lat lub starszych nie zaleca się stosowania beta-blokerów (poziom A)**. Wytyczne ASH 2013 wskazują, że w terapii osób ≥ 60 r.ż. zaleca się stosowanie CCB (antagoniści kanału wapniowego) lub diuretyk tiazydowy, w razie potrzeby dodając ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny lub ARB - inhibitory receptora angiotensyny (I linia) lub jako leczenie II linii ARB lub ACE (lub CCB lub diuretyk tiazydowy, jeśli ACE czy ARB były zastosowane jako pierwsze). Rekomendacja europejska ESH/ESC 2013 wskazuje, że u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy. Zgodnie z wytycznymi PTNT 2011/2015 u osób po 80. roku życia preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid, a lekiem II rzutu inhibitor ACE.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Acebutololum** – nie wydano rekomendacji
- **Atenololum** – nie wydano rekomendacji
- **Benazeprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Bisoprololum** – nie wydano rekomendacji
- **Cilazaprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum** – nie wydano rekomendacji
- **Enalaprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Imidaprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Lisinoprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Lisinoprilum + Amlodipinum** – nie wydano rekomendacji

- **Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum** – nie wydano rekomendacji
- **Metoprololum** – nie wydano rekomendacji
- **Nebivololum** – nie wydano rekomendacji
- **Perindoprilum** – w rekomendacji 78/2011 Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu i sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum” polegającą na utworzeniu jednej grupy limitowej dla wszystkich zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu inhibitorów konwertazy angiotensyny. Wyniki większości zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania peryndoprylu jednoznacznie wskazują, że jego efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania są porównywalne z efektywnością kliniczną i bezpieczeństwem pozostałych leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny. W rekomendacji 82/2011 Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nadciśnienia tętniczego oraz stabilnej choroby wieńcowej przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną perindoprilum”, ze względu na nieadekwatność wcześniejszego stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie sposobu wyznaczania limitu dla grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny spowodowała uchylenie tego stanowiska przez Radę. Pociągnęło to za sobą konieczność rewizji rekomendacji nr 78/2011 Prezesa Agencji.
- **Perindoprilum + Amlodipinum** – nie wydano rekomendacji
- **Perindoprilum + Indapamidum** – nie wydano rekomendacji
- **Propranololum** – nie wydano rekomendacji
- **Quinaprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Ramiprilum** – nie wydano rekomendacji
- **Ramiprilum + Felodipinum** – nie wydano rekomendacji
- **Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum** – nie wydano rekomendacji

Źródła: [Rekomendacje Prezesa Agencji 78/2011 i 82/2011]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego
 - Acebutololum

U pacjentów w wieku podeszłym może wystąpić wydłużenie okresu półtrwania acebutololu i diacetololu.
 - Atenololum

Ostrożnie stosować u pacjentów w podeszłym wieku. Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki; Może być konieczne zmniejszenie dawki, szczególnie w przypadku współistnienia niewydolności nerek;
 - Bisoprololum

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania; Zaleca się rozpoczęcie leczenia od najmniejszej możliwej dawki; Kinetyka bisoprololu ma charakter liniowy i nie zależy od wieku pacjenta;

Wyniki badania (CIBIS III- przyp. analityków Agencji) wskazują, że bisoprolol może być stosowany również u osób w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o niewielkim lub średnim nasileniu [ChPL Sobycor];

W czasie leczenia bisoprololem należy odpowiednio często kontrolować czynność układu krążenia, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku [ChPL Bisoratio].
 - Metoprololum

W zależności od stanu czynności nerek i klinicznej reakcji na leczenie u pacjentów z tej grupy (pacjenci w podeszłym wieku – przyp. analityków Agencji) lekarz może zalecić zmniejszenie dawki metoprololu do najmniejszej dawki dostępnej na rynku. Należy rozważyć rozpoczęcie terapii od dawki 12,5 mg 2 razy na dobę lub 25 mg 2 razy na dobę. Zaleca się stosowanie możliwie najniższej dawki początkowej; Farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się istotnie od obserwowanej w populacji osób młodszych [ChPL Metocard].

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów w wieku powyżej 80 lat. Podczas zwiększania dawkowania należy zachować szczególną ostrożność. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów w podeszłym wieku, gdyż

może u nich dochodzić do nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego lub częstości rytmu serca. Brak wystarczających danych na temat stosowania metoprololu u pacjentów z niewydolnością serca współwystępującą z wymienionymi poniżej czynnikami towarzyszącymi: (...) w wieku powyżej 80 lat. Farmakokinetyka metoprololu u osób w podeszłym wieku nie różni się w sposób istotny do farmakokinetyki w młodszych populacjach [ChPL Selmet].

- Nebivololum

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg na dobę. W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Jednocześnie, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i ściśle obserwować pacjentów; Nie jest wymagane dostosowanie dawki, gdyż dawkę zwiększa się stopniowo, do dawki maksymalnej tolerowanej przez pacjenta.

- Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego

- Propranololum

Podczas podawania propranololu pacjentom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. Leczenie rozpoczynać od najmniejszej dawki; dawkę ustalać indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta na produkt; Propranolol może w sporadycznych przypadkach powodować hipoglikemię, nawet u pacjentów nie chorujących na cukrzycę, np. (...) pacjentów w podeszłym wieku.

- Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone

- Benazeprilum

Zalecane dawkowanie oraz specjalne środki ostrożności dotyczące osób w podeszłym wieku są takie same, jak u pozostałych dorosłych.

- Cilazaprilum

Nadciśnienie: leczenie należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg – 1 mg raz na dobę. Dawkę podtrzymującą należy ustalić w zależności od tolerancji leku i stanu klinicznego pacjenta.

Przewlekła niewydolność serca: leczenie należy rozpoczynać od dawki 0,5 mg. Dawka podtrzymująca, wynosząca 1 mg do 2,5 mg, powinna być dostosowana do stanu klinicznego pacjenta. U pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca przyjmujących duże dawki środków moczopędnych należy bezwzględnie przestrzegać rozpoczynania leczenia od dawki 0,5 mg na dobę. Należy ściśle przestrzegać stosowania zalecanej dawki początkowej 0,5 mg produktu Cazaprol.

- Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum

W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja leczenia skojarzonego cylazaprylem i hydrochlorotiazidem były podobne u pacjentów w podeszłym wieku, jak i u młodszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chociaż dane farmakokinetyczne wykazują u pacjentów w podeszłym wieku zmniejszony klirens obu substancji czynnych.

- Enalaprilum

Dawkę należy dostosować w zależności od stopnia wydolności nerek pacjenta.

- Imidaprilum (pacjenci > 65 lat)

Zalecana początkowa dawka wynosi 2,5 mg raz na dobę. Dawki należy dostosować do skuteczności leczenia u konkretnego pacjenta. Zalecana dawka maksymalna wynosi 10 mg raz na dobę.

- Lisinoprilum

W badaniach klinicznych nie stwierdzono zależnych od wieku zmian profilu bezpieczeństwa lub skuteczności produktu. W przypadku pogarszania się czynności nerek związanego z zaawansowanym wiekiem, należy uwzględnić wytyczne podane w ChPL podczas określania dawki początkowej lizynoprylu, a następnie dostosować dawkowanie w zależności od uzyskanych wartości ciśnienia tętniczego.

- Lisinoprilum + Amlodipinum (pacjenci > 65 lat)

Pacjenci w wieku podeszłym powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. Przeprowadzone badania kliniczne nie wykazały zmian skuteczności lub profilu bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub lizynoprylu wynikających z wieku pacjenta. W celu ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej u pacjentów w podeszłym wieku, należy u każdego pacjenta stopniowo, oddzielnie zwiększać dawkę poszczególnych substancji czynnych.

○ Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. W badaniach klinicznych wykazano, że skuteczność i tolerancja lizynoprylu i hydrochlorotiazidu podawanych jednocześnie były podobne u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku, jak i u pacjentów młodszych. W zakresie dawek wynoszących od 20 do 80 mg/dobę lizynopryl był równie skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem w podeszłym wieku (powyżej 65 lat), jak i u pacjentów młodszych. Zastosowanie lizynoprylu w monoterapii wywoływało zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego krwi w takim samym stopniu jak zastosowanie hydrochlorotiazidu lub atenololu w monoterapii. W badaniach klinicznych wiek pacjentów nie miał wpływu na tolerancję lizynoprylu.

○ Perindoprilum

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpocząć od dawki 2 mg, którą po miesiącu leczenia można zwiększyć do 4 mg a następnie, w razie konieczności do 8 mg, w zależności od czynności nerek [ChPL Erbugen i ChPL Vidotin].

U pacjentów w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od dawki 2,5 mg, którą następnie można zwiększyć po miesiącu leczenia do 5 mg, a jeśli jest to konieczne do 10 mg, w zależności od czynności nerek [ChPL Prestarium].

○ Perindoprilum + Amlodipinum

U osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z niewydolnością nerek eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona. Dlatego standardowa kontrola medyczna obejmuje w takim przypadku częstą kontrolę stężenia kreatyniny i potasu. Amlodypina stosowana w podobnych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku oraz u młodszych pacjentów jest równie dobrze tolerowana. U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie zwykłych schematów dawkowania, należy jednak zachować ostrożność zwiększając dawkę.

○ Perindoprilum + Indapamidum

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy korygować, biorąc pod uwagę wiek, masę ciała i płeć pacjenta. Pacjenci w wieku podeszłym mogą przyjmować produkt leczniczy pod warunkiem, że czynność nerek jest prawidłowa oraz po uwzględnieniu reakcji na leczenie (patrz ChPL Co-Prenessa 8 mg + 2,5 mg).

Leczenie należy rozpocząć po ocenie zmian ciśnienia tętniczego i czynności nerek [ChPL Co-Indipam, ChPL Indix Combi, ChPL NOLIPREL FORTE i ChPL TERTENSIF KOMBI].

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki dwóch leków zawierających każdą z substancji czynnych oddzielnie lub, jeśli to możliwe, od jednej tabletki Co-Prenessa 2 mg/0,625 mg podawanej raz na dobę, najlepiej rano, przed śniadaniem. W razie konieczności dawkę peryndoprylu można ostrożnie zwiększyć do 4 mg na dobę, po miesiącu podawania leku [ChPL Co-Prenessa 4 mg + 1,25 mg].

U pacjentów w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu musi być skorygowane według wieku, masy ciała i płci. Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć, jeśli czynność nerek jest prawidłowa oraz po wzięciu pod uwagę reakcji na ciśnienie krwi [ChPL NOLIPREL Bi-FORTE i ChPL TERTENSIF BI-KOMBI].

○ Quinaprilum

U osób w podeszłym wieku i pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 40 ml/min zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg. Następnie dawkę można zwiększyć w zależności od działania terapeutycznego.

○ Ramiprilum

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na podwyższone ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo starych i słabych.

U niektórych pacjentów leczonych ramiprylem, obserwuje się hiperkaliemię. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkaliemii należą min. osoby w wieku > 70 lat.

- Ramiprilum + Felodipinum: brak
- Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum

Dawki początkowe powinny być niższe, a następnie zwiększanie dawki powinno być bardziej stopniowe, ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i osłabionych.

3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Acebutololum									
Sectral 200, tabl. powl., 200 mg	30szt.	9,18	9,64	5,27	ryczałt	11,14	9,07	0,4 g	0,60
Sectral 400, tabl. powl., 400 mg	30szt.	16,52	17,35	10,53	ryczałt	20,10	12,77	0,4 g	0,43
Atenololum									
Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	60szt.	4,95	5,20	7,02	ryczałt	7,19	3,37	75 mg	0,17
Atenolol Sanofi 50, tabl., 50 mg	30szt.	4,95	5,20	7,02	ryczałt	7,19	3,37	75 mg	0,17
Bisoprololum									
Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	60tabl.	14,33	15,05	19,57	ryczałt	19,57	6,40	10 mg	0,11
Bicardef 10 mg, tabl. powl., 10 mg	90tabl.	21,50	22,58	28,46	ryczałt	28,46	9,60	10 mg	0,11
Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	90tabl.	10,75	11,29	15,05	ryczałt	15,05	4,80	10 mg	0,11
Bicardef 5 mg, tabl. powl., 5 mg	60tabl.	7,16	7,52	10,28	ryczałt	10,28	3,20	10 mg	0,11
Bisoprolol Actavis, tabl., 5 mg	30tabl.	3,70	3,89	5,27	ryczałt	5,39	3,32	10 mg	0,22
Bisoprolol Actavis, tabl., 10 mg	30tabl.	7,41	7,78	10,53	ryczałt	10,54	3,21	10 mg	0,11
Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,78	8,17	10,53	ryczałt	10,92	3,59	10 mg	0,12
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	4,97	5,22	5,27	ryczałt	6,72	4,65	10 mg	0,31
Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	6,96	7,31	10,07	ryczałt	10,07	3,20	10 mg	0,11
Corectin 10, tabl. powl., 10 mg	60tabl.	14,04	14,74	19,25	ryczałt	19,25	6,40	10 mg	0,11
Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	3,48	3,65	5,15	ryczałt	5,15	3,20	10 mg	0,21
Corectin 5, tabl. powl., 5 mg	60tabl.	7,02	7,37	10,13	ryczałt	10,13	3,20	10 mg	0,11
Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,34	7,71	10,47	ryczałt	10,47	3,20	10 mg	0,11

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	60tabl.	14,84	15,58	20,09	ryczałt	20,09	6,40	10 mg	0,11
Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	4,91	5,16	5,27	ryczałt	6,66	4,59	10 mg	0,31
Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	60tabl.	7,42	7,79	10,53	ryczałt	10,55	3,22	10 mg	0,11
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	30szt.	4,86	5,10	5,27	ryczałt	6,60	4,53	10 mg	0,30
Sobycor, tabl. powl., 5 mg	60szt.	9,72	10,21	10,53	ryczałt	12,97	5,64	10 mg	0,19
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	30szt.	9,72	10,21	10,53	ryczałt	12,97	5,64	10 mg	0,19
Sobycor, tabl. powl., 10 mg	60szt.	19,44	20,41	21,06	ryczałt	24,92	10,26	10 mg	0,17
Metoprololum									
Metocard, tabl., 50 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	3,95	4,15	3,51	ryczałt	5,15	4,84	0,15 g	0,48
Metocard, tabl., 100 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	6,38	6,70	7,02	ryczałt	8,70	4,88	0,15 g	0,24
Selmet, tabl. powl., 50 mg	30szt.	2,39	2,51	3,51	ryczałt	3,51	3,20	0,15 g	0,32
Nebivololum									
Daneb, tabl., 5 mg	28szt.	8,53	8,96	9,83	ryczałt	11,57	4,94	5 mg	0,18
Ebivol, tabl., 5 mg	28szt.	9,86	10,35	9,83	ryczałt	12,96	6,33	5 mg	0,23
Ebivol, tabl., 5 mg	30szt.	10,69	11,22	10,53	ryczałt	13,98	6,65	5 mg	0,22
Ivineb, tabl., 5 mg	28szt.	9,27	9,73	9,83	ryczałt	12,34	5,71	5 mg	0,20
Nebicard, tabl., 5 mg	28szt.	13,28	13,94	9,83	ryczałt	16,55	9,92	5 mg	0,35
Nebicard, tabl., 5 mg	56szt.	18,47	19,39	19,66	ryczałt	23,70	10,01	5 mg	0,18
Nebilenin, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	13,28	13,94	9,83	ryczałt	16,55	9,92	5 mg	0,35
Nebilet, tabl., 5 mg	28szt.	13,61	14,29	9,83	ryczałt	16,90	10,27	5 mg	0,37
Nebinad, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	12,96	13,61	9,83	ryczałt	16,22	9,59	5 mg	0,34
Nebispes, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	13,39	14,06	9,83	ryczałt	16,67	10,04	5 mg	0,36
NebivoLEK, tabl., 5 mg	56szt.	16,42	17,24	19,66	ryczałt	21,55	7,86	5 mg	0,14
NebivoLEK, tabl., 5 mg	28szt.	9,77	10,26	9,83	ryczałt	12,87	6,24	5 mg	0,22
Nebivor, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	9,23	9,69	10,53	ryczałt	12,45	5,12	5 mg	0,17
Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	30,78	32,32	35,10	ryczałt	38,58	14,15	5 mg	1,42
Nedal, tabl., 5 mg	28tabl. (2 blist.po	14,26	14,97	9,83	ryczałt	17,58	10,95	5 mg	0,39

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
	14szt.)								
Propranololum									
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50szt. (2blist.po25szt.)	3,25	3,41	1,86	ryczałt	3,94	3,94	0,16 g	1,26
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50szt. (2blist.po25szt.)	5,09	5,34	7,44	ryczałt	7,44	3,20	0,16 g	0,26
Benazeprilum									
Lotensin, tabl. powl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	15,64	16,42	3,50	ryczałt	17,45	17,15	7,5 mg	0,92
Lotensin, tabl. powl., 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	20,57	21,60	7,00	ryczałt	23,65	20,63	7,5 mg	0,55
Lotensin, tabl. powl., 20 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	28,08	29,48	14,00	ryczałt	33,04	27,00	7,5 mg	0,36
Cilazaprilum									
Cazaprol, tabl. powl., 1 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,78	8,17	2,25	ryczałt	8,82	8,82	2,5 mg	0,74
Cazaprol, tabl. powl., 2,5 mg	28szt.	12,10	12,71	5,25	ryczałt	14,25	12,20	2,5 mg	0,44
Cazaprol, tabl. powl., 5 mg	28szt. (4blist.po7 szt.)	19,44	20,41	10,50	ryczałt	23,23	18,70	2,5 mg	0,33
Cilan, tabl. powl., 0,5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	5,51	5,79	1,13	ryczałt	6,12	6,12	2,5 mg	1,02
Cilan, tabl. powl., 1 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	9,50	9,98	2,25	ryczałt	10,64	10,64	2,5 mg	0,89
Cilan, tabl. powl., 2,5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	14,36	15,08	5,63	ryczałt	16,73	14,30	2,5 mg	0,48
Cilan, tabl. powl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	22,46	23,58	11,25	ryczałt	26,56	21,71	2,5 mg	0,36
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum									
Cazacombi, tabl. powl., 5+12,5 mg	28szt.	19,44	20,41	10,50	ryczałt	23,23	18,70	1 tabl.	0,67
Enalaprilum									
Enarenal, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	2,91	3,06	2,81	ryczałt	3,89	3,89	10 mg	0,26
Enarenal, tabl., 5 mg	60szt. (6blist.po10szt.)	5,31	5,58	5,63	ryczałt	7,23	4,80	10 mg	0,16
Enarenal, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	4,26	4,47	5,63	ryczałt	6,12	3,69	10 mg	0,12
Enarenal, tabl., 10 mg	60szt. (6blist.po10szt.)	8,37	8,79	11,25	ryczałt	11,77	6,92	10 mg	0,12
Enarenal, tabl., 20 mg	60szt. (6blist.po10szt.)	14,58	15,31	20,12	ryczałt	20,12	12,8	10 mg	0,11
Enarenal, tabl., 20 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,88	8,27	11,25	ryczałt	11,25	6,40	10 mg	0,11
Imidaprilum									
Tanatril, tabl., 5 mg	28tabl. (2 blist.po	11,88	12,47	2,63	ryczałt	13,24	13,24	10 mg	0,95

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
	14szt.)								
Tanatril, tabl., 10 mg	28tabl. (2 blist.po 14szt.)	18,04	18,94	5,25	ryczałt	20,48	18,43	10 mg	0,66
Tanatril, tabl., 20 mg	28tabl. (2 blist.po 14szt.)	31,21	32,77	10,50	ryczałt	35,59	31,06	10 mg	0,55
Lisinoprilum									
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	9,72	10,21	5,63	ryczałt	11,86	9,43	10 mg	0,31
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30szt.	6,58	6,91	5,63	ryczałt	8,56	6,13	10 mg	0,20
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	15,12	15,88	11,25	ryczałt	18,86	14,01	10 mg	0,23
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30szt.	12,96	13,61	11,25	ryczałt	16,59	11,74	10 mg	0,20
LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,45	7,82	2,81	ryczałt	8,65	8,65	10 mg	0,58
Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	10,48	11,00	5,63	ryczałt	12,66	10,23	10 mg	0,34
Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	16,74	17,58	11,25	ryczałt	20,56	15,71	10 mg	0,26
Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	6,91	7,26	2,81	ryczałt	8,09	8,09	10 mg	0,54
Lisiprol, tabl., 5 mg	28szt.	6,91	7,26	2,63	ryczałt	8,03	8,03	10 mg	0,57
Lisiprol, tabl., 10 mg	28szt.	10,58	11,11	5,25	ryczałt	12,65	10,6	10 mg	0,38
Lisiprol, tabl., 20 mg	28szt.	16,42	17,24	10,50	ryczałt	20,06	15,53	10 mg	0,28
Ranopril, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	3,73	3,92	2,63	ryczałt	4,69	4,69	10 mg	0,34
Ranopril, tabl., 20 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	13,82	14,51	10,50	ryczałt	17,34	12,81	10 mg	0,23
Ranopril, tabl., 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	7,51	7,89	5,25	ryczałt	9,43	7,38	10 mg	0,26
Lisinoprilum + Amlodipinum									
Dironorm, tabl., 10+5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	16,2	17,01	5,63	ryczałt	18,66	16,23	1 tabl.	0,54
Dironorm, tabl., 20+10 mg	30szt.	21,60	22,68	11,25	ryczałt	25,66	20,81	1 tabl.	0,69
Dironorm, tabl., 20+5 mg	30szt.	19,44	20,41	11,25	ryczałt	23,39	18,54	1 tabl.	0,62
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum									
Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30szt.	12,85	13,49	5,63	ryczałt	15,14	12,71	1 tabl.	0,42
Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30szt.	18,36	19,28	11,25	ryczałt	22,26	17,41	1 tabl.	0,58
Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28szt.	17,28	18,14	10,5	ryczałt	20,96	16,43	1 tabl.	0,59

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Perindoprilum									
Erbugen, tabl., 4 mg	30szt.	7,13	7,49	5,63	ryczałt	9,15	6,72	4 mg	0,22
Prenessa, tabl., 4 mg	30szt. (1blist.po30szt.)	11,56	12,14	5,63	ryczałt	13,79	11,36	4 mg	0,38
Prenessa, tabl., 8 mg	30szt.	21,49	22,56	11,25	ryczałt	25,54	20,69	4 mg	0,34
Prenessa, tabl., 4 mg	30szt.	6,86	7,20	5,63	ryczałt	8,85	6,42	4 mg	0,21
Prenessa, tabl., 8 mg	30szt.	12,10	12,71	11,25	ryczałt	15,69	10,84	4 mg	0,18
Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30szt. (1blist.po30szt.)	32,40	34,02	14,06	ryczałt	37,59	31,53	4 mg	0,42
Prestarium 5 mg, tabl. powl., 5 mg	30szt. (1blist.po30szt.)	19,79	20,78	7,03	ryczałt	22,83	19,80	4 mg	0,53
Vidotin, tabl., 4 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	6,91	7,26	5,63	ryczałt	8,91	6,48	4 mg	0,22
Vidotin, tabl., 8 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	13,82	14,51	11,25	ryczałt	17,50	12,65	4 mg	0,21
Perindoprilum + Amlodipinum									
Amlessa, tabl., 4+5 mg	30szt.	15,12	15,88	5,63	ryczałt	17,53	15,1	1 tabl.	0,50
Amlessa, tabl., 4+5 mg	90tabl.	36,70	38,54	16,88	ryczałt	42,53	35,25	1 tabl.	0,39
Amlessa, tabl., 4+10 mg	30szt.	15,12	15,88	5,63	ryczałt	17,53	15,10	1 tabl.	0,50
Amlessa, tabl., 4+10 mg	90tabl.	36,70	38,54	16,88	ryczałt	42,53	35,25	1 tabl.	0,39
Amlessa, tabl., 8+5 mg	30szt.	24,30	25,52	11,25	ryczałt	28,50	23,65	1 tabl.	0,79
Amlessa, tabl., 8+5 mg	90tabl.	73,29	76,95	33,75	ryczałt	83,17	68,62	1 tabl.	0,76
Amlessa, tabl., 8+10 mg	30szt.	24,30	25,52	11,25	ryczałt	28,50	23,65	1 tabl.	0,79
Amlessa, tabl., 8+10 mg	90tabl.	73,29	76,95	33,75	ryczałt	83,17	68,62	1 tabl.	0,76
Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	24,14	25,35	7,03	ryczałt	27,4	24,37	1 tabl.	0,81
Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	36,67	38,50	14,06	ryczałt	42,07	36,01	1 tabl.	1,20
Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	24,14	25,35	7,03	ryczałt	27,4	24,37	1 tabl.	0,81
Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	36,67	38,50	14,06	ryczałt	42,07	36,01	1 tabl.	1,20
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	30szt.	9,99	10,49	5,63	ryczałt	12,14	9,71	1 tabl.	0,32
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	60szt.	19,98	20,98	11,25	ryczałt	23,96	19,11	1 tabl.	0,32

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	30szt.	9,99	10,49	5,63	ryczałt	12,14	9,71	1 tabl.	0,32
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	60szt.	19,98	20,98	11,25	ryczałt	23,96	19,11	1 tabl.	0,32
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	30szt.	19,98	20,98	11,25	ryczałt	23,96	19,11	1 tabl.	0,64
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	60szt.	39,96	41,96	22,5	ryczałt	46,77	37,07	1 tabl.	0,62
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	30szt.	19,98	20,98	11,25	ryczałt	23,96	19,11	1 tabl.	0,64
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	60szt.	39,96	41,96	22,50	ryczałt	46,77	37,07	1 tabl.	0,62
Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	30tabl.	15,30	16,07	7,03	ryczałt	18,12	15,09	1 tabl.	0,50
Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30tabl.	15,30	16,07	7,03	ryczałt	18,12	15,09	1 tabl.	0,50
Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30tabl.	25,09	26,34	14,06	ryczałt	29,91	23,85	1 tabl.	0,80
Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30tabl.	25,09	26,34	14,06	ryczałt	29,91	23,85	1 tabl.	0,80
Perindoprilum + Indapamidum									
Co-Indipam, tabl., 4+1,25 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	10,88	11,42	5,63	ryczałt	13,07	10,64	1 tabl.	0,35
Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30szt.	21,60	22,68	11,25	ryczałt	25,66	20,81	1 tabl.	0,69
Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	15,44	16,21	5,63	ryczałt	17,86	15,43	1 tabl.	0,51
Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30szt. (1blist.po30szt.)	15,44	16,21	5,63	ryczałt	17,86	15,43	1 tabl.	0,51
Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30szt.	6,80	7,14	3,52	ryczałt	8,18	7,86	1 tabl.	0,26
Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30szt.	13,50	14,18	7,03	ryczałt	16,23	13,20	1 tabl.	0,44
Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	36,67	38,50	14,06	ryczałt	42,07	36,01	1 tabl.	1,20
Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	24,14	25,35	7,03	ryczałt	27,40	24,37	1 tabl.	0,81
Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	36,67	38,50	14,06	ryczałt	42,07	36,01	1 tabl.	1,20

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Tertensif Kombi, tabl. powł., 5+1,25 mg	30szt. (1poj.po 30 szt.)	24,14	25,35	7,03	ryczałt	27,40	24,37	1 tabl.	0,81
Quinaprilum									
Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	30szt. (3blist.po10tabl.)	13,39	14,06	3,75	ryczałt	15,17	14,62	15 mg	0,73
Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30tabl.	12,66	13,29	7,50	ryczałt	15,45	12,22	15 mg	0,31
Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30szt. (3blist.po10tabl.)	17,17	18,03	7,50	ryczałt	20,19	16,96	15 mg	0,42
Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	28szt. (4blist.po7 tabl.)	26,30	27,62	14,00	ryczałt	31,18	25,14	15 mg	0,34
Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	30szt. (3blist.po10tabl.)	10,80	11,34	1,88	ryczałt	11,89	11,89	15 mg	1,19
Acurenal, tabl. powł., 40 mg	30szt.	25,26	26,52	15,00	ryczałt	30,23	23,76	15 mg	0,30
Acurenal, tabl. powł., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	8,10	8,51	1,88	ryczałt	9,06	9,06	15 mg	0,91
Acurenal, tabl. powł., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	11,18	11,74	3,75	ryczałt	12,85	12,30	15 mg	0,62
Acurenal, tabl. powł., 20 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	15,34	16,11	7,50	ryczałt	18,27	15,04	15 mg	0,38
AprilGen 10 mg, tabl. powł., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	10,80	11,34	3,75	ryczałt	12,45	11,90	15 mg	0,60
AprilGen 20 mg, tabl. powł., 20 mg	30szt. (2blist.po15szt.)	12,64	13,27	7,50	ryczałt	15,43	12,20	15 mg	0,31
AprilGen 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	25,27	26,53	15,00	ryczałt	30,23	23,76	15 mg	0,30
AprilGen 5 mg, tabl. powł., 5 mg	30szt. (2blist.po15szt.)	8,10	8,51	1,88	ryczałt	9,06	9,06	15 mg	0,91
Pulsaren 20, tabl. powł., 20 mg	30szt.	12,84	13,48	7,50	ryczałt	15,64	12,41	15 mg	0,31
Ramiprilum									
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	12,42	13,04	17,85	ryczałt	17,85	12,80	2,5 mg	0,11
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60szt. (6blist.po10szt.)	24,84	26,08	33,54	ryczałt	33,54	25,60	2,5 mg	0,11
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	6,21	6,52	9,50	ryczałt	9,50	6,40	2,5 mg	0,11
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60szt. (6blist.po10szt.)	12,96	13,61	18,42	ryczałt	18,42	12,80	2,5 mg	0,11
Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	3,60	3,78	5,25	ryczałt	5,32	3,27	2,5 mg	0,12
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	7,19	7,55	10,37	ryczałt	10,37	5,97	2,5 mg	0,11
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	14,29	15,00	19,59	ryczałt	19,59	11,95	2,5 mg	0,11

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Axtil, tabl., 2,5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	4,00	4,20	5,63	ryczałt	5,85	3,42	2,5 mg	0,11
Axtil, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,94	8,34	11,25	ryczałt	11,32	6,47	2,5 mg	0,11
Axtil, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	15,98	16,78	21,59	ryczałt	21,59	12,80	2,5 mg	0,11
Ivipril, tabl., 2,5 mg	28szt.	3,42	3,59	5,13	ryczałt	5,13	3,20	2,5 mg	0,11
Ivipril, tabl., 2,5 mg	30szt.	3,67	3,85	5,49	ryczałt	5,49	3,20	2,5 mg	0,11
Ivipril, tabl., 5 mg	28szt.	6,64	6,97	9,79	ryczałt	9,79	5,97	2,5 mg	0,11
Ivipril, tabl., 5 mg	30szt.	7,12	7,48	10,46	ryczałt	10,46	6,40	2,5 mg	0,11
Ivipril, tabl., 10 mg	28szt.	13,28	13,94	18,53	ryczałt	18,53	11,95	2,5 mg	0,11
Ivipril, tabl., 10 mg	30szt.	14,23	14,94	19,75	ryczałt	19,75	12,80	2,5 mg	0,11
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28szt. (4blist.po7 szt.)	14,31	15,03	19,62	ryczałt	19,62	11,95	2,5 mg	0,11
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	5,72	6,01	5,63	ryczałt	7,65	5,22	2,5 mg	0,17
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,88	8,27	11,25	ryczałt	11,25	6,40	2,5 mg	0,11
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	7,88	8,27	10,50	ryczałt	11,09	6,56	2,5 mg	0,12
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	15,98	16,78	21,00	ryczałt	21,37	12,32	2,5 mg	0,11
Polpril, tabl., 2,5 mg	28szt.	3,67	3,85	5,25	ryczałt	5,38	3,33	2,5 mg	0,12
Polpril, tabl., 5 mg	28szt.	7,35	7,72	10,50	ryczałt	10,54	6,01	2,5 mg	0,11
Polpril, tabl., 10 mg	28szt.	14,71	15,45	20,04	ryczałt	20,04	11,95	2,5 mg	0,11
Ramicor, tabl. powl., 2,5 mg	28tabl.	2,75	2,89	4,43	ryczałt	4,43	3,20	2,5 mg	0,11
Ramicor, tabl. powl., 5 mg	28tabl.	5,18	5,44	8,26	ryczałt	8,26	5,97	2,5 mg	0,11
Ramicor, tabl. powl., 10 mg	28tabl.	10,21	10,72	15,31	ryczałt	15,31	11,95	2,5 mg	0,11
Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28szt.	7,34	7,71	10,50	ryczałt	10,53	6,00	2,5 mg	0,11
Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28szt.	14,69	15,42	20,01	ryczałt	20,01	11,95	2,5 mg	0,11
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	10,18	10,69	15,28	ryczałt	15,28	11,95	2,5 mg	0,11
Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	2,75	2,89	4,43	ryczałt	4,43	3,20	2,5 mg	0,11
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	5,56	5,84	8,66	ryczałt	8,66	5,97	2,5 mg	0,11
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	14,90	15,65	20,24	ryczałt	20,24	11,95	2,5 mg	0,11
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5	28szt. (2blist.po14szt.)	3,46	3,63	5,17	ryczałt	5,17	3,20	2,5 mg	0,11

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
mg									
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	7,45	7,82	10,50	ryczałt	10,64	6,11	2,5 mg	0,11
Tritace 10, tabl., 10 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	15,98	16,78	21,00	ryczałt	21,37	12,32	2,5 mg	0,11
Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	8,10	8,51	5,25	ryczałt	10,05	8,00	2,5 mg	0,29
Tritace 5, tabl., 5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	9,83	10,32	10,50	ryczałt	13,14	8,61	2,5 mg	0,15
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28szt. (4blist.po7 szt.)	14,71	15,45	20,04	ryczałt	20,04	11,95	2,5 mg	0,11
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	15,88	16,67	21,49	ryczałt	21,49	12,80	2,5 mg	0,11
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30szt.	12,42	13,04	17,85	ryczałt	17,85	12,80	2,5 mg	0,11
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28szt.	10,80	11,34	15,93	ryczałt	15,93	11,95	2,5 mg	0,11
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30szt.	11,88	12,47	17,28	ryczałt	17,28	12,80	2,5 mg	0,11
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30szt.	11,88	12,47	17,28	ryczałt	17,28	12,80	2,5 mg	0,11
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28szt. (4blist.po7 szt.)	3,67	3,85	5,25	ryczałt	5,38	3,33	2,5 mg	0,12
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	3,94	4,14	5,63	ryczałt	5,79	3,36	2,5 mg	0,11
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28szt. (4blist.po7 szt.)	7,35	7,72	10,50	ryczałt	10,54	6,01	2,5 mg	0,11
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	7,78	8,17	11,14	ryczałt	11,14	6,40	2,5 mg	0,11
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30szt.	6,53	6,86	9,84	ryczałt	9,84	6,40	2,5 mg	0,11
Ramiprilum + Felodipinum									
Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg	28szt.	11,34	11,91	5,25	ryczałt	13,45	11,40	1 tabl.	0,41
Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg	28szt.	14,58	15,31	10,50	ryczałt	18,13	13,60	1 tabl.	0,49
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum									
Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	12,96	13,61	11,25	ryczałt	16,59	11,74	1 tabl.	0,39
Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30szt. (3blist.po10szt.)	10,80	11,34	5,63	ryczałt	12,99	10,56	1 tabl.	0,35
Ramicor Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28szt.	4,88	5,12	5,25	ryczałt	6,66	4,61	1 tabl.	0,16
Ramicor Comb, tabl., 5+25 mg	28szt.	9,76	10,25	10,50	ryczałt	13,07	8,54	1 tabl.	0,31
Ramizek HCT, tabl., 2,5+12,5 mg	30szt.	6,48	6,80	5,63	ryczałt	8,45	6,02	1 tabl.	0,20
Ramizek HCT, tabl., 5+25 mg	30szt.	12,96	13,61	11,25	ryczałt	16,59	11,74	1 tabl.	0,39

Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	8,10	8,51	5,25	ryczałt	10,05	8,00	1 tabl.	0,29
Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28szt. (2blist.po14szt.)	9,83	10,32	10,50	ryczałt	13,14	8,61	1 tabl.	0,31

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

- Acebutolol: 0,43 – 0,60 zł
- Atenolol: 0,17 zł
- Bisoprolol: 0,11 – 0,31 zł
- Metoprolol: 0,24 – 0,48 zł
- Nebivolol: 0,14 – 1,42 zł
- Propranolol: 0,26 – 1,26 zł
- Benazepryl: 0,36 – 0,92 zł
- Cilazapryl: 0,33 – 1,02 zł
- Cilazapryl + hydrochlorotiazyd: 0,67 zł
- Enalapryl: 0,11 – 0,26 zł
- Imidapryl: 0,55 – 0,95 zł
- Lizynopryl: 0,20 – 0,58 zł
- Lizynopryl + amlodypina: 0,54 – 0,69 zł
- Lizynopryl + hydrochlorotiazyd: 0,42 – 0,59 zł
- Perindopryl: 0,18 – 0,53 zł
- Perindopryl + amlodypina: 0,32 – 1,20 zł
- Perindopryl + indapamid: 0,26 – 1,20 zł
- Kwinapryl: 0,30 – 1,19 zł
- Ramipryl: 0,11 – 0,29 zł
- Ramipryl + felodypina: 0,41 – 0,49 zł
- Ramipryl + hydrochlorotiazyd: 0,16 – 0,39 zł.

3.3. Jaskra

3.3.1. Opis choroby

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

- osłabienie widzenia: 0,170;
- ślepotą: 0,600.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia dla jaskry wynosi: 16.

[Źródła: WHO, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Definicja

Jaskra (łac. *glaucoma*) (ICD-10 H40 jaskra) jest to grupa chorób, cechująca się swoistym, postępującym uszkodzeniem nerwu wzrokowego (neuropatia jaskrowa). Charakteryzują ją zmiany morfologiczne tarczy nerwu wzrokowego oraz ubytki w polu widzenia.

[Źródło: Niżankowska 2007, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Epidemiologia

Jaskra jest drugą przyczyną utraty wzroku oraz chorobą oka o największym wzroście zapadalności wraz z wiekiem. W jej wyniku corocznie dochodzi do ślepoty u około 2,4 mln osób. Choroba ta dotyka ok. 3% osób >40. r.ż. oraz 17% osób >85. r.ż. Badania wykazały, iż jaskra dotyczy ok. 68 milionów ludzi na całym świecie, z czego 7 milionów osób jest uznanych za niewidomych. Liczba nowych rozpoznań jaskry stale wzrasta. Prognozowane jest, że do roku 2020 liczba osób cierpiących na tę jednostkę chorobową wzrośnie do ponad 79 milionów. Według WHO do 2050 r. nastąpi 120% wzrost zachorowalności na jaskrę wśród osób >60. r.ż. Niezaprzeczalny jest związek jaskry z wiekiem. Częstość występowania jaskry w populacji osób po 40 r.ż. wynosi 2% a w grupie powyżej 80 r.ż. odsetek ten wzrasta do 10%. Szacuje się, że ok. 50% pacjentów pozostaje niezdiagnozowanych.

Najczęstszą postacią jaskry, zarówno na świecie jak i w Polsce, jest jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK), jej częstość szacuje się na od 1 do 2,1%.

W Polsce na jaskrę prawdopodobnie (brak dokładnych danych epidemiologicznych) cierpi 750 tys. osób, z czego jedynie 120 tys. objętych jest leczeniem (16%). Dane GUS wskazują na około 420 tys. osób powyżej 15 r.ż., u których zdiagnozowano jaskrę w 2004 r. Leczeniem objętych jest tylko 120 tysięcy osób, co stanowi zaledwie 16% chorych. Inne źródło podaje, iż w Polsce na jaskrę choruje ponad 800 tys. osób, z czego prawdopodobnie 10% chorych nie ma świadomości występowania u siebie tej choroby.

W jednym z badań prowadzonych w Polsce wykazano występowanie jaskry u 23% osób w grupie wiekowej 65-75 lat, oraz 31% u osób po 75 r.ż.

[Źródło: Mroczek 2015, Rosenthal 2009, Olszewska 2009, Topczewska-Cabanek 2013, GUS 2004, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Jaskra to choroba przewlekła, postępująca i nieuleczalna. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty. Rozwój uszkodzenia nerwu wzrokowego od początkowej fazy aż po całkowity zanik nerwu i ślepotę trwa w przybliżeniu 15-20 lat. Jeśli leczenie nie zostanie podjęte w odpowiednim momencie, utrata wzroku może być nieunikniona. Przebieg choroby jest subiektywnie bezobjawowy, często aż do momentu utraty wzroku w jednym oku. Z tego powodu ponad 50% osób nie wie o swojej chorobie (kraje rozwinięte).

W jaskrze pierwotnej otwartego kąta u większości pacjentów nie dochodzi do całkowitej ślepoty, ale tempo postępowania choroby jest indywidualne:

- do całkowitej utraty wzroku dochodzi średnio po 20 latach – u pacjentów nieleczonych,
- średni czas od postawienia rozpoznania do zgonu pacjenta to około 15 lat,
- do całkowitej utraty wzroku w jednym oku dochodzi u 25% pacjentów, natomiast w obojgu oczach u 10% (20-letni okres obserwacji).

W jaskrze pseudoeksfoliacyjnej rokowanie jest gorsze, ponieważ wyższe są często wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego (ang. *intraocular pressure* – IOP) i występują jego znaczne wahania. W związku z tym poważne uszkodzenia mogą się rozwinąć znacznie szybciej.

Upośledzenie wzroku wiąże się m.in. ze zwiększoną urazowością, większą częstością złamań szyjki kości udowej i częstszymi zaburzeniami depresyjnymi, koniecznością opieki i ograniczeniem możliwości wypełniania roli zawodowej. Choroba ta pogarsza jakość życia pacjentów i prowadzi do zmiany ich stylu życia. W konsekwencji ślepoty dochodzi do całkowitej zależności pacjentów od opiekunów, zmniejszenia możliwości lub całkowitą niezdolność do pracy. Utrata funkcji wzroku u pacjentów z jaskrą może wpływać na możliwość chodzenia, wychodzenia z domu, dostosowywanie do różnych poziomów oświetlenia, ocenianie odległości i widzenie przedmiotów pojawiających się z boku, może powodować problemy z czytaniem, chodzeniem po schodach oraz rozpoznawaniem ludzi.

[Źródło: Czechowicz-Janicka 2005, Niżankowska 2007, Kanski 2013, Mroczek 2015, Quaranta 2016, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Nadrzędnym celem leczenia jaskry jest zachowanie funkcji wzroku oraz jakości życia pacjentów. Leczenie ma na celu zahamowanie postępu choroby, bez możliwości usunięcia powstałych zmian. Terapię należy kontynuować przez całe życie pacjenta, ponieważ nieleczona jaskra może prowadzić do całkowitej ślepoty. W leczeniu jaskry dąży się do zahamowania postępującego procesu neuropatii. Jedynym poznanym czynnikiem ryzyka, na który można oddziaływać jest poziom IOP.

[Źródło: Czechowicz-Janicka 2005, Mroczek 2015, PTO 2014, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia jaskry po kątem stosowania następujących substancji czynnych:

- Brimonidinum (agonista receptora α -adrenergicznego (sympatykomimetyk))
- Brimonidinum + Timololum (agonista receptora α -adrenergicznego (sympatykomimetyk) + beta-adrenolityk),
- Brinzolamidum (inhibitor anhidrazy węglanowej)
- Dorzolamidum (inhibitor anhidrazy węglanowej)
- Dorzolamidum + Timololum (inhibitor anhidrazy węglanowej + beta-adrenolityk)
- Bimotorprostum (analog prostaglandyn)
- Bimotorprostum + Timololum (analog prostaglandyn + beta-adrenolityk)
- Latanoprostum (agonista receptorów prostaglandyny)
- Latanoprostum + Timololum (agonista receptorów prostaglandyny + beta-adrenolityk)
- Travoprostum (analog prostaglandyny)
- Travoprostum + Timololum (analog prostaglandyny + beta-adrenolityk)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, Wielka Brytania,
- Guidelines International Network,
- Prescrire,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- Pubmed,
- New Zealand Guidelines Group,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,

- Agency for Healthcare Research and Quality,
- www.tripdatabase.com,
- www.guideline.gov,
- Strony internetowe polskiego towarzystwa okulistyki oraz zagranicznych towarzystw okulistyki (jaskry), oraz polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej i Termedii.

Znaleziono 10 rekomendacji odnoszących się do terapii jaskry, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie.

Wyszukiwanie przeprowadzono 17 i 19.10.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Wytyczne praktyki klinicznej – jaskra

Kraj / region	Rekomendowane interwencje																																
PTO 2014 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p><u>Terapia I rzutu – farmakoterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako lek I rzutu zaleca się prostaglandyny/prostamidy; • Jako inne leki I rzutu wymieniono: beta-blokery, alfa2-agoniści, inhibitory anhidrazy węglanowej. <p>W celu zwężenia źrenicy podczas leczenia stosowana jest także pilokarpina.</p> <p>Leczenie powinno się zacząć od jednego leku (monoterapia). Wybierając leki należy wziąć pod uwagę stopień obniżania ciśnienia wewnątrzgałkowego, tolerancję leku, jakość życia i koszty terapii.</p> <p>Redukcja IOP w początkowej monoterapii – przynajmniej 20% względem wartości wyjściowych. Redukcja IOP mniejsza niż 10% uznana jest za brak odpowiedzi.</p> <p>W przypadku przewidywanego braku współpracy ze strony pacjenta co do przyjmowania kropli p/jaskrowych, braku tolerancji na leki oraz w bardzo zaawansowanej postaci jaskry lub przy bardzo wysokim ciśnieniu wewnątrzgałkowym jako opcję terapeutyczną 1-ego rzutu zaleca się operację p/jaskrową.</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia, możliwe jest zastosowanie leczenia skojarzonego. <p>W przypadku, gdy 2 leki miejscowe (w tym możliwe jest zastosowanie 1 leku złożonego) nie obniżają ciśnienia wewnątrzgałkowego wystarczająco na tyle, by zahamować progresję uszkodzenia jaskrowego należy pacjenta skierować na dodatkowe leczenie laserowe lub leczenie chirurgiczne.</p>																																
RCO 2016 (Wielka Brytania)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem oraz populacji geriatrycznej. Rekomendacje przygotowane zostały na podstawie wytycznych NICE (z 2009 roku, opisane w tabeli poniżej) i opinii ekspertów.</p> <p>Zgodnie z NICE osoby z podejrzeniem przewlekłej jaskry otwartego kąta lub z nadciśnieniem ocznym są leczone zgodnie z oszacowanym ryzykiem konwersji do jaskry otwartego kąta i progresji do pogorszenia wzroku mierzonym za pomocą pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), centralnej grubości rogówki (CCT) oraz w odniesieniu do wieku.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CCT (µm)</th> <th colspan="2">>590</th> <th colspan="2">555-590</th> <th colspan="2"><555</th> <th>Jakikolwiek</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nieleczone IOP (mmHg)</td> <td>>21 to 25</td> <td>>25 do 32</td> <td>>21 do 25</td> <td>>25 do 32</td> <td>>21 do 25</td> <td>>25 do 32</td> <td>>32</td> </tr> <tr> <td>Wiek (w latach)</td> <td>Jakikolwiek</td> <td>Jakikolwiek</td> <td>Jak kolwiek</td> <td>Leczenie do 60 r.ż.</td> <td>Leczenie do 65 r.ż.</td> <td>Leczenie do 80 r.ż.</td> <td>Jakikolwiek</td> </tr> <tr> <td>Leczenie*</td> <td>Brak leczenia</td> <td>Brak leczenia</td> <td>Brak leczenia</td> <td>PGA</td> <td>PGA</td> <td>PGA</td> <td>PGA</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Leczenie nie powinno być prowadzone rutynowo u osób, które przekroczą granicę wieku, chyba że istnieje prawdopodobieństwo, iż uzyskane korzyści z leczenia przekraczają granicę wieku. W momencie gdy osoba leczona z powodu wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego osiąga granicę wieku dla zaprzestania leczenia, ale nie rozwinęła się u niej jaskra otwartego kąta, lekarze powinni przedyskutować możliwość zaprzestania leczenia.</p> <p>Zastosowanie granicy wieku wydaje się zasadne ty ko w przypadku gdy widzenie jest uznane za prawidłowe (nadciśnienie wewnątrzgałkowe z lub bez podejrzenia jaskry otwartego kąta) i leki podawane są jedynie w celach profilaktycznych. W takich okolicznościach zagrożenie utraty wzroku w ciągu trwania życia jest nieistotne. W przypadku rozwoju jaskry otwartego kąta u takiego pacjenta leczenie jest zalecane. NICE 2009 rekomenduje stosowanie beta-blokerów w tej grupie chorych. Natomiast autorzy RCO 2016 zalecają stosowanie analogów prostaglandyn ze względu na fakt, iż obecnie ich koszt uległ obniżeniu, a także są one bardziej efektywne, a ich stosowanie wiąże się z mniejszą liczbą układowych działań niepożądanych. Są one również dostępne w formie bez konserwantów.</p>	CCT (µm)	>590		555-590		<555		Jakikolwiek	Nieleczone IOP (mmHg)	>21 to 25	>25 do 32	>21 do 25	>25 do 32	>21 do 25	>25 do 32	>32	Wiek (w latach)	Jakikolwiek	Jakikolwiek	Jak kolwiek	Leczenie do 60 r.ż.	Leczenie do 65 r.ż.	Leczenie do 80 r.ż.	Jakikolwiek	Leczenie*	Brak leczenia	Brak leczenia	Brak leczenia	PGA	PGA	PGA	PGA
CCT (µm)	>590		555-590		<555		Jakikolwiek																										
Nieleczone IOP (mmHg)	>21 to 25	>25 do 32	>21 do 25	>25 do 32	>21 do 25	>25 do 32	>32																										
Wiek (w latach)	Jakikolwiek	Jakikolwiek	Jak kolwiek	Leczenie do 60 r.ż.	Leczenie do 65 r.ż.	Leczenie do 80 r.ż.	Jakikolwiek																										
Leczenie*	Brak leczenia	Brak leczenia	Brak leczenia	PGA	PGA	PGA	PGA																										

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">ICO 2016 (Międzynarodowe)</p>	<p>Leczenie jaskry powinno się odbywać zgodnie z wytycznymi NICE 2009.</p> <p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej</p> <p>Nie określono siły zaleceń.</p> <p>Dobór metody leczenia zalecany jest w zależności od stadium zaawansowania choroby. Do wymienianych w rekomendacjach metod leczenia należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakoterapia, • laserowa trabekuloplastyka, • trabekulektomia ± mitomycyna C, • cyklofotokoagulacja (lub krioterapia), • rehabilitacja. <p>Do leków rekomendowanych zalicza się krople do oczu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znieczulające (tetrakaina 0,5%) (słaba rekomendacja), • diagnostyczne (fluoresceina 1%, tropikamid 0,5%) (słaba rekomendacja), • zwężające źrenice (pilokarpina 2% lub 4%) (słaba rekomendacja), • rozszerzające źrenice (atropina 0,1, 0,5, lub 1% homatropina lub cyklopentolat) (słaba rekomendacja), • przeciwzapalne (prednizolon 0,5% lub 1%) (słaba rekomendacja), • przeciwinfekcyjne (ofloksacyna 0,3%, gentamycyna 0,3% lub azytromycyna 1,5%) (słaba rekomendacja), • leki obniżające IOP miejscowe: leki podstawowe (latanoprost 50µg/mL, tymolol 0,25% lub 0,5%) (słaba rekomendacja), leki dodatkowe (analogi prostaglandyn, inne beta-blokery, inhibitory anhidrazy węglanowej, alfa-agoniści, krople skojarzone) (silna rekomendacja), • leki obniżające IOP systemowe: leki podstawowe (doustnie i dożylnie acetazolamidy, dożylnie mannitol 10% lub 20%) (słaba rekomendacja), <p>Leki dodatkowe: metazolamid, glicerol.</p>
<p style="text-align: center;">AAO 2015 (USA)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p>Pierwotna jaskra otwartego kąta przesączania</p> <p>Według wytycznych nadciśnienie oczne może zostać zmniejszone poprzez farmakoterapię, terapię laserową lub operację. Przy doborze odpowiedniej formy terapii powinna być brana pod uwagę skuteczność leczenia, jakość życia oraz oczekiwana długość życia pacjenta (dobra jakość, silna rekomendacja).</p> <p>Wytyczne wymieniają dostępne opcje terapeutyczne i wskazują ich wpływ na obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn – redukcja IOP 25–33%, • antagoniści receptorów β-adrenergicznych – redukcja IOP 20–25%, • agoniści receptorów α-adrenergicznych – redukcja IOP 20–25%, • parasympatykomimetyki – redukcja IOP 20–25%, • inhibitory anhidrazy węglanowej podawane miejscowo – redukcja IOP 15–20%, • doustne inhibitory anhidrazy węglanowej – redukcja IOP 20–30%, • leki hiperosmotyczne – redukcja IOP (brak danych). <p>Fazy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi prostaglandyn są najczęściej wybierane jako terapia początkowa, ze względu na fakt, iż są najbardziej efektywne, dobrze tolerowane, podawane raz dziennie oraz stosunkowo bezpieczne (dobra jakość, silna rekomendacja). • Jeżeli pojedynczy lek jest efektywny w obniżaniu IOP, jednak nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia, można rozważyć zastosowanie terapii złożonej lub zmianę leku. • Jeżeli terapia nie obniża dostatecznie IOP, pomimo przestrzegania przez pacjenta zaleceń terapeutycznych, lek może zostać zastąpiony produktem alternatywnym lub terapią złożoną. Terapia może być zmieniana do momentu ustalenia skutecznego leczenia. Odpowiednia terapia jaskry wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń. Często jest to nieosiągalne, dlatego preparaty złożone z dwóch substancji czynnych mogą wpłynąć na lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, dzięki zmniejszonej liczbie kropli podawanych do oczu (dobra jakość, silna rekomendacja). <p>Laserowa trabekuloplastyka jako alternatywa dla farmakoterapii u pacjentów, którzy nie mogą, lub nie będą stosować terapii ze względu na koszt, problemy z pamięcią, problemy z użyciem kropli, lub brakiem tolerancji na leki (dobra jakość, dodatkowa rekomendacja).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silna rekomendacja – używana kiedy pożądane efekty interwencji wyraźnie przewyższają niepożądane skutki lub brak wyraźnej przewagi. • Dodatkowa rekomendacja – rozwiązania są mniej pewne, ze względu na niską jakość dowodów, lub sugestie, iż efekty pożądane i niepożądane są zrównoważone.

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Jakość dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobra jakość – jest bardzo mało prawdopodobne, iż dalsze wyszukiwanie informacji zmieni pewność oszacowanego efektu. • Średnia jakość – jest prawdopodobne, iż dalsze wyszukiwanie informacji miałyby ważny wpływ na pewność oszacowanego efektu i mogłyby zmienić oszacowania. • Niewystarczająca jakość – jest bardzo prawdopodobne, iż dalsze wyszukiwanie informacji miałyby ważny wpływ na pewność oszacowanego efektu i prawdopodobnie zmieniłyby oszacowanie, każde oszacowanie jest niepewne.
EGS 2014 (Europa)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p>Zalecane jest indywidualne podejście do pacjenta, pacjenci z zaawansowaną utratą funkcji oka, lub młodzi pacjenci z poważnym uszkodzeniem powinni być poddawani bardziej agresywnej terapii niż pacjenci z niewielkim ryzykiem utraty wzroku np. starsi pacjenci z łagodną utratą pola widzenia i niskim IOP (I,D).</p> <p>Wytyczne wskazują na podstawie wyników z badań klinicznych na korzyści wynikające z obniżenia IOP w leczeniu pierwotnej jaskry otwartego kąta przesączania i zmniejszenia ryzyka rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym. Celem leczenia jaskry jest obniżenie IOP (I,A).</p> <p><u>Leki pierwszego rzutu (monoterapia) (II,D):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn i prostamidy: <ul style="list-style-type: none"> ○ analogi prostaglandyn: latanoprost 0,005%, tafluprost 0,015%, trawoprost 0,003–0,004%, ○ prostamidy: bimatoprost 0,01–0,03%; • agoniści receptorów α2-adrenergicznych (α2-mimetyki): <ul style="list-style-type: none"> ○ α2-selektywni: apraklonidyna 0,5–1,0%, brymonidyna 0,2%, klonidyna 0,125–0,5%; • β-blokerzy: <ul style="list-style-type: none"> ○ nieselektywne: befunolol 0,5%, lewobunolol 0,25%, metypranolol 0,1–0,3%, tymolol 0,1–0,5%, karteolol 0,5–2,0%, ○ β1-selektywne: betaksolol 0,5%; • inhibitory anhidrazy węglanowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ systemowe, doustne: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid, ○ miejscowe: brynzolamid 1%, dorzolamid 2%; • parasympatikomimetyki <ul style="list-style-type: none"> ○ działające bezpośrednio (pilocarpina, karbachol), ○ działające niebezpośrednio (ipratropdemekarium, jodek ekotiopatu). <p><u>Zamiana leku na inny</u></p> <p>W przypadku nieskuteczności pierwszej linii leczenia lub związanych z nią działań niepożądanych częściej zaleca się zastosowanie innego leku zamiast terapii złożonej (II,D).</p> <p><u>Terapia skojarzona</u></p> <p>Jeżeli monoterapia jest dobrze tolerowana i efektywna w zmniejszaniu IOP, jednak nie osiągnięto pożądanego ciśnienia, należy rozważyć dodanie drugiego leku (II linia leczenia). Preparaty złożone są bardziej pożądane niż terapia lekami podawanymi osobno (zaawansowana jaskra i/lub bardzo wysoki poziom IOP, gdy pożądana wartość IOP przewyższa efektywność pojedynczych leków, można zastosować terapię złożoną) (II,D).</p> <p>Do grupy zalecanych kombinacji leków należą m.in. pilokarpina + tymolol; tafluprost + tymolol.</p> <p>Jeśli terapia skojarzona nie spowoduje efektywnego obniżenia IOP terapia laserowa lub operacja powinny być rozważone (II,D).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> I - Silna rekomendacja – rozumiana jako „Rekomendujemy”/ bardzo ważna w praktyce klinicznej II - Słaba rekomendacja – rozumiana jako „Sugerujemy”/mniej ważna w praktyce klinicznej</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> A – wysoka B – średnia C – niska D – bardzo niska</p>
SOS 2012 (Szwecja)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej</p> <p>Celem leczenia jaskry jest utrzymanie możliwości widzenia i jakości życia pacjenta, a nie utrzymanie IOP poniżej konkretnego poziomu. Jakkolwiek wytyczne wskazują, iż obniżenie poziomu IOP jest efektywne w leczeniu jaskry oraz zmniejsza również ryzyko rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym.</p> <p>W wytycznych wymieniono leki dostępne w Szwecji w 2010:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parasympatikomimetyki (m.in. pilokarpina), • sympatomimetyki, • inhibitory anhidrazy węglanowej,

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • β-blokery (tymolol, betaksolol) • analogi prostaglandyn (m.in. tafluprost) • leki złożone (pilokarpina + tymolol, dorzolamid + tymolol, brynzolamid +tymolol, brymonidyna + tymolol, latanoprost + tymolol, bimatoprost + tymolol). <p>Beta-blokery i analogi prostaglandyn są lekami I-ego wyboru, jeżeli nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.</p> <p><u>Zmiana terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli monoterapia nie pozwala na osiągnięcie docelowego IOP, konieczne jest przetestowanie innego leku lub dodanie innego leku do terapii. • Jeżeli monoterapia jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego, jednakże nie udało się osiągnąć docelowego ciśnienia, uzasadnionym jest dodanie kolejnego leku. Alternatywnie, jeśli terapia ma ograniczoną efektywność, pierwszym krokiem powinno być przetestowanie innego leku. • W obydwu ww. przypadkach laseroterapia jest możliwą opcją. <p>Terapia łączona</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schemat dawkowania powinien być prosty, aby ułatwić przestrzeganie zaleceń. • Należy unikać więcej niż dwóch aplikacji dziennie, z więcej niż dwóch butelek przy każdym podaniu. <p>U pacjentów w podeszłym wieku, którzy byli pod obserwacją długi czas i wykazują niewielką progresję uszkodzeń, leczenie może być zredukowane, jeśli pacjent ma trudności ze stosowaniem kropli do oczu lub źle toleruje niegroźne, niewielkie efekty uboczne leczenia jaskry.</p> <p><u>Terapia laserowa</u></p> <p>Podstawowe leczenie za pomocą laserowej trabekuloplastyki może być alternatywą, jeśli istnieje powód do unikania stosowania kropli do oczu, tak jak w przypadku starszych pacjentów, którzy mają trudności z ich aplikacją.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
AOA 2011 (USA)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>W ramach terapii farmakologicznej jaskry otwartego kąta zastosowanie znajduje następujące 5 grup leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi prostaglandyn: trawoprost, latanoprost, bimatoprost. • Agoniści receptorów α2-adrenergicznych, zarówno nieselektywni: epinefryna, dipiwefryna, jak i selektywni: brymonidyna i aprakolonidyna. • β-blokery: <ul style="list-style-type: none"> ○ nieselektywne: kartelol, lewobunolol, metypranolol, tymolol, ○ selektywny betaksolol. • Inhibitory anhidrazy węglanowej, stosowane zarówno systemowo: acetazolamid, dichlorofenamid, metazolamid, jak i miejscowo: dorzolamid, brynzolamid. • Agoniści receptorów cholinergicznyc – miotyki: pilokarpina i karbachol. <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Wytuczne wskazują na możliwość zastosowania terapii lekami złożonymi: połączenia dorzolamid/tymolol i brymonidyna/tymolol. W wytycznych wskazano, że stosowanie leku brynzolamid dwa razy dziennie w skojarzeniu z tymololem przynosi efekty addytywne.</p> <p><u>Laserowa trabekuloplastyka</u></p> <p>Laserowa trabekuloplastyka jest często stosowana po niepowodzeniu terapii lekami miejscowymi w osiągnięciu docelowego IOP, gdy progresja choroby wymaga dalszej redukcji IOP, gdy obecność działań niepożądanych uniemożliwia stosowanie pewnych leków lub gdy pacjent nie jest w stanie zakraplać oczu.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
NHMRC 2010 (Australia)	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej</p> <p>Wytuczne dotyczą skriningu, rokowania, diagnozy, leczenia i zapobiegania jaskrze.</p> <p>W wytycznych wymienionych jest 5 podstawowych klas leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • beta-blokery, • analogi prostaglandyn, • alfa2-agoniści, • inhibitory anhidrazy węglanowej, • agoniści cholinergiczni. <p><u>I linia leczenia (monoterapia) (A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi prostaglandyn (latanoprost, trawoprost, bimatoprost), beta-blokery nieselektywne (tymolol, lewobunolol) i selektywny betaksolol, <p><u>II linia leczenia (wytyczne wskazują, iż w pierwszej kolejności należy zastąpić dotychczas stosowany lek innym lekiem) (A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki złożone: <ul style="list-style-type: none"> ○ Combigan - brymonidyna/tymolol,

Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Cosopt - dorzolamid/tymolol, ○ DuoTrav - trawoprost/tymolol, ○ Xalacom - latanoprost/tymolol. • agoniści receptorów α-2-adrenergicznych <ul style="list-style-type: none"> ○ brymonidyna, ○ apraklonidyna. • inhibitory anhidrazy węglanowej stosowane miejscowo: <ul style="list-style-type: none"> ○ dorzolamid, ○ bryzolamid. <p><u>III linia leczenia (leczenie systemowe jeśli pacjent nie kwalifikuje się do terapii laserem lub operacji) (A):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitor anhidrazy węglanowej stosowany systemowo – acetazolamid, • środki cholinergiczne (miotyki) np. karbachol, pilokarpina <p><u>Leczenie laserowe</u> Rekomendacje wskazują zastosowanie trabekuloplastyki laserem argonowym u starszych pacjentów z jaskrą, którzy są narażeni na ryzyko utraty wzroku, w szczególności jeśli istnieją poniższe czynniki: - istnieją trudności z podawaniem kropli do oczu - pacjenci nie odpowiadają na leczenie - nie są odpowiednimi kandydatami do operacji chirurgicznej (B)</p> <p>Wytyczne podkreślają, iż jest niewiele dostępnych informacji dotyczących leczenia jaskry u starszych pacjentów np. w domach opieki i domach spokojnej starości; przytoczone jest doniesienie, iż beta-blokery mogą zwiększać ryzyko upadków u osób starszych.</p> <p><u>Siła rekomendacji/jakość dowodów:</u> A lub B – dowody wysokiej jakości, w zakresie A do B – “Dowody silnie wspierają/wskazują” C lub D – dowody średniej jakości, w zakresie C do D – “Dowody wspierają/wskazują” Eksperti/Konsensus- opinie ekspertów przytoczone przez Komitet lub pochodzące z opublikowanych wytycznych.</p>
<p>NICE 2009 (Anglia i Szkocja)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p><u>Monoterapia</u> Zaleca się stosowanie leku z 5 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pochodnych prostaglandyn, • beta-blokerów, • inhibitorów anhidrazy węglanowej, • sympatykomimetyków oraz miotyków. <p>W przypadku terapii farmakologicznej najczęściej stosuje się leki podawane miejscowo. Lekiem pierwszego wyboru w przypadku leczenia OAG są analogi prostaglandyn.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u> W przypadku, gdy aktualnie stosowana terapia (farmakologiczna lub chirurgiczna) nie obniża dostatecznie IOP zalecane jest alternatywne leczenie farmakologiczne, za pomocą: analogów prostaglandyn, beta-blokerów, inhibitorów anhidrazy węglanowej, sympatykomimetyków lub więcej niż jednego produktu leczniczego stosowanego jednocześnie. Jeżeli pacjent z OAG nie decyduje się na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego lub istnieją przeciwwskazania do przeprowadzenia takiego zabiegu, wówczas również wskazane jest zastosowanie jednej z wyżej wymienionych terapii farmakologicznych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
<p>COS 2009 (Kanada)</p>	<p>Zalecenia dotyczą populacji ogółem – brak wyszczególnionych zaleceń dla populacji geriatrycznej.</p> <p>W chwili obecnej jedyną udowodnioną metodą leczniczą zabezpieczającą przed utratą widzenia w jaskrze jest obniżanie ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP).</p> <p><u>Monoterapia</u> Produkty lecznicze stosowane w ramach leczenia jaskry należą do 5 grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi prostaglandyn • Agoniści receptorów α2-adrenergicznych • β-blokery • Inhibitory anhidrazy węglanowej • Prasympatykomimetyki <p>Najczęstszymi lekami stosowanymi przy rozpoczęciu leczenia są analogi prostaglandyn.</p> <p>Wśród leków wymienionych w rekomendacjach znajdują się m.in. substancje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • betaksolol, • tymolol, pilokarpina. <p><u>Leczenie skojarzone</u> W celu osiągnięcia pożądanego poziomu IOP może być niezbędne stosowanie leczenia skojarzonego, jednak liczba podawanych preparatów oraz częstość aplikacji powinny być jak najmniejsze, aby dodatkowo nie pogarszać jakości życia chorego oraz zwiększyć szansę na stosowanie się przez pacjenta do zalecanego schematu leczenia. W wytycznych wspomniano, że rozwiązaniem tego problemu mogą być leki złożone, zawierające więcej niż jedną substancję czynną.</p>

IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe (ang. intraocular pressure); OAG – jaskra otwartego kąta przesączania (ang. open angle glaucoma); SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa (ang. selective laser trabeculoplasty), PGA – analogi prostaglandyn, CCT – centralna grubość rogówki

Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne w leczeniu jaskry wskazują na możliwość zastosowania leków miejscowych należących do 5 grup:

- **analogi prostaglandyn** – jako terapia pierwszej linii (AAO 2015, PTO 2014, SOS 2012, NICE 2009, COS 2009) i jako jedna z opcji terapeutycznych (ICO 2016);
- antagoniści receptorów β -adrenergicznych – jako terapia I rzutu (EGS 2014, NICE 2009, SOS 2012) i jako jedna z opcji terapeutycznych (AAO 2015, AOA 2011, COS 2009);
- **agoniści receptorów α -adrenergicznych** – jako terapia I rzutu (EGS 2014), jako II linia leczenia (NHMRC 2010) i jako jedna z opcji terapeutycznych (AAO 2015, SOS 2012, AOA 2011, COS 2009, NICE 2009);
- **inhibitory anhidrazy węglanowej** - jako terapia pierwszej linii (PTO 2014, EGS 2014, SOS 2012) i jako jedna z opcji terapeutycznych (ICO 2016, AAO 2015, AOA 2011, NHMRC 2010, COS 2009).

Wśród odnalezionych rekomendacji odnaleziono wytyczne postępowania skierowane do osób w różnym wieku – RCO 2016. W wytycznych tych zwrócono uwagę, iż leczenie pacjentów z podejrzeniem jaskry otwartego kąta i nadciśnieniem ocznym powinno być uzależnione od ryzyka konwersji do jaskry otwartego kąta i ryzyka utraty wzroku. Ryzyko to zależy od wieku pacjenta, centralnej grubości rogówki i ciśnienia wewnątrzgałkowego. Na podstawie wytycznych należy stwierdzić, iż leczenie pacjentów od 75 r.ż. do 80 r.ż. jest wskazane w przypadku gdy centralna grubość rogówki jest u nich niższa niż 550 μm , natomiast nieleczone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest wyższe od 25 mmHg i nie przekracza 32 mmHg. Natomiast w przypadku gdy ciśnienie wewnątrzgałkowe przekracza 32 mmHg wszyscy pacjenci, bez względu na wiek, powinni być poddani leczeniu. Jako terapię z wyboru wytyczne wskazują **analogi prostaglandyn**. W wytycznych wskazano, iż zastosowanie granicy wieku wydaje się zasadne gdy widzenie jest uznane za prawidłowe, a leki podawane są jedynie w celach profilaktycznych, gdyż zagrożenie utraty wzroku w ciągu trwania życia jest nieistotne. W przypadku rozwoju jaskry otwartego kąta zalecane jest leczenie bez względu na wiek.

5 rekomendacji w tym polska, zalecają stosowanie terapii skojarzonej, w sytuacji gdy monoterapia zakończyła się niepowodzeniem, jednak bez wskazania na możliwe do stosowania kombinacje leków. EGS 2014 wskazuje na możliwość zastosowania terapii skojarzonej w połączeniu z tymololem (pilocarpina + tymolol; tafluprost + tymolol), gdy monoterapia jest dobrze tolerowana i efektywna w zmniejszaniu IOP, jednak nie osiągnięto pożądanego ciśnienia. AOA 2011 i NHMRC 2010, zalecają stosowanie terapii lekami złożonymi – dorzolamidem w połączeniu z tymololem oraz brymonidyną z tymololem, które stanowią część z analizowanych preparatów złożonych. Rekomendacja NHMRC 2010 wymienia również trawoprost z tymololem i lantoprost z tymololem jako preparaty w II linii leczenia.

W kilku rekomendacjach (AAO 2015, SOS 2012, NHMRC 2010) jako alternatywna metoda leczenia u pacjentów, którzy ze względu na podeszły wiek mają trudności ze stosowaniem kropli p/jaskrowych zalecana jest laserowa trabekuloplastyka.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Brimonidinum** – brak rekomendacji
- **Brimonidinum + Timololum** – brak rekomendacji
- **Brinzolamidum** – brak rekomendacji
- **Dorzolamidum** – brak rekomendacji
- **Dorzolamidum + Timololum** – brak rekomendacji
- **Bimotorprostum** - brak rekomendacji
- **Bimotorprostum + Timololum** - brak rekomendacji
- **Latanoprostum** – brak rekomendacji
- **Latanoprostum + Timololum** – brak rekomendacji

- **Travoprostum** – brak rekomendacji
- **Travoprostum + Timololum** – brak rekomendacji

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

- Leki przeciwjaskrowe – inhibitory anhidrazy węglanowej do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-adrenolitycznymi, leki alfa-adrenergiczne do stosowania do oczu
 - Brimonidinum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Brimonidinum + Timololum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Brinzolamidum
 - dostosowanie dawki u osób w wieku podeszłym nie jest konieczne [ChPL Optilamid, ChPL Brinzolamide Sandoz, ChPL Azopt]
 - Dorzolamidum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Dorzolamidum + Timololum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
- Leki przeciwjaskrowe – analogi prostaglandyn do stosowania do oczu – produkty jednoskładnikowe i złożone
 - Bimatoprostum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Bimatoprostum + Timololum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Latanoprostum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Latanoprostum + Timololum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Travoprostum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku
 - Travoprostum + Timololum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku

3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Brimonidinum									
Alphagan, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	3 but.po 5 ml	50,20	52,71	64,37	ryczałt	64,37	8,00	0,1 ml	0,05
Biprolast, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Briglau PPH, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Brymont, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml	16,70	17,54	23,65	ryczałt	23,65	3,20	0,1 ml	0,06
Luxfen, krople do oczu, roztwór, 2 mg/ml	5 ml (but.)	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Brimonidinum + Timololum									
Combigan, krople do oczu, roztwór, 2+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	32,60	34,23	29,88	ryczałt	40,25	13,57	0,1 ml	0,27
Brinzolamidum									
Azopt, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	1 but.po 5 ml	31,20	32,76	29,88	ryczałt	38,86	12,18	0,1 ml	0,24
Brinzolamide Sandoz, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	1 butelka po 5 ml	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Optilamid, krople do oczu, zawiesina, 10 mg/ml	1 but.po 5 ml	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Dorzolamidum									
Dolopt, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	16,20	17,01	19,92	ryczałt	21,69	4,97	0,15 ml	0,15
Dorzolamid STADA, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	16,40	17,22	19,92	ryczałt	21,94	5,22	0,15 ml	0,16
Dorzolamide Genoptim, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	14,90	15,65	19,92	ryczałt	20,37	3,65	0,15 ml	0,11
Dorzostill, krople do oczu, 20 mg/ml	5 ml	16,70	17,54	19,92	ryczałt	22,26	5,54	0,15 ml	0,17
Dropzol, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.	14,90	15,65	19,92	ryczałt	20,37	3,65	0,15 ml	0,11

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Nodom, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	17,20	18,06	19,92	ryczałt	22,71	5,99	0,15 ml	0,18
Oftidor, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	18,90	19,85	19,92	ryczałt	24,47	7,75	0,15 ml	0,23
Rozalin, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	3 x 5 ml	45,40	47,67	56,89	ryczałt	56,89	5,33	0,15 ml	0,05
Rozalin, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	18,90	19,85	19,92	ryczałt	24,53	7,81	0,15 ml	0,23
Trusopt, krople do oczu, roztwór, 20 mg/ml	1 but.po 5 ml	17,20	18,06	19,92	ryczałt	22,71	5,99	0,15 ml	0,18
Dorzolamidum + Timololum									
Cosopt, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	26,10	27,41	29,88	ryczałt	33,52	6,84	0,1 ml	0,14
Dolopt Plus, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	21,60	22,68	28,75	ryczałt	28,75	3,20	0,1 ml	0,06
Dorzolamide + Timolol Genoptim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	19,00	19,95	26,01	ryczałt	26,01	3,20	0,1 ml	0,06
Dropzol Tim, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	19,10	20,06	26,08	ryczałt	26,08	3,20	0,1 ml	0,06
Nodom Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	22,70	23,84	29,88	ryczałt	29,88	3,20	0,1 ml	0,06
Nodom Combi, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	3 but.po 5 ml	57,20	60,06	71,64	ryczałt	71,64	8,00	0,1 ml	0,05
Oftidorix, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	5 ml	19,20	20,16	26,24	ryczałt	26,24	3,20	0,1 ml	0,06
Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	3 x 5 ml w butelce	57,20	60,06	71,66	ryczałt	71,66	8,00	0,1 ml	0,05
Rozacom, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 but.po 5 ml	23,70	24,89	29,88	ryczałt	30,9	4,22	0,1 ml	0,08
Tymolamid, krople do oczu, roztwór, 20+5 mg/ml	1 poj.po 5 ml	20,00	21,00	27,05	ryczałt	27,05	3,20	0,1 ml	0,06
Bimatoprostum									
Bimican, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 3 ml	34,00	35,70	38,17	ryczałt	43,29	8,32	0,05 ml	0,14
Bimican, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	3 but.po 3 ml	102,00	107,10	114,51	ryczałt	120,70	15,18	0,05 ml	0,08
Lumigan, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 3 ml	35,20	36,96	38,17	ryczałt	44,53	9,56	0,05 ml	0,16
Treprovist, krople do oczu, roztwór, 0,3 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	27,50	28,88	34,08	ryczałt	35,95	5,07	0,05 ml	0,10
Bimatoprostum + Timololum									
Ganfort, krople do oczu, roztwór, 0,3+5 mg/ml	1 but.po 3 ml	50,50	53,03	38,17	ryczałt	60,55	25,58	0,05 ml	0,43
Latanoprostum									

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Akistan, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	22,70	23,84	30,84	ryczałt	30,84	3,20	0,05 ml	0,06
Latalux, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	28,10	29,51	34,08	ryczałt	36,51	5,63	0,05 ml	0,11
Latanoprost Arrow, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	28,60	30,03	34,08	ryczałt	37,08	6,20	0,05 ml	0,12
Latanoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	25,70	26,99	34,02	ryczałt	34,02	3,20	0,05 ml	0,06
Latanoprost STADA, krople do oczu, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	21,60	22,68	29,71	ryczałt	29,71	3,20	0,05 ml	0,06
Latanost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	1 poj.po 2,5 ml	28,00	29,40	34,08	ryczałt	36,40	5,52	0,05 ml	0,11
Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	30 szt. (6 saszetek po 5 poj. jednodawkowych)	34,60	36,33	40,90	ryczałt	44,23	6,53	0,05 ml	0,22
Monoprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	90 szt. (18 saszetek po 5 poj. jednodawkowych)	104,00	109,20	122,69	ryczałt	122,7	9,60	0,05 ml	0,11
Polprost, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	25,90	27,20	34,08	ryczałt	34,25	3,37	0,05 ml	0,07
Rozaprost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	3 but.po 2,5 ml	83,20	87,36	100,35	ryczałt	100,40	8,00	0,05 ml	0,05
Rozaprost, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/1 ml	1 but.po 2,5 ml	29,20	30,66	34,08	ryczałt	37,65	6,77	0,05 ml	0,14
Rozaprost Mono, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	30 poj.	33,50	35,18	40,90	ryczałt	43,09	5,39	0,05 ml	0,18
Rozaprost Mono, krople do oczu, roztwór, 50 µg/ml	90 poj.	100,00	105,00	119,39	ryczałt	119,40	9,6	0,05 ml	0,11
Xalatan, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml (0,005%)	2,5 ml (but.)	29,20	30,66	34,08	ryczałt	37,65	6,77	0,05 ml	0,14
Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	3 but.po 2,5 ml	86,70	91,04	102,24	ryczałt	104,00	9,79	0,05 ml	0,07
Xaloptic, krople do oczu, roztwór, 0,05 mg/ml	2,5 ml (but.)	32,40	34,02	34,08	ryczałt	41,05	10,17	0,05 ml	0,20
Latanoprostum + Timololum									
Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	3 but.po 2,5 ml	68,00	71,40	84,46	ryczałt	84,46	8,00	0,05 ml	0,05
Latacom, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml (but.)	33,50	35,18	34,08	ryczałt	42,18	11,3	0,05 ml	0,23
Latanoprost + Timolol STADA, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml	22,70	23,84	30,84	ryczałt	30,84	3,20	0,05 ml	0,06

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Polprost Plus, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but.po 2,5 ml	25,90	27,20	34,08	ryczałt	34,25	3,37	0,05 ml	0,07
Tilaprox, krople do oczu, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml	28,90	30,35	34,08	ryczałt	37,42	6,54	0,05 ml	0,13
Timlatan, krople do oczu, 50+5 µg/ml + mg/ml	2,5 ml	31,90	33,50	34,08	ryczałt	40,48	9,6	0,05 ml	0,19
Timprost, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but.po 2,5 ml	32,40	34,02	34,08	ryczałt	41,05	10,17	0,05 ml	0,20
Xalacom, krople do oczu, roztwór, 0,05+5 mg/ml	2,5 ml (but.)	32,40	34,02	34,08	ryczałt	41,05	10,17	0,05 ml	0,20
Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	3 but.po 2,5 ml	77,80	81,69	94,68	ryczałt	94,68	8,00	0,05 ml	0,05
Xaloptic Combi, krople do oczu, roztwór, 50+5 µg/ml + mg/ml	1 but.po 2,5 ml	33,50	35,18	34,08	ryczałt	42,18	11,3	0,05 ml	0,23
Travoprostum									
Bondulc, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	30,50	32,03	34,08	ryczałt	39,10	8,22	0,05 ml	0,16
Lytrescio, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	1 poj.a 2,5 ml	33,60	35,28	34,08	ryczałt	42,30	11,42	0,05 ml	0,23
Travatan, krople do oczu, roztwór, 0,04 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	42,10	44,21	34,08	ryczałt	51,26	20,38	0,05 ml	0,41
Travoprost Genoptim, krople do oczu, roztwór, 40 µg/ml	1 but.po 2,5 ml	30,10	31,61	34,08	ryczałt	38,61	7,73	0,05 ml	0,15
Travoprostum + Timololum									
DuoTrav, krople do oczu, roztwór, 0,04+5 mg/ml	1 but.po 2,5 ml	46,00	48,30	34,08	ryczałt	55,34	24,46	0,05 ml	0,49

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w przypadku produktów zawierających:

- Brymonidyna: 0,05 – 0,06 zł
- Brymonidyna + tymolol: 0,27 zł
- Brynzolamid: 0,06 – 0,24 zł
- Dorzolamid: 0,05 – 0,23 zł
- Dorzolamid + tymolol: 0,05 – 0,14 zł
- Bimatoprost: 0,08 – 0,16 zł
- Bimatoprost + tymolol: 0,43 zł
- Latanoprost: 0,05 – 0,22 zł
- Latanoprost + tymolol: 0,05 – 0,23 zł
- Trawoprost: 0,15 – 0,41 zł
- Trawoprost + tymolol: 0,49 zł.

3.4. Choroba Parkinsona

3.4.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć): 0,351 (0,324 – 0,395).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia dla choroby Parkinsona wynosi: 13.

[Źródła: WHO, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Definicja

Choroba Parkinsona (ChP) jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób neurodegeneracyjnych OUN, która związana jest z uszkodzeniem układu pozapiramidowego. Istotą choroby jest zanik komórek dopaminergicznych istoty czarnej prowadzący do niedoboru dopaminy w prążkowie. Kliniczne objawy pojawiają się po zniszczeniu ok. 50% komórek istoty czarnej i spadku produkcji dopaminy. Charakterystyczne dla tej choroby są spowolnienie ruchowe, sztywność mięśni, drżenie spoczynkowe, zaburzenia chodu oraz postawy. Ponadto u chorych występują omamy wzrokowe lub słuchowe, deficyt uwagi oraz zaburzenia funkcji poznawczych. Objawami towarzyszącymi są zazwyczaj zaburzenia wegetatywne. U połowy pacjentów z ChP dochodzi do rozwoju otępienia. Etiologia choroby Parkinsona w większości przypadków nie jest znana.

[Źródła: Szczeklik 2015, Pasek 2010, Pączek 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Parkinsona szacuje się na 120/100 000, z kolei zapadalność roczna wynosi 5-24/100 000. Choroba Parkinsona dotyka zwykle osób po 50 r.ż. i dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet (3:2). U osób po 70 r. ż częstość zachorowań na ChP jest dziesięciokrotnie wyższa w porównaniu do populacji ogólnej.

[Źródła: Szczeklik 2014, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Choroba Parkinsona ma charakter postępujący – pogłębiają się zaburzenia ruchowe, narastają trudności w poruszaniu się oraz upadki. W zaawansowanym stadium choroby występuje zazwyczaj ciężka niesprawność powodująca całkowite uzależnienie chorego od pomocy osób trzecich. Do znacznej niepełnosprawności lub śmierci dochodzi u około 80-90% chorych po 15 latach. Leczenie pozwala wydłużyć okres sprawności o 7-10 lat. Rokowanie mogą pogorszyć m.in. współistniejące choroby lub słaba odpowiedź kliniczna na leczenie.

[Źródła: Szczeklik 2014, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Choroba Parkinsona należy do schorzeń układu pozapiramidowego, w których stosuje się leczenie objawowe (farmakoterapia, rehabilitacja), które pozwala na spowolnienie procesu chorobowego oraz leczenie operacyjne - neurochirurgiczne. Ze względu na brak dowodów na neuroprotektoryjny charakter dostępnych w chorobie Parkinsona terapii, ich głównym celem jest poprawa jakości życia i spowolnienie postępu choroby, która już po kilku latach może doprowadzić do pełnego inwalidztwa. Źródła wskazują, że leczenie za pomocą lewodopy spowodowało spadek śmiertelności o 50% oraz wzrost przeżycia pacjentów o kilka lat. Niemniej przewlekłe leczenie farmakologiczne prowadzi do powikłań i kumulacji działań niepożądanych.

[Źródła: Szczeklik 2015, Pasek 2010, Pączek 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia choroby Parkinsona pod kątem stosowania następujących substancji czynnej

- Pramipexolum (nieergolinowy wybiórczy agonista receptorów dopaminowych)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- www.ean.org
- www.guideline.gov

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.10.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																		
<p>PTChPiZR/PTN 2016 (Polska)</p>	<p>Leki z grupy DA (agonistów dopaminy) działają stymulująco na postsynaptyczne receptory dopaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), co znajduje zastosowanie w leczeniu zaburzeń ruchowych w PD, leczeniu zaburzeń nastroju oraz objawów zespołu niespokojnych nóg (RLS). Różne drogi metabolizmu DA pozwalają na uniknięcie komplikacji w przypadku zaburzeń wątroby (korzystniejszy pramipeksol, wydalany prawie całkowicie w nerkach) lub zaburzeń nerkowych (korzystniejszy ropinirol metabolizowany prawie całkowicie w wątrobie).</p> <p>Niewielki efekt łączenia z białkami surowicy pramipeksolu i brak metabolizmu wątrobowego powodują, że lek jest bezpieczny, np. w połączeniach z antykoagulantami. Dodatkowo, silne powinowactwo do receptorów D3 oraz D5, skutkuje, poza poprawą ruchową, działaniem przeciwdepresyjnym i aktywującym działaniem pramipeksolu.</p> <p>W odróżnieniu od lewodopy (LD) czas działania większości DA jest dłuższy, a ich postaci o powolnym uwalnianiu (np. pramipeksol ER – pramipeksol o przedłużonym działaniu) wykazują działanie całodobowe.</p> <p>Wybór sposobu leczenia na początku choroby jest trudny i wymaga rozważenia wielu czynników, takich jak: wiek chorego (u chorych po 70 r.ż. preferowana jest terapia LD). Należy również brać pod uwagę przewidywaną długość życia i płeć (kobiety są bardziej narażone na rozwój dyskinez).</p> <p>O zaawansowanym stadium choroby Parkinsona mówi się, gdy u pacjenta pojawiają się fluktuacje i dyskinezy. Badania wysokiej jakości potwierdzają, że DA (ropinirol, pramipeksol oraz rotygotyna) wykazują skuteczność w zmniejszeniu nasilenia objawów ruchowych (sztywności, bradykinezy), w wyeliminowaniu lub skróceniu czasów <i>off</i>, w wyeliminowaniu bądź niedopuszczeniu do rozwinięcia się uciążliwych dyskinez pląsawicznych.</p> <p>Dla całej grupy DA wymienia się następujące działania niepożądane: oszołomienie i nudności, napady senności w ciągu dnia, zespół utraty kontroli impulsów, obrzęki wokół kostek, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia psychotyczne.</p>																		
<p>EFNS / MDS-ES 2013 (Europa)</p>	<p>Poziomy rekomendacji dotyczące skuteczności pramipeksolu, amantadyny, piribedilu, ropinirolu oraz antycholinerg ków (określone na podstawie klasyfikacji badań dotyczących poszczególnych substancji)</p> <table border="1" data-bbox="403 1211 1460 1496"> <thead> <tr> <th>Substancja / grupa</th> <th>Leczenie objawowe parkinsonizmu</th> <th>Zapobieganie zaburzeniom ruchowym</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pramipexolum</td> <td>poziom A</td> <td>poziom A</td> </tr> <tr> <td>Amantadyna</td> <td>poziom B</td> <td>brak rekomendacji*</td> </tr> <tr> <td>Piribedil</td> <td>poziom C</td> <td>brak rekomendacji*</td> </tr> <tr> <td>Ropinirol</td> <td>poziom A</td> <td>poziom A</td> </tr> <tr> <td>Antycholinerg ki[^]</td> <td>poziom B</td> <td>brak rekomendacji*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* niewystarczające dane do wydania rekomendacji</p> <ol style="list-style-type: none"> Leczenie objawowe choroby Parkinsona <ol style="list-style-type: none"> Pramipeksol prawdopodobnie jest skuteczny w monoterapii choroby Parkinson (badania klasy II i III), Pramipeksol jest skuteczny w leczeniu wczesnego stadium choroby Parkinsona (badanie klasy I) Pramipeksol był skuteczniejszy w porównaniu z DOPA w zmniejszaniu komplikacji z motoryką we wczesnym stadium choroby (badanie klasy I), jednak wieloletnie badania wskazują na niewielkie różnice między pacjentami stosującymi DOPA i agonistów dopaminy Monoterapia biperidenem jest również skuteczna jak apomorfina w leczeniu drżenia parkinsonowskiego (badania klasy III); Monoterapia amantadyną przynosi poprawę (badania klasy II, przeglądy systematyczne) Amantadyna dodana do leków antycholinergicznycy była skuteczniejsza niż placebo (badania klasy II); Stosowanie amantadyny dodanej do lewodopy jest korzystne (badania klasy II); Monoterapia ropinirolem oraz monoterapia piribedilem są skuteczne (badania klasy I); Piribedil oraz ropinirol są skuteczne u pacjentów leczonych lewodopą (badania klasy I); Wczesne zastosowanie agonistów dopaminy (m.in. ropinirol) może zmniejszyć częstość zaburzeń ruchowych w porównaniu do lewodopy (badania klasy I). Obserwacje długookresowe (5-16 lat) wskazują na niewielkie różnice w skuteczności pomiędzy agonistami (m.in. ropinirol) a lewodopą. Zapobieganie zaburzeniom ruchowym <ol style="list-style-type: none"> Większość agonistów dopaminy wpływa na redukcję czasu „off”, w tym m.in. pramipeksol (badania 	Substancja / grupa	Leczenie objawowe parkinsonizmu	Zapobieganie zaburzeniom ruchowym	Pramipexolum	poziom A	poziom A	Amantadyna	poziom B	brak rekomendacji*	Piribedil	poziom C	brak rekomendacji*	Ropinirol	poziom A	poziom A	Antycholinerg ki [^]	poziom B	brak rekomendacji*
Substancja / grupa	Leczenie objawowe parkinsonizmu	Zapobieganie zaburzeniom ruchowym																	
Pramipexolum	poziom A	poziom A																	
Amantadyna	poziom B	brak rekomendacji*																	
Piribedil	poziom C	brak rekomendacji*																	
Ropinirol	poziom A	poziom A																	
Antycholinerg ki [^]	poziom B	brak rekomendacji*																	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>klasy II-III);</p> <p>b) Duże dawki agonistów dopaminy mogą umożliwić zmniejszenie dawek lewodopy, co może wpłynąć na zmniejszenie dyskinez (badania klasy IV).</p> <p>c) Większość agonistów dopaminy wpływa na redukcję czasu „off”, w tym m.in. ropinirol (badania klasy I), piribedil (badania klasy IV). Nie wykazano znaczących różnic pomiędzy agonistami dopaminy (badania klasy II-III);</p> <p>d) Duże dawki agonistów dopaminy mogą umożliwić zmniejszenie dawek lewodopy, co może wpłynąć na zmniejszenie dyskinez (badania klasy IV).</p> <p>3. Zapobieganie zaburzeniom neruchowym</p> <p>a) Pramipeksol wpływa pozytywnie na samopoczucie pacjentów (badanie klasy I i III)</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Agoniści dopaminy – halucynacje, senność, obrzęk kończyn dolnych występują częściej niż w przypadku lewodopy (badania klasy I), ryzyko wystąpienia zwłóknienia płuc i opłucnej, przestrzeni zaotrzewnowej oraz zastawek serca jest większe w przypadku agonistów ergotaminowych, zaburzenia kontroli impulsów zostały niedawno zidentyfikowane jako reakcje niepożądane (5-15%).</p> <p><u>Klasyfikacja siły zaleceń:</u></p> <p>Rekomendacje</p> <p>Poziom A (dowodzone skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej jedno przekonujące badanie klasy I lub co najmniej dwa przekonujące, spójne badania klasy II</p> <p>Poziom B (prawdopodobnie skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej jedno przekonujące badanie klasy II lub znacząca (ang. <i>overwhelming</i>) ilość badań klasy III</p> <p>Poziom C (przypuszczalnie skuteczne, nieskuteczne, szkodzące) – co najmniej dwa przekonujące badania klasy III</p> <p>Badania</p> <p>Klasa I: Odpowiednio duże (zapewniona odpowiednia moc statystyczna), prospektywne badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w którym oceniający wyniki są zaślepieni lub odpowiednio duży (zapewniona odpowiednia moc statystyczna) przegląd systematyczny badań klinicznych z randomizacją w reprezentatywnej populacji, w których oceniający wyniki są zaślepieni.</p> <p>Wymagane są następujące elementy:</p> <p>(a) ukrycie kodu alokacji</p> <p>(b) jednoznacznie zdefiniowany pierwszorzędowy punkt(y) końcowy</p> <p>(c) jednoznacznie zdefiniowane kryteria selekcji</p> <p>(d) odpowiedni opis pacjentów przerywających lub zmieniających (ang. <i>cross-over</i>) leczenie, liczebność ww. pacjentów na tyle mała, aby nie wpływać na wzrost ryzyka błędu systematycznego</p> <p>(e) charakterystyki początkowe pacjentów równoważne lub zastosowanie odpowiednich metod statystycznych w celu dostosowania w przypadku występowania istotnych różnic</p> <p>Klasa II: prospektywne badanie kohortowe z dopasowaną grupą kontrolną przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których oceniający wyniki są zaślepieni, a badanie dodatkowo spełnia kryteria a-e powyżej lub badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, które nie spełnia wszystkich kryteriów a-e powyżej</p> <p>Klasa III: wszystkie inne badania z grupą kontrolną (włączając badania z dobrze zdefiniowaną grupą kontrolną oraz badania, w których pacjenci byli własną grupą kontrolną) przeprowadzone w reprezentatywnej populacji, w których ocena wyników jest prowadzona niezależnie od leczenia</p> <p>Klasa IV: badania bez grupy kontrolnej, serie przypadków, opisy przypadków, opinie ekspertów</p>

Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne wskazują na skuteczność **pramipeksolu** w leczeniu objawowym parkinsonizmu (poziom rekomendacji A) oraz w zapobieganiu zaburzeniom ruchowym (poziom A). Należy zaznaczyć, że badania, na których oparto rekomendacje w przypadku pramipeksolu są w większości badaniami II i III klasy. Pramipeksol zalecany jest jako uzupełnienie terapii lewodopą, która jest podstawowym lekiem w chorobie Parkinsona. Wytyczne przytoczone przez analityków sugerują, że podawanie pramipeksolu wpływa pozytywnie na motorykę oraz samopoczucie pacjentów, łagodzi również objawy choroby Parkinsona. W wyniku przyjmowania leku mogą wystąpić obrzęki kończyn dolnych, istnieje również ryzyko zwłóknienia płuc, co należy brać pod uwagę w ocenianej populacji.

Nie wskazano na specjalne zalecenia dotyczące populacji osób w wieku podeszłym.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Pramipexolum** – w rekomendacji Prezesa Agencji 9/2016 z 5 lutego 2016 roku Prezes nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Hitoff w leczeniu objawów u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona w monoterapii oraz w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania

choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

[Źródło: Rekomendacja Prezesa Agencji 9/2016]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Pramipexolum
 - brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku.

3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Pramipexolum									
Hitoff, tabl., 0,088 mg	30 szt.	15,90	16,70	6,27	30%	18,67	14,28	2,5 mg	13,52
Hitoff, tabl., 0,18 mg	30 szt.	24,40	25,62	12,54	30%	29,17	20,39	2,5 mg	9,44
Hitoff, tabl., 0,35 mg	30 szt.	17,50	18,38	23,96	30%	23,96	7,19	2,5 mg	1,71
Hitoff, tabl., 0,35 mg	100 szt.	65,30	68,57	79,9	30%	79,90	23,97	2,5 mg	1,71
Hitoff, tabl., 0,7 mg	30 szt.	34,60	36,33	44,87	30%	44,87	13,46	2,5 mg	1,60
Hitoff, tabl., 0,7 mg	100 szt.	119,00	124,95	140,04	30%	140,00	42,01	2,5 mg	1,50

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających pramipeksol wynoszą 1,50 – 13,52 zł.

3.5. POChP

3.5.1. Opis choroby

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

- łagodne i umiarkowane przypadki POChP: 0,170;
- ciężkie przypadki POChP: 0,530.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60 roku życia wynosi dla POChP 41.

[Źródło: WHO, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Definicja

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ICD-10 J44.8; inne określenie - przewlekła zaporowa choroba płuc) jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu. Cechuje się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych, zazwyczaj postępującym i jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów i pyłów. Zaostrzenia i obecność chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych.

[Źródło: PTChP 2014, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Epidemiologia

Według Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) oceny epidemiologiczne częstości występowania POChP różnią się w zależności od użytych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji i jej reprezentatywności. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w 2004 r.¹ określiła liczbę chorych na POChP na 64 mln, a umieralność z powodu POChP na 3 mln osób w skali światowej.

Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc”² (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), europejskie wskaźniki chorobowości kształtują się w zakresie 5-10% populacji.

Zgodnie z informacjami podanymi w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, częstość występowania POChP, u badanych powyżej 40. roku życia potwierdzona badaniem spirometrycznym, wynosi ok. 8,9%. Choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety. Wg PTChP obecnie obserwuje się zmniejszanie różnicy w częstości występowania choroby między obiema płciami zgodnej z wyrównywaniem się różnic w rozpowszechnieniu nałogu palenia tytoniu.

W 2009 roku choroby oznaczone symbolami J40–J44 były przyczyną zgonów u 8024 mieszkańców Polski. W 1980 roku wskaźnik zgonów wynosił 18,8/100 000 ludności, a w ciągu ostatnich 30 lat powoli zwiększał się i w 2009 r. wyniósł on już 21/100 000 ludności.

[Źródło: PTChP 2014, *Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016*]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowanie w ciężkiej POChP jest poważne i porównywalne z rokowaniem u chorych na zaawansowane postaci raka płuca. Wskaźnik 5-letnich przeżyć wynosi według różnych autorów od 26% do 50%. Połowa chorych na POChP umiera przedwcześnie na raka płuca, chorobę wieńcową lub udar. Chorzy, u których stwierdza się hiperkapniczną niewydolność oddechową, rokowanie jest jeszcze gorsze – w czasie 29 miesięcy obserwacji odsetek zgonów w wymienionej grupie wyniósł 32%.

Wśród czynników, które mają wpływ na rokowanie, wymienia się: nasilenie duszności mierzone za pomocą skali *Medical Research Council* (MRC), wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*), nasilenie obturacji mierzone przy użyciu wskaźnika FEV1 (*forced expiratory volume in 1 second*, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) stopień tolerancji wysiłku mierzony za pomocą testu 6-minutowego chodu oraz wartość wskaźnika BODE (*BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise*) łączącego wszystkie wymienione elementy. Powyższy wskaźnik można stosować w celu przewidywania zaostrzeń wymagających hospitalizacji oraz do oceny ryzyka

¹ <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (data dostępu: 19.10.2016 r.)

² <http://www.erswhitebook.org/chapters/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> (data dostępu: 19.10.2016 r.)

zgonu. Przypuszcza się również, że oznaczanie zużycia tlenu podczas testu 6-minutowego chodu (tzw. zmodyfikowany BODE) może zwiększać rokownicze znaczenie wskaźnika.

[Źródło: Rizkallah 2009, De Voogd 2009, Budweiser 2007, Antczak 2010, Jassem 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Podstawą terapii POChP jest zaprzestanie palenia tytoniu. Kolejną opcją terapeutyczną, o potwierdzonej skuteczności klinicznej, jest tlenoterapia, zalecana u chorych z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej $PaO_2 < 55$ mmHg lub z saturacją $\leq 88\%$. W łagodnej postaci POChP mają zastosowanie krótko działające leki rozkurczające oskrzela. Dla umiarkowanej POChP zalecane jest regularne stosowanie leków rozszerzających oskrzela, rehabilitacja oddechowa oraz glikokortykosteroidy wziewne. W ciężkiej postaci choroby, oprócz metod leczenia dla łagodnej i umiarkowanej POChP, stosuje się długoterminową terapię tlenową w przypadku niewydolności oddechowej, leczenie powikłań oraz, w najcięższych przypadkach, leczenie chirurgiczne.

POChP trwa kilkadziesiąt lat, w związku z czym terapia polega na intensyfikacji leczenia w czasie. Przedwczesne stosowanie leku przeznaczonego do stosowania w późniejszym stadium może wywołać poważne działania niepożądane (m.in. zbyt wczesne obniżenie komfortu życia). Nie należy także opóźniać momentu rozpoczęcia terapii, gdyż szybsze wdrożenie leczenia może poprawić wydolność wysiłkową oraz jakość życia. Poszczególne etapy leczenia POChP to kolejno: zapobieganie postępowi choroby, stosowanie leków rozszerzających oskrzela, stosowanie glikokortykosteroidów, rehabilitacja oraz leczenie powikłań (domowe leczenie tlenem, operacyjne leczenie rozedmy).

Podstawowym celem leczenia POChP jest powstrzymanie postępu choroby, złagodzenie objawów choroby (m.in. duszność podczas wysiłku, kaszel, zaburzenia snu, łaknienia) oraz poprawa jakości życia, w tym funkcjonowania w rodzinie i w społeczeństwie. Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest nakłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska czynników szkodliwych, takich jak pyły i gazy. Leczenie osób starszych może różnić się od standardowej terapii ze względu na większą częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu wybranych leków, zwiększone ryzyko interakcji farmakologicznych oraz obecność innych chorób. Objawy chorób płuc w tej populacji są często niespecyficzne, co może wiązać się z niepoprawną diagnostyką, a w następstwie do zwiększonej chorobowości i śmiertelności osób starszych.

[Źródło: Antczak 2010, Rosenthal 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

3.5.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 19.10.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących zastosowania:

- Umeclidinii bromidum (LAMA – długodziałający antagonistą receptorów muskarynowych),

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych			
PTChP 2014 (Polska) GOLD 2016 (Międzynarodowe)	Rodzaj terapii powinien zależeć od nasilenia objawów choroby, ryzyka wystąpienia zaostrzeń oraz od dostępności leków. Chorzy zostają przydzieleni do jednej z 4 kategorii: kategoria A — niskie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria B — niskie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby, kategoria C — wysokie ryzyko zaostrzenia z łagodnymi objawami choroby, kategoria D — wysokie ryzyko zaostrzenia z nasilonymi objawami choroby. Leczenie stabilnej postaci POChP:			
	Kategorie POChP	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne*
	A	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA doraźnie lub ▪ SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA lub ▪ SABA + SAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teofilina

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych			
	B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
	C	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 lub ▪ LABA +i inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
	D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS i/lub ▪ LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA + wGKS + LAMA lub ▪ LABA + wGKS + inh-PDE4 lub ▪ LABA + LAMA lub ▪ LAMA + inh-PDE4 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Karbocysteina ▪ SABA i/lub SAMA ▪ Teofilina
<p>* Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny Umeklidynium wymieniane jest jako jeden z długodziałających leków antycholinergicznym (LAMA) rekomendowanych w leczeniu POChP.</p> <p>Działanie w/w schematów leczenia mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki, które zmniejszają częstość zaostrzeń oraz poprawiają jakość życia w chorobie. We wszystkich kategoriach POChP zaleca się farmakoterapię antytytoniową i/lub szczepienia przeciw grypie.</p>				
TSANZ 2015 (Australia i Nowa Zelandia)	<p>Głównym celem terapii POChP jest zaprzestanie palenia co, wraz z leczeniem oraz rehabilitacją oddechową, wpływa na zmniejszenie nasilenia objawów. Umeklidynium wymieniane jest jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu POChP lekami należącymi do grupy LAMA [Poziom dowodów B].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>Poziom A Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości badań RCT</p> <p>a) Kompleksowe poszukiwanie dowodów b) Autorzy unikał <i>bias</i> w wyborze artykułów do włączenia c) Autorzy oceniali każdy artykuł d) Sprawozdanie z jednoznaczными wnioskami, które są potwierdzone przez dane i odpowiednie analizy</p> <p>Poziom B RCT lub przegląd systematyczny, który nie spełnia kryteriów poziomu 1</p> <p>Poziom C badania nierandomizowane lub kohortowe lub metaanaliza oparta na tych badaniach</p> <p>Poziom D Inne badania niż na poziomie 1A, 1B (badania nierandomizowane lub kohortowe o bezdyskusyjnych wynikach), 2, 3 (badania nierandomizowane lub kohortowe, przegląd systematyczny lub metaanaliza oparta na tych badaniach).</p>			
ICSI 2013 (USA)	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV1 oraz od stosunku FEV1 do FVC.</p> <p>Kategoria POChP – łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby). <p>Kategoria POChP – średnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidinum); • należy rozważyć dodatkowo PDE 4-inh (roflumilast). <p>Kategoria POChP – ciężka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazon; budezonid; flutazon) w celu redukcji liczby zaostrzeń; • doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostrzeń. <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; doustne steroidy jeżeli jest potrzeba." 			
CzPPS 2013 (Czechy)	<p>Schemat leczenia może zostać podzielony na 4 etapy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminacja ryzyka – zaprzestanie palenia, 2. Leczenie standardowe – leczenie farmakologiczne (głównie leki wziewne: LAMA, LABA, SABA, SAMA, wGKS stosowane w skojarzeniu lub monoterapii oraz szczepienia ochronne) i niefarmakologiczne (m. in. aktywność fizyczna), <p>Wytyczne rekomendują stosowanie umeklidynium – leku z grupy U-LAMA (<i>Ultralong-Acting muscarinic antagonist</i>) w leczeniu objawowych pacjentów z POChP, u których parametr FEV1 mierzony po przyjęciu leków</p>			

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	rozszerzających oskrzela wynosi 60-80% przewidywanej wartości, a w szczególności u chorych z FEV1 <60%. 3. Leczenie specyficzne dla fenotypu choroby – leczenie farmakologiczne lekami z etapu 2 w określonych schematach, Leczenie niewydolności oddechowe i opieka paliatywna – terapia tlenowa, przeszczep płuc, nieinwazyjna wentylacja mechaniczna.
ERS/ACP/ACCP/ATS 2011 (Międzynarodowe)	Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela; • u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV1 <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; • pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LAMA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; • u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV1 <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LAMA, LABA i wziewne GKS).

LAMA (*long-acting muscarinic antagonist*) — długodziałający cholinolityk; SAMA (*short-acting muscarinic antagonist*) — krótkodziałający cholinolityk; LABA (*long-acting β_2 -agonist*) — długodziałający β_2 -agonista; SABA (*short-acting β_2 -agonist*) — krótkodziałający β_2 -agonista; wGKS — wziewny glikokortykosteroid; inh-PDE4 — inhibitor fosfodiesterazy 4.

Podsumowanie rekomendacji

Żadna z odnalezionych wytycznych nie odniosła się bezpośrednio do osób powyżej 75 roku życia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie POChP obejmuje terapię farmakologiczną beta-mimetykami, lekami przeciwcholinergicznymi (**LAMA**, do których należy **bromek umeklidynium**, SAMA, SABA), preparatami skojarzonymi zawierającymi w jednym inhalatorze krótko działający beta2-mimetyk i krótko działający lek przeciwcholinergiczny oraz wGKS. We wszystkich rekomendacjach zalecana jest terapia umeklidynium, jeżeli u pacjentów występuje objawowe POChP (poziom dowodów B).

Poszczególne substancje należą do grup stanowiących podstawę leczenia POChP na różnych stopniach zaawansowania. W zależności od sytuacji klinicznej siła dowodów wynosi A lub B.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Umeclidinii bromidum** – Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Incruse. Powodem negatywnej rekomendacji był gorszy profil bezpieczeństwa leku (trzykrotnie większa utrata pacjentów) oraz 2,5 krotnie częstsze występowanie działań niepożądanych w porównaniu do komparatorów.

Dodatkowe informacje na podatwie Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- **Umeclidinii bromidum** - Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że u pacjentów z POChP w wieku 65 lat i starszych farmakokinetyka umeklidyniowego bromku była podobna do tej u pacjentów z POChP w wieku poniżej 65 lat [ChPL Incruse].

3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	DDD	WDŚ/DDD
Umeclidinii bromidum									
Incruse, proszek do inhalacji, 55 µg	30 daw.	110,00	115,50	130,25	0,3	130,30	39,08	55 mcg	1,30

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktu leczniczego zawierającego bromek umeklidynium wynosi 1,30 zł.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Cukrzyca	
ACP 2012	Amir Qaseem, MD, PhD, MHA; Linda L. Humphrey, MD, MPH; Donna E. Sweet, MD; Melissa Starkey, PhD; and Paul Shekelle, MD, PhD, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2012;156:218-231.
ADA 2015	American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In <i>Standards of Medical Care in Diabetes 2015</i> . <i>Diabetes Care</i> 2015;38(Suppl. 1):S41-S4.
ADA 2016	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. The initial draft of this commentary was prepared by Ronald Goldenberg MD, FRCPC, FACE, Maureen Clement MD, CCFP, Amir Hanna MB, BCh, FRCPC, FACP, William Harper MD, FRCPC, Andrea Main BScPhm, CDE, Ravi Retnakaran MD, MSc, FRCPC, Diana Sherifali RN, PhD, CDE, Vincent Woo MD, FRCPC, Jean-Francois Yale MD, CSPQ, FRCPC, and Alice Y.Y. Cheng MD, FRCPC, on behalf of the Steering Committee for the Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. <i>Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update</i> . <i>Can J Diabetes</i> 40 (2016) 193-195. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcid.2016.02.006 .
CDA 2013	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. <i>Can J Diabetes</i> . 2013 Apr;37 Suppl 1:S61-8. doi: 10.1016/j.jcid.2013.01.021. Epub 2013 Mar 26.
Kirkman 2012	M.S. Kirkman, <i>Diabetes in Older Adults</i> , <i>Diabetes Care</i> , Volume 35, December 2012
NICE 2008	Type 2 diabetes The management of type 2 diabetes, Issue date: May 2008, NICE clinical guideline 66 Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management NICE guideline. Published: 2 December 2015. http://www.nice.org.uk/guidance/ng28 [dostęp: 15.06.2016]
PTD 2016	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. <i>Diabetologia kliniczna</i> 2016, tom 5, Suplement A.
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical Guideline. No. 116. March 2010, Updated September 2013. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf [dostęp: 15.06.2016]
Jaskra	
AAO 2015	McLeod S.D., Emptage N.P., Mizuiri D., et al., Primary Open-Angle Glaucoma, <i>American Academy of Ophthalmology</i> , 2016, P41-P111
AOA 2011	American Optometric Association. Care of the patient with open angle glaucoma. <i>Optometric clinical practice guideline</i> 2011
COS 2009	Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. <i>Can J Ophthalmol.</i> 2009; Vol. 44, Suppl. I:S1-S98
EGS 2014	Blanco A.A., Bagnasco L., Bagnis A., et al., <i>Terminology and Guidelines for Glaucoma</i> , 2014
ICO 2016	International Council of Ophthalmology Guidelines for Glaucoma Eye Care http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines.pdf (dostęp 13.06.2016 r.)
NHMRC 2010	National Health and Medical Research Council (NHMRC). NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010
NICE 2009	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE clinical guideline 85. Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. April 2009
PTO 2014	Grabska-L berek I., Rękas M., Skonieczna K., et al., Postępowanie w jaskrze Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego, stan na dzień 10 czerwca 2014
RCO 2016	The Royal College of Ophthalmology Commissioning Guide: Glaucoma (Recommendations) https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/accreditation (dostęp 21.10.2016)
SOS 2012	Heijl A., Alm A., Bentsson B., et al., The Glaucoma Guidelines of the Swedish Ophthalmological Society, <i>Acta Ophthalmologica</i> 2012
Nadciśnienie	
AGS 2012 (2015)	Fick D. et al: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2012 Apr;60(4):616-31; http://www.guideline.gov/content.aspx?id=49933 (dostęp: 04.07.2016 r.)
ASH 2014	Michael A, Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community, A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension; <i>The Journal of Clinical Hypertension</i> , Volume 16, Issue 1, pages 14-26, January 2014
CHEP 2016	Alexander A. Leung et al., Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension; http://guidelines.hypertension.ca/wp-content/uploads/2016/05/2016-HC-Guidelines.pdf (dostęp 12.10.2016)
ESH/ESC 2013	Mancia G. et al., Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku; Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym; <i>Nadciśnienie Tętnicze rok 2013</i> , tom 17, nr 2, str. 69-168
JNC 2014	James PA, Oparil S, Carter B, et al: 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). <i>JAMA.</i> 2014; 311(5): 507-520.
NICE 2013	Hypertension in adults Quality standard Published: 20 March 2013 nice.org.uk/guidance/qs28 https://www.nice.org.uk/guidance/qs28/resources/hypertension-in-adults-2098552495813
PTNT 2015	Zespół redagujący: Tykarski A et al., Zespół ekspertów: Adamczak M et al., <i>Zasady postępowania w nadciśnieniu</i>

	tętnicznym - 2015 rok, Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego
Choroba Parkinsona	
EFNS / MDS-ES 2013	Berardelli A., EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.12022/abstract;jsessionid=1B7744E4EA4FE7A0502957E3FC0D7928.f03t02 (dostęp 21.10.2016)
PTChPiZR/PTN 2016	Agoniści dopaminy w leczeniu choroby Parkinsona i zespołu niespokojnych nóg — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Choroby Parkinsona i Innych Zaburzeń Ruchowych oraz Sekcji Schorzeń Pozapiramidowych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego; Polski Przegląd Neurologiczny, 2016, tom 12, nr 1
POChP	
CzPPS 2013	Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, Sedlak V, Kocianova J, Zatloukal J, Hejduk K, Pracharova S; Czech Pneumological and Phthisiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Jun;157(2):189-201.
ERS/ACP/ACC P/ATS 2011	Qaseem A, Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. Ann Intern Med. 2011 Aug 2;155(3):179-91
GOLD 2016	Zarząd GOLD, Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc, Podręczny przewodnik rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, Aktualizacja 2016
ICSI 2013	Anderson B, Conner K, Dunn C, Kerestes G, Lim K, Myers C, Olson J, Raikar S, Schultz H, Setterlund L. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Updated March 2013.
PTChP 2014	Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82 (3): 227-263
TSANZ 2015	Yang I., Dabscheck E. i inni, The COPD-X Plan: Australian and New Zealand Guidelines for the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2015 Current COPD Guidelines Committee, Version 2.42 (June 2015)
Pozostałe źródła	
Czechowicz-Janicka 2005	Czechowicz-Janicka K. Strategia leczenia jaskry. Przew Lek 2005; 8: 31-36.
GUS 2004	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf (dostęp 13.06.2016 r.)
GUS 2004	http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/stan_zdrowia_2004_teryt.pdf (dostęp 20.10.2016 r.)
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B. Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wydanie III, Wrocław 2013, str.311-396
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B., Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013
Kanski 2013	Kanski J.J., Bowling B. Okulistyka kliniczna, Elsevier Urban&Partner, Wydanie III, Wrocław 2013, str.311-396
Kostka 2009	Kostka T, Kozłowska-Rosińska M (red). Choroby wieku podeszłego. PZWL Warszawa 2009
Mroczek 2015	Mroczek B., Marcinkiewicz B., Kuczyńska M. i in. Samoocena stanu zdrowia pacjentów z jaskrą. Family Medicine & Primary Care Review 2015;17,2:115-119
Mroczek 2015	Mroczek B., Marcinkiewicz B., Kuczyńska M. i in. Samoocena stanu zdrowia pacjentów z jaskrą. Family Medicine & Primary Care Review 2015;17,2:115-119
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka Podstawy Kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka. Podstawy kliniczne., Wyd. I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007.
Niżankowska 2007	Niżankowska M.H., Okulistyka Podstawy Kliniczne; Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Wydanie I; 2007
Olszewska 2009	Olszewska H., Wojciechowska K., Jegier A., Profilaktyka Jaskry, Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2009: 29-37
Olszewska 2009	Olszewska H., Wojciechowska K., Jegier A., Profilaktyka Jaskry, Borgis - Medycyna Rodzinna 2/2009: 29-37
Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/137/RPT/137_%20Opracowanie_w_sprawie_oceny_efektywnosci_produkty%20leczniczych_w_populacji_osob_powyzej_75_roku_zycia_137/2016.pdf
Pasek 2010	Pasek J., Opara J., Kwiatek S., Sieroń A.: Aktualne spojrzenie na rehabilitację w chorobie Parkinsona – wybrane zagadnienia. Aktualn. Neurol. 2010, 10 (2), s. 94-99
Quaranta 2016	Quaranta L., Riva I., Gerardi Ch., et al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of Literature. Adv Ther 2016, http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-016-0333-6 (dostęp 13.06.2016)

Quaranta 2016	Quaranta L., Riva I., Gerardi Ch., et al. Quality of Life in Glaucoma: A Review of Literature. Adv Ther 2016, http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-016-0333-6 (dostęp 20.10.2016)
Rekomendacja Prezesa Agencji 12/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/169/REK/RP_12.2016_Increase.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji 78/2011	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-93-2011-Leczenie_nadcisnienia_tetniczego/RP_78_2011_Prestarium.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji 82/2011	http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-98-2011-Leczenie_nadcisnienia_tetniczego/RP_82_2011_Perindopril.pdf
Rekomendacja Prezesa Agencji 9/2016	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/158/REK/RP_9_2016_Hitoff.pdf
Rosenthal 2009	Rosenthal T., Naughton B., Williams M., Geriatria, Wyd. I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2009.
Topczewska-Cabanek 2013	Topczewska-Cabanek A., Kaleńczuk K., Nitsh-Osuch A. i in. Epidemiologia schorzeń okulistycznych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat w wybranej poradni w Markach, Family Medicine & Primary Care Review 2013;15,2:192-194
Walicka 2015	Walicka M., Chlebus M., i in.; Chorobowość z powodu cukrzycy w Polsce w latach 2010–2014. Diabetologia Praktyczna 2015;1(1):13-18
WHO	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/ (dostęp 20.10.2016)
WHO	http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf?ua=1

5. Załączniki

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