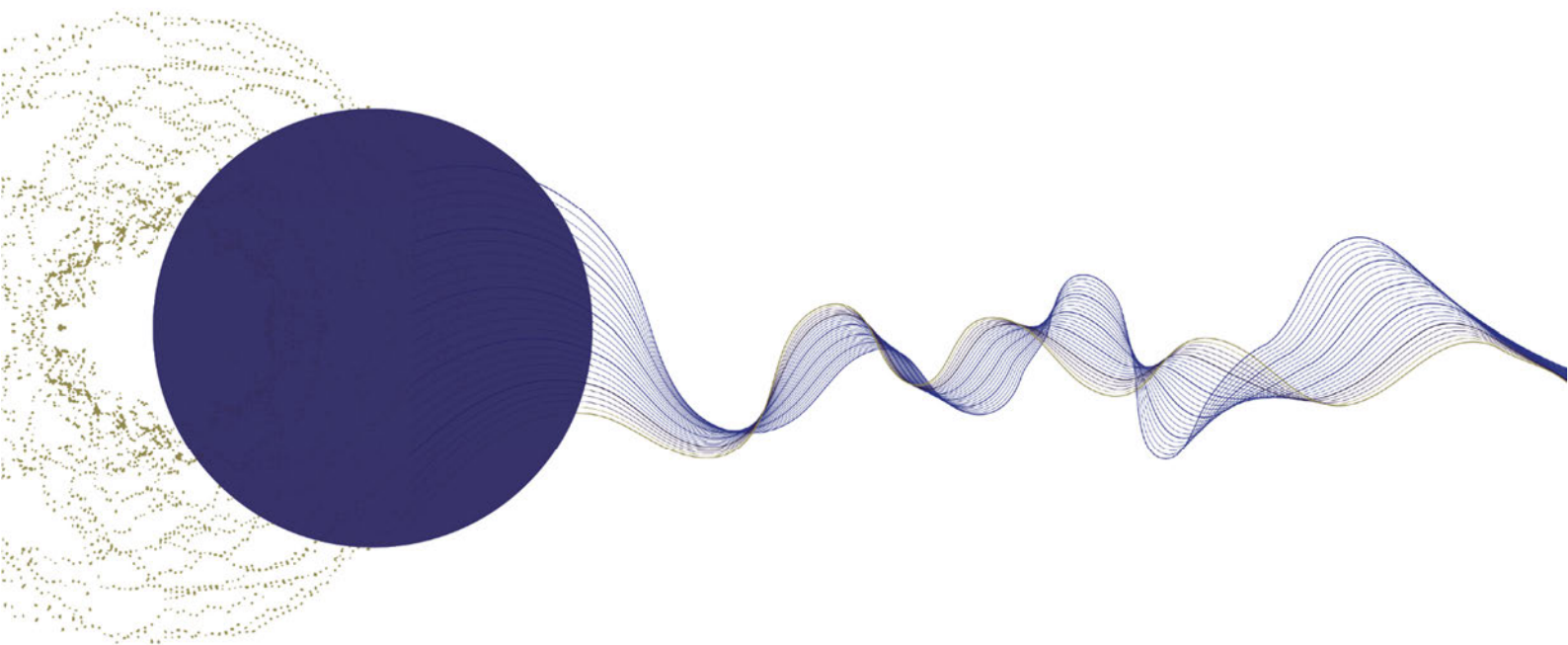




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo–naczyniowym

WERSJA 2.0,
23.03.2026, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 17.12.2025

W dniu 23.03.2026 analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OTAP.4130.2.2026.2.DD dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (v2.0).

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Formułowanie treści analizy, opis problemu zdrowotnego, wytyczne praktyki klinicznej, definiowanie problemu zdrowotnego

[REDACTED]

Opis problemu zdrowotnego, wytyczne praktyki klinicznej, status finansowania, rekomendacje finansowe, aktualna praktyka kliniczna, charakterystyki produktów leczniczych

[REDACTED]

Epidemiologia

[REDACTED]

Charakterystyki produktów leczniczych

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

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novo Nordisk

ul. Krakowiaków 46,

02-255 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
1. Wstęp	8
1.1.Cel analizy problemu decyzyjnego	8
1.2.Uzasadnienie analizy	9
2. Problem zdrowotny	11
2.1.Definicja i klasyfikacja	11
2.2.Epidemiologia	12
2.2.1.Świat i Europa	12
2.2.2.Polska	13
2.3.Etiologia, patogenezę oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby	14
2.4.Rozpoznanie	15
2.5.Obraz kliniczny i przebieg choroby	17
2.5.1.Obraz kliniczny	17
2.5.2.Ostre stany w przebiegu cukrzycy	17
2.5.3.Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 2	18
2.6.Obciążenie społeczno-ekonomiczne	20
2.7.Metody leczenia	23
2.7.1.Metody postępowania terapeutycznego	23
2.7.2.Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	27
3. Wytyczne praktyki klinicznej	30
3.1.Szczegółowa analiza wytycznych praktyki klinicznej	30
3.1.1.Cele leczenia cukrzycy	30
3.1.2.Ogólne zasady leczenia cukrzycy typu 2	32
3.1.3.Zalecenia dot. populacji wnioskowanej	34
3.2.Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących wnioskowanej populacji	40
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	42
5. Rekomendacje agencji HTA	47
6. Aktualna praktyka kliniczna	51
7. Definiowanie problemu decyzyjnego	56
7.1.Populacja	56
7.2.Interwencja	56
7.3.Komparatory	56
7.4.Punkty końcowe w analizie klinicznej	57
8. Charakterystyka interwencji i komparatorów	59
8.1.Semaglutyd (Ozempic)	59
8.2.Empagliflozyna (Jardiance)	64
8.3.Dapagliflozyna (Forxiga)	73
8.4.Sitagliptyna (Januvia)	81

8.5.Wildagliptyna (Glypilo).....	87
Bibliografia.....	92
Aneks A.Status rejestracyjny i refundacyjny	96

Indeks skrótów

ACP	Amerykańskie Kolegium Lekarzy <i>American College of Physicians</i>
ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne <i>American Diabetes Association</i>
AE	Zdarzenia niepożądane <i>Adverse Events</i>
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCVD	Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa <i>Atherosclerotic cardiovascular disease</i>
BASiW	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych
BMI	Wskaźnik masy ciała <i>Body Mass Index</i>
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA <i>Canada's Drug Agency/The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CGM	Ciągłe monitorowanie stężenia glukozy <i>Continuous Glucose Monitoring</i>
CKD	Przewlekła niewydolność nerek <i>Chronic kidney disease</i>
DALY	Utracone lata życia skorygowane o niepełnosprawność <i>Disability-adjusted life years</i>
DPP-4	Dipeptydylopeptydaza 4
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą <i>European Association for the Study Diabetes</i>
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne <i>European Society of Cardiology</i>
GBD	Globalne Obciążenie Chorobą <i>Global Burden of Disease</i>
GIP	Glukozozależny polipeptyd insulinotropowy <i>Gastric inhibitory polypeptide</i>
GLP-1	Peptyd glukagonopodobny 1 <i>Glukagon-like peptide-1</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska agencja HTA <i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	Hemoglobina glikowana <i>Glycated hemoglobin</i>
HDL-C	Cholesterol związany z lipoproteinami o wysokiej gęstości <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>

HF	Niewydolność serca <i>Heart failure</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna <i>International Diabetes Federation</i>
IFG	Nieprawidłowa glikemia na czczo <i>Impaired fasting glucose</i>
IGT	Nieprawidłowa tolerancja glukozy <i>Impaired glucose tolerance</i>
IQWiG	Niemiecka agencja HTA <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>
LDD	Limitowe dawki dobowe
LDL-C	Cholesterol związany z lipoproteinami o niskiej gęstości <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>
MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe <i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MASH	Stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną <i>Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis</i>
MASLD	Stłuszczenie wątroby związane z dysfunkcją metaboliczną <i>Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease</i>
NFG	Prawidłowa glikemia na czczo <i>Normal fasting glucose</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGSP	Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
NHMRC	Narodowa Rada ds. Zdrowia i Badań Medycznych <i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
PBAC	Australijska agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PPAR-γ	Receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów <i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>Serious Adverse Events</i>
SGLT-2	Kotransporter sodowo-glukozowy 2 <i>Sodium-glucose cotransporter-2</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>Scottish Medicines Consortium</i>
TG	Trójglicerydy

TIR	Czas spędzony w zakresie docelowym <i>Time in range</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>
YLD	Lata przeżyte z niepełnosprawnością <i>Years lived with disability</i>
YLL	Utracone lata życia <i>Life-years lost</i>

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Ozempic® (semaglutyd; Tabela 1). Wnioskowaną populację stanowią:

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,

k którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

Tabela 1.
Porównanie aktualnych kryteriów refundacyjnych z proponowanymi kryteriami dla produktu leczniczego Ozempic

Aktualne kryteria refundacyjne	Wnioskowane kryteria refundacyjne
Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: • potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub • uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub • obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: ○ wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, ○ dyslipidemia, ○ nadciśnienie tętnicze, ○ palenie tytoniu	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: • potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub • uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub • obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: ○ wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, ○ dyslipidemia, ○ nadciśnienie tętnicze, ○ palenie tytoniu

Kolorem fioletowym zaznaczono różniące się kryteria.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (practice guidelines) w Polsce i na świecie,
- prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanej technologii wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*) w Polsce i na świecie,
- definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) na potrzeby analiz HTA.

1.2. Uzasadnienie analizy

Cukrzyca stanowi jedno z najistotniejszych wyzwań zdrowia publicznego. Choroba ta cechuje się wysokim rozpowszechnieniem w populacji dorosłych (około 3 mln osób w Polsce), znacznym udziałem w strukturze zgonów (blisko 9% wszystkich przyczyn), a także licznymi, kosztownymi powikłaniami, takimi jak choroby układu sercowo-naczyniowego, przewlekła choroba nerek, retinopatia czy amputacje kończyn dolnych. Za zdecydowaną większość przypadków odpowiada cukrzyca typu 2, która generuje ogromne obciążenie ekonomiczne dla systemów ochrony zdrowia oraz gospodarki, zarówno poprzez wzrost bezpośrednich wydatków medycznych, jak i koszty pośrednie wynikające z obniżenia jakości życia i utraty produktywności. W kontekście tak istotnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego szczególnego znaczenia nabiera dostępność do efektywnej farmakoterapii.

W leczeniu cukrzycy typu 2 dostępny jest szeroki wachlarz leków hipoglikemizujących, umożliwiających osiągnięcie docelowych wartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), redukcję ryzyka powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz poprawę rokowania. Wybrane klasy terapeutyczne wykazują ponadto korzystne działanie pleiotropowe, w szczególności u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz współistniejącą otyłością. Dotyczy to przede wszystkim agonistów receptora GLP-1 (peptydu glukagonopodobnego 1, ang. *glukagon-like peptide-1*) oraz inhibitorów SGLT-2 (kotransportera sodowo-glukozowego 2, ang. *sodium-glucose cotransporter-2*), które – zgodnie z aktualnymi wytycznymi towarzystw naukowych – powinny być rozważane u chorych na cukrzycę typu 2 z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno u pacjentów dotychczas nieleczonych farmakologicznie, jak i uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym (metforminą i/lub innym lekiem hipoglikemizującym). Dodatkowo, ze względu na udokumentowane działanie w zakresie redukcji masy ciała, leki te stanowią terapię z wyboru u pacjentów z nadwagą lub otyłością.

Wymóg równoczesnego stosowania co najmniej dwóch leków hipoglikemizujących, wskaźnika masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) ≥ 30 kg/m² oraz wartości HbA1c $\geq 7,5\%$ znacząco zawęża grupę chorych, mimo że – zgodnie z rekomendacjami – korzyści kliniczne ze stosowania agonistów GLP-1 mogą odnieść również pacjenci na wcześniejszym etapie terapii, tj. z niewystarczającą kontrolą glikemii, choć poniżej progu 7,5% (7,0-7,5%), z nadwagą, a nie wyłącznie otyłością (BMI 27-30 kg/m²), oraz wymagający intensyfikacji leczenia już po nieskuteczności monoterapii, a nie dopiero terapii dwu- lub wielolekowej. Tak sformułowane ograniczenia u sporej grupy chorych mogą opóźniać wdrożenie terapii przynoszącej udokumentowane korzyści kardiometaboliczne, zwiększać ryzyko rozwoju powikłań oraz zmniejszać potencjalne korzyści zdrowotne.

W związku z powyższym zasadne wydaje się przeprowadzenie pogłębionej oceny możliwości modyfikacji obecnych kryteriów refundacyjnych agonistów receptora GLP-1, tak aby ujednolicić je z zapisami wytycznych praktyki klinicznej z uwzględnieniem aktualnej wiedzy medycznej, potrzeb zdrowia publicznego oraz potencjalnego wpływu na ograniczenie częstości kosztownych powikłań w systemie ochrony zdrowia. Niniejsza analiza HTA ma na celu ocenę efektywności klinicznej, bezpieczeństwa oraz opłacalności ewentualnego rozszerzenia dostępu refundacyjnego do terapii z zastosowaniem agonisty GLP-1 – semaglutynu (produkt leczniczy Ozempic®).

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 to przewlekła choroba metaboliczna, której istotą jest postępujące upośledzenie wydzielania insuliny przez komórki β trzustki, zazwyczaj współistniejące z insulinopornością i zespołem metabolicznym. Cukrzyca typu 2 stanowi zdecydowaną większość wszystkich przypadków cukrzycy i jest silnie związana z czynnikami środowiskowymi oraz stylem życia, takimi jak nadwaga i otyłość, niska aktywność fizyczna czy nieprawidłowa dieta. Choroba ma charakter postępujący i może prowadzić do powikłań mikro- i makronaczyniowych, obejmujących m.in. retinopatię, nefropatię, neuropatię oraz choroby sercowo-naczyniowe [1].

Poniżej przedstawiono kody ICD-10 oraz ICD-11 powiązane z diagnozą cukrzycy, w tym cukrzycy typu 2, stanowiącej przedmiot niniejszej analizy (Tabela 2).

Tabela 2.
Klasyfikacja ICD-10 oraz ICD-11 dla cukrzycy

Rozpoznanie	Kod
Klasyfikacja ICD-10	
Cukrzyca insulinozależna	E10
Cukrzyca insulinoniezależna	E11
Cukrzyca związana z niedożywieniem	E12
Inne określone postacie cukrzycy	E13
Cukrzyca nieokreślona	E14
Klasyfikacja ICD-11	
Zaburzenia wydzielania wewnętrznego, stanu odżywienia i przemian metabolicznych	05 (kod nadrzędny)
Cukrzyca typu 1	5A10
Cukrzyca typu 2	5A11
Cukrzyca związana z niedożywieniem	5A12
Cukrzyca, inny określony typ	5A13
Cukrzyca, typ nieokreślony	5A14
Cukrzyca w ciąży	JA63
Cukrzyca noworodkowa	KB60.2

Polska wersja zaktualizowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) klasyfikacji ICD-11 jest wciąż w przygotowaniu. Obecnie opublikowano tłumaczenie w wersji przedostatecznej (*pre-released*) m.in. w celu szerokich konsultacji tłumaczenia oraz zebrania i przeanalizowania zasadności uwag w celu ich uwzględnienia w wersji, która zostanie uznana za oficjalną. Całkowite przejście na ICD-11 przewidywane jest do końca 2026 roku [2, 3]. Wskazanie będące przedmiotem niniejszej analizy klinicznej.

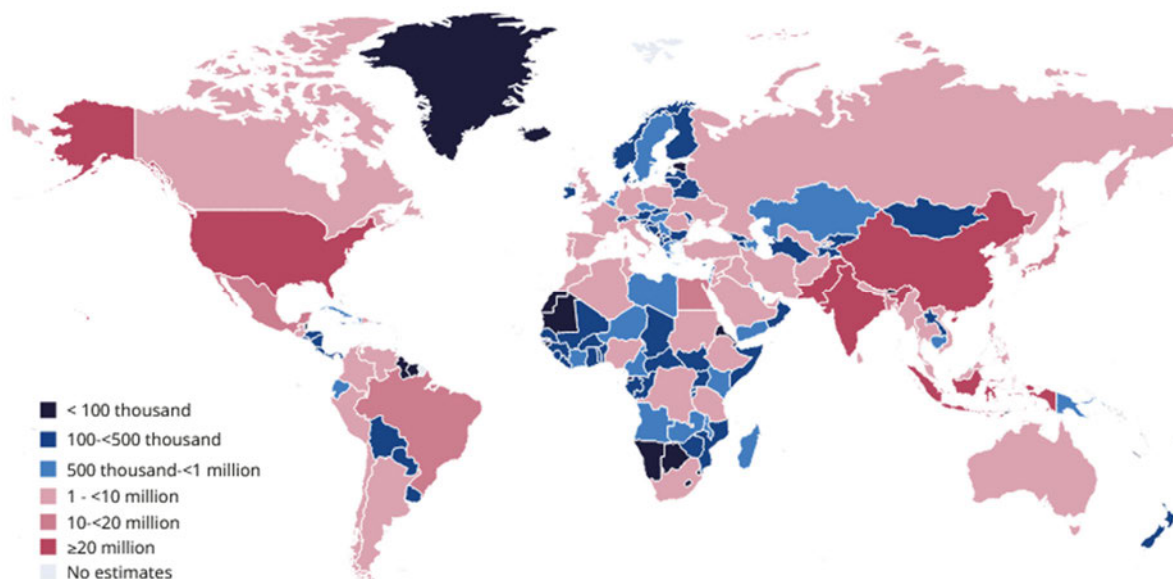
2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Według oszacowań Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*) przedstawionych w 11. edycji Atlasu Cukrzycy (Diabetes Atlas, 2025), choroba ta może dotyczyć nawet 589 milionów osób w wieku 20-79 lat na całym świecie, co odpowiada chorobowości na poziomie 11,1%. Liczba ta systematycznie rośnie – według prognoz IDF, do roku 2050 może sięgnąć aż 852,5 miliona osób. Oszacowano, że 1 na 3 dorosłych (34%) osób żyjących z cukrzycą nie jest świadoma swojej choroby [4].

W raporcie zwrócono uwagę na znaczne różnice geograficzne w częstości występowania cukrzycy. Najniższy współczynnik chorobowości wśród osób dorosłych odnotowano w Afryce (5%), natomiast najwyższy – w regionie Bliskiego Wschodu i Afryki Północnej (17,6%). W Europie szacowany współczynnik chorobowości wyniósł 9,8%, co oznacza, że na cukrzycę może chorować około 66 milionów Europejczyków w wieku 20-79 lat. Zdecydowana większość osób z cukrzycą zamieszkuje obszary zurbanizowane (399,6 miliona), podczas gdy na terenach wiejskich żyje około 189,1 miliona chorych [4].

Rysunek 1.
Szacowana częstość występowania cukrzycy w 2024 r. w grupie pacjentów 20-79 lat [4]



Zgodnie z szacunkami IDF, w 2024 roku śmiertelność z powodu cukrzycy na świecie wyniosła około 3,4 miliona osób, co stanowi około 9,3% wszystkich zgonów w populacji dorosłych. Wśród tych przypadków około 2,4 miliona dotyczyło osób z rozpoznaną cukrzycą, natomiast blisko 1 milion zgonów

wystąpił u osób, u których choroba nie została wcześniej zdiagnozowana. W Europie liczba zgonów związanych z cukrzycą w 2024 roku oszacowana została na około 433 tysiące, co potwierdza, że choroba ta stanowi istotne wyzwanie zdrowia publicznego na kontynencie [4].

Dane dotyczące cukrzycy typu 2 są raportowane w sposób bardziej ograniczony. Niemniej jednak, zgodnie z danymi IDF, **około 90% wszystkich przypadków cukrzycy stanowi właśnie cukrzyca typu 2**, co podkreśla dominujący charakter tej postaci choroby w populacji dorosłych [4]. Na jeszcze wyższy odsetek wskazują wyniki analizy danych pochodzących z Global Burden of Disease (GBD) Study 2021 zgodnie z którymi cukrzyca typu 2 może stanowić nawet 96% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie, niezależnie od płci [5].

Analiza danych GBD z 2023 r. wykazała, że cukrzyca typu 2 była przyczyną około 1,95 miliona zgonów wśród osób dorosłych, co stanowiło około 55% wszystkich zgonów z powodu cukrzycy. Odpowiada to współczynnikowi śmiertelności na poziomie 21,5 na 100 tysięcy populacji [6].

2.2.2. Polska

W raporcie IDF liczbę osób z cukrzycą w wieku 20-79 lat w Polsce oszacowano na około 3,1 miliona, przy wskaźniku chorobowości standaryzowanym względem wieku na poziomie 8,1%. Zgodnie z prognozami IDF, do 2050 roku wskaźnik ten może wzrosnąć do około 10%, co wskazuje na dalszy, systematyczny wzrost częstości występowania choroby w populacji dorosłych [4].

Oszacowania te są zbliżone do danych pochodzących od Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Tabela 3), według których w 2023 r. liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem cukrzycy wyniosła 3,24 mln, co odpowiada współczynnikowi chorobowości rejestrowanej na poziomie 105 / 1000 osób. W tym samym roku odnotowano 446 tysięcy nowych rozpoznań, a współczynnik zachorowalności rejestrowanej oszacowano na 14,5 przypadków / 1000 dorosłych [7].

Tabela 3.
Epidemiologia rejestrowana cukrzycy w populacji dorosłych (w wieku 18 lat i więcej) - dane NFZ [7]

Rok	Chorobowość rejestrowana (w mln)	Współczynnik chorobowości rejestrowanej w przeliczeniu na 1000 dorosłych	Zachorowalność rejestrowana (w mln)	Współczynnik zachorowalności rejestrowanej w przeliczeniu na 1000 dorosłych
2018	2,86	90,99	342,82	10,89
2019	2,97	94,36	379,01	12,06
2020	2,96	94,51	300,92	9,61
2021	3,02	96,86	381,96	12,27
2022	3,10	100,71	383,89	12,46
2023	3,24	105,14	445,97	14,49

Chorobowość rejestrowana – liczba osób chorych na cukrzycę, zdefiniowanych jako osoby, którym w danym roku lub poprzedzających trzech latach udzielono co najmniej jedno świadczenie finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy (E10-E14 wg ICD-10 wraz z rozszerzeniami) i która żyła na koniec danego roku;

Zachorowalność rejestrowana – liczba nowych zachorowań na cukrzycę zdefiniowana jako liczba osób, którym w danym roku udzielono świadczenie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym cukrzycy i nie udzielono takiego świadczenia w poprzedzających trzech latach.

Według oszacowań IDF w 2024 roku zgony z powodu cukrzycy w Polsce mogły stanowić około 8,8% wszystkich zgonów w populacji osób w wieku 20-79 lat. Z kolei dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2023 roku wskazują na wskaźnik śmiertelności z powodu cukrzycy wynoszący 25,7 na 100 tysięcy ludności. Nieco wyższe wartości wskaźników umieralności odnotowano wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami, a także na terenach miejskich w porównaniu z obszarami wiejskimi (Rysunek 2, Tabela 4) [8].

Rysunek 2.

Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności wg danych GUS [8]



Tabela 4.

Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności wg danych GUS [8]

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba zgonów na 100 tys.	16,9	17,6	18,5	19,3	17,6	21,5	21,6	22,9	23,5	24,2	31,9	28,5	28,8	25,7
Mężczyźni	14,7	15,1	16,3	17,3	15,9	18,9	19,7	21	21,8	22,6	30,1	26,4	27,2	24
Kobiety	19	19,9	20,6	21,3	19,2	23,8	23,4	24,6	25	25,7	33,5	30,5	30,3	27,3
Miasto	17,2	18,1	18,9	19,7	18,1	21,9	21,9	22,7	23,8	24,5	31,9	28,6	29,2	26,2
Wieś	16,4	16,8	17,9	18,8	16,9	20,7	21,1	23,1	23	23,7	31,8	28,4	28,2	24,4

2.3. Etiologia, patogeneza oraz czynniki ryzyka rozwoju choroby

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o złożonej etiologii, w której istotną rolę odgrywa współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych. Predyspozycja genetyczna zwiększa podatność na rozwój choroby,

jednak jej ujawnienie się w dużej mierze zależy od stylu życia, w tym nieprawidłowej diety, braku aktywności fizycznej, nadwagi i otyłości [9].

Do najczęściej opisywanych czynników zwiększających ryzyko zachorowania należą:

- dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy, który odzwierciedla predyspozycję genetyczną,
- nadwaga i otyłość, szczególnie typu brzuszego, które nasilają insulinooporność,
- niezdrowa dieta, bogata w produkty wysokoenergetyczne i uboga w składniki odżywcze,
- niska aktywność fizyczna, sprzyjająca zaburzeniom gospodarki węglowodanowej,
- wiek,
- nadciśnienie tętnicze i inne czynniki zespołu metabolicznego,
- przynależność etniczna,
- nieprawidłowa tolerancja glukozy,
- przebyta cukrzyca ciążowa lub urodzenie dziecka o dużej masie urodzeniowej,
- niedożywienie w okresie prenatalnym, które może zwiększać ryzyko metaboliczne w późniejszym życiu [10].

Wiele z tych czynników ma charakter modyfikowalny, co podkreśla znaczenie działań profilaktycznych ukierunkowanych na zmianę stylu życia i wczesną interwencję w grupach podwyższonego ryzyka.

Patogeneza cukrzycy typu 2 obejmuje dwa główne mechanizmy: insulinooporność tkanek obwodowych (głównie mięśni, wątroby i tkanki tłuszczowej) oraz postępującą dysfunkcję komórek β trzustki odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny. Początkowo zwiększona produkcja insuliny kompensuje insulinooporność, jednak z czasem dochodzi do wyczerpania zdolności wydzielniczej trzustki i narastania hiperglikemii. Proces ten prowadzi do utrwalonych zaburzeń gospodarki węglowodanowej [9].

Istotnym elementem patogenezy cukrzycy typu 2 są zaburzenia w obrębie osi inkretynowej, w tym gospodarce hormonami, takimi jak glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1). W warunkach fizjologicznych hormony inkretynowe są uwalniane z błony śluzowej jelita cienkiego po spożyciu pokarmu i pobudzają komórki β trzustki do wydzielania insuliny przy jednoczesnym hamowaniu sekrecji glukagonu. U osób z cukrzycą typu 2 obserwuje się zmniejszone wydzielanie GLP-1 i zaburzenia jego działania, co skutkuje niewystarczającą odpowiedzią insulinową i utrwaloną hiperglikemią. Z tego względu leki inkretynowe, w tym te ukierunkowane na receptory GLP-1, stanowią istotne uzupełnienie klasycznych strategii leczenia cukrzycy typu 2, wspierając kontrolę glikemii i czynność komórek β trzustki (rozdz. 2.7) [11, 12].

2.4. Rozpoznanie

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*), rozpoznanie cukrzycy typu 2

opiera się na ocenie wartości glikemii (przygodnej, na czczo oraz w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy – OGTT) oraz stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) (Tabela 5).

Wyróżnia się następujące stany hiperglikemiczne w zależności od wartości glikemii i wyników OGTT:

- prawidłowa glikemia na czczo (NFG, ang. *normal fasting glucose*): 70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l),
- nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, ang. *impaired fasting glucose*): 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l),
- prawidłowa tolerancja glukozy: glikemia w 120. minucie OGTT < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l),
- nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, ang. *impaired glucose tolerance*): glikemia w 120. minucie OGTT 140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l).

Stan przedcukrzycowy obejmuje obecność IFG i/lub IGT. Rozpoznanie cukrzycy stawia się w przypadku spełnienia jednego z kryteriów:

- występowanie objawów hiperglikemii i przygodna glikemia ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
- dwukrotna glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l),
- glikemia w 120. minucie OGTT ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l),
- wartość HbA1c (ang. *glycated hemoglobin*) $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).

W grupach ryzyka konieczne jest prowadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy typu 2 – co najmniej raz na 3 lata po ukończeniu 45. roku życia lub częściej w obecności dodatkowych czynników predysponujących (np. nadwaga, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe). Celem badań przesiewowych jest wczesne wykrycie zarówno jawnej cukrzycy, jak i stanów przedcukrzycowych, co umożliwia wdrożenie odpowiednich interwencji terapeutycznych.

Tabela 5.
Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy – PTD 2025 za WHO [1]

Stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej oznaczone w laboratorium			Wartość HbA1c oznaczona w laboratorium metodą certyfikowaną w NGSP
Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego spożytego posiłku	Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku	Glikemia w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy według WHO	
≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca (gdy występują objawy hiperglikemii: wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie)	70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l) → NFG	< 140 mg/dl (7,8 mmol/l) → prawidłowa tolerancja glukozy	6,5% (48 mmol/mol) → cukrzyca
	100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) → IFG	140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) → IGT	
	≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) → cukrzyca	≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) → cukrzyca	

IFG (ang. *impaired fasting glucose*) – nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT (ang. *impaired glucose tolerance*) – nieprawidłowa tolerancja glukozy; NFG (ang. *normal fasting glucose*) – prawidłowa glikemia na czczo; NGSP (ang. *National Glycohemoglobin Standardization Program*) – Narodowy Program Standaryzacji Glikohemoglobiny; WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia. W przypadku glikemii na czczo wymagane jest jej dwukrotne potwierdzenie. Przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (m.in. pora ostatniego spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia).

2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby

2.5.1. Obraz kliniczny

Cukrzyca typu 2 przez długi czas może przebiegać bezobjawowo, a rozpoznanie często stawiane jest przypadkowo – podczas rutynowych badań laboratoryjnych lub diagnostyki w kierunku powikłań choroby.

W przypadku znacznej hiperglikemii mogą wystąpić typowe objawy kliniczne, takie jak:

- nasilona diureza (wielomocz),
- wzmożone pragnienie,
- niezamierzona utrata masy ciała.

Do objawów mniej swoistych należą:

- osłabienie i wzmożona senność,
- zmiany ropne na skórze,
- stany zapalne w obrębie układu moczowo-płciowego.

W miarę postępu choroby mogą pojawiać się również objawy związane z przewlekłymi powikłaniami mikro- i makronaczyniowymi, m.in. zaburzenia widzenia, parestezje kończyn czy objawy choroby niedokrwiennej serca. Objawy ostrej hiperglikemii są zazwyczaj mniej nasilone niż w przypadku cukrzycy typu 1, a rozwój choroby ma charakter stopniowy [1, 9]

2.5.2. Ostre stany w przebiegu cukrzycy

W przebiegu cukrzycy, w tym także cukrzycy typu 2, może dojść do rozwoju ostrych powikłań metabolicznych, które stanowią bezpośrednie zagrożenie życia. Najczęściej są one następstwem nagłych zaburzeń gospodarki węglowodanowej, wynikających m.in. z błędów w terapii, infekcji, chorób współistniejących lub sytuacji stresowych [1].

Hipoglikemia

Hipoglikemia to stan, w którym stężenie glukozy we krwi spada poniżej wartości prawidłowych, najczęściej <70 mg/dl. Może wystąpić u pacjentów leczonych insuliną lub niektórymi lekami hipoglikemizującymi. Najczęstsze przyczyny to: nadmierna dawka insuliny, pominięcie posiłku, wysiłek fizyczny, spożycie alkoholu. Objawy hipoglikemii obejmują: drżenie, potliwość, kołatanie serca, głód, zaburzenia koncentracji i widzenia, a w ciężkich przypadkach – utratę przytomności lub drgawki.

Postępowanie polega na szybkim podaniu węglowodanów doustnych (w hipoglikemii łagodnej/umiarkowanej) lub glukagonu lub glukozy dożylnie (w ciężkiej hipoglikemii) [1, 13].

Cukrzycowa kwasica ketonowa

Kwasica ketonowa jest najczęstszym ostrym stanem hiperglikemicznym. Rozwija się w wyniku bezwzględnego lub względnego niedoboru insuliny, co prowadzi do hiperglikemii, ketogenezy i kwasicy metabolicznej. Częstymi czynnikami wyzwalającymi są infekcje i błędy terapeutyczne. Objawy kliniczne obejmują odwodnienie, pogorszenie stanu ogólnego i zaburzenia świadomości. Leczenie polega na płynoterapii, insulinoterapii i korekcji zaburzeń elektrolitowych oraz kwasowo-zasadowych. Należy także rozważyć podanie heparyn nieskoczęsteczkowych. Śmiertelność przy leczeniu zgodnie ze standardami wynosi < 1%; ryzyko zgonu jest zwiększone u osób z nawracającymi epizodami i współistniejącą hiperosmolarnością [1].

Stan hiperglikemiczno-hiperosmolarny

Stan hiperosmolarny występuje najczęściej u osób starszych z cukrzycą typu 2. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, odwodnieniem i zwiększoną osmolarnością osocza przy braku istotnej kwasicy ketonowej. Może być następstwem infekcji lub innych ostrych schorzeń. Leczenie jest zbliżone do zalecanego w przypadku kwasicy ketonowej. Śmiertelność wynosi 5-10% [1].

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa stanowi rzadkie, ale groźne powikłanie ostre. Śmiertelność w przeszłości sięgała 50%, jednak obecnie zależy w dużym stopniu od szybkości wdrożenia leczenia i chorób towarzyszących. Wyróżnia się:

- typ A – związany z hipoksją i wstrząsem (np. kardiogenym, septycznym, krwotocznym),
- typ B – niezwiązany z niedotlenieniem (np. w przebiegu chorób wątroby, nowotworów, zatrucia alkoholem, stosowania biguanidów).

Leczenie obejmuje przeciwdziałanie wstrząsowi, korekcję hipoksji, wyrównanie zaburzeń metabolicznych oraz w razie potrzeby leczenie nerkozastępcze [1].

2.5.3. Przewlekłe powikłania cukrzycy typu 2

Długotrwale utrzymująca się hiperglikemia prowadzi do rozwoju licznych powikłań mikro- i makronaczyniowych oraz neuropatycznych, które znacząco wpływają na jakość życia i rokowanie pacjentów z cukrzycą.

Powikłania mikroangiopatyczne

- Cukrzycowa choroba oczu – najczęściej występującym i najpoważniejszym powikłaniem jest retinopatia cukrzycowa, grożąca utratą wzroku; może jej towarzyszyć obrzęk płamki. Inne możliwe zmiany to zaćma, jaskra wtórna, zaburzenia refrakcji czy porażenie nerwów czaszkowych.
- Cukrzycowa choroba nerek – obejmuje czynnościowe i strukturalne uszkodzenia nerek rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii. Główne konsekwencje to białkomocz, twardnienie kłębuszków i postępująca niewydolność nerek.
- Neuropatia cukrzycowa – najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy. Może mieć charakter:
 - czuciowo-ruchowy (polineuropatia obwodowa),
 - autonomiczny (neuropatia sercowo-naczyniowa, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowa i inne),
 - ogniskowy lub wieloogniskowy.

Objawy obejmują parestezje, bóle neuropatyczne, zaburzenia czucia, autonomiczne objawy sercowo-naczyniowe, gastroparezę, zaburzenia erekcji i inne.

Powikłania makroangiopatyczne

- Związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. Cukrzyca zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (choroba wieńcowa, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych). Zmiany pojawiają się wcześniej niż w populacji ogólnej i mają często bezbólowy przebieg.

Cukrzycowa choroba stóp

- Rozwija się w wyniku współistnienia neuropatii oraz zmian mikro- i makroangiopatycznych. Obejmuje szerokie spektrum patologii, takich jak polineuropatia, choroba naczyń obwodowych, zakażenia, owrzodzenia oraz osteoartropatia Charcota, które w zaawansowanych przypadkach mogą prowadzić do amputacji.
- W zależności od dominującego mechanizmu wyróżnia się trzy główne postacie: neuropatyczną (najczęstszą), niedokrwienną oraz neuropatyczno-niedokrwienną. Dokładna diagnostyka różnicowa ma kluczowe znaczenie, ponieważ sposób leczenia i rokowanie różnią się w zależności od typu zmian.

Inne powikłania przewlekłe

- Kostne i stawowe – m.in. osteoporoza miejscowa, zwiększone ryzyko złamań i zmian zwyrodnieniowych.
- Skórne – zwiększona podatność na infekcje skóry i tkanek miękkich [14].

2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

DANE ŚWIATOWE

Cukrzyca jest jedną z najpoważniejszych chorób przewlekłych na świecie, zarówno pod względem skali występowania, jak i konsekwencji zdrowotnych oraz ekonomicznych.

Szacunki IDF wskazują, że w 2024 roku cukrzyca dotyczyła około 589 milionów osób na świecie i była przyczyną blisko 3,4 miliona zgonów rocznie [4]. Dane GBD z 2019 r. wskazują, że zajmuje ona ósme miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów i niepełnosprawności łącznie na świecie. Dodatkowo, stanowi jeden z głównych czynników ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu, które pozostają dwiema najczęstszymi przyczynami zgonów globalnie [5].

Skala problemu znajduje odzwierciedlenie także w obciążeniu ekonomicznym – w 2024 roku globalne wydatki na leczenie cukrzycy oszacowano na 1,015 biliona dolarów amerykańskich, plasując ją wśród najkosztowniejszych chorób przewlekłych na świecie [4].

W 2021 roku cukrzyca była przyczyną około 79,2 miliona utraconych lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY), co czyni ją jednym z najpoważniejszych globalnych obciążeń zdrowotnych. Wartość ta obejmuje zarówno 37,8 miliona utraconych lat życia (YLLs), wynikających ze zgonów spowodowanych cukrzycą, jak i 41,4 miliona lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLDs) związanych z powikłaniami choroby (Tabela 6) [5].

Zdecydowaną większość tego obciążenia stanowi cukrzyca typu 2, która odpowiadała w 2021 roku za:

- 94% wszystkich utraconych lat życia (YLLs),
- ponad 96% lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLDs),
- oraz 95% całkowitej liczby DALY przypisywanych cukrzycy [5].

Oznacza to, że niemal całość globalnego wpływu cukrzycy na zdrowie populacji wiąże się z postacią typu 2 – chorobą ściśle związaną ze stylem życia i czynnikami środowiskowymi. W okresie 1990-2021 całkowita liczba DALY związanych z cukrzycą zwiększyła się o ponad 60%, podczas gdy współczynnik standaryzowany względem wieku wzrósł o około 10%, co wskazuje na narastające obciążenie chorobą pomimo postępu medycyny i profilaktyki [5].

Warto podkreślić, że 76,5% obciążenia DALY związanego z cukrzycą typu 2 można przypisać czynnikom ryzyka możliwym do modyfikacji, wśród których dominują: nadmierna masa ciała (52%), nieprawidłowa dieta (26%), czynniki środowiskowe i zawodowe (20%), palenie tytoniu (12%), niska aktywność fizyczna (7%) oraz spożycie alkoholu (2%) [5].

Dane te jednoznacznie wskazują, że większość globalnego obciążenia chorobą ma charakter potencjalnie możliwy do ograniczenia, co podkreśla znaczenie wczesnej profilaktyki, redukcji otyłości,

poprawy jakości żywienia oraz promowania aktywności fizycznej jako kluczowych elementów strategii zdrowia publicznego.

Tabela 6.
Obciążenie związane z cukrzycą – GBD 2021 [5]

Region	Liczba DALY w 2021 r. (w tys.)	Procentowa zmiana liczby DALY w latach 1990–2021 (%)	Wskaźnik DALY standaryzowany względem wieku w 2021 r. (na 100 000 osób)	Procentowa zmiana wskaźnika DALY standaryzowanego względem wieku w latach 1990–2021 (%)
Świat	79 200 (67 800 - 92 500)	189,8% (171,1 - 203,4)	915,0 (782,6 - 1067,4)	38,6% (29,7 - 45,3)
Polska	520 (427 - 632)	76,6% (66,0 - 86,6)	764,5 (626,8 - 926,1)	13,5% (6,0 - 20,7)

DANE POLSKIE

Według najnowszych danych NFZ, w 2023 roku wydatki związane ze świadczeniami, diagnostyką, leczeniem i monitorowaniem cukrzycy wyniosły około 3,3 miliarda złotych. Odpowiadało to 5,2% całkowitego budżetu NFZ na świadczenia opieki zdrowotnej, który w tym okresie wynosił niespełna 160 miliardów złotych (Tabela 7) [15].

Świadczenia w tym zakresie udzielono około 2,01 miliona pacjentów, natomiast 3,34 miliona osób wykupiło refundowane leki lub paski do pomiaru glukozy (Tabela 8). Największą część wydatków stanowiła refundacja leków – około 1,6 miliarda złotych (47%), następnie świadczenia zdrowotne – około 0,96 miliarda złotych (29%), paski diagnostyczne – około 0,46 miliarda złotych (14%), oraz systemy do ciągłego monitorowania glikemii – około 0,26 miliarda złotych [15].

Średni roczny koszt refundacji leków stosowanych w leczeniu cukrzycy (grupa A10 wg klasyfikacji ATC) wyniósł w 2023 roku 497 zł na pacjenta, co oznacza wzrost o 134 zł w porównaniu do 2018 roku [15].

Z danych Europejskiej Federacji Przemysłu i Stowarzyszeń Farmaceutycznych (EFPIA) wynika, że ponad połowa bezpośrednich wydatków związanych z cukrzycą wiąże się z leczeniem jej powikłań [16]. Dane NFZ potwierdzają tę tendencję – w 2018 roku koszty leczenia powikłań cukrzycy, takich jak retinopatia cukrzycowa, niewydolność nerek, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu czy neuropatia, wyniosły co najmniej 2,1 miliarda złotych (Tabela 9) [15, 17].

Dodatkowym obciążeniem dla systemu społecznego są koszty wynikające z niezdolności do pracy spowodowanej cukrzycą. W 2022 roku Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) przeznaczył na świadczenia z tego tytułu około 266 milionów złotych [15].

Tabela 7.
Refundacja świadczeń, diagnostyki, leczenia i monitorowania cukrzycy, 2018-2023, mln zł - dane NFZ [15]

Rok	Ogółem	Świadczenia z rozpoznaniem głównym cukrzycy	Leki stosowane w cukrzycy	Paski do oznaczania poziomu glukozy we krwi	Igły do wstrzykiwaczy insuliny	Wyroby związane z pompami	Systemy do ciągłego monitorowania glukozy (CGM, FGM)
2018	1 946,70	429,14	963,22	490,79	0	54,73	8,8

Rok	Ogółem	Świadczenia z rozpoznaniem głównym cukrzycy	Leki stosowane w cukrzycy	Paski do oznaczania poziomu glukozy we krwi	Igły do wstrzykiwaczy insuliny	Wyroby związane z pompami	Systemy do ciągłego monitorowania glukozy (CGM, FGM)
2019	2 047,00	460,71	993,98	510,38	0	62,45	19,5
2020	2 032,30	378,94	1 043,49	498,26	0	69,03	42,6
2021	2 119,80	426,62	1 064,60	500,93	0	72,74	54,9
2022	2 460,37	606,26	1 207,20	498,79	2,5	78,42	67,2
2023	3 334,73	956,5	1 575,76	459,43	2,57	79,71	260,76

Tabela 8.
Liczba pacjentów, którzy mieli udzielone świadczenia z powodu cukrzycy (w mln) oraz liczba pacjentów, którzy wykupili leki lub paski (w mln), 2018-2023 - dane NFZ [15]

Rok	Liczba pacjentów, którzy mieli udzielone świadczenia z powodu cukrzycy (w mln)	Liczba pacjentów, którzy wykupili leki lub paski (w mln)
2018	1,77	2,83
2019	1,83	2,97
2020	1,70	2,94
2021	1,78	3,08
2022	1,83	3,2
2023	2,01	3,34

Tabela 9.
Koszty powikłań cukrzycy w 2018 r., mln zł - dane NFZ [15]

Powikłanie cukrzycy	Koszt (mln zł)
Choroba niedokrwienna serca	800
Przewlekła niewydolność nerek	610
Zaćma	273
Udar mózgu	240
Zawał serca	135
Jaskra	35
Polineuropatia	27
Retinopatia	17
Inne zaburzenia siatkówki	1

Tabela 10.
Wydatki ZUS na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną cukrzycą, w latach 2020-2022, tys. zł [15]

Kategoria wydatków	Ogółem	Renty z tytułu niezdolności do pracy	Renty socjalne	Absencja chorobowa	Świadczenie rehabilitacyjne	Rehabilitacja lecznicza
2020	289 361,10	183 714,70	18 117,70	72 074,40	15 443,30	11
2021	275 208,20	166 519,50	18 377,50	74 848,20	15 452,40	10,6
2022	266 268,80	155 998,60	18 793,40	74 202,80	17 255,70	18,3

2.7. Metody leczenia

2.7.1. Metody postępowania terapeutycznego

Metody leczenia cukrzycy typu 2 opierają się na holistycznym i wieloczynnikowym podejściu, które obejmuje interwencje nefarmakologiczne, edukację oraz progresywną farmakoterapię. Strategia postępowania terapeutycznego dąży do zapobiegania ostrym powikłaniom oraz redukcji występowania przewlekłych powikłań mikro- i makronaczyniowych, poprzez kontrolę glikemii, masy ciała, poziomu lipidów oraz ciśnienia tętniczego, dostosowaną indywidualnie do pacjenta [1].

POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Postępowanie nefarmakologiczne jest niezbędnym elementem leczenia u wszystkich pacjentów i przyczynia się do poprawy ogólnego stanu zdrowia. W pierwszej kolejności istotne jest wdrożenie odpowiedniego postępowania dietetycznego o indywidualnie ustalonych proporcjach makroskładników oraz kaloryczności dostosowanej do wieku, masy ciała i aktywności fizycznej, która umożliwi powolną, systematyczną redukcję masy ciała. Również aktywność fizyczna, dzięki swoim licznym pozytywnym efektom, jest ważną częścią kompleksowego leczenia cukrzycy. Aby była skuteczna, powinna być podejmowana systematycznie, przynajmniej co 2–3 dni w tygodniu, a najlepiej każdego dnia. Dodatkowo pacjenci powinni zaprzestać palenia tytoniu oraz spożywania alkoholu oraz dbać o prawidłową higienę snu [1].

NIEINSULINOWE LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE

W przeciwieństwie do pacjentów z cukrzycą typu 1, u pacjentów z cukrzycą typu 2 w większości przypadków na początku leczenia nie ma konieczności wdrażania insulinoterapii. Zamiast tego stosuje się nieinsulinowe leki hipoglikemizujące, których działanie opiera się na korygowaniu mechanizmów patogenetycznych cukrzycy typu 2, tj. insulinooporności, upośledzonego wydzielania insuliny i upośledzonego efektu inkretynowego. Terapia dobierana jest indywidualnie z uwzględnieniem profilu działania leku, przeciwwskazań, jego działań niepożądanych oraz charakterystyki pacjenta. Na przykład u pacjentów z nadwagą lub otyłością wybiera się leki, które będą miały korzystny lub neutralny wpływ na redukcję masy ciała, a u chorych z wysokim ryzykiem lub chorobami sercowo-naczyniowo-nerkowymi powinno wybierać się leki o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych lub nerkowych, w celu zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, progresji niewydolności nerek oraz ogólnej śmiertelności [1, 18].

Leczenie może zostać wdrożone w monoterapii lub w terapii skojarzonej, w zależności od zaawansowania choroby oraz schorzeń współistniejących. W przypadku braku kontroli glikemii przy stosowaniu aktualnego schematu, możliwa jest intensyfikacja poprzez modyfikację dawkowania lub włączenie leku o innym mechanizmie działania [1, 18].

Wśród nieinsulinowych terapii dostępnych w leczeniu cukrzycy typu 2 znajdują się preparaty doustne oraz podskórne:

- Leki stosowane doustnie:
 - pochodne biguanidu (metformina) – zmniejszają syntezę glukozy w wątrobie oraz zwiększają obwodową wrażliwość na insulinę;
 - inhibitory SGLT-2, tzw. flozyny (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, ertugliflozyna) – zapobiegają wchłanianiu zwrotnemu glukozy z przesącza kłębuszkowego poprzez blokowanie działania białek kotransportera sodowo-glukozowego 2 zlokalizowanych w kanalikach bliższych nerek, co prowadzi to do obniżenia progu dla glukozurii;
 - **agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd)** – aktywują receptor dla peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1), inkretyny, która stymuluje wydzielanie insuliny zależne od stężenia glukozy; aktywacja GLP-1 zmniejsza również wydzielanie glukagonu przez wyspy trzustkowe oraz opóźnia opróżnianie żołądka, co prowadzi do szybszego uczucia sytości i spadku masy ciała;
 - inhibitory DPP-4, tzw. gliptyny (sitagliptyna, witalagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna) – blokują aktywność enzymu – dipeptydylopeptydazy 4 – odpowiedzialnego za rozkład inkretyn, takich jak peptyd glukagonopodobny typu 1 (GLP-1) i glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP), co wydłuża czas działania tych hormonów oraz poprawia wrażliwość komórek β na glukozę, skutkując lepszym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy;
 - agoniści PPAR- γ (receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów; pioglitazon) – zwiększają obwodową wrażliwość na insulinę oraz zmniejszają wytwarzanie glukozy w wątrobie;
 - inhibitory α -glukozydazy (akarboza) – konkurencyjnie hamują enzymy jelitowe (α -glukozydazy), biorące udział w rozkładaniu disacharydów, oligosacharydów i polisacharydów, opóźniając trawienie tych węglowodanów w jelitach, co prowadzi do spowolnienia uwalniania i wchłaniania glukozy zawartej w tych węglowodanach;
 - pochodne sulfonilomocznika (glipizyd, gliklazyd, glimepiryd, glikwidon) – stymulują zwiększone wydzielanie insuliny przez komórki β wysp trzustkowych [1, 9, 19].
- Leki stosowane podskórnie:
 - **agoniści receptora GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd, liraglutyd, eksenatyd, liksysenatyd)** – (mechanizm działania patrz wyżej); stosowani w leczeniu cukrzycy typu 2 lub w celu kontroli masy ciała;
 - podwójni agoniści GLP-1/GIP (tirzepatyd) – aktywują receptor dla dwóch inkretyn: GLP-1 oraz GIP, co stymuluje glukozozależne wydzielanie insuliny, zmniejszenie wydzielania glukagonu oraz opóźnianie opróżniania żołądka, prowadzące do wcześniejszego uczucia sytości; stosowani w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz w celu kontroli masy ciała [1, 9, 19].

Szczegółową charakterystykę poszczególnych grup leków przedstawiono poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.
Leki nieinsulinowe stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 – opracowanie własne na podstawie PTD [1, 20–30]

Grupa Nazwy substancji	Mechanizm działania	Wskazania	Siła działania hipoglikemizującego	Korzyści sercowo-naczyniowe	Wpływ na						Przeciwwskazania i uwagi	Główne działania niepożądane
					Poziom insuliny	LDL-C	HDL-C	TG	Masa ciała	Ryzyko hipogl.		
Pochodne biguanidów metformina	Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie, zwiększenie wrażliwości tkanek na insulinę	Leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	Duża	-	Spadek	Spadek	Wzrost	Spadek	Spadek lub bez wpływu	Bez wpływu	Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek, oddechowa), alkoholizm Nie stosować u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia smaku
Inhibitory SGLT-2 dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna, ertugliflozyna,	Hamowanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach (indukcja cukromoczu, glukozuria)	Leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii ^a lub w skojarzeniu z innymi lekami	Duża	Tak	Spadek	Bez wpływu lub wzrost	Wzrost	Brak zmian	Spadek	Bez wpływu	-	Zakażenia zewnętrznych narządów płciowych, odwodnienie, szczególnie u osób starszych
Agoniści receptora GLP-1 semaglutyd , dulaglutyd, liraglutyd, eksenatyd, liksysenatyd	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii ^a lub w skojarzeniu z innymi lekami Kontrola masy ciała ^b	Duża	Tak	Duży wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Duży spadek	Bez wpływu	Neuropatia żołądkowo-jelitowa, przebyty niewyjaśniony epizod ostrego zapalenia trzustki	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)
Agoniści receptorów GIP/GLP-1 tirzepatyd	Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia	Leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii ^a lub w skojarzeniu z innymi lekami Kontrola masy ciała	Duża	-	Duży wzrost	Spadek	Wzrost	Spadek	Duży spadek	Bez wpływu	Neuropatia żołądkowo-jelitowa, przebyty niewyjaśniony epizod ostrego zapalenia trzustki	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)

Grupa Nazwy substancji	Mechanizm działania	Wskazania	Siła działania hipoglikemizującego	Korzyści sercowo- naczyniowe	Wpływ na						Przeciwwskazania i uwagi	Główne działania niepożądane
					Poziom insuliny	LDL-C	HDL-C	TG	Masę ciała	Ryzyko hipogl.		
Inhibitory DPP-4 sitagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna	Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej zależnie od nasilenia hiperglikemii	Leczenie cukrzycy typu 2 w monoterapii ^a lub w skojarzeniu z innymi lekami	Średnia	-	Wzrost	Spadek lub bez wpływu	Wzrost	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Niewydolność wątroby	-
Pochodne sulfonylomo- cznika glipizyd, gliklazyd, glimepiryd, glikwidon	Zwiększenie wydzielania insuliny	Leczenie cukrzycy typu 2	Duża	-	Duży wzrost	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Wzrost	Podwyższone	Niewydolność serca, wątroby, nerek Ostrożność u osób po 65. roku życia; nie powinno się stosować u osób z zespołem kruchości	Hipoglikemia, przyrost masy ciała
Agoniści receptora PPAR-γ pioglitazon	Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę	Lek drugiego lub trzeciego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 w monoterapii ^a lub w skojarzeniu z innymi lekami	Duża	-	Spadek	Bez wpływu	Wzrost	Spadek	Wzrost	Bez wpływu	Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego	Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich
Inhibitory α-glukozydazy akarboza	Hamowanie trawienia i wchłaniania wielocukrów w jelicie	Leczenie cukrzycy typu 2	Słaba	-	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Bez wpływu	Choroby przewodu pokarmowego	Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy)

Grupa farmakologiczna obejmująca wnioskowaną interwencję; a) W monoterapii u pacjentów, u których nie można zastosować metforminy ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję; b) Produkt leczniczy Wegovy; ASCVD – Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); HF – Niewydolność serca (ang. *heart failure*); CKD – Przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*).

INSULINOTERAPIA

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się progresywną utratą zdolności komórek trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny. Z tego powodu narastanie zaburzeń patofizjologicznych powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii.

Insuliny można klasyfikować na podstawie budowy chemicznej (insuliny ludzkie i ich analogi) oraz ze względu na czas działania (analogi szybko- i długo działające, insuliny krótko działające, insuliny o pośrednim czasie działania oraz preparaty mieszane). Terapia insuliną może mieć charakter prosty, czyli opierać się wyłącznie na insulinie bazowej lub złożony poprzez stosowanie mieszanek insulinowych bądź intensywnej insulinoterapii, w ramach której stosuje się insulinę bazową oraz posiłkowe [9].

Główną zaletą insuliny jest jej wysoka skuteczność glikemiczna, co z kolei przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. Należy jednak również wspomnieć o negatywnych aspektach stosowania insuliny, takich jak wysokie ryzyko wystąpienia hipoglikemii, a także sprzyjanie przyrostowi masy ciała. Insulinoterapia stanowi ponadto znaczne obciążenie dla pacjenta, ze względu na konieczność wielokrotnych wstrzyknięć oraz częstego monitorowania glukozy. W przypadku pacjentów starszych lub z ograniczeniami poznawczymi, złożone plany insulinowe powinny być upraszczane w celu zmniejszenia owego obciążenia [18].

Przy rozpoczynaniu insulinoterapii, zaleca się kontynuowanie stosowania leków, które mają trwałe korzyści metaboliczne i narządowe. W przypadku konieczności zastosowania insuliny, zaleca się terapię skojarzoną, np. z agonistą GLP-1 (lub GLP-1/GIP). Ma to na celu zwiększenie skuteczności glikemicznej, zmniejszenie całkowitej dawki insuliny, a także uzyskanie korzystnego wpływu na masę ciała i zmniejszenie ryzyka hipoglikemii [1, 18].

2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Skuteczność terapii oceniana jest na podstawie uzyskania wartości docelowych w zakresie czterech głównych obszarów:

- **Kontrola glikemii:**

- **Oznaczanie HbA1c**

Głównym parametrem oceniającym długoterminowe wyrównanie jest hemoglobina glikowana (HbA1c), która pozwala na ocenę średniego stężenia glukozy we krwi na przestrzeni ostatnich 2-3 miesięcy. **Ogólnym celem terapeutycznym jest redukcja HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol).** U osób ze stabilnym przebiegiem i osiągających cele leczenia oznaczenie powinno się przeprowadzić raz w roku, natomiast u osób, które nie osiągają celów lub u których dokonano zmiany sposobu leczenia, co najmniej raz na kwartał.

- **Czas spędzony w zakresie docelowym** (TIR, ang. *Time in Range*)

U pacjentów stosujących ciągle monitorowanie stężenia glukozy (CGM, ang. *Continuous*

Glucose Monitoring), podstawowym parametrem oceny wyrównania jest TIR. Docelowy TIR dla cukrzycy typu 2 wynosi >70%, w zakresie 70-180 mg/dl (3,9-10,0 mmol/l).

- **Samodzielne pomiary glikemii**

U osób z cukrzycą typu 2 stosujących nieinsulinowe leki przeciwhiperglikemiczne, zaleca się wykonywanie raz w tygodniu skróconego profilu glikemii lub pomiary według potrzeb klinicznych, natomiast osoby leczone stałymi dawkami insuliny powinny wykonywać codziennie 1-2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii.

- **Oznaczenie glikemii na czczo (FPG, ang. *Fasting plasma glucose*)**

Oznaczenie stężenia glukozy w krwi żyłnej po co najmniej 8-godzinnej przerwie w przyjmowaniu posiłków. Badanie to odzwierciedla bieżący stopień wyrównania metabolicznego i stanowi jedno z podstawowych narzędzi stosowanych zarówno w diagnostyce cukrzycy, jak i monitorowaniu przebiegu zaburzeń metabolicznych.

- **Oznaczenie glikemii poposiłkowej (PPG, ang. *Postprandial glucose*)**

Glikemia poposiłkowa to oznaczenie stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej wykonywane po posiłku, najczęściej około 2 godziny od jego rozpoczęcia. U osób bez cukrzycy wartości glikemii osiągają szczyt mniej więcej po godzinie, rzadko przekraczają 140 mg/dl i wracają do poziomu wyjściowego w ciągu 2–3 godzin. U pacjentów z cukrzycą zarówno wysokość, jak i czas trwania poposiłkowego wzrostu glikemii są istotnie zaburzone. Choć zgodnie z aktualnymi zaleceniami badanie to nie służy do rozpoznawania cukrzycy, umożliwia wykrycie hiperglikemii poposiłkowej.

- **Kontrola ciśnienia tętniczego**

Zalecana wartość ciśnienia tętniczego krwi to 120-129 / 70-79 mmHg. U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem zaleca się samokontrolę w warunkach domowych. Pomiar ciśnienia tętniczego powinien być wykonywany również podczas każdej wizyty lekarskiej.

- **Kontrola lipidogramu**

Cele leczenia są indywidualizowane w zależności od ryzyka sercowo-naczyniowego. Oznaczenie lipidów (LDL-C, HDL-C, TG) w surowicy krwi należy wykonywać raz w roku lub częściej w przypadku dyslipidemii.

- **Kontrola masy ciała**

W trakcie każdej wizyty należy określić masę ciała, obwód talii, BMI oraz i ewentualnie kategorię nadwagi lub otyłości. Skuteczność leczenia otyłości jest oceniana na podstawie powolnej, systematycznej redukcji masy ciała (około 0,5-1 kg/tydzień) [1].

Zaleca się również regularne monitorowanie poniższych obszarów:

- **Choroby naczyniowe i nerkowe**

Należy raz w roku ocenić wydalanie albumin z moczem oraz stężenie kreatyniny w surowicy krwi w celu wyliczenia współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR). Badania te są konieczne od momentu rozpoznania cukrzycy typu 2 oraz u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym.

- **Choroby oczu**

Badanie dna oka po rozszerzeniu źrenicy musi być wykonane w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2. Badania kontrolne wykonuje się w odstępach zaleconych przez okulistę (np. co 1–2 lata przy braku retinopatii).

- **Neuropatia i stopa cukrzycowa**

Badanie w kierunku neuropatii i cukrzycowej choroby stóp należy przeprowadzać raz w roku. W diagnostyce neuropatii stosuje się m.in. badanie czucia dotyku monofilamentem 10 g [1].

Ocena bezpieczeństwa stosowanego leczenia obejmuje systematyczne monitorowanie pacjenta w celu wczesnego wykrywania działań niepożądanych związanych z terapią. Szczególną uwagę należy zwrócić na **ryzyko hipoglikemii**.

Ważnym elementem oceny jest również samopoczucie i stan psychiczny pacjenta. Wskazane jest m.in. stosowanie narzędzi przesiewowych do oceny ryzyka depresji, stresu cukrzycowego i jakości życia [1].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych towarzystw, agencji i organizacji diabetologicznych zidentyfikowano łącznie 4 dokumenty z lat 2022-2025, w których zawarto zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w leczeniu cukrzycy typu 2 (Tabela 12).

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze rekomendacje dotyczące farmakoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń odnoszących się do populacji objętej wnioskiem, tj. chorych uprzednio leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z niewyrównaną glikemią, otyłością lub nadwagą, a także obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Tabela 12.
Odnalezione wytyczne leczenia cukrzycy typu 2

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji / aktualizacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTD	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą	2025	[1]
Wytyczne zagraniczne			
ADA	Amerykańskie wytyczne leczenia cukrzycy	2025	[18]
NHMRC	Australijskie wytyczne leczenia cukrzycy	2024	[19]
ACP	Nowsze farmakologiczne metody leczenia cukrzycy typu 2 u dorosłych	2024	[31]
ESC	Europejskie wytyczne postępowania w chorobach sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę	2023	[32]
NICE	Brytyjskie wytyczne leczenia cukrzycy typu 2	2022	[33]
ADA/EASD	Wytyczne leczenia hiperglikemii u chorych na cukrzycę typu 2	2022	[34]

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, ADA – Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. *American Diabetes Association*), NHMRC – Narodowa Rada ds. Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *National Health and Medical Research Council*); ACP – Amerykańskie Kolegium Lekarzy (ang. *American College of Physicians*), ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*), NICE – Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), EASD – Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. *European Association for the Study of Diabetes*).

3.1. Szczegółowa analiza wytycznych praktyki klinicznej

3.1.1. Cele leczenia cukrzycy

Za cele terapeutyczne w cukrzycy uznaje się osiągnięcie pożądaných wartości glikemii, ciśnienia tętniczego, profilu lipidowego oraz masy ciała [1].

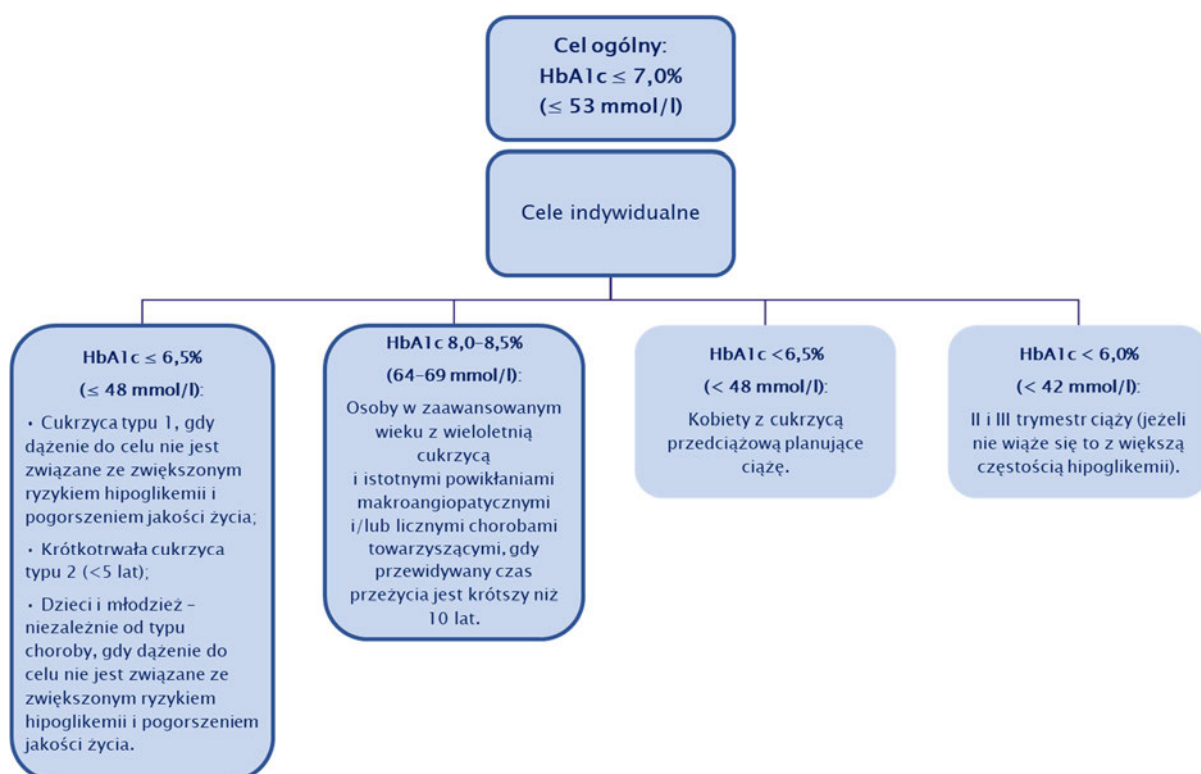
W obecnej praktyce klinicznej podkreśla się konieczność indywidualizacji celów terapeutycznych oraz stopnia intensyfikacji leczenia [1, 18, 33, 34]. U każdego pacjenta z cukrzycą, zwłaszcza z cukrzycą typu 2, określając cele terapeutyczne i dobierając odpowiednią strategię leczenia, należy uwzględnić postawę chorego, jego przewidywane zaangażowanie w terapię (a także wsparcie ze strony otoczenia),

ryzyko wystąpienia hipoglikemii i jej możliwe następstwa (szczególnie istotne u osób starszych oraz z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub nerwowego). Dodatkowo należy brać pod uwagę czas trwania choroby, oczekiwaną długość życia, obecność powikłań sercowo-naczyniowych i chorób współistniejących, poziom edukacji diabetologicznej pacjenta oraz bilans korzyści i ryzyka osiągnięcia konkretnych wartości docelowych terapii. U pacjentów, u których występują powikłania sercowo-naczyniowe, cele terapeutyczne powinny być realizowane stopniowo, w okresie około 2–6 miesięcy [1].

Kontrola glikemii

Celem ogólnym w zakresie kontroli glikemii jest wartość $\text{HbA1c} \leq 7\%$ ($\leq 53 \text{ mmol/mol}$). Cel ten może być zastosowany m.in. u osób z cukrzycą typu 2 trwającą < 5 lat lub u osób z długotrwałą cukrzycą o prognozowanym przeżyciu dłuższym niż 10 lat. Dla pacjentów w podeszłym wieku, z wieloletnią cukrzycą oraz poważnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, np. przebytym zawałem serca lub udarem mózgu, lub chorobami towarzyszącymi, gdy przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 10 lat, ustalane są wyższe cele, w zakresie 8,0–8,5% (Rysunek 3) [1].

Rysunek 3.
Cele kontroli glikemii [1]



Cisnienie tętnicze

Docelowe wartości ciśnienia skurczowego powinny wynosić 120-129 mmHg, przy czym u osób starszych wartości te mogą utrzymywać się w przedziale 130-139 mmHg. Docelowe ciśnienie rozkurczowe u wszystkich pacjentów powinno wynosić 70-79 mmHg [1].

Masa ciała

U pacjentów z nadwagą lub otyłością powinno dążyć się do redukcji BMI do $<25 \text{ kg/m}^2$. Redukcja masy ciała o co najmniej 5%/rok może przynieść wymierną kontrolę glikemii, jednak za optymalnie tempo redukcji masy ciała uważa się 7%/rok [1].

3.1.2. Ogólne zasady leczenia cukrzycy typu 2

Terapia cukrzycy typu 2 powinna być zindywidualizowana, z uwzględnieniem schorzeń współistniejących, przeciwwskazań, potencjalnych działań niepożądanych, a także preferencji pacjenta, jego stylu życia, motywacji, ewentualnych zaburzeń poznawczych oraz możliwości finansowych. Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia zdefiniowanego celu glikemicznego, masy ciała, ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego, a także stosować odpowiednie postępowanie behawioralne [1, 18, 19, 31–34].

Leczenie zawsze należy rozpoczynać od modyfikacji stylu życia, do której zalicza się właściwe postępowanie żywieniowe, z uwzględnieniem obniżenia kaloryczności spożywanych posiłków oraz włączenie regularnej i zaplanowanej aktywności fizycznej (co najmniej 30-45 minut dziennie), w celu redukcji masy ciała. Istotne jest również zapewnienie pacjentowi wsparcia psychologicznego oraz kompleksowej i ustrukturyzowanej edukacji diabetologicznej [1].

W kolejnym etapie leczenia włączana jest farmakoterapia. W zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz schorzeń współistniejących, leczenie może być inicjowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Terapia skojarzona u nowo zdiagnozowanych pacjentów powinna być szczególnie rozważona u osób z bardzo wysokim ryzykiem naczyniowym oraz w sytuacji znacznej hiperglikemii ($\text{HbA}_{1c} \geq 8,5\%$) [klasa zaleceń wg PTD: A] [1]. Lekami pierwszego wyboru przy wdrażaniu leczenia farmakologicznego są metformina, agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 [A]. Dobór terapii u pacjentów z grup ryzyka powinien w pierwszej kolejności opierać się na ocenie kardioprotekcyjnych i nefroprotekcyjnych właściwości stosowanych leków [A] [1]. Szczegółową charakterystykę terapii przedstawiono w Rozdziale 2.7.1.

Agoniści GLP-1 oraz inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach są terapiami preferowanymi u pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek oraz obecnością licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym otyłości. U pacjentów z niewydolnością serca lub chorobami nerek preferowanym wyborem są inhibitory SGLT-2, natomiast w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania zaleca się zastosowanie agonistów receptora GLP-1 [A]. Z kolei u chorych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć terapię obejmującą obie te grupy leków [A] [1, 18, 34]. Wytyczne podkreślają, że najwyższą redukcję hemoglobiny glikowanej osiąga się przy schematach lekowych zawierających insulinę, agonistów receptora GLP-1 (w szczególności semaglutyd) oraz tirzepatyd [18].

Skuteczność farmakoterapii może być oceniona po kilku tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W sytuacji nieosiągnięcia indywidualnie ustalonego docelowego poziomu HbA1c, terapię należy zintensyfikować nie później niż po 3-4 miesiącach [A]. Intensyfikacja polega na dodawaniu kolejnych grup leków hipoglikemizujących, które nie były wcześniej stosowane, spośród metforminy, agonisty GLP-1, inhibitora SGLT-2, podwójnego agonisty GIP/GLP, inhibitora DPP-4, pochodnych sulfonilomocznika, agonistów PPAR- γ , a w dalszej kolejności na włączeniu insuliny, w tym w postaci insulinoterapii złożonej. Na bardziej zaawansowanych etapach terapii należy również dążyć do upraszczania schematów leczenia, w celu zmniejszenia jego złożoności oraz ograniczenia obciążenia pacjenta związanego z terapią [1, 18, 33, 34].

3.1.3. Zalecenia dot. populacji wnioskowanej

3.1.3.1. WYTYCZNE POLSKIE

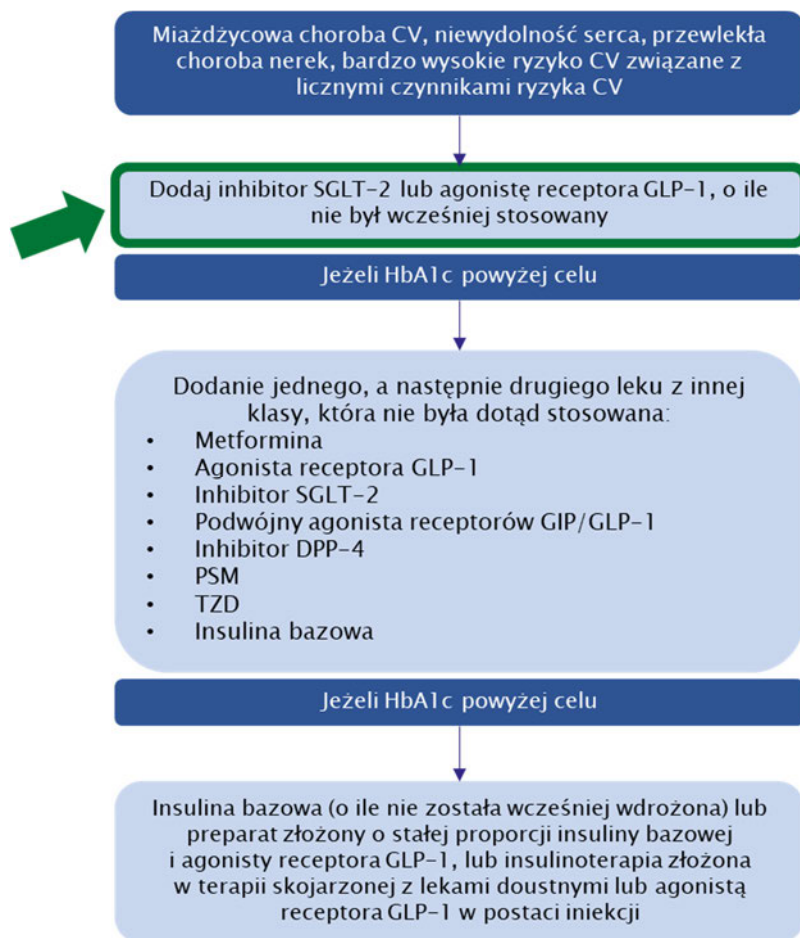
Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których współistnieje miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek lub bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, wynikające z obecności wielu czynników ryzyka, a którzy są już leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia (niezależnie od jego złożoności), zaleca się dodatkowo włączenie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2, o ile wcześniej nie stosowano leków z tych grup (Rysunek 4) [1].

Jeżeli pomimo zastosowanej intensyfikacji leczenia, docelowe wartości hemoglobiny glikowanej nie zostały osiągnięte, konieczne jest włączenie jednego, a następnie drugiego leku z innej grupy, która nie była jeszcze u tego pacjenta stosowana, spośród: metforminy, agonisty GLP-1, inhibitora SGLT-2, podwójnego agonisty GIP/GLP, inhibitora DPP-4, pochodnych sulfonilomocznika, agonistów PPAR-γ lub insuliny. W sytuacji dalszego braku kontroli cukrzycy, zaleca się włączenie insulinoterapii prostej, przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (o ile nie była wcześniej wdrożona), w połączeniu z dotychczas stosowanymi lekami (Rysunek 4). Jeśli jest to pierwsza terapia iniekcyjna u takiego pacjenta, możliwa jest intensyfikacja leczenia poprzez zastosowanie preparatu złożonego w ustalonym stosunku insuliny bazowej oraz agonisty GLP-1. Preparaty złożone można również zastosować jako pierwszą terapię iniekcyjną [1].

W wytycznych PTD wskazano, że u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 i BMI ≥ 27 kg/m², należy rozważyć farmakoterapię z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1, z uwagi na ich działanie przeciwhiperglikemiczne [A]. Jako opcję do rozważenia wskazano także terapię skojarzoną inhibitorem DPP-4 z metforminą [1].

Rysunek 4.

Algorytm postępowania w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową lub czynnikami ryzyka, uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem/lekami wg PTD [1]



CV – układ sercowo-naczyniowy; PSM – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony (agoniści PPAR- γ).

3.1.3.2. WYTYCZNE ZAGRANICZNE

ADA oraz ADA/EASD

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, ang. *American Diabetes Association*) oraz konsensus (Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego i Europejskiego Towarzystwa Badań nad Cukrzycą (ADA/EASD, ang. *American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes*) różnicują zalecane opcje terapeutyczne w zależności od współistniejącego obciążenia chorobowego pacjenta miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek czy obecnością czynników wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W dokumentach tych jako wskaźniki wysokiego ryzyka wskazano wiek ≥ 55 lat oraz obecność co najmniej dwóch dodatkowych czynników ryzyka, takich jak otyłość, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, dyslipidemia lub albuminuria [18, 34].

U dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz z rozpoznaniem lub wysokim ryzykiem rozwoju miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, plan leczenia powinien obejmować stosowanie leków o udowodnionym

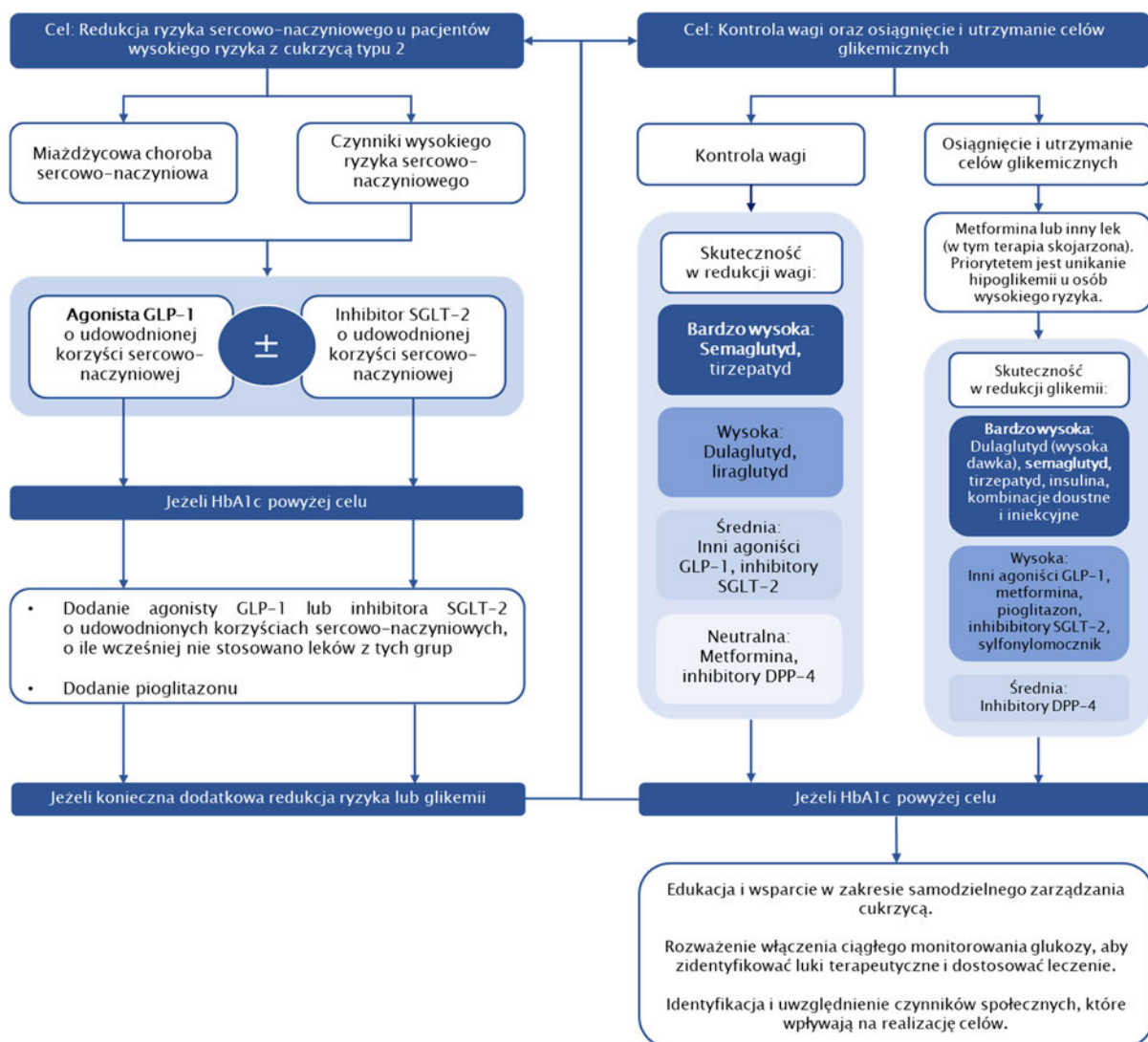
korzystnym wpływie na redukcję incydentów sercowo-naczyniowych, tj. agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitorów SGLT-2, które wspierają zarówno kontrolę glikemii, jak i kompleksową redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnie od wartości hemoglobiny glikowanej [klasa zaleceń: A]. Jeżeli docelowe wartości HbA1c nie zostaną osiągnięte, do inhibitora SGLT-2 można dodać agonistę GLP-1 lub odwrotnie (Rysunek 5) [18, 34].

U dorosłych z cukrzycą typu 2, u których występuje przewlekła choroba nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*, CKD), terapią pierwszego wyboru powinien być inhibitor SGLT2 lub agonista receptora GLP-1. Leki te powinny być stosowane zarówno w celu kontroli glikemii (niezależnie od stężenia HbA1c), jak i spowolnienia progresji CKD oraz zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy pamiętać, że skuteczność glikemiczna inhibitorów SGLT2 jest ograniczona przy eGFR <45 mL/min/1,73 m² [A]. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaawansowaną CKD (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) preferuje się stosowanie agonisty receptora GLP-1 w celu kontroli glikemii, ponieważ wiąże się on z mniejszym ryzykiem hipoglikemii i zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [B] [18].

U dorosłych z cukrzycą typu 2, niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną (MASLD, ang. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) oraz nadwagą lub otyłością należy rozważyć zastosowanie agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1 w leczeniu otyłości, jako terapii wspomagającej interwencje stylu życia, z potencjalnymi korzyściami w zakresie zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną (MASH, ang. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) [B] [18]. W tej samej populacji można również rozważyć terapię pioglitazonem lub terapię skojarzoną pioglitazonem i agonistą receptora GLP-1 [B] [18].

W sytuacji, gdy konieczne jest uzyskanie silniejszego efektu obniżenia glikemii, należy rozpocząć leczenie insuliną bazową. Jednakże, jeśli pacjent nie otrzymuje jeszcze agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty GIP/GLP-1, zaleca się w pierwszej kolejności rozpoczęcie terapii jednym z tych leków, ponieważ może ona być wystarczająca do osiągnięcia indywidualnych celów dotyczących HbA1c, przy jednocześnie mniejszym ryzyku hipoglikemii oraz korzystnym wpływie na masę ciała, układ sercowo-naczyniowy, nerki i wątrobę. W przypadku stosowania insuliny, zaleca się terapię skojarzoną z agonistą receptora GLP-1 lub podwójnym agonistą receptorów GIP/GLP-1, aby uzyskać większą skuteczność w kontroli glikemii, a także korzystny wpływ na masę ciała i zmniejszenie ryzyka hipoglikemii [18, 34].

Rysunek 5.
Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z cukrzycą typu 2 wg ADA oraz ADA/EASD [18, 34]



NHMRC

Narodowa Rada ds. Zdrowia i Badań Medycznych (NHMRC, ang. *National Health and Medical Research Council*) – australijski organ rządowy odpowiedzialny za wytyczne i standardy zdrowotne – rekomenduje stosowanie metforminy jako leczenia pierwszego rzutu u dorosłych z cukrzycą typu 2. U osób, u których współwystępuje choroba sercowo-naczyniowa, liczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub choroba nerek, a dotychczasowa terapia co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym nie zapewnia kontroli glikemii, zalecane jest dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1. Stosowanie inhibitorów SGLT-2 prowadzi bowiem do istotnego zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz schyłkowej niewydolności nerek, natomiast stosowanie agonistów GLP-1 wiąże się z istotnym zmniejszeniem liczby niezakończonych zgonem udarów mózgu [19].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i/lub chorobą nerek, **w sytuacji, kiedy nie można zastosować inhibitora SGLT-2 lub agonisty GLP-1, wytyczne zalecają dodanie inhibitora DPP-4 do innych leków hipoglikemizujących**. Nie zaleca się stosowania pochodnych sulfonilomocznika jako leków pierwszego wyboru w terapii podwójnej z metforminą, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko ciężkiej hipoglikemii. Lekami pierwszego wyboru w terapii skojarzonej z metforminą nie powinny być również tiazolidynony, ze względu na zwiększone ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca [19].

U dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy nie mają chorób sercowo-naczyniowych, wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ani choroby nerek, a którzy nie są w stanie osiągnąć optymalnego poziomu glukozy we krwi, zaleca się dodanie inhibitora SGLT-2, agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora DPP-4 do metforminy. Jednocześnie wskazuje się, że pochodne sulfonilomocznika nie powinny stanowić leku pierwszego wyboru jako element terapii skojarzonej z metforminą, ponieważ ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej hipoglikemii. Analogicznie, tiazolidynediony nie są rekomendowane jako preferowana opcja dołączenia do metforminy, gdyż mogą zwiększać ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca [19].

ACP

Według wytycznych Amerykańskiego Kolegium Lekarzy (ang. *American College of Physicians*), modyfikacja stylu życia oraz metformina (jeśli nie ma przeciwwskazań), stanowią pierwszy etap leczenia cukrzycy typu 2 u większości pacjentów. U chorych, u których kontrola glikemii przy stosowaniu metforminy oraz postępowania behawioralnego jest niewystarczająca, rekomenduje się dodanie inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1 (siła zalecenia: silne; poziom wiarygodności dowodów: wysoki) [31].

Wytyczne zalecają stosowanie inhibitora SGLT-2, w celu zmniejszenia ryzyka ogólnej śmiertelności, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*), progresji przewlekłej choroby nerek oraz hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca [31].

Stosowanie agonisty GLP-1 rekomenduje się w celu zmniejszenia ryzyka ogólnej śmiertelności, poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu [31].

ACP nie zaleca dodawania inhibitora DPP-4 do metforminy i modyfikacji stylu życia u dorosłych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności ogólnej (siła zalecenia: silne; poziom wiarygodności dowodów: wysoki) [31].

ESC

Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa lub obecność czynników ryzyka

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) zaleca, aby u pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową w pierwszej kolejności stosować leki hipoglikemizujące o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych, a następnie – leki o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego. Terapie, dla których nie wykazano korzyści lub bezpieczeństwa w tym zakresie, powinny być zastępowane lekami o udokumentowanym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy (klasa zaleceń I, poziom dowodów C). Zarówno inhibitory **SGLT-2**, jak i **agoniści receptora GLP-1**, jako **leki o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej, zalecane są niezależnie od wyjściowego lub docelowego stężenia HbA1c oraz niezależnie od równocześnie stosowanego leczenia hipoglikemizującego** (klasa zaleceń: I, poziom dowodów: A).

Także u pacjentów z cukrzycą typu 2 bez miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej lub ciężkiego uszkodzenia narządowego, ale z **obliczonym 10-letnim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub agonistą receptora GLP-1** w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego (klasa zaleceń: IIb, poziom dowodów: C).

W przypadkach gdy potrzebna jest dodatkowa kontrola glikemii, można rozważyć włączenie metforminy, a następnie pioglitazonu (klasa zaleceń: IIb, poziom dowodów: B) [32].

Nadwaga lub otyłość

U pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą nadwagą lub otyłością należy rozważyć terapie obniżające stężenie glukozy, które mają wpływ na redukcję masy ciała, np. agonistów receptora GLP-1 (klasa zaleceń: IIa, poziom dowodów: B) [32].

Niewydolność serca i przewlekła choroba nerek:

Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m² w celu zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz progresji niewydolności nerek (klasa I, poziom A). Z kolei **agoniści receptora GLP-1 mogą być stosowani u chorych z eGFR >15 ml/min/1,73 m²** jako skuteczna opcja kontroli glikemii, charakteryzująca się niskim ryzykiem hipoglikemii oraz korzystnym wpływem na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię (klasa I, poziom A).

Zarówno inhibitory SGLT-2 (klasa I, poziom A), jak i agonisti receptorów GLP-1 (klasa IIa, poziom A. mogą być rozważani jako element terapii glikemicznej u pacjentów z ryzykiem HF lub już istniejącą HF. Leki z pierwszej grupy zmniejszają bowiem ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca, natomiast agonisti receptora GLP-1 nie wykazują wpływu, także negatywnego, na to ryzyko.

W leczeniu pacjentów z ryzykiem HF lub jej rozpoznaniem można rozważyć także inhibitory DPP-4, które nie zwiększają ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa IIa, poziom A). Nie zaleca się jednak stosowania w tej populacji saksagliptyny (klasa III, poziom B) oraz pioglitazonu (klasa III, poziom A) [32].

NICE

Ostatnia aktualizacja wytycznych brytyjskiej agencji NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence) dotyczących postępowania terapeutycznego u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 została opublikowana w 2022 r. Od tego czasu ukazały się liczne nowe dane kliniczne, w tym dotyczące agonistów receptora GLP-1, co sprawia, że obecna wersja wytycznych nie w pełni odzwierciedla aktualny stan wiedzy.

Wytyczne NICE w pierwszej linii leczenia pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej rekomendują terapię metforminą w skojarzeniu z inhibitorem SGLT-2 o udowodnionych korzyściach sercowo-naczyniowych jako uzupełnienie terapii. Jeśli terapia dwulekowa z zastosowaniem metforminy i innego leku doustnego nie pozwala na utrzymanie stężenia HbA1c poniżej ustalonego progu, należy rozważyć terapię trójkową, poprzez dodanie inhibitora DPP-4, pioglitazonu, pochodnej sulfonilomocznika lub rozpoczęcie leczenia opartego na insulinie. Jeśli terapia trójkowa z wykorzystaniem metforminy i dwóch innych leków doustnych jest nieskuteczna, nietolerowana lub przeciwwskazana, można rozważyć zastąpienie jednego z leków agonistą GLP-1, wyłącznie u pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m² i występującymi problemami psychicznymi lub medycznymi związanymi z otyłością, lub u pacjentów z BMI <35 kg/m², u których insulinoterapia wiązałaby się z istotnymi ograniczeniami zawodowymi, albo redukcja masy ciała przyniosłaby korzyści w zakresie innych istotnych powikłań związanych z otyłością. Terapia agonistą GLP-1 może być kontynuowana, jeśli uzyskano korzystną odpowiedź metaboliczną: spadek wartości HbA1c o co najmniej 1% (11 mmol/mol) oraz redukcję masy ciała o co najmniej 3% wyjściowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy od włączenia leku [33].

3.2. Podsumowanie najważniejszych zaleceń dotyczących wnioskowanej populacji

- Farmakoterapia cukrzycy typu 2 powinna być prowadzona w oparciu o indywidualne cechy pacjenta, z uwzględnieniem chorób współistniejących, ryzyka działań niepożądanych, przeciwwskazań oraz celów terapeutycznych. Pod uwagę należy wziąć również priorytety samego pacjenta, jego styl życia i zachowania zdrowotne, motywację, ewentualne zaburzenia poznawcze oraz możliwości finansowe.
- Większość wytycznych wskazuje HbA1c $\leq 7\%$ jako ogólny cel terapeutyczny, obejmujący większość pacjentów z cukrzycą typu 2, zwłaszcza tych z przewidywanym przeżyciem przekraczającym 10 lat.

- W populacji docelowej, a więc pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i niekontrolowaną cukrzycą, pomimo zastosowania co najmniej jednego leku hipoglikemizującego, należy włączyć agonistę GLP-1 lub inhibitor SGLT-2, ze względu na udowodnione działanie umożliwiające kontrolę glikemii oraz redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.
- U pacjentów z otyłością lub nadwagą ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) aktualne wytyczne preferują intensyfikację leczenia z zastosowaniem agonistów GLP-1 lub agonistów receptorów GIP/GLP-1. Polskie rekomendacje dopuszczają również rozważenie inhibitorów DPP-4 (w skojarzeniu z metforminą), które pozostają neutralne względem masy ciała.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Wśród leków przeciwcukrzycowych wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej jako opcja leczenia cukrzycy typu 2, obecnie finansowaniu ze środków publicznych w ramach wykazu A podlegają:

- metformina w ramach grupy limitowej "15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina";
- inhibitory SGLT-2 – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, w ramach grupy limitowej "251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny"
- pochodne sulfonilomocznika – gliklazyd, glimepiryd, glipizyd, w ramach grupy limitowej "16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika";
- inhibitory DPP-4 – sitagliptyna i wildagliptyna, w ramach grupy limitowej "258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4";
- agoniści receptora GLP-1 – semaglutyd i dulaglutyd, w ramach grupy limitowej "252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1";
- akarboza, w ramach grupy limitowej 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza";
- insuliny bazowe – insuliny ludzkie (NPH) oraz długodziałające analogi insuliny - insulina degludec, detemir i glargine, w ramach grup limitowych "14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich" oraz "14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny" [35].

W wykazie leków refundowanych znajdują się również preparaty złożone o składzie:

- metformina oraz inhibitor DPP-4 – metformina + sitagliptyna lub metformina + wildagliptyna, w ramach grupy limitowej 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4";
- długodziałający analog insuliny oraz agonista receptora GLP-1 – insulina glargine + liksysenatyd, w ramach grupy limitowej 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1" [35].

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami refundacyjnymi, pacjenci z populacji docelowej mają dostęp do refundowanych inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyny i empagliflozyny) oraz inhibitorów DPP-4 (sitagliptyny i wildagliptyny), a także – refundowanych u wszystkich chorych na cukrzycę – metforminy, akarbozy, pochodnych sulfonilomocznika i preparatów insuliny (Tabela 13).

Preparaty zawierające agonistów receptora GLP-1 (semaglutyd i dulaglutyd) oraz kanagliflozynę z grupy inhibitorów SGLT-2 są natomiast refundowane jedynie u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²) oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [35].

Zestawienie produktów leczniczych objętych refundacją w cukrzycy typu 2 oraz podsumowanie wskazań refundacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13), natomiast szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny leków hipoglikemizujących przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

Tabela 13.
Terapie przeciwcukrzycowe refundowane w cukrzycy typu 2 [35]

Grupa farmakoterapeutyczna	Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Wskazanie refundacyjne
Doustne leki przeciwcukrzycowe			
Biguanidy	Metformina	Avamina, Avamina SR, Diabufor XR, Formetic, Glucophage XR, Metformax, Metformax SR, Metformin Bleufish, Metformin Medreg, Ranmet XR, Siofor, Siofor XR, Symformin XR, Zenofor, Zenofor SR	Cukrzyca
Inhibitory α-glukozydazy	Akarboza	Adeksa	Cukrzyca
Inhibitory SGLT-2 (flozyny)	Kanagliflozyna	Invokana	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - otyłość.
	Dapagliflozyna	Forxiga	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m ² , albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
	Empagliflozyna	Jardiance	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją

Grupa farmakoterapeutyczna	Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Wskazanie refundacyjne
			wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$); $< 3 >$ Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m ² do < 45 ml/min/1,73 m ² , stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m ² do < 90 ml/min/1,73 m ² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.
Pochodne sulfonilomocznika	Gliklazyd	Clazicon, Diabrezide, Diagen, Diaprel MR, Diazidan, Gliclada, Gliclazide Medreg, Oziclide MR, Symazide MR	Cukrzyca
	Glimepiryd	Amaryl, Glibetic, GlimeHexal, Symglic	
	Glipizyd	Glipizide BP	
Inhibitory DPP-4	Sitagliptyna	Januvia, Simlerid, Sitagliptin BIOTON, Sitagliptin Medical Valley	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące).
		Ansifora, Jazeta, Jazeta Novum, Lonamo, Maysiglu, Sigletic, Sitagliptin Adamed, Sitagliptin Aurovitas, Sitagliptin BIOTON, Sitagliptin STADA, Sitagliptin TZF, Symgliclin	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (stan aktualny: cukrzyca typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii; w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do metforminy) lub terapii złożonej).
	Wildagliptyna	Anvildis	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące).
Leki złożone (inhibitor DPP-4 + biguanidy)	Sitagliptyna + metformina	Glypviso, Kwikaton, Viglita	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (cukrzyca typu 2; lek może być stosowany w monoterapii, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana lub w terapii skojarzonej, niezależnie od czynników ryzyka).
		Depepsit Met, Eprocliv, Jamesi, Janumet, Lonamo Duo, Metformax Combi, Metformax SR Combi, Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące).
	Wildagliptyna + metformina	Combodiab, Juzimette, Maymetsi, Metsigletic, Symetlip	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
		Anvildis Duo, Gliptvil Combo, Vimetso	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Grupa farmakoterapeutyczna	Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Wskazanie refundacyjne	
Podskórne leki przeciwcukrzycowe				
Agoniści receptora GLP-1	Dulaglutyd	Trulicity	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.	
	Semaglutyd	Ozempic		
Leki złożone (agonista receptora GLP-1 + insulina bazowa)	Insulina glargine + liksysenatyd	Suliqua	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.	
Insuliny bazowe	Długodziałające analogi insuliny	Insulina degludec	Tresiba	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia.
		Insulina detemir	Levemir	
		Insulina glargine	Abasaglar, Lantus	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.
			Toujeo	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 roku życia.
	Insuliny ludzkie	Insulina NPH	Gensulin N, Humulin N, Insulatard Penfill, Polhumain N	Cukrzyca

KD – kategoria dostępności;

*Wytyczne praktyki klinicznej, przy włączaniu insulinoterapii, w pierwszej kolejności rekomendują stosowanie insulin bazowych, dlatego w tabeli pominięto insuliny posiłkowe, produkty złożone oraz mieszanki insulin.

5. Rekomendacje agencji HTA

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Ozempic® (semaglutyd) w populacji docelowej, przeszukano strony internetowe uznanych agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) – Wielka Brytania;
- SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium*) – Szkocja;
- CDA (ang. *Canada's Drug Agency*) – Kanada;
- PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – Australia;
- HAS (fr. *Haute Autorité de Santé*) – Francja;
- IQWiG (ang. *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) – Niemcy.

Pozytywne rekomendacje finansowania produktu leczniczego Ozempic® stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi wydały dotychczas agencje CDA, SMC, HAS oraz PBAC, przy czym oceniana populacja była w każdym z tych przypadków szersza od wnioskowanej. Dodatkowo, zidentyfikowano pozytywną rekomendację AOTMiT z 2021 r. dla finansowania produktu Ozempic® w populacji ograniczonej do pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq$ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, a więc nieobejmującej wnioskowanego wskazania. Wszystkie zidentyfikowane negatywne rekomendacje agencji HTA dotyczyły produktu Ozempic® stosowanego w monoterapii, a więc w schemacie niezgodnym z wnioskowanym.

Podsumowanie zidentyfikowanych dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Rekomendacje finansowe dotyczące refundacji semaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2

Agencja	Populacja	Oceniany schemat	Rekomendacja	Ref.
AOTMiT	Pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq$ 8%, z otyłością definiowaną jako BMI $\geq$ 30 kg/m ² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym.	Terapia skojarzona z innymi lekami hipoglik.	Pozytywna warunkowa	[36]
NICE	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	-	Oczekiwanie na ocenę	[37]
SMC	Dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2	Monoterapia	Negatywna	[38]
		Terapia skojarzona z innymi lekami hipoglik.	Pozytywna	
PBAC	Dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w terapii skojarzonej: +metformina $\pm$ pochodne sulfonilomocznika lub +metformina $\pm$ insulina bazowa	Terapia skojarzona z innymi lekami hipoglik.	Pozytywna	[39, 40]

Agencja	Populacja	Oceniany schemat	Rekomendacja	Ref.
CDA-AMC/CADTH	Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą jako jedynym dodatkowym lekiem, gdy dieta, ćwiczenia i maksymalnie tolerowana dawka metforminy nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii	Terapia skojarzona z innymi lekami hipoglik.	Pozytywna warunkowa	[41, 42]
IQWIG	Dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, pomimo stosowania diety oraz aktywności fizycznej, uprzednio leczonych jednym lub dwoma innymi lekami; monoterapia oraz terapia skojarzona u osób	Monoterapia / terapia skojarzona z innymi lekami hipoglik.	Nie wykazano dodatkowych korzyści	[43, 44]
HAS	Dorośli z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej	Monoterapia	Negatywna	[45–48]
		Terapia skojarzona z innymi lekami hipoglik.	Pozytywna	

AOTMIT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; NICE – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*); SMC – Szkocka agencja HTA (ang. *Scottish Medicines Consortium*); CDA-AMC/CADTH – Kanadyjska Agencja HTA (ang. *Canada's Drug Agency/The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*); PBAC – Australijska agencja HTA (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*); HAS – Francuska agencja HTA (fr. *Haute Autorité de Santé*); IQWIG – Niemiecka Agencja HTA (ang. *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*).

ANALIZA ZIDENTYFIKOWANYCH REKOMENDACJI HTA

CDA

Agencja CDA w 2019 r. wydała pozytywną warunkową rekomendację dla produktu leczniczego Ozempic®, zalecając refundację preparatu u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w skojarzeniu z metforminą jako jedynym dodatkowym lekiem, gdy dieta, ćwiczenia i maksymalnie tolerowana dawka metforminy nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii. Podkreślono, że semaglutyd nie powinien być refundowany jako terapia dodana do już stosowanej podwójnej terapii w postaci metforminy i innego leku przeciwcukrzycowego, a jego koszt dla płatnika nie może przekraczać kosztu najtańszego aktualnie refundowanego leku stosowanego w analizowanej populacji [41].

W 2024 roku Komitet Ekspertów opublikował aktualizację zaleceń dotyczących stosowania inhibitorów SGLT-2 oraz warunków finansowania agonistów receptora GLP-1. Zgodnie z nowymi rekomendacjami, ze względu na istotne różnice kosztowe między tymi grupami leków, w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji metforminy terapię należy w pierwszej kolejności intensyfikować poprzez włączenie inhibitora SGLT-2. Agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd, mogą stanowić alternatywę jedynie pod warunkiem spełnienia kryterium kosztowego - całkowity koszt ich stosowania nie powinien przekraczać kosztów terapii najmniej kosztownym inhibitorem SGLT-2 stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2 [42].

SMC

Szkocka agencja SMC wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu Ozempic® u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, wyłącznie w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub jako dodatek do insuliny bazowej, jako alternatywna opcja w grupie agonistów receptora GLP-1. Jednocześnie agencja ograniczyła zakres

pierwotnego wnioskowanego wskazania, wykluczając finansowanie monoterapii w sytuacji, gdy metformina jest przeciwwskazana lub nietolerowana. Decyzja ta wynikała z faktu, że producent przedstawił dane kliniczne dotyczące wyłącznie stosowania semaglutynu w terapii skojarzonej, a nie w monoterapii [38].

PBAC

Australijska agencja PBAC w 2019 r. wydała pozytywne stanowisko, zalecając finansowanie leku Ozempic® w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii, w terapii dwulekowej w połączeniu z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika, lub w terapii trójkowej w połączeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika [39]. W 2021 r. dodatkowo zalecono rozszerzenie obecnego zakresu refundacji o leczenie cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą i insuliną [40].

HAS

Francuska agencja HAS w 2019 r. wydała pierwszą pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu Ozempic®, uznając zasadność jego stosowania jako dodatkowej opcji terapeutycznej u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w uzupełnieniu diety i aktywności fizycznej. Lek został oceniony jako odpowiedni do stosowania w terapii skojarzonej dwulekowej (z metforminą) oraz trójkowej (z metforminą i pochodną sulfonilomocznika), a jego Rzeczywista Korzyść Kliniczna (ang. *Actual Clinical Benefit*, ACB) została określona jako wysoka. Ze względu na brak wystarczających danych klinicznych HAS nie rekomendowała finansowania semaglutynu w monoterapii, a także w terapii dwulekowej z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną bazową ani w terapii trójkowej z metforminą i insuliną bazową [45].

Lek poddano ponownej ocenie w 2021 r. - podtrzymano pozytywną opinię dotyczącą finansowania semaglutynu w terapii dwulekowej w skojarzeniu z metforminą lub trójkowej w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, ale ocenę ACB zmieniono na umiarkowaną [46].

W 2022 r. wydano pozytywną opinię na temat rozszerzenia zakresu wskazań refundacyjnych leku Ozempic® o terapię potrójną w połączeniu z metforminą i insuliną, również nadając jej status terapii o umiarkowanej korzyści [47].

W 2025 r., podczas ponownej reewaluacji dotyczącej rozszerzenia gamy opakowań produktu Ozempic®, agencja HAS wydała pozytywną opinię w sprawie ich refundacji, utrzymując jednocześnie zakres wskazań zgodny z wcześniejszymi decyzjami. Refundacja została więc ponownie zatwierdzona wyłącznie dla terapii dwulekowej z metforminą oraz terapii trójkowej z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika, a także z metforminą i insuliną bazową. HAS podkreśliła, że korzyść kliniczna pozostaje niewystarczająca, aby uzasadnić finansowanie leku w innych sytuacjach objętych pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu [48].

IQWiG / G-BA

Niemiecka agencja IQWiG dokonała oceny leku Ozempic® w 2019 oraz 2021 r. Ocenę prowadzono z uwzględnieniem następujących subpopulacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2:

- Monoterapia: pacjenci, u których dieta i ćwiczenia są niewystarczające, a stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazania (komparator: pochodne sulfonilomocznika);
- Terapia 2-lekowa: pacjenci, u których terapia jednym innym lekiem obniżającym poziom glukozy (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (komparator: metformina + pochodne sulfonilomocznika lub metformina + empagliflozyna lub metformina + liraglutyd lub insulina ludzka);
- Terapia 3-lekowa lub więcej: pacjenci, u których terapia co najmniej 2 innymi lekami (z wyjątkiem insuliny), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (komparator: insulina ludzka + metformina lub insulina ludzka + empagliflozyna lub insulina ludzka + liraglutyd lub sama insulina ludzka);
- Terapia z insuliną: pacjenci, u których terapia insuliną (z innym lekiem lub bez), w połączeniu z dietą i ćwiczeniami, jest niewystarczająca (komparator: optymalizacja schematu insuliny ludzkiej, ewentualnie + metformina, empagliflozyna lub liraglutyd) [43, 44].

Główny wniosek w obu analizach był spójny: nie udowodniono dodatkowej korzyści leku semaglutyd w zestawieniu z terapiami porównawczymi dla żadnej z analizowanych podgrup wskazań. Powodem był brak przedstawienia badań bezpośrednio porównujących semaglutyd z komparatorami dla żadnego ze schematów leczenia [43, 44].

AOTMiT

W 2021 r. agencja AOTMiT wydała pozytywną (warunkową) rekomendację dotyczącą finansowania produktu Ozempic® u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym, co stanowi populację węższą niż wnioskowana. Warunek pozytywnej rekomendacji nie został udostępniony publicznie [36].

6. Aktualna praktyka kliniczna

Uwzględniając aktualne wytyczne kliniczne oraz obowiązujące w Polsce zasady refundacji, można założyć, że pacjenci należący do populacji docelowej – czyli osoby z cukrzycą typu 2, nadwagą ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$), niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo stosowania ≥ 1 leku hipoglikemizującego oraz obciążeni bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy jednocześnie nie spełniają obecnych kryteriów refundacji dla agonistów GLP-1 – są obecnie leczeni przede wszystkim refundowanymi inhibitorami SGLT-2 (empagliflozyna lub dapagliflozyna).

W sytuacjach, w których zastosowanie inhibitorów SGLT-2 nie jest możliwe, np. z powodu działań niepożądanych lub nietolerancji, prawdopodobne jest stosowanie refundowanych inhibitorów DPP-4 (sitagliptyna lub wildagliptyna). W przeciwieństwie do innych dostępnych opcji terapeutycznych w tej populacji, leki z tej grupy wykazują neutralny wpływ na masę ciała, co może uzasadniać ich preferencję w praktyce klinicznej u pacjentów z nadwagą lub otyłością.

Nie zidentyfikowano jednak danych opisujących aktualną praktykę kliniczną specyficzną dla populacji wnioskowanej. Poniżej przedstawiono więc dostępne informacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2, opublikowane przez Ministerstwo Zdrowia i Narodowy Fundusz Zdrowia. Wybrane dane dotyczące realizacji świadczeń i refundacji leków omówiono również Rozdziale 2.6.

PODSTAWOWA OPIEKA ZDROWOTNA ORAZ AMBULATORYJNA OPIEKA SPECJALISTYCZNA

Z danych opublikowanych przez Ministerstwo Zdrowia w Mapach Potrzeb Zdrowotnych wynika, że w 2024 r. cukrzyca typu 2 znajdowała się wśród dziesięciu najczęstszych rozpoznań w ramach poradni POZ, zajmując 6 miejsce. Pacjentom z rozpoznaniem cukrzycy insulinoniezależnej udzielono ponad 4,33 mln świadczeń, a udział procentowy w liczbie wszystkich udzielanych świadczeń wyniósł 2,39%. Od 2020 r. obserwowany jest systematyczny wzrost liczby świadczeń udzielanych w tym wskazaniu (Tabela 15) [49].

Dodatkowo, w 2024 r. cukrzyca typu 2 zajęła 1. miejsce wśród wszystkich chorób pod względem liczby udzielonych porad w specjalistycznych jednostkach ambulatoryjnych – udzielono ponad 1,85 mln świadczeń związanych z tym rozpoznaniem (Tabela 15) [50].

Tabela 15.
Porady w POZ oraz w AOS udzielone z rozpoznaniem cukrzycy insulinoniezależnej (ICD-10: E11) [49]

Rok	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
POZ	3 026 602	2 823 746	2 891 591	2 505 881	2 801 982	2 942 664	3 757 778	4 325 578
AOS	1 860 239	1 837 236	1 829 042	1 676 808	1 703 148	1 704 868	1 785 385	1 850 855
Ogółem	4 886 841	4 660 982	4 720 633	4 182 689	4 505 130	4 647 532	5 543 163	6 176 433

POZ – Podstawowa Opieka Zdrowotna; AOS – Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna.

REFUNDACJA LEKÓW

Nieinsulinowe leki przeciwcukrzycowe stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 finansowane są w ramach sześciu grup limitowych:

- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina;
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika;
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza;
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny;
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1;
- 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4.

W analizowanym okresie 2019–2025 lekiem hipoglikemizującym o najwyższym udziale w refundacji, zarówno pod względem liczby sprzedanych opakowań, jak i limitowych dawek dobowych (LDD), pozostaje metformina, powszechnie stosowana jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 (Rysunek 6, Rysunek 7, Rysunek 8) [51].

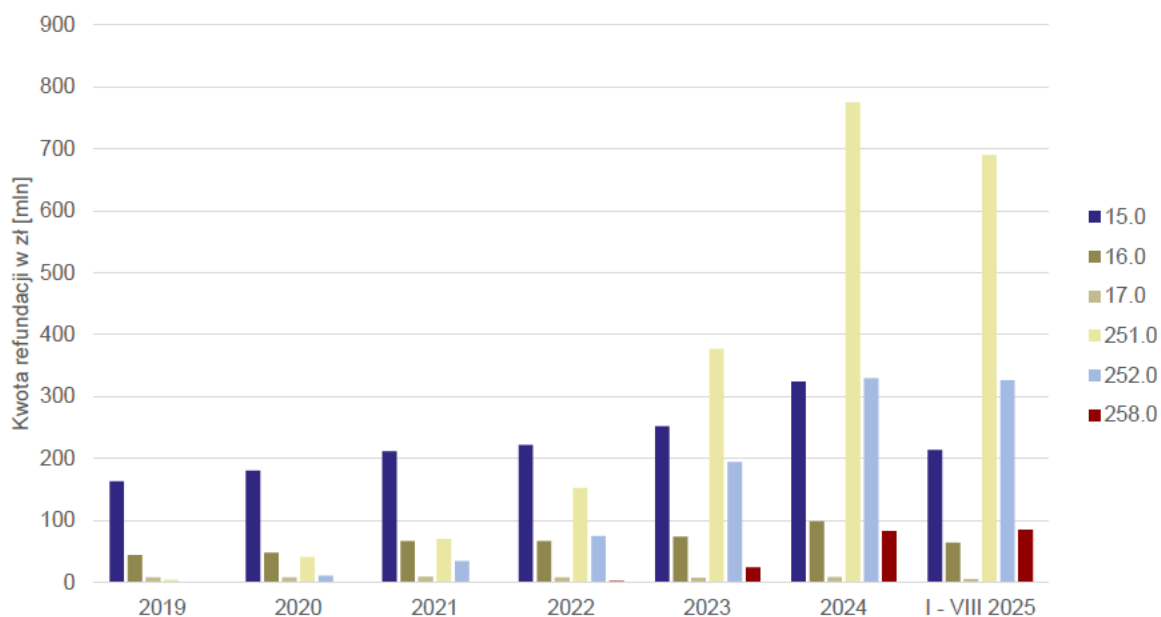
W ostatnich latach obserwuje się jednak wyraźny wzrost ilości refundowanych nowszych klas leków hipoglikemizujących, takich jak inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1 oraz inhibitory DPP-4. Jednocześnie udział pochodnych sulfonilomocznika i akarbozy systematycznie maleje [51].

W 2024 r. sprzedano niemal 1,3 mln opakowań agonistów GLP-1 (27 mln LDD), a kwota refundacji przekroczyła 3,2 mld zł. Analiza danych za pierwsze półrocze 2025 r. (styczeń-lipiec) wskazuje, że w 2025 r. wielkość refundacji tej grupy leków prawdopodobnie będzie jeszcze wyższa [51]. Dane zaprezentowane w ostatnich analizach weryfikacyjnych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 wskazują, że w 2024 r. preparaty zawierające semaglutyd były refundowane dla około 160 tys. pacjentów (Tabela 16) [52]. Natomiast w 2023 r. refundacją objęto około 44 tys. pacjentów stosujących drugi z agonistów GLP-1 dostępnych w refundacji – dulaglutyd (Tabela 17) [53].

Niemal wszyscy pacjenci korzystający z refundowanych inhibitorów SGLT-2 (97%) stosują jeden z dwóch leków: empagliflozynę lub dapagliflozynę. Trzeci preparat z tej grupy objęty refundacją – kanagliflozyna – jest wykorzystywany jedynie u niespełna 3% pacjentów (Tabela 18) [20].

Rysunek 6.

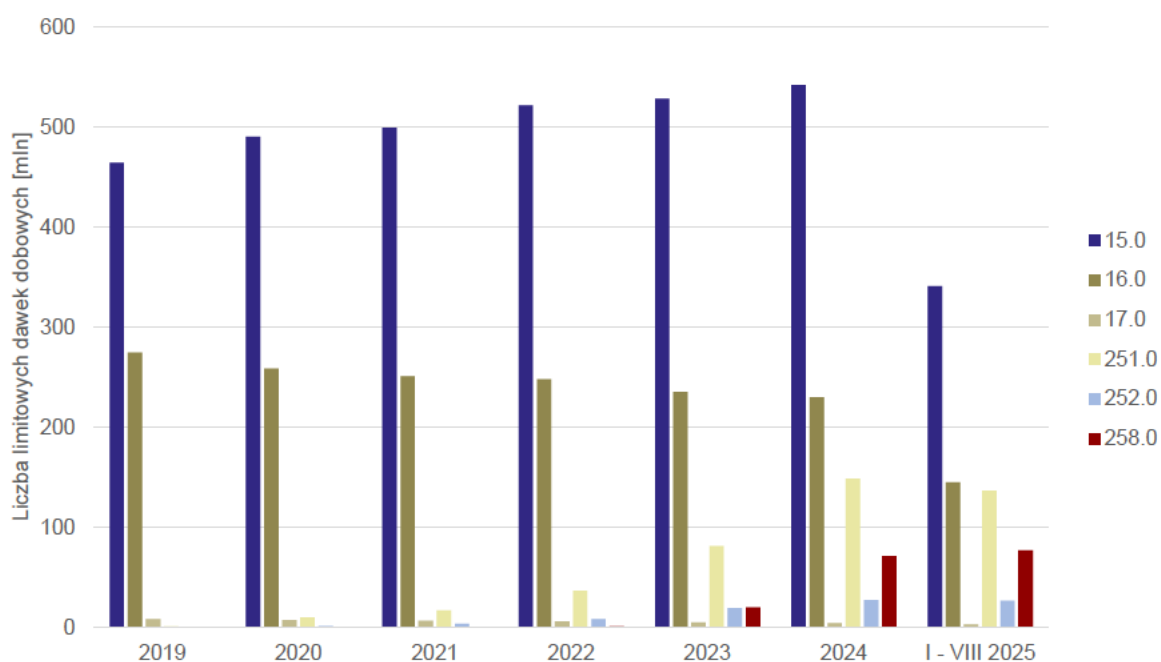
Kwota refundacji nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych z podziałem na grupy limitowe w latach 2019-2025 [51]



15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika; 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza; 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flosyny; 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1; 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4.

Rysunek 7.

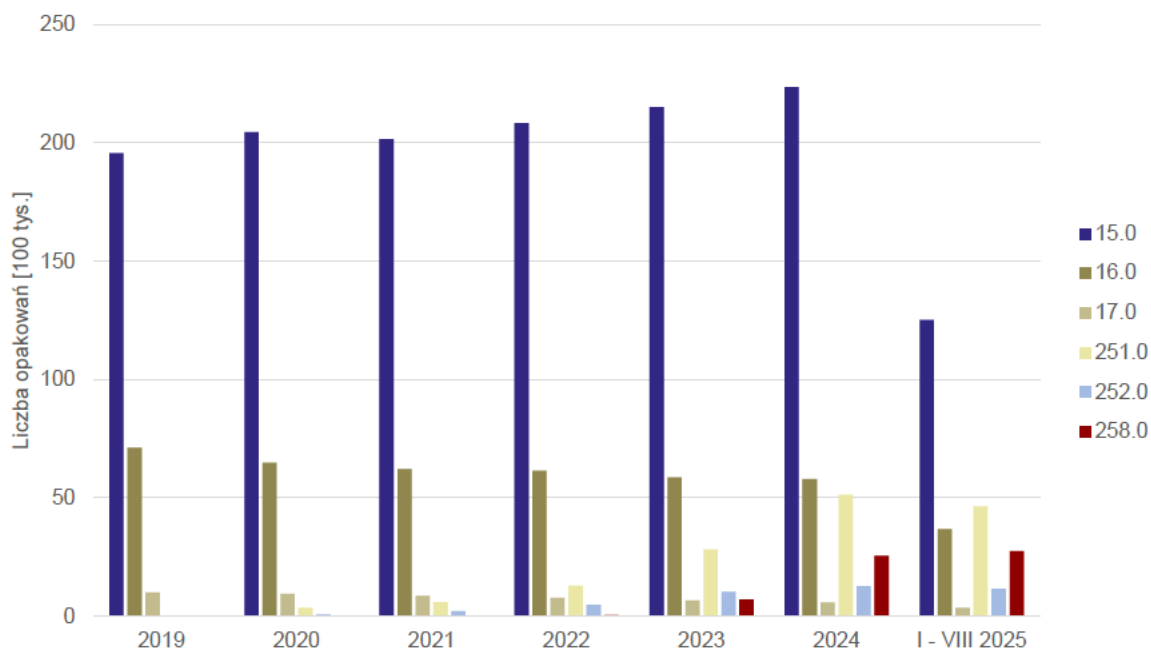
Liczba limitowych dawek dobowych (LDD) refundowanych leków przeciwcukrzycowych z podziałem na grupy limitowe w latach 2019-2025 [51]



15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika; 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza; 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flosyny; 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1; 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4.

Rysunek 8.

Liczba opakowań refundowanych nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych z podziałem na grupy limitowe w latach 2019-2025 [51]



15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina; 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonilomocznika; 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza; 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny; 252.0, Leki przeciwcukrzycowe – agoniści GLP-1; 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4.

Tabela 16.

Dane dot. liczby pacjentów i refundacji leków Trulicity i Ozempic w poszczególnych dawkach - 2024 [52]

Produkt	Liczba pacjentów	Udział
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 0,75 mg	6 678	4%
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 1,5 mg	31 497	20%
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 3 mg	14 453	9%
Trulicity, roztwór do wstrzykiwań, 4,5 mg	4 623	3%
Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,25 mg	15 504	10%
Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 0,5 mg	31 590	20%
Ozempic, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg	55 330	35%
SUMA	159 675	100%

Tabela 17.

Liczba pacjentów oraz koszty związane z refundacją dulaglutytu w latach 2019-2023 [53]

Parametr	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów, u których zrefundowano receptę na dulaglutyd (bez osób <18 lat)	8	4306	10 828	33 810	44 120

Tabela 18.

Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem cukrzycy insulinozależna (ICD-10: E11) oraz liczba pacjentów, u których zrefundowano receptę na leki z grupy flozyn w okresie 2019-2023 - baza ŚWIAD, LEK [20]

Pacjenci	2019	2020	2021	2022	2023
U których sprawozdano kod ICD-10: E11 wraz z podkodami	2 134 708	2 073 683	2 160 152	2 242 034	2 547 062

Pacjenci		2019	2020	2021	2022	2023
U których zrefundowano receptę na produkt leczniczy	Forxiga (dapagliflozyna)	4842	11 894	24 663	98 004	170 088
	Jardiance (empagliflozyna)	11 025	36 629	54 327	121 199	232 515
	Invokana (kanagliflozyna)	2429	6217	9504	9668	10 725
	Co najmniej jeden z ww.	18 270	54 203	87 510	224 615	397 775

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

- potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
- uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
- obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej:
 - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet,
 - dyslipidemia,
 - nadciśnienie tętnicze,
 - palenie tytoniu,

którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2. Interwencja

Semaglutyd (Ozempic®) podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 0,5 lub 1,0 mg zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).

7.3. Komparatory

- Inhibitory SGLT-2 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji:
 - **Empagliflozyna** podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie,
 - **Dapagliflozyna** podawany doustnie w dawce 10 mg dziennie,
- Inhibitory DPP-4 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji:
 - **Wildagliptyna** podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie,
 - **Sitagliptyna** podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie.

UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORA

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej, u pacjentów z cukrzycą typu 2, rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stosowanie monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, preferowaną strategią intensyfikacji leczenia jest włączenie agonisty receptora GLP-1 lub inhibitora SGLT-2. W świetle obowiązujących zaleceń klinicznych, komparatorami dla ocenianej technologii – semaglutytu są zatem pozostałe leki z grupy agonistów GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2, które są dostępne dla polskich pacjentów w ramach refundacji.

W obowiązującym wykazie refundacyjnym w analizowanej populacji klinicznej dostępne są dwa inhibitory SGLT-2: **dapagliflozyna oraz empagliflozyna**, które należy uznać za podstawowe komparatory dla ocenianej technologii, które łącznie stosowane są u ponad 97% pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2. Trzeci lek z tej grupy, kanagliflozyna, posiada istotnie węższe kryteria refundacyjne, które w znacznym stopniu pokrywają się z aktualnymi kryteriami refundacyjnymi dla semaglutytu, a jej udział w rynku inhibitorów SGLT 2 jest znikomy, zatem nie stanowi komparatora dla semaglutytu. Jednocześnie drugi obok semaglutytu agonista receptora GLP-1 znajdujący się na liście leków refundowanych, dulaglutyd, nie jest finansowany w tej populacji pacjentów, wobec czego również nie spełnia warunków uznania go za właściwy komparator.

Jako komparator w niniejszych analizach uwzględniono również inhibitory DPP-4 (**sitagliptynę i wildagliptynę**), które zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD (2025) mogą stanowić alternatywę dla agonistów GLP-1 lub nierefundowanych w Polsce agonistów GIP/GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadwagą lub otyłością ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$).

Nie uwzględniono natomiast pozostałych leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2. Zarówno pochodne sulfonilomocznika, jak i inhibitory PPAR- γ (nierefundowane w Polsce) nie są rekomendowane u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym ani u chorych z nadwagą lub otyłością. Z kolei metformina oraz preparaty zawierające insulinę pełnią inne role w algorytmie terapeutycznym i nie są rekomendowane jako alternatywy dla agonistów GLP-1 w analizowanej populacji.

7.4. Punkty końcowe w analizie klinicznej

- Punkty końcowe metaboliczne:
 - zmiana HbA1c, osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c < 7%,
 - zmiana masy ciała, BMI, obwodu talii,
- Wpływ na układ sercowo-naczyniowy:
 - skurczowe ciśnienie krwi (SBP, ang. *Systolic blood pressure*), rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *Diastolic blood pressure*), tętno,

- ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym:
 - złożony punkt końcowy oceniający ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*),
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - zawał serca,
 - udar,
 - rewaskularyzacja,
 - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca,
 - powikłania retinopatii,
 - nowa nefropatia lub powikłanie nefropatii.
- Jakość życia oceniana narzędziem SF-36,
- Profil bezpieczeństwa:
 - AE, SAE, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu,
 - SAE raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów,
 - AE szczególne: żołądkowo-jelitowe, hipoglikemie, zaburzenia pracy serca, zaburzenia trzustki, pęcherzyka żółciowego lub nerek, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nowotwory.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Semaglutyd (Ozempic)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06 [23].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1 [23].

GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy, czynności układu sercowo-naczyniowego oraz czynności nerek. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu [23].

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu [23].

Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, w tym hamowania apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe [23].

Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. Mechanizm działania semaglutydu jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Pośrednie efekty są wykazane poprzez korzystny wpływ semaglutydu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie stanu zapalnego obserwowane w badaniach klinicznych, jednak prawdopodobne jest również działanie bezpośrednie [23].

W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki [23].

Dane kliniczne wykazały, że semaglutyd zmniejszał albuminurię u pacjentów z chorobami nerek [23].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań, 1 x wstrzykiwacz 1,5 ml i 4 jednorazowe igły (4 dawki) [23].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Ozempic® jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym:

- w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [23].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [23].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dawka początkowa wynosi 0,25 mg semaglutytu raz na tydzień. Po 4 tygodniach dawkę należy zwiększyć do 0,5 mg raz na tydzień. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 0,5 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 1 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii. Po co najmniej 4 tygodniach przyjmowania dawki 1 mg raz na tydzień, dawkę można zwiększyć do 2 mg raz na tydzień w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii [23].

Dawka 0,25 mg semaglutytu nie jest dawką podtrzymującą. Dawki większe niż 2 mg na tydzień nie są zalecane [23].

W przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic® do dotychczasowego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionem lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) dotychczasowe dawki metforminy i (lub) tiazolidynodionu lub inhibitora SGLT2 mogą pozostać niezmienione [23].

Należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz ChPL) w przypadku dołączenia produktu leczniczego Ozempic® do dotychczasowego leczenia pochodną sulfonilomocznika lub insuliną [23].

Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi nie jest konieczne w celu dostosowania dawki produktu leczniczego Ozempic®. Samodzielne monitorowanie stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonilomocznika i insuliny, zwłaszcza gdy rozpoczęto leczenie produktem Ozempic® i zmniejszono dawkę insuliny. Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki insuliny [23].

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej, w ciągu 5 dni od daty pominięcia dawki. Jeśli upłynęło więcej niż 5 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, zaś kolejną dawkę należy podać w uprzednio ustalonym dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą wówczas powrócić do swojego dotychczasowego schematu dawkowania raz na tydzień [23].

Zmiana dnia przyjmowania dawki

Dzień tygodnia, w którym odbywa się podanie leku można w razie potrzeby zmienić, o ile czas między podaniem dwóch dawek wynosi co najmniej 3 dni (więcej niż 72 godziny). Po dokonaniu wyboru nowego dnia podania, należy kontynuować podawanie produktu raz na tydzień [23].

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta [23].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie w stosowaniu semaglutylu u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym jest ograniczone [23].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie w stosowaniu semaglutylu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Leczenie tych pacjentów semaglutylem wymaga zachowania ostrożności [23].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności semaglutylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [23].

Sposób podawania

Podanie podskórne [23].

Produkt leczniczy Ozempic® należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmienić bez dostosowywania dawki. Produktu leczniczego Ozempic® nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Produkt leczniczy Ozempic® należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku [23].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [23].

Ogólne ostrzeżenia i środki ostrożności

Semaglutyd nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Semaglutyd nie jest zamiennikiem insuliny. U pacjentów zależnych od insuliny zgłaszano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej w wyniku nagłego przerwania podawania lub zmniejszenia dawki insuliny po rozpoczęciu leczenia agonistą receptora GLP-1. Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA, dlatego nie zaleca się stosowania semaglutyd w tej grupie pacjentów [23].

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka [23].

Działanie na układ pokarmowy

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z reakcjami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek [23]. Należy poinformować pacjentów przyjmujących semaglutyd o możliwym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, aby podjęli odpowiednie działania zapobiegające odwodnieniu.

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutyd; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie semaglutydem nie powinno być wznawiane. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie [23].

Hipoglikemia

U pacjentów leczonych semaglutydem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia semaglutydem [23].

Retinopatia cukrzycowa

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutydem zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej. Podczas stosowania semaglutylu u pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną należy zachować ostrożność. Takich pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Nagła poprawa kontroli glikemii jest związana z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej, ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone. Nie ma doświadczenia w leczeniu dawką 2 mg semaglutylu pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 z niekontrolowaną lub potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową, dlatego nie zaleca się stosowania dawki 2 mg semaglutylu w tej grupie pacjentów [23].

Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION)

Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nietętniczej przedniej niedokrwiennnej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION) podczas stosowania semaglutylu. Nie określono przedziału czasowego, w którym może rozwinąć się NAION po rozpoczęciu leczenia. Nagła utrata widzenia wymaga badania okulistycznego, a w przypadku potwierdzenia NAION, zaprzestania stosowania semaglutylu [23].

Pacjenci z gastroparezą

U pacjentów z gastroparezą leczonych semaglutydem mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego o zwiększonej ciężkości lub nasileniu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania semaglutylu w tej grupie pacjentów, a w przypadku ciężkiej gastroparezy stosowanie semaglutylu nie jest zalecane [23].

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” [23].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W ośmiu badaniach klinicznych fazy IIIa 4792 pacjentów otrzymywało semaglutyd w maksymalnej dawce 1 mg. Najczęściej zgłaszanymi w czasie badań klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia żołądka i jelit, w tym nudności (bardzo często), biegunka (bardzo często) i wymioty (często). Objawy te były zwykle łagodne lub umiarkowane oraz krótkotrwałe [23]. W tabeli zestawiono bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). występujące zdarzenia niepożądane (Tabela 19).

Tabela 19.

Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem semaglutylidu [23]

Bardzo często	Często
Hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika, nudności, biegunka,	hipoglikemia podczas stosowania z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, zmniejszenie apetytu, zawroty głowy, ból głowy, powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej, wymioty, ból brzucha, wzdęcia brzucha, zaparcie, dyspepsja, zapalenie żołądka, choroba refluksowa przełyku, odbijanie się, nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych, kamica żółciowa, zmęczenie, zwiększona aktywność lipazy i amylazy, zmniejszenie masy ciała

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S; Novo Allé DK-2880 Bagsværd, Dania [23].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 lutego 2018. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 września 2022 [23].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Ozempic® jest refundowany w ramach katalogu A we wskazaniu „Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo- naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo- naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu [35].

8.2. Empagliflozyna (Jardiance)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK03 [54].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC₅₀ wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej

selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji [54].

Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej [54].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2 [54].

Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA- β , ang. *Homeostasis Model Assessment*– β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi [54].

Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrzkłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki [54].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki) [54].

Jardiance 10 mg tabletki powlekane. Okrągła tabletka powlekana barwy bladożółtej, obustronnie wypukła, o średnicy 9,1 mm ze ściętą ostro krawędzią, z wytłoczonym symbolem „S10” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej [54].

Jardiance 25 mg tabletki powlekane. Owalna, bladożółta, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym symbolem „S25” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej (długość tabletki: 11,1 mm, szerokość: 5,6 mm) [54].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cukrzyca typu 2

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:

- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [54].

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca [54].

Przewlekła choroba nerek

Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek [54].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [54].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Cukrzyca typu 2

Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to 25 mg [54].

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii [54].

W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia [54].

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m². U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg [54].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 empagliflozyna wykazuje zmniejszone działanie hipoglikemizujące u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m². Dlatego, w przypadku spadku eGFR poniżej 45 ml/min/1,73 m², należy w razie potrzeby rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia hipoglikemizującego [54].

Upośledzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów [54].

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów [54].

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka początkowa to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. U pacjentów tolerujących empagliflozynę w dawce 10 mg raz na dobę i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Dane dotyczące dzieci z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i dzieci w wieku poniżej 10 lat nie są dostępne [54].

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny w leczeniu niewydolności serca lub w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [54].

Sposób podawania

Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą [54].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Informacje ogólne: Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 [54].

Kwasica ketonowa

U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów [54].

Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi [54].

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej [54].

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się [54].

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej [54].

Podczas stosowania empagliflozyny obserwowano przedłużającą się kwasicę ketonową i przedłużającą się glukozurię. Kwasica ketonowa może utrzymywać się po odstawieniu empagliflozyny dłużej niż wynika to z okresu półtrwania w osoczu. Czynniki niezależne od empagliflozyny, takie jak niedobór insuliny, mogą być odpowiedzialne za przedłużającą się cukrzycową kwasicę ketonową [54].

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych – ang. *latent autoimmune diabetes in adults* - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono

dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2 [54].

Nie zaleca się wznawiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę [54].

Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo [54].

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m². U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg. Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m² [54]

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok [54]
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek [54].

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat [54].

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów [54].

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE) [54].

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicę moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych [54].

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym empagliflozynę. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii [54].

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych) [54].

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp [54].

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby [54].

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną. Należy obserwować pacjentów z wyraźnie podwyższonym hematokrytem i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna [54].

Przewlekła choroba nerek

Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią [54].

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów [54].

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu [54].

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii [54].

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [54].

Sód

Każda tabletka zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [54].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Cukrzyca typu 2

Łącznie 15 582 pacjentów z cukrzycą typu 2 wzięło udział w badaniach klinicznych oceniających bezpieczeństwo stosowania empagliflozyny, z czego 10 004 pacjentów otrzymywało empagliflozynę w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, pochodną sulfonilomocznika, pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 lub insuliną [54].

W 6 badaniach przeprowadzonych z kontrolą placebo trwających od 18 do 24 tygodni wzięło udział 3534 pacjentów, z których 1183 otrzymywało placebo, a 2351 - empagliflozynę. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych empagliflozyną była podobna do częstości w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hipoglikemia przy stosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną [54]. W tabeli zestawiono bardzo często ($\geq 1/10$) i często występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). (Tabela 20).

Tabela 20.
Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem empagliflozyny we wszystkich wskazaniach [54]

Bardzo często	Często
Hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika, zmniejszenie objętości płynów	kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie zółdki i inne zakażenia narządów płciowych, zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna), pragnienie, zaparcie, świąd uogólniony i wysypka, zwiększenie stężenia lipidów w surowicy

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy [54].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019 [54].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Jardiance jest refundowany w ramach katalogu A we wskazaniach:

cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość;

przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA:

1. pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$), lub
2. pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$);

przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z:

1. eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub
2. eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii [35].

8.3. Dapagliflozyna (Forxiga)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), kod ATC: A10BK01 [22].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K_i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2 [22].

Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała [22].

Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki

mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) [22].

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach [22].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki) [22].

Forxiga 5 mg tabletki powlekane. Żółte, dwuwypukłe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 0,7 cm, z jednej strony oznaczone „5”, z drugiej „1427” [22].

Forxiga 10 mg tabletki powlekane. Żółte, dwuwypukłe, romboidalne tabletki powlekane o wymiarach 1,1 x 0,8 cm, z jednej strony oznaczone „10”, z drugiej „1428” [22].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cukrzyca typu 2

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne

- w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2 [22].

Niewydolność serca

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca [22].

Przewlekła choroba nerek

Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek [22].

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [22].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Cukrzyca typu 2

Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę [22].

W przypadku stosowania dapagliflozyny z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny, takimi jak pochodna sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki tych leków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii [22].

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawki w związku z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min [22].

U pacjentów z cukrzycą typu 2 działanie dapagliflozyny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy jest słabsze, gdy szybkość przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) < 45 ml/min. Działanie to jest znikome u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Dlatego, jeśli wartość GFR zmniejszy się do poziomu poniżej 45 ml/min, należy rozważyć dodatkowe leczenie zmniejszające stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2, jeśli konieczna jest dalsza kontrola glikemii [22].

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby zalecana dawka początkowa to 5 mg. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można zwiększyć do 10 mg [22].

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Nie zaleca się dostosowywania dawki leku na podstawie wieku pacjenta [22].

Dzieci

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w leczeniu cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku 10 lat i starszych. Brak dostępnych danych dla dzieci poniżej 10 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dapagliflozyny u dzieci poniżej 18 lat w leczeniu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek. Brak dostępnych danych [22].

Sposób podawania

Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości [22].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Uwagi ogólne

Dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 [22].

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min [22].

Skuteczność dapagliflozyny w odniesieniu do zmniejszania stężenia glukozy zależna jest od czynności nerek, dlatego u pacjentów z GFR < 45 ml/min jest ona zmniejszona, a u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek skuteczność leku jest znikoma [22].

W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek GFR < 60 ml/min u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo [22].

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu dapagliflozyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby podczas badań klinicznych. Ekspozycja na działanie dapagliflozyny jest zwiększona u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby [22].

Pacjenci, u których występuje ryzyko niedoboru płynów i (lub) hipotensji

W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu [22].

Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku [22].

W przypadku wystąpienia współistniejących schorzeń mogących prowadzić do niedoboru płynów (takich jak choroby przewodu pokarmowego), zaleca się dokładne kontrolowanie poziomu płynów (np. badanie fizykalne, pomiar ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne z uwzględnieniem wskaźnika hematokrytowego i stężenia elektrolitów). U pacjentów, u których wystąpi niedobór płynów, należy

przerwać stosowanie dapagliflozyny do czasu przywrócenia właściwej zawartości płynów w organizmie [22].

Cukrzycowa kwasica ketonowa

U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. *diabetes ketoacidosis*, DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl) [22].

Należy uwzględnić ryzyko cukrzycowej kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich cukrzycowa kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi [22].

Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA [22].

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Lepiej jest oznaczać stężenie ciał ketonowych we krwi niż w moczu. Leczenie dapagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się [22].

Przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną należy rozważyć w wywiadzie czynniki predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej (DKA) może istnieć u pacjentów z niską rezerwą czynnościową komórek beta (np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 z małym stężeniem peptydu C lub utajoną, autoimmunologiczną cukrzycą dorosłych (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) lub u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie), u pacjentów ze stanami, które prowadzą do ograniczenia spożywania pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, u pacjentów, u których zredukowano dawki insuliny, i u pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, operacji chirurgicznej lub nadużywania alkoholu. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u tych pacjentów [22].

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorami SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła DKA podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba, że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę [22].

W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 [22].

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii [22].

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Forxiga i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych) [22].

Zakażenia układu moczowego

Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych [22].

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami. U pacjentów w podeszłym wieku jest bardziej prawdopodobne występowanie zaburzeń czynności nerek. Ta grupa pacjentów może też przyjmować leki takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) czy antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), które mogą wpływać na funkcjonowanie nerek. Zalecenia dotyczące czynności nerek są takie same dla pacjentów w podeszłym wieku jak i dla pozostałych pacjentów [22].

Niewydolność serca

Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone [22].

Kardiomiopatia w przebiegu chorób naciekowych

Pacjenci z kardiomiopatią w przebiegu chorób naciekowych nie byli badani [22].

Przewlekła choroba nerek

Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną [22].

Zwiększony hematokryt

Podczas stosowania dapagliflozyny obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu. Pacjentów ze zwiększoną wartością hematokrytu należy obserwować i badać czy nie występuje u nich choroba hematologiczna [22].

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp [22].

Badanie moczu

Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku [22].

Laktoza

Tabletki zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [22].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Cukrzyca typu 2

W badaniach klinicznych w cukrzycy typu 2 ponad 15 000 pacjentów otrzymywało leczenie dapagliflozyną. Pierwszą ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji przeprowadzono we wstępie zdefiniowanej sumarycznej analizie 13 krótkotrwałych (maksymalnie 24 tygodniowych) badań klinicznych kontrolowanych placebo, z udziałem 2360 ochotników leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg oraz 2295 otrzymujących placebo [22].

W badaniu sercowo-naczyniowych skutków leczenia dapagliflozyną w cukrzycy typu 2 (badanie DECLARE) 8574 pacjentów otrzymywało dapagliflozynę w dawce 10 mg, a 8569 pacjentów otrzymywało placebo; mediana czasu ekspozycji wyniosła 48 miesięcy. Łącznie ekspozycja na dapagliflozynę wyniosła 30 623 pacjento-lat. Działaniami niepożądanymi zgłaszanymi najczęściej w badaniach klinicznych były zakażenia narządów płciowych [22]. W tabeli zestawiono bardzo często ($\geq 1/10$) i często występujące zdarzenia niepożądane ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) (Tabela 21).

Tabela 21.

Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dapagliflozyny we wszystkich wskazaniach [22]

Bardzo często	Często
Hipoglikemia podczas stosowania z insuliną lub pochodną sulfonilomocznika	zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja [22].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopad 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpień 2017 [22].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Forxiga jest refundowany w ramach katalogu A we wskazaniach:

- cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość;
- przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA:
 - 1. pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$), lub
 - 2. pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF $> 40\%$);
- przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z:
 - 1. eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub
 - 2. eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii [35].

8.4. Sitagliptyna (Januvia)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH01 [26].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Januvia należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulintropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogennego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest niskie, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze wzrostem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów [26].

Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A1c (HbA1c) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem

enzymu DPP -4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP -8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych [26].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki) [26].

Januvia 25 mg tabletki powlekane: Okrągła, różowa tabletka powlekana z „221” po jednej stronie;

Januvia 50 mg tabletki powlekane: Okrągła, jasnobieżowa tabletka powlekana z „112” po jednej stronie;

Januvia 100 mg tabletki powlekane: Okrągła, beżowa tabletka powlekana z „277” po jednej stronie [26].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Januvia jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii:

w monoterapii:

- u pacjentów nieodpowiednio kontrolowanych wyłącznie dietą i ćwiczeniami fizycznymi, u których stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji.

w dwuskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie metforminy nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- pochodną sulfonilomocznika w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie jedynie maksymalnej tolerowanej dawki pochodnej sulfonilomocznika nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii oraz w przypadku, gdy stosowanie metforminy jest niewłaściwe z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji;
- agonistą receptora aktywowanego przez proliferatory peroksosomów typu gamma (PPAR γ) (tj. tiazolidynedionem), jeśli zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z agonistą receptora PPAR γ w monoterapii nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

w trójskładnikowej terapii doustnej w skojarzeniu z:

- pochodną sulfonilomocznika i metforminą w przypadku, gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych produktów leczniczych nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii;
- agonistą receptora PPAR γ i metforminą, kiedy zastosowanie agonisty receptora PPAR γ jest wskazane i kiedy stosowanie diety i ćwiczeń fizycznych w połączeniu z tymi produktami leczniczymi nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii [26].

Produkt leczniczy Januvia jest także wskazany do stosowania jako lek uzupełniający w stosunku do insuliny (z metforminą lub bez), kiedy dieta i ćwiczenia fizyczne w połączeniu ze stałą dawką insuliny nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii [26].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [26].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dawka sitagliptyny wynosi 100 mg raz na dobę. W przypadku stosowania w skojarzeniu z metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ , należy utrzymać dotychczasową dawkę metforminy i (lub) agonisty receptora PPAR γ i jednocześnie stosować produkt leczniczy Januvia [26].

W przypadku stosowania produktu leczniczego Januvia w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii [26].

W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Januvia, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować podwójnej dawki tego samego dnia [26].

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej [GFR] ≥ 60 do < 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki [26].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 45$ do < 60 ml/min) nie jest wymagane dostosowywanie dawki [26].

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym ($GFR \geq 30$ do < 45 ml/min) dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 50 mg raz na dobę [26].

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR \geq 15$ do < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end-stage renal disease*) ($GFR < 15$ ml/min), w tym tych, którzy wymagają stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej, dawka produktu leczniczego Januvia wynosi 25 mg raz na dobę. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od terminu dializy [26].

Ze względu na konieczność dostosowywania dawki w zależności od czynności nerek zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed zastosowaniem produktu leczniczego Januvia, a także okresowo w trakcie leczenia [26].

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Januvia z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zatem należy zachować ostrożność [26].

Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny [26].

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku [26].

Dzieci i młodzież

Sitagliptyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat ze względu na niewystarczającą skuteczność. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat [26].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Januvia można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków [26].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Ogólne

Nie należy stosować produktu leczniczego Januvia u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy [26].

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP -4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego go zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Januvia oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze [26].

W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Januvia. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie [26].

Hipoglikemia w stosowaniu skojarzonym z innymi przeciwhiperglikemicznymi produktami leczniczymi

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Januvia w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi, o których nie wiadomo, czy powodują hipoglikemię (np. metforminą i (lub) agonistą receptora PPAR γ), częstość występowania hipoglikemii obserwowana podczas przyjmowania sitagliptyny była podobna do częstości występowania hipoglikemii u pacjentów przyjmujących placebo. Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonilomocznika. Z tego względu można rozważyć mniejszą dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii [26].

Zaburzenia czynności nerek

Sitagliptyna wydalana jest przez nerki. U pacjentów z GFR < 45 ml/min, a także u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) wymagających stosowania hemodializy lub dializy otrzewnowej zaleca się zmniejszenie dawki sitagliptyny w celu uzyskania w osoczu stężenia zbliżonego do tego, jakie stwierdza się u pacjentów z prawidłową czynnością nerek [26].

Przed zastosowaniem sitagliptyny w skojarzeniu z innym przeciwcukrzycowym produktem leczniczym, należy sprawdzić warunki stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek [26].

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną. Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczone choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Januvia. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy [26].

Pemfigoid pęcherzowy

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sitagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Januvia [26].

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [26].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (4,7–13,8%) i insuliną (9,6%) [26].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39 2031 BN Haarlem, Holandia [26].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 lutego 2012 r. [26].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Januvia oraz inne preparaty zawierające sitagliptynę (Ansifora, Jazeta, Jazeta Novum, Lonamo, Maysiglu, Sigletic, Simlerid, Sitagliptin Adamed, Sitagliptin Aurovitas, Sitagliptin BIOTON, Sitagliptin Medical Valley, Sitagliptin STADA, Sitagliptin TZF, Symglicptin) są refundowany w ramach katalogu A we wskazaniach:

- w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące),
- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [35].

8.5. Wildagliptyna (Glypviso)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4), kod ATC: A10BH02 [27].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Wildagliptyna, lek z grupy związków poprawiających czynność wysepek Langerhansa, jest silnym selektywnym inhibitorem DPP-4. Podanie wildagliptyny powoduje szybkie i całkowite zahamowanie aktywności DPP-4, powodując zwiększenie stężenia endogennych inkretyn GLP-1 (glukagonopodobnego peptydu 1) i GIP (żołądkowego peptydu hamującego), zarówno na czczo, jak i po posiłku [27].

Zwiększając endogenne stężenie tych inkretyn, wildagliptyna poprawia wrażliwość komórek beta na glukozę, co skutkuje lepszym wydzielaniem insuliny zależnym od glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2, leczenie wildagliptyną w dawce od 50 do 100 mg na dobę znacząco poprawiało markery czynności komórek beta, w tym HOMA- β (ang. *Homeostasis Model Assessment- β*), stosunek proinsuliny do insuliny oraz wskaźniki reaktywności komórek beta na test tolerancji często podawanego posiłku. U osób bez cukrzycy (z prawidłową glikemią), wildagliptyna nie stymuluje wydzielania insuliny i nie zmniejsza stężenia glukozy [27].

Zwiększając endogenne stężenie GLP-1, wildagliptyna poprawia również wrażliwość komórek alfa na glukozę, co skutkuje wydzielaniem glukagonu w stężeniu bardziej dostosowanym do stężenia glukozy [27].

Zwiększenie współczynnika insulina/glukagon podczas hiperglikemii, w wyniku zwiększonego stężenia inkretyn, skutkuje zmniejszonym wątrobowym wydzielaniem glukozy na czczo i po posiłku, a w konsekwencji – zmniejszeniem glikemii [27].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Wildagliptyna jest wskazana do stosowania jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 2:

- w monoterapii u pacjentów, u których metformina jest nieodpowiednia z powodu występowania przeciwwskazań lub nietolerancji.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, gdy produkty te nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii [27].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [27].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

W monoterapii, w skojarzeniu z metforminą, w skojarzeniu z tiazolidynodionem, w skojarzeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem lub w skojarzeniu z insuliną (z metforminą lub bez niej), zalecana dawka dobową wildagliptyny wynosi 100 mg, podawana w dawce pojedynczej 50 mg rano i w dawce pojedynczej 50 mg wieczorem [27].

Gdy produkt leczniczy stosowany jest w terapii dwulekowej, w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, zalecana dawka wildagliptyny to 50 mg raz na dobę, podawana rano. W tej populacji pacjentów, wildagliptyna stosowana w dawce 100 mg na dobę nie była bardziej skuteczna niż wildagliptyna w dawce 50 mg raz na dobę [27].

W przypadku stosowania w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii, można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika [27].

Nie zaleca się podawania dawek większych niż 100 mg [27].

W razie pominięcia dawki leku Glypviso, należy ją przyjąć tak szybko, jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Nie należy stosować dawki podwójnej w tym samym dniu [27].

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku [27].

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min). U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease* – ESRD), zalecana dawka produktu leczniczego Glypviso to 50 mg raz na dobę [27].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Glypviso u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AST) przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy górną granicę normy (ULN – ang. *upper limit of normal*) [27].

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Glypviso nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (<18 lat). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Glypviso u dzieci i młodzieży (<18 lat) [27].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Glypviso można podawać podczas posiłku lub niezależnie od posiłku [27].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Ogólne

Produkt leczniczy Glypviso nie jest środkiem zastępującym insulinę u pacjentów wymagających podawania insuliny. Produktu leczniczego Glypviso nie należy podawać pacjentom z cukrzycą typu 1 lub w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej [27].

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie ze stosowaniem u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawanych hemodializie jest ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Glypviso u tych pacjentów [27].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Glypviso u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów, u których aktywność ALT lub AST przed zastosowaniem leczenia przekraczała ponad 3 razy ULN [27].

Monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia czynności wątroby (w tym zapalenie wątroby) zgłaszano rzadko. W przypadkach tych, przebiegały one zazwyczaj bezobjawowo, bez następstw klinicznych, a wyniki prób czynnościowych wątroby wracały do normy po zaprzestaniu leczenia. Próby czynnościowe wątroby należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Glypviso w celu poznania wartości wyjściowej u danego pacjenta. Czynność wątroby należy monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Glypviso w odstępach trzymiesięcznych w czasie pierwszego roku, a następnie okresowo. U pacjentów, u których wystąpi zwiększona aktywność aminotransferaz, należy wykonać powtórnie próby wątrobowe, w celu potwierdzenia wcześniejszego wyniku. Kolejne badania powinny być wykonywane często, aż do ustąpienia zaburzenia(ń). W razie utrzymywania się aktywności AST lub ALT co najmniej 3 razy większej od górnej granicy normy, zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Glypviso [27].

Pacjenci, u których wystąpi żółtaczką lub inne objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, powinni przerwać stosowanie produktu leczniczego Glypviso [27].

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Glypviso i uzyskaniu prawidłowych wyników prób czynnościowych wątroby, nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Glypviso [27].

Niewydolność serca

W badaniu klinicznym z zastosowaniem wildagliptyny u pacjentów z niewydolnością serca stopnia I-III wg NYHA (ang. *New York Heart Association*) wykazano, że leczenie wildagliptyną nie wiązało się ze zmianą czynności lewej komory lub nasileniem wcześniej występującej zastoinowej niewydolności serca, w porównaniu z placebo. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA leczonych wildagliptyną jest nadal ograniczone, a wyniki są niejednoznaczne [27].

Nie ma doświadczenia z zastosowaniem wildagliptyny w badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA i dlatego stosowanie wildagliptyny u tych pacjentów nie jest zalecane [27].

Zaburzenia skóry

Mimo iż, w badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonej częstości zmian chorobowych skóry, istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące pacjentów ze skórnymi powikłaniami cukrzycowymi. Ponadto, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano przypadki występowania pęcherzowych i złuszcających zmian skórnych. Dlatego też, w ramach rutynowej opieki pacjentów z cukrzycą, zaleca się monitorowanie zaburzeń skóry, takich jak powstawanie pęcherzy lub owrzodzeń [27].

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie wildagliptyny jest związane z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki [27].

W razie podejrzenia wystąpienia zapalenia trzustki, należy przerwać stosowanie wildagliptyny; w razie potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki, nie należy wznowiać stosowania wildagliptyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrym zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Hipoglikemia

Znanym działaniem sulfonilomoczników jest wywoływanie hipoglikemii. U pacjentów otrzymujących wildagliptynę w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem, może wystąpić ryzyko hipoglikemii. Z tego względu można rozważyć podanie mniejszej dawki sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii [27].

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” [27].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane występujące w tych badaniach były w większości łagodne i przemijające, i nie wymagały przerwania leczenia. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy występowaniem działań niepożądanych a wiekiem, grupą etniczną pacjenta, czasem leczenia i wielkością dawki dobowej. Hipoglikemię zgłaszano u pacjentów otrzymujących wildagliptynę jednocześnie z sulfonilomocznikiem i insuliną. Zgłaszano ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki po zastosowaniu wildagliptyny [27].

Tabela 22.
Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wildagliptyny we wszystkich wskazaniach [27]

Bardzo często	Często
Zapalenie nosogardzieli	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, nieostre widzenie, zaparcie, nudności, choroba refluksowa przełyku, biegunka, ból brzucha, w tym ból w nadbrzuszu, wymioty, nadmierne pocenie się, wysypka, świąd, zapalenie skóry, ból stawów, ból mięśni, astenia, obrzęk obwodowy

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia [27].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 maja 2018 r. [27].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy Glypviso oraz inne preparaty zawierające wildagliptynę (Anvildis, Kwikaton, Viglita) są refundowane w ramach katalogu A we wskazaniach:

- w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA_{1c} > 7% (przez co najmniej 3 miesiące),
- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [35].

Bibliografia

1. PTD. (2025) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes* 5(1):1–163.
2. MZ. (2021) Ruszają prace nad opracowaniem polskiej wersji klasyfikacji ICD-11. Dostęp: https://www.zdrowie.gov.pl/aktualnosc-3879-ruszaja_prace_nad_opracowaniem_polskiej.html (25.10.2025).
3. MZ. Rejestr Systemów Kodowania. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> (25.10.2025).
4. IDF. (2025) IDF Diabetes Atlas 11th Edition. Dostęp: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf (3.11.2025).
5. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, Dalton BE, Duprey J, Cruz JA, Hagins H, Lindstedt PA, Aali A, Abate YH, Abate MD, Abbasian M, et al. (2023) Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* 402(10397):203–234.
6. Naghavi M, Kyu HH, A B, Aalipour MA, Aalruz H, Ababneh HS, Abafita BJ, Abaraogu UO, Abbafati C, Abbasi M, Abbaspour F, Abbastabar H, Abd Al Magied AHA, Abd ElHafeez S, Abdalla AN, et al. (2025) Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet* 406(10513):1811–1872.
7. Narodowy Fundusz Zdrowia. (2024) NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostęp: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/3466> (13.11.2025).
8. GUS. (2025) Wskaźnik 3.1.e - Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności. Dostęp: <https://sdg.gov.pl/> (4.11.2025).
9. Sieradzki, Płaczekiewicz-Jankowska. (2025) Medycyna Praktyczna (2024). Cukrzyca. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. (20.11.2025).
10. IDF. About diabetes. Type 2 diabetes. Dostęp: <https://idf.org/about-diabetes/types-of-diabetes/type-2/> (24.10.2025).
11. Landgraf R., et al. Therapy of Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (127(S 01)):S73–S92.
12. Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Nowakowski A. Hormony inkretynowe w leczeniu cukrzycy typu 2 Część I: Wpływ insulinotropowych hormonów jelitowych (inkretyn) na metabolizm glukozy. *Polish Journal of Endocrinology* 58(6/2007):522–528.
13. Sieradzki J, Szopa M, Płaczekiewicz-Jankowska E. Hipoglikemia polekowa. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.3.4>. (24.10.2025).
14. Sieradzki J, Szopa M, Płaczekiewicz-Jankowska E. Przewlekłe powikłania cukrzycy. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.4>. (24.10.2025).
15. Forum Ekspertów ds. Cukrzycy. (2025) Diabetologia w Polsce na tle Unii Europejskiej. Bilans z okazji polskiej rezydencji w Radzie Unii Europejskiej. Dostęp: https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/25_04_04_Diabetologia_w_PL_na_tle_UE_raport.pdf (13.11.2025).
16. EFPIA. More than half of the direct expenditure on diabetes is associated with complications (Guest blog). Dostęp: <https://efpia.eu/news-events/the-efpia-view/blog-articles/more-than-half-of-the-direct-expenditure-on-diabetes-is-associated-with-complications-guest-blog/> (13.11.2025).
17. Czupryniak L, Dzida G, Gierczyński J, Gumprecht J. Rozwój terapii w diabetologii. Dostęp: <https://www.novonordisk.pl/content/dam/nncorp/pl/pl/pdfs/poland-report-9nov2022.pdf> (13.11.2025).
18. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. (2025) Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 48(Supplement 1):S1–S352.
19. Australian Government National Health and Medical Research Council. (2024) Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes. Dostęp: <https://app.magicapp.org/#/guideline/E5AbPE> (17.11.2025).
20. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/123/AWA/123_AWA_OT.423.0.22.2023_Jardiance_BIP_REOPTR.pdf (25.10.2025).
21. RPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego Avamina (metformina). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22300/characteristic> (25.11.2025).

22. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf (3.11.2025).
23. EMA. (2026) Charakterystyka produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf (17.3.2026).
24. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Wegovy (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2025).
25. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mounjaro (tirzepatyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2025).
26. EMA. (2025) Charakterystyka produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/januvia-epar-product-information_pl.pdf (4.11.2025).
27. RPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego Glypviso (wildagliptyna). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/37836/characteristic> (5.11.2025).
28. RPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego Clazicon (gliklazyd). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/36135/characteristic> (25.11.2025).
29. EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Actos (pioglitazon). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/actos-epar-product-information_pl.pdf (25.11.2025).
30. RPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego Adeksa (akarboza). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/25269/characteristic> (25.11.2025).
31. Qaseem A, Obley AJ, Shamlan T, Hicks LA, Harrod CS, Crandall CJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Balk EM, Cooney TG, Cross JT, Fitterman N, Lin JS, Maroto M, Miller MC, Shekelle P, et al. (2024) Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 177(5):658–666.
32. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, et al. (2023) 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* 44:4043–4140.
33. NICE. (2022) Type 2 diabetes in adults: management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493> (6.11.2025).
34. Davies et al. (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65(12):1925–1966.
35. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (24.3.2026).
36. AOTMiT. Rekomendacja nr 14/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ozempic (semaglutyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej dwa doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 8\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym zdefiniowanym jako: potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory, lub retinopatię, lub obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/298/REK/Rekomendacja_nr%2014_2021_Ozempic.pdf (18.11.2025).
37. NICE. (2019) Semaglutide for treating type 2 diabetes [ID1450]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10438> (18.11.2025).
38. SMC. (2018) Semaglutide 0.25mg, 0.5mg and 1mg solution for injection in pre-filled pen (Ozempic®). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/4009/semaglutide-ozempic-final-nov-2018-amended-070119-for-website.pdf> (17.11.2025).
39. PBAC. (2019) NOVEMBER 2019 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/positive-recommendations-11-2019.docx.pdf> (18.11.2025).

40. PBAC. (2021) PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MARCH 2021 PBAC MEETING. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2021-03/march-2021-pbac-web-outcomes.pdf> (18.11.2025).
41. CADTH. (2019) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation (Final). Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0594%20Ozempic%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2017%2C%202019%20%28redacted%29_For%20posting.pdf (18.11.2025).
42. CADTH. (2024) Updated CADTH Reimbursement Recommendations From a Streamlined Drug Class or Therapeutic Review. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/TS0002%20Updated%20CADTH%20Reimbursement%20Recommendations%20.pdf> (18.11.2025).
43. IQWiG. (2019) Semaglutide (type 2 diabetes mellitus) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a18-75_semaglutide_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf (18.11.2025).
44. IQWiG. (2021) Semaglutide (type 2 diabetes mellitus) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (new scientific findings). Dostęp: https://www.iqwig.de/download/a20-93_semaglutide_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf (18.11.2025).
45. HAS. (2019) Ozempic (semaglutide). Transparency Committee Opinion Summary. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/ozempic_summary_ct17176.pdf (18.11.2025).
46. HAS. (2021) Transparency Committee Summary. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/ozempic_210721_summary_ct19189.pdf (18.11.2025).
47. HAS. (2022) OZEMPIC (semaglutide) - Type 2 Diabetes. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3333274/en/ozempic-semaglutide-diabete-type-2#ancrDocAss (18.11.2025).
48. HAS. (2025) Ozempic (semaglutide) - type 2 diabetes. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3643890/en/ozempic-semaglutide-diabete-de-type-2 (17.11.2025).
49. MZ. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Podstawowa Opieka Zdrowotna. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/podstawowa-opieka-zdrowotna/> (21.11.2025).
50. MZ. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/> (21.11.2025).
51. ikarpro.pl. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (24.11.2025).
52. AOTMiT. (2025) Wniosek o objęcie refundacją leku Mounjaro (tirzepatyd) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/117/AWA/117_DIPOTM.423.3.1.2025_Mounjaro_BIP_REO_PTR.pdf (4.12.2025).
53. AOTMiT. (2024) Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd) we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/163/AWA/163_AWA_OT.423.0.9.2024_Trulicity_24.10.2024_BIP_REOPTR.pdf (4.12.2025).
54. EMA. (2025) Charakterystyka produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf (3.11.2025).
55. Rejestry e-Zdrowia. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (14.11.2025).

Spis elementów

Tabela 1.	Porównanie aktualnych kryteriów refundacyjnych z proponowanymi kryteriami dla produktu leczniczego Ozempic	8
Tabela 2.	Klasyfikacja ICD-10 oraz ICD-11 dla cukrzycy	11
Tabela 3.	Epidemiologia rejestrowana cukrzycy w populacji dorosłych (w wieku 18 lat i więcej) - dane NFZ [7]	13
Tabela 4.	Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności wg danych GUS [8]	14
Tabela 5.	Zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy – PTD 2025 za WHO [1]	16

Tabela 6.	Obciążenie związane z cukrzycą – GBD 2021 [5]	21
Tabela 7.	Refundacja świadczeń, diagnostyki, leczenia i monitorowania cukrzycy, 2018-2023, mln zł - dane NFZ [15]	21
Tabela 8.	Liczba pacjentów, którzy mieli udzielone świadczenia z powodu cukrzycy (w mln) oraz liczba pacjentów, którzy wykupili leki lub paski (w mln), 2018-2023 - dane NFZ [15]	22
Tabela 9.	Koszty powikłań cukrzycy w 2018 r., mln zł - dane NFZ [15]	22
Tabela 10.	Wydatki ZUS na świadczenia związane z niezdolnością do pracy spowodowaną cukrzycą, w latach 2020-2022, tys. zł [15]	22
Tabela 11.	Leki nieinsulinowe stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2 – opracowanie własne na podstawie PTD [1, 20–30]	25
Tabela 12.	Odnalezione wytyczne leczenia cukrzycy typu 2	30
Tabela 13.	Terapie przeciwcukrzycowe refundowane w cukrzycy typu 2 [35]	44
Tabela 14.	Rekomendacje finansowe dotyczące refundacji semaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2	47
Tabela 15.	Porady w POZ oraz w AOS udzielone z rozpoznaniem cukrzycy insulinoniezależnej (ICD-10: E11) [49]	51
Tabela 16.	Dane dot. liczby pacjentów i refundacji leków Trulicity i Ozempic w poszczególnych dawkach - 2024 [52]	54
Tabela 17.	Liczba pacjentów oraz koszty związane z refundacją dulaglutylu w latach 2019-2023 [53]	54
Tabela 18.	Liczba pacjentów dorosłych z rozpoznaniem cukrzycy insulinozależna (ICD-10: E11) oraz liczba pacjentów, u których zrefundowano receptę na leki z grupy flogzyn w okresie 2019-2023 - baza ŚWIAD, LEK [20]	54
Tabela 19.	Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem semaglutylu [23]	64
Tabela 20.	Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem empagliflozyny we wszystkich wskazaniach [54]	72
Tabela 21.	Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dapagliflozyny we wszystkich wskazaniach [22]	80
Tabela 22.	Często oraz bardzo często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem wildagliptyny we wszystkich wskazaniach [27]	91
Tabela 23.	Status rejestracyjny i refundacyjny leków refundowanych w cukrzycy typu 2 [35]	96
Tabela 24.	Leki przeciwcukrzycowe nierefundowane w Polsce [55]	104
Rysunek 1.	Szacowana częstość występowania cukrzycy w 2024 r. w grupie pacjentów 20-79 lat [4]	12
Rysunek 2.	Liczba zgonów w wyniku cukrzycy na 100 tys. ludności wg danych GUS [8]	14
Rysunek 3.	Cele kontroli glikemii [1]	31
Rysunek 4.	Algorytm postępowania w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 ze współwystępującą chorobą sercowo-naczyniową lub czynnikami ryzyka, uprzednio leczonych w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem/lekami wg PTD [1]	35
Rysunek 5.	Leczenie hipoglikemizujące u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego z cukrzycą typu 2 wg ADA oraz ADA/EASD [18, 34]	37
Rysunek 6.	Kwota refundacji nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych z podziałem na grupy limitowe w latach 2019-2025 [51]	53
Rysunek 7.	Liczba limitowych dawek dobowych (LDD) refundowanych leków przeciwcukrzycowych z podziałem na grupy limitowe w latach 2019-2025 [51]	53
Rysunek 8.	Liczba opakowań refundowanych nieinsulinowych leków przeciwcukrzycowych z podziałem na grupy limitowe w latach 2019-2025 [51]	54

Aneks A. Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 23.
Status rejestracyjny i refundacyjny leków refundowanych w cukrzycy typu 2 [35]

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja				Refundacja			
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
Biguanidy	Metformina	Avamina	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–4,80 zł	15.0	TAK
		Avamina SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	7,95–18,69 zł	15.0	TAK
		Diabufor XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,03–8,12 zł	15.0	TAK
		Formetic	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–6,40 zł	15.0	TAK
		Glucophage XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,56–24,01 zł	15.0	TAK
		Metformax	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–6,40 zł	15.0	TAK
		Metformax SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,49–17,90 zł	15.0	TAK
		Metformin Bluefish	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–3,50 zł	15.0	TAK
		Metformin Medreg	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–6,40 zł	15.0	TAK
		Ranmet XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,03–8,12 zł	15.0	TAK
		Siofor	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,24–6,40 zł	15.0	TAK
		Siofor XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,95–28,33 zł	15.0	TAK
		Symformin XR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,94–16,04 zł	15.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja				
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
Inhibitory α - glukozydazy		Zenofor	Tabletki powlekane / 500, 850, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–6,40 zł	15.0	TAK
		Zenofor SR	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500, 750, 1000 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,80–11,07 zł	15.0	TAK
	Akarboza	Adeksa	Tabletki / 50, 100 mg	Rp	Cukrzyca	30%	5,15–5,58 zł	17.0	TAK
Inhibitory SGLT-2	Kanagliflozyna	Invokana	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.	30%	52,97 zł	251.0	TAK
	Dapagliflozyna	Forxiga	Tabletki powlekane / 10 mg	Rp	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c $\geq 7\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie	30%	45,80 zł	251.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja				
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
					tętnicze, palenie tytoniu, otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.				
	Empagliflozyna	Jardiance	Tabletki powlekane / 10 mg	Rp	<1>Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek hipoglikemizujący, z HbA1c ≥7% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3. obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥55 lat dla mężczyzn i ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość;	30%	50,02-93,85 zł	251.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja				
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
					<2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów w pełnym zakresie LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF ≤40%) lub – pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF>40%); <3>Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: – eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub – eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.				
Pochodne sulfonylomocznika	Gliklazyd	Clazicon	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30, 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,51 zł	16.0	TAK
		Diabrezide,	Tabletki / 80 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	7,85 zł	16.0	TAK
		Diagen	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,51 zł	16.0	TAK
		Diaprel MR	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	16,53 zł	16.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja				
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
		Diazidan	Tabletki / 80 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	10,36 zł	16.0	TAK
		Gliclada	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30, 60, 90 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,69–16,45 zł	16.0	TAK
		Gliclazide Medreg	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 30, 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,51–10,08 zł	16.0	TAK
		Oziclide MR	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	8,60–16,37 zł	16.0	TAK
		Symazide MR	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 30, 60 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	5,62–10,30 zł	16.0	TAK
	Glimepiryd	Amaryl	Tabletki / 1, 2, 3, 4 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	4,59–7,36 zł	16.0	TAK
		Glibetic	Tabletki / 1, 2, 3, 4 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,97–5,79 zł	16.0	TAK
		GlimeHexal	Tabletki / 1, 2, 3, 4, 6 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–9,60 zł	16.0	TAK
		Symglic	Tabletki / 1, 2, 3, 4, 6 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,20–9,60 zł	16.0	TAK
	Glipizyd	Glipizide BP	Tabletki / 5 mg	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	9,26 zł	16.0	TAK
Inhibitory DPP-4	Sitagliptyna	Januvia	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 mies.).	30%	52,75 zł	258.0	TAK
		Simlerid	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	21,79 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin BIOTON	Tabletki powlekane / 50 mg	Rp		30%	9,44	258.0	TAK
		Sitagliptin Medical Valley	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,20	258.0	TAK
		Ansifora	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	30%	7,92 zł	258.0	TAK
		Jazeta	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Jazeta Novum	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Lonamo	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	9,82–17,10 zł	258.0	TAK
		Maysiglu	Tabletki powlekane / 50, 100 mg	Rp		30%	9,33–16,22 zł	258.0	TAK
		Sigletic	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,42 zł	258.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Wskazanie	Refundacja			
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
		Sitagliptin Adamed	Tabletki powlekane / 50, 100 mg	Rp	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 mies.).	30%	5,21–8,92 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin Aurovitas	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin BIOTON	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,80 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin STADA	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	9,91 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin TZF	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	8,75 zł	258.0	TAK
		Symglicotin	Tabletki powlekane / 100 mg	Rp		30%	9,89 zł	258.0	TAK
	Wildagliptyna	Anvildis	Tabletki / 50 mg	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	20,62 zł	258.0	TAK
		Glypvilo	Tabletki / 50 mg	Rp		30%	18,70 zł	258.0	TAK
		Kwikaton	Tabletki / 50 mg	Rp		30%	5,66–9,89 zł	258.0	TAK
		Viglita	Tabletki / 50 mg	Rp		30%	5,44–9,20 zł	258.0	TAK
Leki złożone (inhibitor DPP- 4+biguanidy)	Sitagliptyna +metformina	Depepsit Met	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 50+500, 50+1000, 100+1000 mg	Rp	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w maksymalnej tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% przez co najmniej 3 mies.	30%	35,69 zł	258.0	TAK
		Eprocliv	Tabletki powlekane / 50+1000 mg	Rp		30%	21,79 zł	258.0	TAK
		Jamesi	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	21,44 zł	258.0	TAK
		Janumet	Tabletki powlekane / 50+1000 mg	Rp		30%	52,75 zł	258.0	TAK
		Lonamo Duo	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	21,10 zł	258.0	TAK
		Metformax Combi	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	19,99–23,64 zł	258.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Wskazanie	Refundacja			
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD		Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+
		Metformax SR Combi	Tabletki o zmodyf. uwalnianiu / 50+1000, 100+1000 mg	Rp	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	17,99–41,98 zł	258.0	TAK
		Sitagliptin + Metformin hydrochloride Grindeks	Tabletki powlekane/ 50+1000 mg	Rp		30%	10,22	258.0	TAK
		Combodiab	Tabletki powlekane / 50+1000 mg	Rp		30%	10,30 zł	258.0	TAK
		Juzimette	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,77 zł	258.0	TAK
		Maymetsi	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	18,13 zł	258.0	TAK
		Metsigletic	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	8,77 zł	258.0	TAK
		Symetlip	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,30 zł	258.0	TAK
	Wildagliptyna +metformina	Anvildis Duo	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,81 zł	258.0	TAK
		Gliptivil Combo	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	10,80 zł	258.0	TAK
		Vimetso	Tabletki powlekane / 50+850, 50+1000 mg	Rp		30%	19,39 zł	258.0	TAK
Agoniści receptora GLP-1	Semaglutyd	Ozempic	Roztwór do wstrzykiwań / 0.25, 0.5, 1 mg	Rp	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub	30%	121,25 zł	252.0	TAK
	Dulaglutyd	Trulicity	Roztwór do wstrzykiwań/ 0.75, 1.5, 3, 4.5 mg	Rp		30%	59,23	252.0	TAK

Grupa farmako- terapeutyczna	Substancja czynna	Rejestracja			Refundacja					
		Nazwa handlowa	Postać / dawka	KD	Wskazanie	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Grupa limitowa	Lista 65+	
Leki złożone (agonista receptora GLP-1 +insulina bazalna)	Insulina glargine +liksysenatyd	Suliqua	Roztwór do wstrzykiwań / 100+33, 100+50 j/ml+mcg/ml	Rp	3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.	30%	94,74–122,96 zł	252.0	TAK	
Insuliny bazalne*	Długo działają- ce analogi insulin	Insulina degludec	Tresiba	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j./ml	Rp	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia.	30%	185,21 zł	14.3	TAK
		Insulina detemir	Levemir	Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie / 100 j./ml	Rp		30%	98,78 zł	14.3	TAK
		Insulina glargine	Abasaglar	Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie / 100 j./ml	Rp	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.	30%	93,00 zł	14.3	TAK
			Lantus	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j./ml	Rp		30%	87,90 zł	14.3	TAK
			Toujeo	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykwiaczu / 300 j./ml	Rp	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 roku życia.	30%	209,47 zł	14.3	TAK
	Insuliny ludzkie	Insulina NPH	Gensulin N	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	6,38–6,80 zł	14.1	TAK
			Humulin N	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	4,00 zł	14.1	TAK
			Insulatard Penfill	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	4,00 zł	14.1	TAK
			Polhumlin N	Zawiesina do wstrzykiwań / 100 j.m./ml	Rp	Cukrzyca	Ryczałt	3,40 zł	14.1	TAK

KD – kategoria dostępności;

*Wytyczne praktyki klinicznej, przy włączaniu insulinoterapii, w pierwszej kolejności rekomendują stosowanie insulin bazowych, dlatego w tabeli pominięto insuliny posiłkowe, produkty złożone oraz mieszanki insulin.

Tabela 24.
Leki przeciwcukrzycowe nierefundowane w Polsce [55]

Grupa farmakoterapeutyczna	Substancja czynna	Nazwa handlowa przykładowego preparatu	Postać / dawka	KD	Odpłatność pacjenta
Agonista receptora PPAR-γ	Pioglitazon	Actos	Tabletki / 15, 30, 45 mg	Rp	100%
	Agonista receptora GLP-1	Eksenatyd	Bydureon	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu / 2 mg	Rp
Byetta			Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / 5, 10 mcg	Rp	
Liksysenatyd		Lyxumia	Roztwór do wstrzykiwań / 10, 20 mcg	Rp	100%
Liraglutyd		Victoza	Roztwór do wstrzykiwań / 6 mg/ml	Rp	100%
Semaglutyd		Wegovy	Roztwór do wstrzykiwań / 0,25, 0,5, 1, 1,7, 2,4 mg	Rp	100%
		Rybelsus	Tabletki / 1,5, 3, 4, 7, 9, 14 mg	Rp	100%
Agonista GLP-1/GIP		Tirzepatyd	Mounjaro	Roztwór do wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym / 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 mg	Rp
	Roztwór do wstrzykiwań w fiolce / 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15 mg				
Inhibitor SGLT-2	Ertugliflozyna	Steglatro	Tabletki powlekane / 5, 15 mg	Rp	100%
Inhibitor DPP-4	Alogliptyna	Vipidia	Tabletki powlekane / 6.25, 12.5, 25 mg	Rp	100%
	Linagliptyna	Sansik	Tabletki powlekane / 5 mg	Rp	100%
	Saksagliptyna	Onglyza	Tabletki powlekane / 2.5, 5 mg	Rp	100%
Pochodne sulfonilomocznika	Glikwidon	Glurenorm	Tabletki / 30 mg	Rp	100%
	Glibenklamid	Amglidia	Zawiesina doustna / 0.6, 6 mg/ml	Rp	100%
Leki złożone	Alogliptyna + pioglitazon	Incesync	Tabletki powlekane / 12,5/30, 25/30, 25/45 mg	Rp	100%
	Alogliptyna + metformina	Vipdomet	Tabletki powlekane / 12.5/850, 12.5/1000 mg	Rp	100%
	Pioglitazon + glimepiryd	Tandemact	Tabletki / 30/2, 30/4, 45/4 mg	Rp	100%
	Pioglitazon + metformina	Competact	Tabletki powlekane / 15/850 mg	Rp	100%
	Insulina degludec + liraglutyd	Xultophy	Roztwór do wstrzykiwań / 100 j/ml + 3,6 mg/ml	Rp	100%
	Kanagliflozyna + metformina	Vokanamet	Tabletki powlekane / 50/850, 50/1000, 150/850, 150/1000 mg	Rp	100%
	Dapagliflozyna + metformina	Ebymect	Tabletki powlekane / 5/850, 5/1000 mg	Rp	100%
	Empagliflozyna + linagliptyna	Glyxambi	Tabletki powlekane / 10/5, 25/5 mg	Rp	100%
	Empagliflozyna + metformina	Synjardy	Tabletki powlekane / 5/850, 5/1000, 12,5/850, 12,5/1000 mg	Rp	100%

Grupa farmakoterapeutyczna	Substancja czynna	Nazwa handlowa przykładowego preparatu	Postać / dawka	KD	Odpłatność pacjenta
	Ertugliflozyna + sitagliptyna	Steglujan	Tabletki powlekane / 5/100, 15/100 mg	Rp	100%
	Ertugliflozyna + metformina	Segluomet	Tabletki powlekane / 2.5/850, 2.5/1000, 7.5/850, 7.5/1000 mg	Rp	100%
	Linagliptyna + metformina	Jentadueto	Tabletki powlekane / 2.5/850, 2.5/1000 mg	Rp	100%
	Saksagliptyna + dapagliflozyna	Qtern	Tabletki powlekane / 5/10 mg	Rp	100%
	Saksagliptyna + metformina	Komboglyze	Tabletki powlekane / 2.5/850, 2.5/1000	Rp	100%

W opracowaniu nie uwzględniono nierefundowanych leków, które mogłyby stanowić alternatywę dla refundowanych preparatów zawierających tę samą substancję czynną.