

**Zofenil® w leczeniu
nadciśnienia tętniczego oraz
w leczeniu wczesnej fazy
ostrego zawału serca**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

luty 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Wstęp	11
Część I: Zofenil® w leczeniu nadciśnienia tętniczego	12
2 Populacja	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	12
2.2 Etiologia i patogenezą.....	12
2.3 Obraz kliniczny.....	12
2.4 Rozpoznanie.....	12
2.5 Epidemiologia.....	14
2.6 Leczenie nadciśnienia tętniczego.....	18
2.6.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego.....	21
3 Interwencja	29
3.1 Zofenil® (zofenopryl).....	29
3.2 Rekomendacje refundacyjne.....	31
4 Komparatory	32
4.1 Inhibitory ACE.....	32
4.2 Diuretyki.....	33
4.3 Beta-blokery.....	35
4.4 Blokery kanału wapniowego.....	35
4.5 ARB.....	37
5 Oceniane punkty końcowe	38
6 Schemat PICO	40
Część II: Zofenil® w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca	42
7 Populacja	42
7.1 Problem zdrowotny.....	42
7.1.1 Definicja.....	42
7.1.2 Klasyfikacja kliniczna zawału serca.....	43
7.2 Rokowanie.....	43

7.3	Epidemiologia.....	44
7.4	Postępowanie diagnostyczne i leczenie zawału serca.....	48
7.4.1	Zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST.....	49
7.4.2	Zawał serca bez uniesienia odcinka ST	51
7.4.3	Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu zawału serca.....	52
8	Interwencja.....	67
8.1	Zofenil® (zofenopryl)	67
8.2	Rekomendacje refundacyjne	68
9	Komparatory.....	70
10	Oceniane punkty końcowe	78
11	Schemat PICO	79
Aneks 1. Inhibitory ACE znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 44.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.....		81
Aneks 2. Diuretyki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupach limitowych 36.0, 37.0, 38.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.....		87
Aneks 3. Beta-blokery znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupach limitowych 39.0 i 40.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.		90
Aneks 4. Blokery kanału wapniowego znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupach limitowych 41.0, 42.0 i 43.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.....		94
Aneks 5. ARB znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 45.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.....		97
Aneks 6. Szczegółowe wskazania dotyczące leczenia MI dla wybranych inhibitorów ACE		106
Spis tabel.....		111
Spis rysunków.....		113
Piśmiennictwo		114

Skróty i akronimy

aPTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)
ARB	antagonista receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker)
ASA	kwas acetylosalicylowy
BMS	stent metalowy (ang. bare-metal stent)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. Coronary Artery Bypass Graft)
CD	cena detaliczna
CHA2-DS2-VASc	niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek ≥ 75 lat (2 pkt), cukrzyca, udar mózgu (2 pkt), choroba naczyń, wiek 65–74 lata, płęć (żeńska)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAPT	podwójna terapia przeciwplateletowa (ang. dual antiplatelet therapy)
DES	stent uwalniający lek (ang. drug-eluting stent)
DHMA	Danish Health and Medicines Authority
EMA	European Medicines Agency
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. <i>European Society of Hypertension</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
Inhibitor ACE	inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors)
LBBB	blok lewej odnogi pęczka Hisa (ang. left bundle branch block)
LV	lewa komora (ang. left ventricular)
MI	zawał serca (ang. myocardial infarction)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. No ST Elevation Myocardial Infarction)
OZW	ostry zespół wieńcowy
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST-segment elevation myocardial infarction)
TIA	przemijające niedokrwienie mózgu (ang. transient ischaemic attack)
UFH	heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Streszczenie

Zofenil® to lek należący do inhibitorów konwertazy angiotensyny, zawierający substancję czynną zofenopryl. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie refundacją produktu leczniczego w dawkach 7,5 mg oraz 30 mg w opakowaniach 28 tabletek, w ramach [REDACTED]

[REDACTED] we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, [REDACTED]
[REDACTED] Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, Zofenil® jest przeznaczony do:

- leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego;
- leczenia wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich; podanie leku powinno być rozpoczęte w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego.

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego opracowano schemat PICO, określający dalsze postępowanie w opracowaniu dokumentacji HTA, mającej na celu wspomaganie decydentów w podjęciu decyzji refundacyjnej dotyczącej produktu leczniczego Zofenil®.

Zofenil® w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego:

Nadciśnienie tętnicze samoistne (pierwotne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, którego przyczyny nie można jednoznacznie ustalić. Nadciśnienie łagodne występuje w przypadku ciśnienia skurczowego w zakresie 140-159 mmHg lub ciśnienia rozkurczowego w zakresie 90-99 mmHg, zaś nadciśnienie umiarkowane odpowiednio w zakresie 160-179 mmHg lub 100-109 mmHg. Leczenie nadciśnienia tętniczego zależy od wartości ciśnienia oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. Do głównych grup leków hipotensyjnych zalicza się: diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego. Leczenie farmakologiczne zaczyna się od leczenia jednym lekiem z przedstawionej powyżej grupy w małej dawce. Jeżeli taka monoterapia nie doprowadza do osiągnięcia kontroli ciśnienia tętniczego, można wówczas dodać drugi lek. Ewentualnie można rozważyć zmianę leku na inny, ale tylko w przypadku niewystąpienia efektu hipotensyjnego lub wystąpienia działań niepożądanych, albo zwiększyć dawkę dotychczas stosowanego leku, jednak wiąże się to z ryzykiem działań niepożądanych. Kolejną linią leczenia, w przypadku niepowodzenia drugiej linii, jest zwiększenie dawek stosowanych leków lub dodanie trzeciego leku w małej dawce. Na podstawie obecnych dowodów naukowych trudno wskazać jeden preferowany lek pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Można jedynie wskazać sytuacje kliniczne, w której dana grupa leków jest szczególnie wskazana albo przeciwwskazana. Z tego względu można przyjąć, że komparatorami dla przedmiotowego produktu leczniczego są przede wszystkim inne preparaty z grupy inhibitorów ACE, a w dalszej kolejności preparaty z pozostałych grup leków hipotensyjnych.

Obecnie w Polsce refundowane są leki należące do wszystkich pięciu grup leków przeciwnadciśnieniowych, w ramach grup limitowych: „36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”, „37.0, Leki moczopędne - pętlowe”, „38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton”, „39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego”, „40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego”, „41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny”, „42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil”, „43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem”, „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone” oraz „45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”.

W ocenie skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego jako twardy punkt końcowy w badaniach można wymienić ryzyko głównych klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych, tj. zakończone i niezakończony zgonem udary mózgu, zawały serca, niewydolność serca i inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponieważ ocena tych punktów nie zawsze jest możliwa, w badaniach ocenia się często

samo ciśnienie tętnicze, tj. zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w okresie badania lub odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Dodatkowo, ocenie podlega bezpieczeństwo leczenia daną technologią medyczną.

Zofenil® w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca:

Ostry zawał serca (MI) występuje w sytuacji klinicznej wskazującej na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, przy dowodach na obecność martwicy mięśnia sercowego. Wśród pacjentów z dolegliwościami w klatce piersiowej lub innymi objawami niedokrwieniami wyróżnia się pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z: uniesieniem odcinka ST – zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz bez uniesienia odcinka ST – zawał serca bez uniesienia ST (NSTEMI) albo niestabilna dławica piersiowa (UA). STEMI jest spowodowane zazwyczaj ustaniem przepływu krwi przez tętnicę wieńcową w skutek jej zamknięcia, doprowadzającym do martwicy mięśnia sercowego, zaś NSTEMI jest spowodowany przez świeże lub zwiększające się ograniczenie przepływu krwi przez tętnicę wieńcową (UA), doprowadzające u części chorych do martwicy mięśnia sercowego.

W leczeniu przedszpitalnym pacjentom ze STEMI podaje się ASA, o ile chory nie ma przeciwwskazań i nie przyjął sam wcześniej leku. Następnie rozważa się zastosowanie leczenia reperfuzyjnego w postaci wykonania pierwotnej PCI albo przedszpitalnego leczenia fibrynolitycznego (trombolitycznego). Jeśli nie ma możliwości w ciągu 120 minut od pierwszego kontaktu medycznego przewiezienia pacjenta do ośrodka, w którym można wykonać PCI, a także jeśli nie ma przeciwwskazań do fibrynolizy, wówczas należy rozpocząć leczenie fibrynolityczne w ciągu 30 minut od pierwszego kontaktu medycznego. Leki stosowane w fibrynolizie to tzw. leki swoiste dla fibryny (alteplaza, reteplaza, tenekteplaza) lub leki nieswoiste (strep-tokinoza), przy czym preferuje się pierwszą grupę leków. U chorych otrzymujących leczenie fibrynolityczne należy zastosować dodatkowo terapię lekami przeciwplatekowymi oraz antytrombinowymi. Należy podkreślić, że metodą preferowaną leczenia reperfuzyjnego jest wykonanie pierwotnej PCI. W leczeniu szpitalnym należy jak najszybciej zastosować optymalne leczenie reperfuzyjne. Jeżeli pacjent nie został poddany leczeniu fibrynolitycznemu, należy wykonać pierwotną PCI. W przypadku wcześniejszej fibrynolizy, jeżeli była ona nieskuteczna, należy rozważyć wykonanie tak szybko jak to możliwe ratunkowej PCI, zaś po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym należy wykonać koronarografię w ciągu 3-24 godzin i ewentualnie PCI, o ile istnieją takie wskazania. Chorym poddanym pierwotnej PCI należy podawać leki przeciwplatekowe (ASA, kłopidogrel/prasugrel/tikagrelor, inhibitory receptora GP IIb/IIIa) i leki antytrombinowe (biwalirudynę, heparynę drobnocząsteczkową lub UFH). W przypadku niemożności wykonania PCI można rozważyć wykonanie CABG. W ramach farmakoterapii można rozróżnić leki objawowe (azotany, morfinę, leki uspokajające, tlen) oraz leki przyczynowe (leki przeciwplatekowe, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, leki hamujące RAA – inhibitory ACE i ARB, leki przeciwkrzepliwe).

W leczeniu NSTEMI wyróżnia się dwie główne strategie: wczesną strategię inwazyjną i wczesną strategię zachowawczą. W przypadku pierwszej strategii, chory poddawany jest angiografii wieńcowej w przeciągu 24-72 godzin od przyjęcia do szpitala i w zależności od jej wyniku przeprowadzany jest zabieg PCI lub rzadziej CABG. Strategia inwazyjna kierowana jest przede wszystkim do chorych z grupy dużego i średniego ryzyka zgonu lub zawału serca. Ponadto może zaistnieć konieczność zastosowania tzw. pilnej strategii inwazyjnej, w ramach której koronarografię należy wykonać do 2 godzin, w szczególnych grupach pacjentów. Druga strategia zakłada leczenie zachowawcze chorych z późniejszym wykonaniem badań obciążeniowych, koronarografii i ew. zabiegu rewaskularyzacyjnego. Dotyczy ona chorych z grupy niskiego ryzyka, u których nie występują nawroty bólu w klatce piersiowej, objawy niewydolności serca i nieprawidłowości w EKG, a stężenie troponiny sercowej jest prawidłowe. Nie należy stosować leczenia fibrynolitycznego u chorych z NSTEMI. W ramach farmakoterapii stosuje się: leki przeciwniedokrwienne (azotany, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE i morfinę), leki stabilizujące blaszkę miażdżycową (beta-blokery, inhibitory ACE, statyny) oraz leki przeciwzakrzepowe (leki przeciwkrzepliwe oraz przeciwplatekowe).

Podsumowując wytyczne kliniczne, w odniesieniu do inhibitorów ACE można stwierdzić, że stosowanie inhibitorów ACE należy rozważać u wszystkich pacjentów po MI bez przeciwwskazań do takiego leczenia, począwszy od pierwszych 24 godzin, w szczególności u pacjentów z: cechami niewydolności serca, dysfunkcją LV, cukrzycą, zawałem ściany przedniej, nadciśnieniem tętniczym lub przewlekłą chorobą nerek. U chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, zaleca się stosowanie ARB, przy czym nie zaleca się łączenia leków z obu grup, chyba że są inne powody do stosowania takiej terapii.

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się 131 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone”, które zawierają 9 różnych substancji czynnych: benazepryl, kaptopryl, cilazapryl, enalapryl, imidapryl, lizynopryl, peryndopryl, kwinapryl oraz ramipryl. Inhibitory ACE charakteryzują się szerokim zakresem zarejestrowanych wskazań, refundacją objęte są zaś wszystkie wskazania zarejestrowane na dzień wydania decyzji. Należy jednak zauważyć, że tylko trzy grupy substancji czynnych są zarejestrowane w leczeniu ostrego zawału serca: preparaty kaptoprylu, lizynoprylu oraz ramiprylu. Tylko w przypadku lizynoprylu zarejestrowane wskazanie dotyczące MI brzmi bardzo podobnie do wskazania zofenoprylu, w szczególności w odniesieniu do zalecanego czasu rozpoczęcia terapii po MI (tj. w ciągu 24 godzin) oraz długości stosowania preparatu (do 6 tygodni, przy czym w przypadku objawów niewydolności serca, należy kontynuować terapię). Dla pozostałych substancji, przede wszystkim dla preparatów ramiprylu, wskazania nieco się różnią od przedmiotowego.

W zakresie skuteczności leczenia ocena zostanie przeprowadzona pod kątem takich punktów końcowych jak: zgony, niewydolność serca, ponowny zawał serca, epizody dławicy, zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie istotnych zmian ST-T w EKG, zmiany w EKG w czasie testu wysiłkowego, konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca. Dodatkowo, ocenie podlega bezpieczeństwo leczenia daną technologią medyczną.

1 Wstęp

Niniejszy dokument przedstawia wyniki analizy problemu decyzyjnego dla zofenoprylu (Zofenil®) stosowanego w leczeniu:

- łagodnego lub umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego;
- ostrego zawału serca.

W szczególności celem niniejszej analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dla tego leku i wskazania, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

Produkt leczniczy Zofenil® dostępny jest w dawkach:

- 7,5 mg, w opakowaniach 7 tabl. (EAN 5909991129316), 14 tabl. (EAN 5909991129323), 28 tabl. (EAN 5909991129330)
- 30 mg, w opakowaniach 7 tabl. (EAN 5909991129415), 14 tabl. (EAN 5909991129422) i 28 tabl. (EAN 5909991129439).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego w dawkach 7,5 mg oraz 30 mg w opakowaniach 28 tabletek, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Część I: Zofenil® w leczeniu nadciśnienia tętniczego

2 Populacja

Zofenil® jest przeznaczony do leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie samoistne (pierwotne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, którego przyczyny nie można jednoznacznie ustalić [28].

2.2 Etiologia i patogeneza

Wystąpienie nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest wynikiem współdziałania czynników środowiskowych i genetycznych. Zaburzają one działanie jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego (tj. układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), układu współczulnego, peptydów natriuretycznych oraz substancji wytwarzanych przez śródbłonek naczyniowy), które są ze sobą powiązane na zasadzie sprzężenia zwrotnego [28].

Ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego zwiększają m.in.: otyłość, spożywanie dużej ilości soli, siedzący tryb życia, stres [28].

2.3 Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny, choroba może przebiegać przez wiele lat bezobjawowo [28].

2.4 Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest prawidłowo wykonany pośredni pomiar ciśnienia tętniczego. Pomiar może być wykonywany w gabinecie lekarskim, lub w przychodni albo poza, tj. w trybie ambulatoryjnym* bądź w domu† (jako uzupełnienie). Kiedy dokonuje się pomiarów ciśnienia tętniczego w gabinecie lekar-

* Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego wykonuje się za pomocą przenośnego urządzenia do pomiaru ciśnienia tętniczego, noszonego przez pacjenta zwykle na niedominującej kończynie górnej przez okres 24–25 h, dzięki czemu uzyskuje się informacje na temat ciśnienia tętniczego podczas aktywności w ciągu dnia oraz podczas snu w nocy.

† Metoda ta polega zwykle na samodzielnych pomiarach ciśnienia tętniczego przez pacjenta (lub u niektórych przez przeszkolony personel opieki zdrowotnej czy członka rodziny). Dla celów diagnostycznych ciśnienie tętnicze powinno być mierzone codziennie przez co najmniej 3–4 dni, a najlepiej przez 7 kolejnych dni, zarówno rano, jak i wieczorem.

skim/przychodni, zaleca się m.in., aby rozpoznanie nadciśnienia tętniczego było oparte na co najmniej dwóch pomiarach podczas każdej wizyty i co najmniej dwóch wizytach. [60]

Obecnie powszechnie przyjmuje się, że ocena ciśnienia tętniczego poza gabinetem lekarskim lub przychodnią jest ważnym uzupełnieniem konwencjonalnych pomiarów ciśnienia tętniczego, ale te ostatnie wciąż pozostają metodą referencyjną na potrzeby przesiewowej oceny, rozpoznawania i terapii nadciśnienia. Zalecaną klasyfikację ciśnienia tętniczego przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego

kategoria	Ciśnienie skurczowe (mmHg)		Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)
ciśnienie optymalne	<120	i	<80
ciśnienie prawidłowe	120-129	lub	80-84
ciśnienie prawidłowe wysokie	130-139	lub	85-89
nadciśnienie stopień 1 (łagodne)	140-159	lub	90-99
nadciśnienie stopień 2 (umiarkowane)	160-179	lub	100-109
nadciśnienie stopień 3 (ciężkie)	≥180	lub	≥110
nadciśnienie izolowane skurczowe	≥140	i	<90

Źródło: [60]

Ciśnienie tętnicze mierzone w gabinecie lekarskim lub w przychodni jest zwykle większe niż pomiary w warunkach ambulatoryjnych lub w domu, a te różnice zwiększają się wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego w warunkach klinicznych. Wartości progowe definiujące nadciśnienie na podstawie ciśnienia tętniczego uzyskanego w pomiarach domowych i pomiarze ambulatoryjnym podano w Tabeli 2.

Tabela 2. Definicja nadciśnienia tętniczego ze względu na miejsce pomiaru ciśnienia tętniczego

Pomiar dokonywany:	Ciśnienie skurczowe (mmHg)		Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)
w gabinecie lub przychodni	≥ 140	lub	≥ 90
w trybie ambulatoryjnym:			
w ciągu dnia (lub czuwania)	≥ 135	lub	≥ 85
w nocy (lub w czasie snu)	≥ 120	lub	≥ 70
średnia w ciągu doby	≥ 130	lub	≥ 80
w domu	≥ 135	lub	≥ 85

Źródło: [60]

Oprócz pomiaru ciśnienia tętniczego zaleca się wszechstronne wywiady i badanie przedmiotowe u wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Wśród badań dodatkowych, których celem jest dostarczanie danych wskazujących na obecność dodatkowych czynników ryzyka, poszukiwanie wtórnych postaci nadciśnienia, a także ocena

występowania lub braku powikłań narządowych, należy wyróżnić: badania rutynowe, badania uzupełniające oraz rozszerzoną diagnostykę. Do badań rutynowych można zaliczyć badanie stężenia: hemoglobiny lub hematokrytu, glukozy w osoczu na czczo, potasu i sodu, cholesterolu całkowitego, frakcji HDL i LDL oraz triglicerydów, kreatyniny, kwasu moczowego oraz badanie moczu i 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram. Badania uzupełniające w zależności od wywiadów, wyników badania przedmiotowego i wyników rutynowych badań dodatkowych obejmują m.in. badanie stężenia hemoglobiny glikowanej, echokardiografię, monitorowanie holterowskie w przypadku zaburzeń rytmu serca czy badanie dna oczu. Rozszerzona diagnostyka polega na dalszym poszukiwaniu cech uszkodzenia mózgu, serca, nerek i naczyń, a także na poszukiwaniu wtórnych postaci nadciśnienia. [60]

2.5 Epidemiologia

Zapadalność dla nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniano w badaniu Pol-MONICA. Standaryzowana (dla wieku, czynników ryzyka i ciśnienia krwi) roczna zapadalność na nadciśnienie tętnicze wyniosła 2,7% w grupie mężczyzn oraz 1,3% w grupie kobiet. Niestandaryzowane współczynniki zapadalności dla nadciśnienia tętniczego w Polsce, oceniane w populacji w wieku 45-64 lat, wyniosły 5,7% oraz 5,8% odpowiednio w grupie mężczyzn oraz kobiet [45].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniana była w wielu propektywnych badaniach epidemiologicznych. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z poszczególnych badań (Tabela 3).

Średnie rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych, tj. ≥ 18 lat, wyznaczono w oparciu o badania epidemiologiczne, które nie były ograniczane ze względu na zakres wieku osób badanych bądź region prowadzenia badania. Dodatkowo uwzględniono wyłącznie aktualne badania, tj. przeprowadzone po 2000 roku. Badania na podstawie których dokonano oszacowania wyróżniono w tabeli poniżej kolorem czerwonym (Tabela 3). Wyznaczone średnie rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi 35,62%* (33,65% u kobiet i 37,78% u mężczyzn).

Tabela 3. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce

Badanie	Okres prowadzenia badania	Kryteria rozpoznania nadciśnienia	Wiek (lata)	Populacja (N)		Nadciśnienie tętnicze (%)		Źródło
				K	M	K	M	
Populacja Sochaczewa i Płocka *	lata 60 XX w.	$\geq 140/90$ mmHg lub leki	>20	bd		18-30	12-16	[28]

* Przyjęto strukturę populacji dla osób ≥ 18 lat, na podstawie danych GUS dla roku 2012 [14].

Badanie	Okres pro- wadzenia	Kryteria roz- poznania nad- hipotensyjne	Wiek (lata)	Populacja (N)		Nadciśnienie tętnicze (%)		Źró- dło
				bd		18- 19	11-12	[40]
Populacja Krakowa *	lata 70 XX w.	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	20-70	1 564	1 209	24,0	24,6	[28]
Pol-MONICA * Kraków	1984	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	35-64	bd		54	52	[28]
Pol-MONICA * Kraków	1987-1988	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	45-64	bd		52	51	[28]
Pol-MONICA * Warszawa	1993	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	35-64	10 972		36	46	[28]
Pol-MONICA * Kraków	1993	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	35-64			40	43	[28]
NATPOL II *	1997	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	>18	bd		41,3	47,8	[28]
			18-91	1 664		44		[40]
NATPOL II	1997	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	>65	bd		81	66	[28]
"Mierz ciśnienie raz w roku" **	1997	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	16-99	177 030	133 549	41,2	52,0	[46]
				310 579		45,9		
WISHE *	2001	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	>55	14 633	8 247	59,9	56,1	[44]
NATPOL III PLUS *	2002	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	18-93	3 051		29	29	[28, 62]
PENT *	2002	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	>18	19 826	11 305	43,7	45	[28, 41]
„Psychospołeczne wy- znaczniki chorób układu krążenia" Kraków *	2005	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	45-64	1 157	1 153	56	66	[28, 52]
WOBASZ *	2003-2005	≥ 140/90 mmHg lub leki hipotensyjne	20-74	7 153	6 392	32,9	42,1	[28]
Populacja wschodniej Polski	04-06.2006	≥ 140/90 mmHg	>18	2 386	1 490	41,7	35,8	[39]
NATPOL 2011	2011	≥ 140/90 mmHg	18-79	1 245	1 168	32		[37, 63]
						29	35	[28]
* standaryzacja do wieku ** akcja profilaktyczna								

Nadciśnienie pierwotne (zwane również samoistnym) stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [28]. Przeprowadzona w 1997 roku ogólnopolska akcja profilaktyczna „Mierz ciśnienie raz w roku” umożliwiła ponad 300 tys. dorosłych Polaków (w wieku 16-99 lat) nieodpłatny pomiar ciśnienia krwi i zbadanie częstości akcji serca. Jak wskazują wyniki z przeprowadzonej akcji, nadciśnienie stopnia I obser-

wowano ogółem u 52% kobiet i 60% mężczyzn, nadciśnienie stopnia II u 22% kobiet i 22% mężczyzn oraz nadciśnienie stopnia III u 11% kobiet i 10% mężczyzn. Wyniki w podziale na grupy wiekowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4. Wyniki akcji profilaktycznej „Mierz ciśnienie raz w roku”

Wiek (lata)	Stopień I (%)		Stopień II (%)		Stopień III (%)	
	K	M	K	M	K	M
<40	73,6	79,5	53,9	59,4	46,0	47,1
40-60	53,9	14,4	20,1	22,3	26,0	28,5
>60	46,0	2,4	9,6	9,4	14,1	15,4

W badaniu WISHE także oceniano odsetek osób z nadciśnieniem tętniczym I, II i III stopnia oraz z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Badanie przeprowadzono w populacji osób powyżej 55. roku życia. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane z ww. badania w podziale na płeć i grupy wiekowe. W populacji powyżej 55. r.ż. nadciśnienie I stopnia występuje u około 10,1% kobiet i 11% mężczyzn, zaś nadciśnienie II stopnia u około 9,9% kobiet i 9,7% mężczyzn (por. Tabela 5).

Tabela 5. Wyniki badania WISHE – podział nadciśnienia

Wiek (lata)	Liczba osób		Odsetek z rozpoznaniem (%)	
	K	M	K	M
Nadciśnienie I stopnia				
55-64	5894	3752	10,8	13,7
65-74	6191	3340	10,6	9,1
75-84	2211	1021	7,8	7,7
≥85	337	134	6,8	3,7
ogółem	14633	8247	10,1	11
Nadciśnienie II stopnia				
55-64	5894	3752	9,4	9,8
65-74	6191	3340	10,5	10,1
75-84	2211	1021	10,3	7,6
≥85	337	134	8	11,9
ogółem	14633	8247	9,9	9,7
Nadciśnienie III stopnia				
55-64	5894	3752	2,2	2,3
65-74	6191	3340	3,7	2,5
75-84	2211	1021	4,4	2,4
≥85	337	134	3,6	2,2
ogółem	14633	8247	3,2	2,4
Izolowane nadciśnienie skurczowe				
55-64	5894	3752	30,5	28,1
65-74	6191	3340	39,5	36,3
75-84	2211	1021	44,3	40,5
≥85	337	134	41,8	37,3
ogółem	14633	8247	36,7	33,1

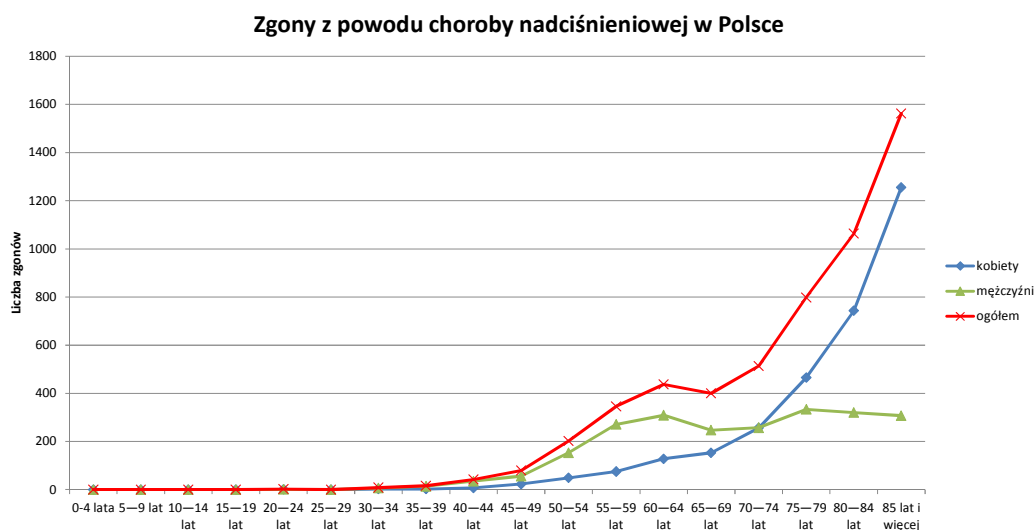
W badaniach epidemiologicznych oceniano również inne parametry dotyczące nadciśnienia tętniczego. Według danych z badania NATPOL II oraz akcji profilaktycznej „Mierz ciśnienie raz w roku” średnio 60,6% badanych deklarowało znajomość własnego ciśnienia. Wykrywalność nadciśnienia tętniczego w Polsce wyznaczona na podstawie badań wynosi średnio 64,0%. Około 62,3% osób z nadciśnieniem tętniczym jest leczonych, a jedynie około 14,5% chorych uzyskuje normalizację ciśnienia (zazwyczaj definiowana jako SBP/DBP <140/90 mmHg). Wyniki badania WISHE wskazują, że u 52,0% chorych zalecane jest leczenie farmakologiczne, a u 92,2% leczenie nefarmakologiczne (por. Tabela 6).

Tabela 6. Inne parametry oceniane w badaniach epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego w Polsce

Badanie	Znajomość własnego ciśnienia	Wykrywalność	Leczenie nadciśnienia	Normalizacja ciśnienia	Zalecane leczenie farmakologiczne	Leczenie nefarmakologiczne	Źródło
„Mierz ciśnienie raz w roku”	55,5%	-	88%	12,0%	-	-	[46]
NATPOL I	-	-	43%	-	-	-	[40]
NATPOL II	65,6%	47%	-	8,5%	-	-	[40]
NATPOL III PLUS	-	67%	57%	12%	-	-	[64]
NATPOL 2011	-	70%	62%	26%	-	-	[37]
PENT	-	76%	70%	19%	-	-	[41]
SOPKARD	-	60%	55%	10%	-	-	[62]
WISHE	-	-	-	-	52%	92,2%	[44]
WOBASZ	-	-	-	14,1%	-	-	[52]
ŚREDNIA	60,6%	64,0%	62,3%	14,5%	52,0%	92,2%	

W 2011 roku w Polsce zarejestrowano 375 501 zgonów, z czego blisko połowa spowodowana była chorobami układu krążenia. Wśród 169 872 zgonów, których przyczyną była choroba układu krążenia, choroba nadciśnieniowa była przyczyną śmierci 5 468 osób. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego ryzyko wystąpienia zgonu z powodu nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem (Rysunek 1) [14].

Rysunek 1. Liczba zgonów w wyniku choroby nadciśnieniowej w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS



2.6 Leczenie nadciśnienia tętniczego

Leczenie nadciśnienia tętniczego zależy od wysokości ciśnienia oraz ryzyka sercowo-naczyniowego. Najważniejsze elementy leczenia obejmują: zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych oraz zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (leczenie hipolipemizujące oraz przeciwplatekcyjne). W przypadku nadciśnienia łagodnego (1. stopnia) oraz umiarkowanego (2. stopnia) zaleca się zmianę trybu życia i farmakoterapię, przy czym w nadciśnieniu łagodnym, w przypadku maksymalnie dwóch dodatkowych czynników ryzyka, zaleca się zmianę stylu życia, a dopiero gdy po trzech miesiącach ciśnienie będzie utrzymywać się na poziomie wyższym niż 140/90 mmHg, należy rozpocząć farmakoterapię [56].

Do grupy leków hipotensyjnych zalicza się: diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE) i blokery receptora angiotensynowego (ARB). Dodatkowo, w leczeniu nadciśnienia w szczególnych sytuacjach mogą być rozważane inne leki hipotensyjne, takie jak: α_1 -blokery, inhibitory reniny, leki działające ośrodkowo, hamujące aktywność układu współczulnego, leki bezpośrednio zmniejszające napięcie ściany tętniczek.

Leczenie farmakologiczne zaczyna się od leczenia jednym lekiem hipotensyjnym z przedstawionej powyżej grupy w małej dawce. Jeżeli taka terapia jednolekowa nie doprowadza do osiągnięcia kontroli ciśnienia tętniczego, można wówczas dodać drugi lek do terapii. Ewentualnie można rozważać zmianę leku na inny, ale tylko w przypadku niewystąpienia efektu hipotensyjnego lub wystąpienia działań niepożądanych, albo zwiększyć dawkę dotychczas stosowanego leku, jednak zwiększa to ryzyko działań niepożądanych. Kolejną linią leczenia, w przypadku niepowodzenia drugiej linii, jest zwiększenie dawek stosowanych leków lub dodanie trzeciego leku w małej dawce.

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC (2013) [12, 60], biorąc pod uwagę, że:

- głównym mechanizmem korzyści z leczenia hipotensyjnego jest samo obniżenie ciśnienia krwi,
- wpływ różnych leków na poszczególne rodzaje klinicznych wyników terapii jest podobny lub różni się tylko w niewielkim stopniu,
- rodzaj niepomyślnego wyniku leczenia u danego pacjenta jest nieprzewidywalny,
- wszystkie klasy leków hipotensyjnych mają pewne zalety, ale istnieją również przeciwwskazania do ich stosowania (przedstawiono w Tabeli 7.),

nie jest możliwe na podstawie dowodów naukowych uszeregowanie leków hipotensyjnych na potrzeby ich stosowania w terapii nadciśnienia tętniczego. Wynika to z faktu, że niektóre klasy leków były preferencyjnie stosowane w próbach klinicznych dotyczących określonych stanów lub wykazano ich większą skuteczność w odniesieniu do określonych typów powikłań narządowych. Tabela 8. przedstawia główne grupy leków, które należy rozważyć w określonych sytuacjach klinicznych.

Tabela 7. Przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków przeciwnadciśnieniowych

Grupa leków	Jednoznaczne przeciwwskazanie	Możliwe przeciwwskazanie
inhibitory ACE	ciąża, obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, obustronne zwężenie tętnic nerkowych	kobiety w wieku rozrodczym
diuretyki (tiazidy)	dna moczanowa	zespół metaboliczny, nietolerancja glukozy, ciąża, hiperkalcemia, hiperkaliemia
beta-blokery	astma oskrzelowa, blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia)	zespół metaboliczny, nietolerancja glukozy, sportowcy i pacjenci aktywni fizycznie, przewlekła obturacyjna choroba płuc (z wyjątkiem beta-blokerów o działaniu naczyniorozszerzającym)
blokery kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny)		tachyarytmia, niewydolność serca
blokery kanału wapniowego (werapamil/ diltiazem)	blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia), niewydolność serca, ciężka dysfunkcja lewej komory	
antagonisty receptora angiotensynowego	ciąża, hiperkaliemia, obustronne zwężenie tętnic nerkowych,	kobiety w wieku rozrodczym
antagonisty receptora mineralokortykoidowego	Ostra lub ciężka niewydolność nerek, hiperkalcemia	

Źródło: [12, 60]

Tabela 8. Preferowane leki w zależności od sytuacji klinicznej

Stan kliniczny	inhibitor ACE	beta-bloker	bloker kanału Ca	diuretyk	ARB	inny
przerost lewej komory	X		X		X	
bezobjawowa miażdżycy	X		X			
mikroalbuminuria	X				X	
dysfunkcja nerek	X				X	

Stan kliniczny	inhibitor ACE	beta-bloker	bloker kanału Ca	diuretyk	ARB	inny
przebyty udar mózgu	Každy lek skutecznie obniżający ciśnienie tętnicze					
przebyty zawał serca	X	X			X	
dławica piersiowa		X	X			
niewydolność serca	X	X		X	X	X*
tętniak aorty		X				
migotanie przedsionków, prewencja	X	X			X	X*
migotanie przedsionków, kontrola częstości rytmu komór		X	X**			
schyłkowa niewydolność nerek/białkomocz	X				X	
choroba tętnic obwodowych	X		X			
izolowane nadciśnienie skurczowe (w podeszłym wieku)			X	X		
zespół metaboliczny	X		X		X	
cukrzyca	X				X	
ciąża		X	X			X***

*antagonista receptora mineralokortykoidowego

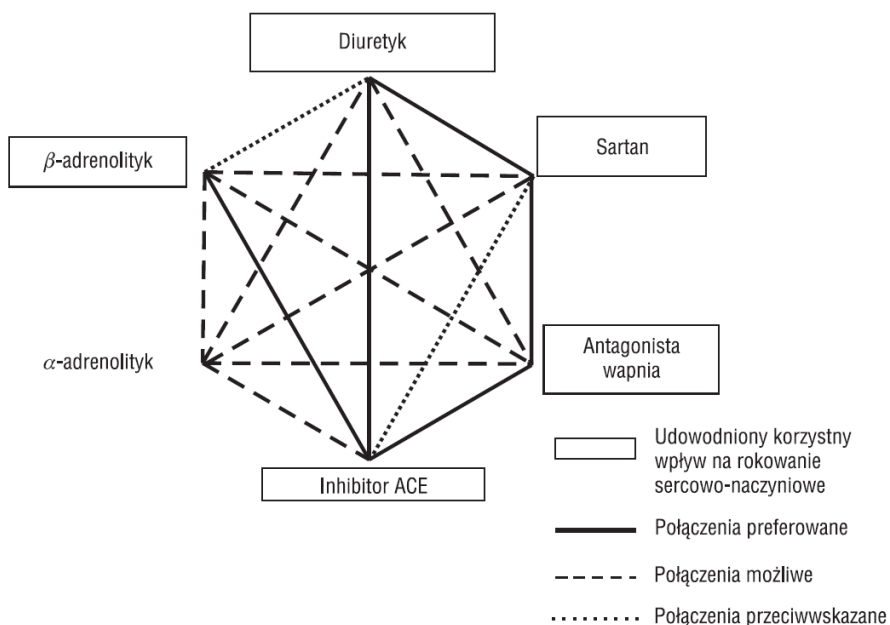
**antagonista wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny

***metyldopa

Źródło: [12, 60]

Korzyści leczenia skojarzonego wynikają z różnych mechanizmów działania leków. Rysunek 2. przedstawia preferowane, możliwe i przeciwwskazane połączenia leków przeciwnadciśnieniowych.

Rysunek 2. Zalecane, możliwe oraz przeciwwskazane połączenia leków hipotensyjnych



Źródło: [56]

2.6.1 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego

W toku przeprowadzania analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego:

- polskie: Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (2011) [56] oraz Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia (RRPFPCUK) [51];
- europejskie: Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC)* (2013) [12] oraz National Institute for Health and Care Excellence (2011) [26];
- międzynarodowe: WHO/International Society of Hypertension (ISH) (2003) [59];
- amerykańskie: Joint National Committee (2004) [47], American Association of Clinical Endocrinologists (2006) [3], Heart Failure Society of America (2010) [22] oraz Institute for Clinical Systems Improvement (2012) [34];
- kanadyjskie: Canadian Hypertension Educational Program (2013) [24, 25] oraz British Columbia Medical Association (2008) [23].

Treść wyżej wymienionych wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii, w wersji skróconej (w oryginalnym brzmieniu lub tłumaczeniu na język polski) zaprezentowano w Tabeli 9.

Odnalezione wytyczne stanowią rozszerzenie i doprecyzowanie postępowania diagnostycznego i leczenia nadciśnienia tętniczego opisanego w rozdziale 2.6. W tekście wytycznych pogrubioną czcionką zamieszczono informacje dotyczące inhibitorów ACE, tj. grupy leków, do której przedmiotowy produkt leczniczy jest zaliczany. Ponadto dla części wytycznych zamieszczono informację na temat klasy i poziomu dowodu naukowego. Wszystkie wytyczne są spójne w odniesieniu do ogólnego schematu leczenia. Należy zauważyć jednak pewne różnice, w szczególności pomiędzy wytycznymi amerykańskimi, które zalecają diuretyki jako lek pierwszego wyboru, a europejskimi, kładącymi nacisk na indywidualizację podejścia przede wszystkim na podstawie przeciwwskazań i szczególnych wskazań. Ponadto w jednych wytycznych (RRPFPCUK) pojawia się rekomendacja stosowania leczenia skojarzonego inhibitorów ACE z ARB w celu nefroprotekcji, podczas gdy w prawie wszystkich pozostałych wytycznych kombinacja taka jest uznana za niewskazaną.

Podsumowując wytyczne kliniczne w odniesieniu do inhibitorów ACE można stwierdzić, że są one lekami preferowanymi w leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub cukrzycą. Inhi-

* Wytyczne te zostały przetłumaczone i wydane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2013 roku [60].

bitory ACE mogą być stosowane w terapii skojarzonej z innymi grupami leków, nie powinno się ich jednak kojarzyć z preparatami ARB.

Tabela 9. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, 2011 [56]	<p>A. Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: wcześniejsze doświadczenie lekarza w terapii, wpływ leku na inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, istniejące subkliniczne uszkodzenia narządowe, obecność powikłań sercowo-naczyniowych a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych, koszt leków i możliwości finansowe pacjenta.</p> <p>B. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym terapię hipotensyjną można rozpocząć od preparatów z pięciu głównych grup leków hipotensyjnych, tak zwanych leków I rzutu, które mają udowodniony korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Są to: diuretyki tiazydowe, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory ACE oraz leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami. Opublikowane w ostatnich latach wyniki dużych badań klinicznych i metaanaliz w nadciśnieniu tętniczym, a także przesłanki patofizjologiczne sugerują brak efektu klasy w niektórych grupach leków I rzutu. Pozwala to na wskazanie preferowanych podgrup w obrębie niektórych podstawowych klas leków w terapii hipotensyjnej.</p> <p>C. Leki moczopędne tiazydowe należą do podstawowych w monoterapii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid) i po przebyłym udarze oraz w terapii złożonej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca.</p> <p>D. Stosowanie β-adrenolityków jest zalecane w nadciśnieniu u chorych z objawami krążenia hiperkinetycznego, tachykardią i zaburzeniami rytmu serca, szczególnie u młodych oraz w nadciśnieniu współistniejącym z niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebyłym zawale serca.</p> <p>E. Leki blokujące receptor AT1 (ARB, sartany) są preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, ze współistniejącą chorobą nerek (również na podłożu cukrzycy), po przebyłym udarze. Natomiast u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwienną lub niewydolnością serca zalecane są jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACEI. Metaanalizy sugerują, że leki blokujące receptor AT1 skuteczniej zapobiegają udarowi niż zawałowi serca. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym pozycja sartanów jest porównywalna z ACEI.</p> <p>F. Ważną zaletą antagonistów wapnia jest neutralność metaboliczna, w związku z tym są one przydatne w leczeniu skojarzonym z lekami blokującymi układ RAA u chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej lub węglowodanowej.</p> <p>G. Inhibitory ACE są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, chorobą nerek i w nadciśnieniu tętniczym współistniejącym z zespołem metabolicznym lub cukrzycą oraz w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym u pacjentów po udarze. Metaanalizy sugerują dodatkowe działanie pozahipotensyjne ACEI w prewencji powikłań sercowych, które może być związane z efektem bradykininowym leków tej grupy.</p> <p>H. Leki pierwszego rzutu można stosować w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym dwulekowym. Większość współczesnych leków hipotensyjnych stosowanych pojedynczo wykazuje efekt hipotensyjny u około 50–60% chorych, a zwiększanie dawki leku do maksymalnej w niewielkim stopniu poprawia efekt obniżenia ciśnienia, natomiast znacznie zwiększa ryzyko działań niepożądanych. Dlatego terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych. Dlatego w nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.</p> <p>I. Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą:</p> <p>J. ACEI + antagonista wapnia,</p> <p>K. ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,</p>

	<p>L. ARB + diuretyk tiazydowy, M. ARB + antagonistę wapnia. N. Około 20% pacjentów wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia tętniczego co najmniej trzech preparatów. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego RAA, antagonistę wapnia i diuretyku tiazydowego. Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia. O. Przyjęta w aktualnych, i poprzednich, zaleceniach strategia leczenia farmakologicznego kładzie duży nacisk na jego indywidualizację. Ważne znaczenie ma wybór terapii pierwszego rzutu, ze względu na potencjalne korzyści pozahipotensyjne w przypadku określonych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych nadciśnienia tętniczego lub chorób towarzyszących.</p>
Rada Redakcyjna Polskiego Forum Profylaktyki Chorób Układu Krążenia [51]	<p>A. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego należy wdrożyć niezwłocznie, gdy wartości ciśnienia tętniczego są równe lub wyższe niż 180/110 mmHg. Przy wartościach ciśnienia pomiędzy 140/90 a 180/110 mmHg decyzja i czas włączenia leków hipotensyjnych zależne są od ryzyka ogólnego i od skuteczności leczenia niefarmakologicznego. W praktyce klinicznej jednak większość pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym wymaga postępowania niefarmakologicznego oraz leczenia farmakologicznego, gdyż nadmierne jego opóźnianie nie jest korzystne. W przypadku towarzyszącej cukrzycy leczenia hipotensyjnego wymagają wszyscy pacjenci z ciśnieniem równym lub wyższym niż 130/80 mmHg.</p> <p>B. W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym zalecane jest w Polsce, podobnie jak w większości krajów Europy, rozpoczęcie terapii od preparatu z jednej z pięciu grup leków hipotensyjnych: leku moczopędnego, beta-adrenolityka, antagonistę wapnia, inhibitora ACE, antagonistę receptora angiotensyny II, a także od preparatu złożonego. Powszechnie preferowane są preparaty długodziałające. W wyborze leków hipotensyjnych w nadciśnieniu tętniczym powikłanym należy się kierować zasadą indywidualizacji terapii, czyli uwzględniania korzystnych i niekorzystnych oddziaływań leków na występujące u chorego zaburzenia metaboliczne, uszkodzenia narządowe, powikłania sercowo-naczyniowe i nerkowe, a także inne choroby towarzyszące.</p> <p>C. Monoterapia może być skuteczna w nadciśnieniu tętniczym łagodnym. Jedną z przyczyn małej kontroli ciśnienia jest zbyt rzadkie stosowanie skojarzonej terapii, która jest wskazana u większości chorych z nadciśnieniem umiarkowanym i ciężkim. Najlepsze skojarzenia leków hipotensyjnych to:</p> <ol style="list-style-type: none"> inhibitor ACE + antagonistę wapnia (protekcja narządowa) inhibitor ACE lub ARB+ diuretyk tiazydowy (skuteczność hipotensyjna, prewencja wtórna powikłań mózgowych) inhibitor ACE + beta-adrenolityk (prewencja wtórna powikłań sercowych) inhibitor ACE + ARB (nefroprotekcja). <p>Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wieku powyżej 50 lat, z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, cukrzycą lub przebytymi incydentami sercowo-naczyniowymi wymagają na ogół terapii pozahipotensyjnej, w połączeniu z leczeniem hipolipemizującym i przeciwplatekcyjnym (kwas acetylosalicylowy w dawce kardiologicznej 75-150 mg).</p>
Wytczne europejskie	
Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa	<p>A. Diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagonistę wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego nadsą się i są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach. [klasa I, poziom A]</p> <p>B. Niektóre leki powinny być rozważane jako preferowany wybór w określonych sytuacjach, ponieważ były stosowane w próbach klinicznych dotyczących tych sytuacji lub ze względu na większą skuteczność w przypadku określonych typów powikłań narządowych. [klasa IIa, poziom C]</p> <p>C. Zaleca się rozważyć rozpoczęcie leczenia od razu od terapii skojarzonej u pacjentów z grupy dużego ryzyka, a także u tych osób, u których ciśnienie tętnicze jest początkowo znacznie podwyższone. Kiedy rozpoczyna się leczenie od monoterapii lub skojarzenia 2 leków, dawki można w razie potrzeby stopniowo zwiększać w celu osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego. Jeżeli tego celu leczenia nie osiągnięto, mimo zastosowania kombinacji 2 leków w pełnych dawkach, to można rozważyć zastosowanie innego połączenia 2 leków lub dołączyć trzeci lek. U pacjentów z nadciśnieniem opornym nale-</p>

<p>Kardiologicz- nego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym (ESH/ESC 2013) [12, 60]</p>	<p>ży jednak zwracać uwagę na wyniki dotychczasowego leczenia, kiedy dołącza się kolejne leki, i każdy lek, który jest w oczywisty sposób nieskuteczny lub jedynie minimalnie skuteczny, powinien zostać zastąpiony, a nie być automatycznie pozostawiany w ramach stopniowo intensyfikowanego schematu terapii wielolekowej.</p> <p>D. Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważyć u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. [klasa IIb, poziom C]</p> <p>E. Połączenie 2 inhibitorów RAA jest niezalecane i należy odradzać jego stosowanie. [klasa III, poziom A]</p> <p>F. Inne połączenia leków należy rozważać i prawdopodobnie są one korzystne proporcjonalnie do wielkości uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego. Preferowane mogą być jednak połączenia, które zostały z powodzeniem zastosowane w próbach klinicznych. [klasa IIa, poziom C]</p> <p>G. Połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowalające. [klasa IIb, poziom B]</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2011) [26]</p>	<p>A. Zaleca się przepisać lek przeciwnadciśnieniowy:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. osobom poniżej 80 r. z z 1. stopniem nadciśnienia, którzy mają przynajmniej jeden z wymienionych objawów: uszkodzenie narządów, rozpoznana choroba naczyniowo-sercowa, choroba nerek, cukrzyca, 10-letnie ryzyko naczyniowo-sercowe równe/większe niż 20%, b. osobom w dowolnym wieku z 2. stopniem nadciśnienia. <p>B. Jeżeli jest to możliwe, zaleca się terapię lekami stosowanymi jeden raz dziennie. Zaleca się przepisywanie leków z niezastrzeżoną nazwą, jeśli są odpowiednie, aby minimalizować wydatki.</p> <p>C. Osobom poniżej 55 r. z. zaleca się przepisać w pierwszym rzucie jeden hipotensyjny lek: inhibitor ACE albo tani ARB. Jeśli pacjent zastosował inhibitor ACE, ale nie jest on tolerowany, wówczas zaleca się przepisać tani ARB.</p> <p>D. Nie powinno się kojarzyć inhibitora ACE z ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p>E. Osobom powyżej 55 r. z. zaleca się przepisanie jednego leku w pierwszej linii leczenia – blokera kanału wapniowego. Jeżeli jest on nieodpowiedni, można przepisać tiazydopodobny diuretyk.</p> <p>F. Diuretyki tiazydopodobne (takie jak chlorotalidon lub indapamid) są preferowane w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych (takich jak: bendroflumetazyd czy hydrochlorotiazyd).</p> <p>G. Beta-blokery nie są preferowane w początkowej terapii nadciśnienia tętniczego. Jednakże mogą być rozważane u młodszych osób, w szczególności z przeciwwskazaniami lub nietolerancją inhibitorów ACE i ARB lub u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>H. Jeżeli ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane lekami I linii, zaleca się dołączenie blokera kanału wapniowego do inhibitora ACE lub ARB. Jeżeli bloker kanału wapniowego jest nieodpowiedni, zaleca się tiazydopodobny diuretyk.</p> <p>I. Przed rozważaniem dołączenia 3 leku, należy być pewnym, że w ramach terapii dwulekowej leki stosowane są w optymalnej lub najlepiej tolerowanej dawce.</p> <p>J. Jeśli leczenie trzema lekami jest konieczne, zaleca się skojarzenie inhibitora ACE lub ARB, blokera kanału wapniowego oraz tiazydopodobnego diuretyku.</p> <p>K. Jeżeli pomimo stosowania terapii trójlekowej przy optymalnym lub najlepiej tolerowanym dawkowaniu ciśnienie krwi jest wyższe niż 140/90 mmHg, należy je uznać za nadciśnienie tętnicze odporne i rozważyć dodanie czwartego leku przeciwnadciśnieniowego (lub zgłosić się po poradę ekspercką).</p>
Wytyczne międzynarodowe	
WHO/ISH 2003	A. Istnieją silne dowody naukowe (poparte RCT) wykazujące skuteczność działania diuretyków, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego, inhibitorów

[59]	<p>ACE w leczeniu nadciśnienia. Między tymi grupami nie ma istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do głównych punktów końcowych, choć nie można wykluczyć małych różnic w przypadku wszystkich punktów.</p> <p>B. Dla wielu pacjentów bez jednoznacznych wskazań do innej klasy leków diuretyk powinien być rozważany jako lek pierwszego wyboru, na podstawie danych z badań, dostępności i kosztu.</p> <p>C. Wiele leków hipotensyjnych oceniono w badaniach także względem specyficznych wskazań. Leki te to: inhibitory ACE, ARB, beta-blokery, blokery kanału wapniowego i diuretyki u pacjentów z współtowarzyszącą cukrzycą, nefropatią, chorobą wieńcową i naczyń mózgowych, niewydolnością serca oraz przernostem lewej komory serca.</p> <p>D. Zgodnie z wytycznymi, do szczególnych wskazań dla stosowania inhibitorów ACE są: nefropatia cukrzycowa typu 1 nefropatia niecukrzycowa, stan po zawale mięśnia sercowego, przerost lewej komory serca, choroba naczyń mózgowych (w skojarzeniu z diuretykiem).</p>
Wytyczne amerykańskie	
Joint National Committee, 2004 [47]	<p>A. Ponad 2/3 osób z nadciśnieniem tętniczym nie może uzyskać kontroli nad ciśnieniem przy pomocy jednego leku i powinno stosować przynajmniej dwa leki przeciwnadciśnieniowe z różnych klas.</p> <p>B. Leczenia nadciśnienia tętniczego należy rozpoczynać od zmiany stylu życia.</p> <p>C. Jeżeli docelowe ciśnienie tętnicze nie zostanie osiągnięte, wówczas u większości pacjentów zaleca się zastosować tiazydopodobne diuretyki jako terapia rozpoczynająca w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami innych klas (inhibitory ACE, ARB, beta-blokery, blokery kanału wapniowego), których właściwości redukujące nadciśnienie tętnicze zostały wykazane w RCT.</p> <p>D. Wybór jednego z tych leków jako terapii rozpoczynającej zaleca się wówczas, gdy diuretyki nie mogą być stosowane lub występuje ważne wskazanie wymagające użycia innego leku.</p> <p>E. Ponieważ większość pacjentów potrzebuje dwóch lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych, drugi lek należy dodać wtedy, gdy lek pierwszy nie prowadzi do osiągnięcia zamierzonego celu. Gdy ciśnienie krwi jest o 20 mmHg wyższe niż docelowe ciśnienie skurczowe lub o 10 mmHg niż docelowe rozkurczowe, powinno się rozważyć rozpoczęcie terapii dwoma lekami (w osobnych preparatach lub jako preparat złożony).</p> <p>F. Rozpoczęcie farmakoterapii więcej niż jednym lekiem zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowego poziomu ciśnienia tętniczego w krótszym czasie. Skojarzenie kilku leków często skutkuje większym obniżeniem ciśnienia przy niższych dawkach poszczególnych leków, co powoduje mniejsze efekty uboczne.</p>
American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), 2006 [3]	<p>A. Rekomendacje dla pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą: na podstawie wyników z RCT, Towarzystwo zaleca diuretyki, inhibitory ACE, beta-blokery i blokery kanału wapniowego jako leki do rozważenia w leczeniu nadciśnienia tętniczego.</p> <p>B. Przynajmniej dwa leki są zazwyczaj potrzebne, aby osiągnąć optymalny poziom ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą lub chorobą nerek.</p> <p>C. Kilka badań wykazało korzyści ze stosowania inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cukrzycą.</p>
Heart Failure Society of America (HFSA), 2010 [22]	<p>A. Rekomendacje dla pacjentów z nadciśnieniem i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i bezobjawowym przerostem lewej komory serca (LVH) lub dla pacjentów z nadciśnieniem i niewydolnością serca z zachowaną LVEF: zaleca się, aby nadciśnienie tętnicze było optymalnie leczone, poprzez obniżenie poziomu ciśnienia rozkurczowego i zazwyczaj skurczowego. Więcej niż jeden lek jest konieczny. Docelowa wartość ciśnienia tętniczego w spoczynku powinna wynosić <130/<80 mmHg, jeśli taki poziom jest tolerowany. (siła dowodu = A)</p> <p>B. Rekomendacje dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową dysfunkcją lewej komory z rozstrzenią lewej komory i niską LVEF:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> a. Zaleca się stosowanie inhibitora ACE (dawka odpowiadająca do 20 mg dziennie enalaprylu), (siła dowodu = A) b. Dodanie beta-blokera jest rekomendowane, nawet gdy ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane, (siła dowodu = C) c. Jeżeli ciśnienie krwi utrzymuje się powyżej 130/80 mmHg, wówczas zaleca się dodanie diuretyka tiazydowego, a w drugiej kolejności także dihidropirydynowego bloker kanału wapniowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego. (siła dowodu = C) <p>C. Rekomendacje dla pacjentów z nadciśnieniem i objawową dysfunkcją lewej komory z rozstrzenią lewej komory i niską LVEF:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Zaleca się stosowanie docelowych dawek inhibitora ACE, ARB, beta-blokerów, inhibitorów aldosteronu i diazotanu izosorbidu/hydralazyny w różnych kombinacjach (z diuretykiem pętlowym, jeśli potrzeba), opierając się na dawkach stosowanych w dużych badaniach klinicznych. (siła dowodu = A) b. Jeżeli ciśnienie tętnicze pozostaje powyżej 130/80 mmHg, można rozważyć dihidropirydynowy bloker wapnia (np. amlodypinę czy felodypinę) lub zwiększyć dawkę innego leku przeciwnadciśnieniowego. (siła dowodu = C)
<p>Institute for Clinical Systems Improvement, 2012 [34]</p>	<ul style="list-style-type: none"> A. Diuretyk tiazydowy powinien być rozważany jako farmakoterapia początkowa u większości pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem. Pacjenci, którzy mają przeciwwskazania lub nie tolerują diuretyków, powinni stosować inhibitory ACE, ARB, beta-blokery lub blokery kanału wapniowego. B. Zaleca się rozważyć farmakoterapię początkową dwoma lekami (diuretykiem skojarzonym z jednym z rekomendowanych leków pierwszego rzutu) u pacjentów z nadciśnieniem stopnia 2. C. Jeśli docelowy poziom ciśnienia tętniczego nie jest osiągnięty, lekarz może rozważyć trzy opcje dalszego postępowania: dodać drugi lek z innej klasy leków, zastąpić dotychczasowy lek lekiem z innej klasy lub zwiększyć dawkę początkowego leku. D. Dobór leku jest oparty na kilku zasadach: <ul style="list-style-type: none"> a. Jeśli początkowa odpowiedź na lek jest odpowiednia, zaleca się kontynuację tego samego leku, b. Jeśli odpowiedź jest częściowa, należy zwiększyć dawkę lub dodać drugi lek z innej klasy leków, c. Jeśli odpowiedź jest niewielka, zaleca się zmienić lek na lek z innej klasy, d. Zaleca się rozważyć diuretyki tiazydowe w najwcześniejszym leczeniu lub jako lek dodawany w pierwszej kolejności do aktualnie stosowanego. e. Zaleca się rozważyć stosowanie diuretyków pętlowych zamiast tiazydowych lub tiazydopodobnych, jeśli poziom kreatyny jest wyższy niż 2,0 mg/dL lub szacowane przesączanie kłębuszkowe jest mniejsze niż 30 mL/min/1,73 m², f. Nie należy stosować dwóch leków z tej samej klasy w skojarzeniu, g. Mniej niż 50% pacjentów z nadciśnieniem osiąga kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jeden lek, h. Stosowanie terapii skojarzonej może być efektywne.
Wytyczne kanadyjskie	
<p>Canadian Hypertension Educational Program (CHEP 2013) [24, 25]</p>	<ul style="list-style-type: none"> A. Zaleca się jako początkową monoterapię tiazydowym diuretykiem (stopień dowodu A), beta-blokerem (u pacjentów młodszych niż 60 lat; stopień dowodów B) lub ARB (stopień dowodów B). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, powinien być zastosowany inny lek z tej grupy. B. Powinno się użyć dodatkowego leku przeciwnadciśnieniowego, jeśli docelowy poziom ciśnienia tętniczego nie został osiągnięty przy pomocy monoterapii (stopień dowodów B). Dodatkowy lek powinien być wybrany z grupy leków pierwszego rzutu. Zaleca się lek z następujących grup: diuretyk tiazydowy lub bloker kanału wapniowego z inhibitorem ACE albo ARB albo beta-blokerem. Należy być ostrożnym w skojarzeniu niedihydropyridynowego bloker kanału wapniowego z beta-blokerem (stopień dowodów D). Skojarzenie inhibitora ACE z ARB nie jest zalecane (stopień dowodów A). C. Skojarzona terapia dwulekowa może być rozważana jako terapia początkowa w nadciśnieniu tętniczym (stopień dowodów C), jeżeli ciśnienie skurczowe

	<p>jest wyższe o co najmniej 20 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe o co najmniej 10 mmHg od wartości docelowych. Należy jednak zachować szczególną ostrożność w stosunku do pacjentów, u których może wystąpić znaczny spadek ciśnienia tętniczego przy stosowaniu terapii początkowej lub u których taki spadek może być źle tolerowany (np. starsi pacjenci).</p> <p>D. Jeżeli ciśnienie tętnicze dalej nie jest odpowiednio kontrolowane pomimo terapii skojarzonej dwoma lub większą liczbą leków pierwszej linii, lub występują działania niepożądane, zaleca się wówczas dołączenie innego leku przeciwnadciśnieniowego (stopień dowodów D).</p> <p>E. Alfa-blokery nie są rekomendowane jako leki pierwszego rzutu w przypadku pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem (stopień dowodów A), beta-blokery nie są zalecane jako leki pierwszego rzutu w nadciśnieniu niepowikłanym u pacjentów powyżej 60 r. ż. (stopień dowodów A), inhibitory ACE nie są zalecane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem niepowikłanym. Leki te mogą być jednakże stosowane u pacjentów z określonymi chorobami współistniejącymi lub w terapii skojarzonej.</p>
British Columbia Medical Association (BCMA 2008) [23]	<p>A. Zaleca się monoterapię niską dawką tiazydowego diuretyku jako leczenie pierwszej linii.</p> <p>B. Jeżeli ciśnienie krwi nie jest dostatecznie kontrolowane, zaleca się stosowanie terapii skojarzonej poprzez dodanie jednego lub więcej leków: inhibitora ACE, ARB (o ile inhibitor ACE nietolerowany), długodziałającego dihydropirydynowego bloкера kanału wapniowego.</p> <p>C. Zaleca się optymalną kontrolę chorób współwystępujących w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Leczenie farmakologiczne u takich pacjentów powinno być dobierane w sposób bardzo ostrożny. Zgodnie z wytycznymi, inhibitory ACE są szczególnie wskazane w pierwszej linii leczenia przy współistniejącej chorobie niedokrwiennej serca, po zawale serca (w skojarzeniu z beta-blokerem), w przeroście lewej komory serca, w niewydolności serca (w skojarzeniu z beta-blokerem), chorobie naczyń mózgowych (w skojarzeniu z diuretykiem tiazydowym), niecukrzycowej przewlekłej chorobie nerek, chorobie naczyniowonerkowej, cukrzycy (także z albuminurią).</p>

3 Interwencja

Opis przedmiotowego produktu leczniczego opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zenofil®.

3.1 Zofenil® (zofenopryl)

Tabela 10. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa międzynarodowa (INN)	zofenopryl
Opatentowane nazwy handlowe	Zofenil®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	C09AA15 (C 09 – Leki działające na układ renina-angiotensyna; C09AA – inhibitory ACE)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Berlin Chemie AG
Data dopuszczenia do obrotu w UE	30.04.2004

Skład jakościowy i ilościowy

Każda tabletką produktu leczniczego Zofenil® 7,5 zawiera 7,5 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 7,2 mg zofenoprylu.

Każda tabletką produktu leczniczego Zofenil® 30 zawiera 30 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 28,7 mg zofenoprylu.

Wskazania do stosowania

- **Nadciśnienie tętnicze:** Zofenil® jest przeznaczony do leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.
- **Ostry zawał serca:** Zofenil® może być stosowany w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego.

Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zofenil® może być przyjmowany przed, w trakcie albo po posiłkach. Podawaną dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi pacjenta na stosowane leczenie.

W nadciśnieniu tętniczym dawkowanie należy ustalić na podstawie wyników pomiarów ciśnienia tętniczego krwi, wykonywanych bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. W razie potrzeby, dawki należy stopniowo zwiększać, zachowując co najmniej czterogodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi zmianami dawkowania.

Pacjenci bez niedoborów płynów i sodu powinni rozpoczynać terapię od jednorazowej dawki zofenoprylu 15 mg na dobę, zwiększając ją stopniowo do czasu uzyskania opty-

malnej kontroli wartości ciśnienia tętniczego. Skuteczna dawka zofenoprylu wynosi zwykle 30 mg na dobę, zaś maksymalna dawka dobową wynosi 60 mg, jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku braku zadowalającego efektu terapeutycznego można do leczenia dołączyć inny lek przeciwnadciśnieniowy, np. lek moczopędny.

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów zostało opisane w Tabeli 11.

Tabela 11. Dawkowanie zofenoprylu w szczególnych grupach pacjentów

Grupa pacjentów	Dawkowanie
Pacjenci z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu	U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka już po podaniu pierwszej dawki leku może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego – hipotonia. Przed rozpoczęciem podawania leków z grupy inhibitorów ACE, należy wyrównać niedobory płynów lub sodu a także, na dwa, trzy dni przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, odstawić leki moczopędne. Leczenie produktem leczniczym Zofenil® należy rozpocząć od dawki początkowej 15 mg na dobę. Jeśli okresowe odstawienie leków moczopędnych nie jest możliwe leczenie produktem leczniczym Zofenil® należy rozpocząć od dawki początkowej 7,5 mg na dobę. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka ciężkiej ostrej hipotonii powinni być ściśle monitorowani, najlepiej w warunkach szpitalnych, przez czas w którym, po podaniu pierwszej dawki lub po każdym zwiększeniu dawki inhibitora konwertazy lub leku moczopędnego, wystąpienie hipotonii jest najbardziej prawdopodobne. To samo odnosi się również do pacjentów z dławicą piersiową i chorobami naczyń mózgowych, u których gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub udar mózgu.
Pacjenci z niewydolnością nerek	U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek zofenopryl można podawać w takich samych dawkach i według takiego samego schematu podawania (raz na dobę) jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek dawkę należy zmniejszyć o połowę; schemat podawania raz na dobę nie wymaga zmiany.
Pacjenci dializowani	Wielkość dawki początkowej oraz dawek podtrzymujących należy zmniejszyć do jednej czwartej dawek stosowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
Pacjenci w podeszłym wieku	U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których stwierdzono obniżony klirens kreatyniny (mniejszy niż 45ml/min) zaleca się zmniejszenie o połowę stosowanych dawek leku.
Pacjenci z niewydolnością wątroby	Dawkę początkową u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby należy zmniejszyć o połowę w stosunku do stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie przedmiotowego produktu leczniczego jest przeciwwskazane.
Dzieci	Zofenoprylu nie należy stosować u dzieci.

Mechanizm działania

Mechanizm działania przedmiotowego produktu leczniczego polega na zahamowaniu czynności układu RAA w osoczu. Skutkiem zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co z kolei prowadzi do zmniejszenia jej działania kurczącego mięśniówkę naczyń krwionośnych i do zahamowania wydzielania aldosteronu. Drugie z wymienionych działań ma stosunkowo niewielkie nasilenie, może prowadzić jednak do nieznacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, przy jednoczesnej utracie sodu i wody. W wyniku zmniejszenia stężenia

angiotensyny II dochodzi do przerwania ujemnego sprzężenia zwrotnego z reniną i do zwiększenia aktywności reninowej osocza.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sól wapniową zofenoprylu, inne inhibitory ACE lub którykolwiek składnik produktu leczniczego Zofenil®, epizod obrzęku naczynioruchowego związany z leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie, wrodzony/idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy, ciężka niewydolność wątroby, ciąża, karmienie piersią, u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, obustronne zwężenia tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej w przypadku jedynej czynnej nerki.

3.2 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Zofenil® (zofenopryl) nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości. Przeszukano także strony internetowe innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono tylko dwie rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego produktu leczniczego – jedną pozytywną z Francji (HAS, 2001 [8]), a drugą negatywną z Danii (DHMA, 2009 [11]).

Francuska Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Zofenil® w obu zarejestrowanych wskazaniach z poziomem odpłatności 65%. Jako komparatory rozważane były dwa produkty lecznicze kaptoprylu oraz dwa produkty lecznicze lizynoprylu.

Duńska Agencja nie rekomendowała dalszego finansowania zofenoprylu w ramach tzw. bezwarunkowej refundacji, począwszy od 13 lipca 2009 roku. Komitet ocenił, że produkty lecznicze należące do grupy inhibitorów ACE są terapeutycznymi komparatorami w odniesieniu do wszystkich wskazań i do dnia 13 lipca 2009 wszystkie te leki były refundowane. Jednakże od tej daty Komitet wycofał się z takiej polityki ze względu na różnice w cenach. Komitet uznał, że cena zofenoprylu w porównaniu z enalaprylem, lizynoprylem, ramiprylem czy trandolaprylem w relacji do wartości terapeutycznej nie ma uzasadnienia. Z tego powodu Komitet nie rekomendował dalszej refundacji produktu leczniczego Zofenil® (oraz Zofenil Comp.®). Komitet uznał za niemożliwe sformułowanie warunków, dla których wyżej wymienione produkty lecznicze mogłyby być rekomendowane w ramach tzw. ogólnej refundacji warunkowej.

4 Komparatory

Niniejszy rozdział przedstawia charakterystykę komparatorów dla zofenoprylu, uwzględnionych w przeglądzie systematycznym i dalszych analizach HTA oraz zawiera uzasadnienie ich wyboru.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, w pierwszej linii leczenia można zastosować lek należący do jednej z pięciu podstawowych grup, tj. diuretyków, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego, ARB oraz inhibitorów ACE. W dalszych liniach leczenia stosuje się terapię skojarzoną lekami z wymienionych wyżej grup (patrz: Rysunek 2). Zofenil® należy do grupy inhibitorów ACE. Wybór leku jest uzasadniony w dużej mierze przeciwwskazaniami (patrz: Tabela 7) oraz udowodnioną wyższą skutecznością w wybranych stanach klinicznych (patrz: Tabela 8). W pierwszej kolejności jako komparatory przedmiotowego produktu leczniczego należy zatem potraktować refundowane inhibitory ACE, gdyż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej można przewidywać, że to ich udziały będą przejmowane przez zofenopryl. Niemniej jednak, w celu dokładnego zbadania skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowego produktu leczniczego, w ramach analizy klinicznej za komparatory można potraktować także leki z pozostałych grup leków przeciwnadciśnieniowych.

W poniższych rozdziałach przedstawiono krótkie charakterystyki uwzględnionych w przeglądzie komparatorów: inhibitorów ACE, diuretyków, beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego oraz ARB. Szczegółowe informacje dotyczące refundowanych preparatów, ich sposobu i poziomu finansowania przedstawiono w aneksach (Aneks 1, Aneks 2, Aneks 3, Aneks 4, Aneks 5).

4.1 Inhibitory ACE

Mechanizm działania hipotensyjnego leków z grup inhibitorów ACE (kod ATC: C09A) polega na zmniejszeniu stężenia angiotensyny II w konsekwencji zablokowania przemiany angiotensyny I. W następstwie obniżenia stężenia angiotensyny II ustępuje skurcz naczyń krwionośnych spowodowany przez ten peptyd. Poza opisanym głównym mechanizmem działania inhibitorów konwertazy angiotensyny, bierze się pod uwagę również inne współistniejące mechanizmy działania. Jednym z nich jest zahamowanie degradacji bradykininy. Dzięki wzrostowi aktywności bradykininy następuje wzrost stężenia tlenu azotu oraz prostacykliny, obniża się stężenie fibrynogenu, wzrasta działanie antyagregacyjne. Następnym istotnym mechanizmem działania inhibitorów konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie wydzielania aldosteronu oraz przeciwdziałanie pobudzeniu aktywności układu współczulnego. Dzięki wymienionym wyżej wielokierunkowym wpływom na procesy patofizjologiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, obok działania hipotensyjnego, wywierają korzystny wpływ na serce, nerki oraz śródbłonek naczyń krwionośnych. [31]

W Polsce na wykazie leków refundowanych [38] znajduje się 131 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone”, która zawiera 9 różnych substancji czynnych: benazepryl (3 produkty lecznicze), kaptopryl (3 produkty), cilazapryl (11 produktów), enalapryl (6 produktów), imidapryl (3 produkty), lizynopryl (18 produktów leczniczych), peryndopryl (24 produkty), kwinaapryl (17 produktów) oraz ramipryl (46 produktów). 30 produktów leczniczych występuje jako preparat złożony z antagonistami wapnia albo lekami moczopędnymi. Leki z grupy limitowej 44.0 refundowane są we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, z odpłatnością ryczałtową dla świadczeniobiorcy. Część z nich refundowana jest dodatkowo we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia. Wszystkie leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Aneks 1. przedstawia szczegółowo preparaty lecznicze refundowane w ramach grupy limitowej 44.0, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania – stan na dzień 1 stycznia 2014. Do dnia 31 grudnia 2013 w ramach grupy limitowej 44.0 refundowany był także preparat jeszcze jednej substancji czynnej – trandolaprylu.

4.2 Diuretyki

Diuretyki (kod ATC: C03) to niejednorodna grupa leków. Ich działanie jest związane z wpływem na procesy warunkujące wytwarzanie moczu w nerkach. Spośród leków moczopędnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowane są głównie tiazydy (hydrochlorotiazyd) i tiazydy heterocykliczne (klopamid, indapamid, chlortalidon). Ich działanie hipotensyjne wynika ze zmniejszenia objętości osocza i płynu pozakomórkowego z następczym spadkiem pojemności minutowej serca oraz z bezpośredniego działania zwiotczającego mięśnie gładkie naczyń i zmniejszonego oporu obwodowego. Działanie rozszerzające naczynia jest głównym czynnikiem odpowiedzialnym za utrzymywanie się działania hipotensyjnego w wyniku długotrwałego stosowania tych leków. Leki moczopędne wywołują jednak wiele działań niepożądanych. [29]

Tiazydy to sulfonamidowe pochodne benzotiadiazyny. Mechanizm ich działania moczopędnego polega na hamowaniu wchłaniania zwrotnego NaCl w końcowym korowym odcinku części występującej pętli nefronu oraz w początkowej części kanalikula dalszego. Wykazują działanie hipotensyjne, które wynika ze zmniejszenia objętości wyrzutowej serca (zmniejszenie objętości płynów pozakomórkowych), a także ze zmniejszenia oporów naczyniowych (bezpośrednie działanie rozkurczające na mięśnie gładkie naczyń). Do tiazydów zalicza się hydrochlorotiazydy. Z kolei do grupy tiazydów heterocyklicznych (zwanymi lekami tiazydopodobnymi) należą klopamid i indapamid. Leki te mają podobny mechanizm działania, wskazania, przeciwwskazania i działania niepożądane. Wykazują jednak dłuższy czas działania. [29]

Pętlowe leki moczopędne hamują resorpcję zwrotną jonów Na⁺, K⁺ oraz Cl⁻ w grubościennym ramieniu występującym pętli Henlego i upośledzają czynność wzmocnienia

przeciwprądowego. Zalicza się do nich: pochodne sulfonamidowe (furosemid, bumetanid, piretanid, torasemid) oraz pochodne kwasu dichlorofenoksyoctowego (kwas etakrynowy). Furosemid stosowany jest w leczeniu obrzęków, będących objawem chorób układu krążenia, wątroby i nerek oraz nadciśnienia tętniczego. [29]

Kolejną grupą diuretyków są tzw. leki moczopędne oszczędzające potas. Należą do nich antagoniści aldosteronu oraz inne diuretyki, tzw. pseudoantagoniści aldosteronu. Lekiem moczopędnym działającym antagonistycznie do aldosteronu jest spironolakton, będący syntetycznym steroidem, który ulega biotransformacji do czynnego metabolitu – kanrenonu. Leki te działają pośrednio na kanaliki zbiorcze. Zwiększają wydalanie moczu bez strat potasu. Do leków moczopędnych hamujących wchłanianie sodu w kanalikach zbiorczych, działających niezależnie od aldosteronu (zwanymi także pseudoantagonistami aldosteronu) należy amilorid i triameteren. Zmniejszają one przepuszczalność błony komórkowej dla sodu w kanaliku dalszym i w kanalikach zbiorczych. Są kojarzone z tiazydami w celu zapobiegania niedoborom potasu. [29]

W Polsce w wykazie leków refundowanych [38] znajduje się 20 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe”, 2 produkty lecznicze w grupie limitowej „37.0, Leki moczopędne - pętłowe” oraz 11 produktów w grupie „38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton”. W skład pierwszej z wymienionych grup wchodzi 4 substancje czynne, przy czym dwa produkty lecznicze są złożone i zawierają amilorid* z hydrochlorotiazidem, pozostałe produkty są zaś jednoskładnikowe i zawierają klopamid (1 produkt) oraz indapamid (17 produktów). W skład drugiej grupy limitowej wchodzi 2 preparaty furosemidu, zaś w skład trzeciej preparaty spironolaktonu (11 produktów). Leki z wymienionych grup limitowych są refundowane we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, część z nich refundowana jest dodatkowo we wskazaniach pozarejestrowanych, w tym w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia. Wszystkie leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z wyjątkiem produktów leczniczych Spironol®. Ponadto, produkty lecznicze Finospir®, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, powinny być stosowane u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe. Leki z grup limitowych 36.0 oraz 38.0 dostępne są dla pacjenta z odpłatnością 30%, zaś leki z grupy limitowej 37.0 za odpłatnością ryczałtową. Aneks 2. przedstawia szczegółowo preparaty lecznicze refundowane w ramach wymienionych grup limitowych, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania – stan na dzień 1 stycznia 2014.

* Amilorid należy do grupy leków moczopędnych oszczędzających potas.

4.3 Beta-blokery

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego beta-blokerów (leków beta-adrenolitycznych, kod ATC: C07B) wynika ze zwolnienia częstości skurczów serca oraz zmniejszenia pojemności wyrzutowej i minutowej serca, z hamowania wydzielania reniny, ze zmniejszenia reaktywności baroreceptorów oraz z blokowania receptorów β_2 w części presynaptycznej zakończeń układu sympatycznego. Leki blokujące receptory β można podzielić na leki blokujące receptory β_1 w sercu – kardioselektywne – oraz leki nieselektywne blokujące receptory β_1 i β_2 . Do pierwszej grupy – kardioselektywnej – zalicza się: atenolol, acebutolol, metoprolol, bisoprolol, nebiwołol, betaksolol, esmolol, celiprolol, do drugiej grupy zaś: alprenolol, karteolol, nadolol, okspernolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol i timolol. Ponadto stosuje się także leki blokujące receptory β z dodatkowym działaniem α_1 -adrenolitycznym, które zmniejszają pojemność wyrzutową i minutową serca oraz opór naczyniowy (w tej grupie znajduje się m.in. karwedylol). [29]

W Polsce w wykazie leków refundowanych [29] znajduje się 7 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego” oraz 60 produktów leczniczych w grupie limitowej „40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego”. W skład pierwszej z wymienionych grup wchodzi 2 substancje czynne – propranolol (2 produkty lecznicze) oraz sotalol (5 produktów). W skład drugiej grupy limitowej wchodzi 6 substancji czynnych – preparaty acebutololu (2 produkty lecznicze), atenololu (2 produkty), bisoprololu (4 produkty), karwedylolu (40 produktów), metoprololu (2 produkty) oraz nebiwołolu (10 produktów). Leki z wymienionych grup limitowych refundowane są we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, oprócz preparatów karwedylolu, które są refundowane wyłącznie we wskazaniu „Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV” oraz (niektóre) we wskazaniu pozarejestracyjnym „Zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia”. Dodatkowo, część produktów leczniczych z obu grup limitowych refundowana jest we wskazaniach pozarejestracyjnych, w tym kilka w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia. Wszystkie leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z wyjątkiem preparatów sotalolu. Wszystkie leki zarejestrowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i refundowane w tym wskazaniu dostępne są dla pacjenta z odpłatnością ryczałtową. Aneks 3 przedstawia szczegółowo preparaty lecznicze refundowane w ramach wymienionych grup limitowych, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania – stan na dzień 1 stycznia 2014.

4.4 Blokery kanału wapniowego

Procesy chorobowe zaburzają transport Ca^{2+} w obrębie komórki. Nadmierne nagromadzenie tych jonów może wystąpić w nadciśnieniu tętniczym, w chorobie niedokrwiennej serca, w niewydolności krążenia i innych jednostkach chorobowych. Dlatego leki bloku-

jące kanały wapniowe (kod ATC: C08) i wykazujące właściwości hamowania dopływu Ca^{2+} do wnętrza komórek stosuje się w leczeniu ww. schorzeń. W zależności od wybiórczości blokowania kanałów wapniowych i budowy chemicznej wyróżnia się leki blokujące wybiórczo powolne kanały wapniowe:

- pochodne difenyloalkiloaminy (werapamil, gallopamil),
- pochodne 1,4-dihydropirydyny (nifedypina, amlodypina, felodypina, isradypina, nisłodypina, nitrendypina, lacydypina, nimodypina)
- pochodne benzotiazepiny (diltiazem),
- oraz leki blokujące niewybiórczo powolne kanały wapniowe: pochodne piperazy (flunaryzyna i cinnaryzyna) oraz inne (np. molsidomina).

Leki z grupy werapamilu zmniejszają częstość pracy serca poprzez hamowanie czynności węzła zatokowego i przewodzenie impulsów w układzie przewodzącym. Są stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca. Ponadto wykazują działanie hipotensyjne poprzez zmniejszanie oporu obwodowego. Diltiazem jest głównie stosowany w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, rzadziej w nadciśnieniu tętniczym. Pochodne dihydropirydyny wykazują silne działanie rozkurczające naczynia krwionośne i są stosowane głównie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. [29]

W Polsce w wykazie leków refundowanych [38] znajduje się 45 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny”, 3 produkty lecznicze w grupie limitowej „42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil” oraz 7 produktów leczniczych w grupie limitowej „43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem”. W skład pierwszej z wymienionych grup wchodzi 4 substancje czynne – amlodypina (36 produktów leczniczych), felodypina (2 produkty), lacydypina (3 produkty) oraz nitrendypina (4 produkty). W skład drugiej grupy limitowej wchodzi 1 substancja czynna – preparaty werapamilu (3 produkty lecznicze), zaś trzecią grupę tworzy 7 preparatów diltiazemu. Leki z wymienionych grup limitowych refundowane są we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, dodatkowo część produktów leczniczych refundowana jest we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym kilka w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia. Wszystkie leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Produkty lecznicze z grup limitowych 42.0 i 43.0 oraz preparaty nitrendypiny z grupy limitowej 41.0 dostępne są dla pacjenta z odpłatnością ryczałtową, pozostałe produkty lecznicze z grupy 41.0 refundowane są z odpłatnością 30% dla pacjenta. Aneks 4 przedstawia szczegółowo preparaty lecznicze refundowane w ramach wymienionych grup limitowych, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania – stan na dzień 1 stycznia 2014.

4.5 ARB

Antagonisty angiotensyny II (kod ATC: C09C) należą – obok inhibitorów ACE – do grupy leków działających na układ renina-angiotensyna. Do antagonistów receptora angiotensynowego II zalicza się: losartan, kandesartan, irbesartan, walsartan, eposartan, olmesartan i telmisartan. Leki te w wyniku blokowania receptora AT1 antagonizują krążeniowe skutki działania angiotensyny II. [29]

W Polsce w wykazie leków refundowanych [38] znajduje się 211 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone”, które zawierają 6 różnych substancji czynnych: kandesartan cyleksetylu (32 produkty lecznicze), eprosartan (1 produkt), irbesartan (5 produktów), losartan (48 produktów), telmisartan (50 produktów) oraz walsartan (75 produktów). 91 produktów leczniczych występuje jako preparaty złożone z hydrochlorotiazylem. Leki z grupy limitowej 45.0 refundowane są we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, z odpłatnością 30% dla świadczeniobiorcy. Część z nich refundowana jest dodatkowo we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci do 18 roku życia. Wszystkie leki mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Aneks 5 przedstawia szczegółowo preparaty lecznicze refundowane w ramach grupy limitowej 45.0, wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania – stan na dzień 1 stycznia 2014.

5 Oceniane punkty końcowe

W przypadku oceny skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego jako „twardy” punkt końcowy w badaniach można wymienić ryzyko głównych klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych, tj. zakończone i niezakończone zgonem udary mózgu, zawały serca, niewydolność serca i inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych [61]. Wykorzystanie tych punktów końcowych w badaniach klinicznych nie zawsze jest jednak możliwe, z powodu ich relatywnie krótkiego czasu trwania badań, w szczególności w przypadku pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym [20]. Stąd w badaniach klinicznych ocenia się często – jako pośredni punkt końcowy – samo ciśnienie tętnicze, tj. zmiany ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w okresie badania lub odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Ocenę skuteczności leków przeciwnadciśnieniowych na podstawie zmiany ciśnienia tętniczego uzasadniają i uwiarygodniają wyniki randomizowanego badania obejmującego 18 790 pacjentów. Autorzy badania przedstawili wyniki wskazujące, że obniżenie ciśnienia tętniczego krwi wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego [21]. Również wyniki metaanalizy 61 badań obserwacyjnych (ok. 1 milion pacjentów bez klinicznie jawnej choroby sercowo-naczyniowej) wskazują na zależność między zmniejszeniem ciśnienia tętniczego a zmniejszeniem ryzyka udaru mózgu oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [33]. Wyniki metaanalizy stały się podstawą dla zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego wyznaczających obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości poniżej 140/90 mmHg za cel leczenia nadciśnienia tętniczego. Ponadto – zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [61] – także subkliniczne uszkodzenia narządowe znacznie wyprzedzają wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych w przebiegu chorób układu sercowo-naczyniowego i mogą ustępować pod wpływem różnych działań poszczególnych leków przeciwnadciśnieniowych. Można zaliczyć do nich m.in. przerost lewej komory serca związany z nadciśnieniem tętniczym, dysfunkcję nerek, mikroalbuminurię czy bezobjawową miażdżycę [16, 61]. Opisując punkty końcowe, warto wspomnieć także o dwóch ważnych parametrach w ocenie skuteczności klinicznej leków hipotensyjnych: współczynnika T/P oraz współczynnika równomierności. Wskaźnik T/P (ang. *trough-to-peak*) został wprowadzony przez FDA w 1988 roku, jest to stosunek redukcji ciśnienia tętniczego na końcu okresu pomiędzy dawkami leku, przed przyjęciem kolejnej dawki (*trough*) do redukcji ciśnienia tętniczego w czasie maksymalnego (*peak*) działania leku [2]. Wskaźnik równomierności działania (ang. *smoothness index*) został zaproponowany w 1997 roku [43], jest on odwrotnością stosunku współczynnika godzinowych różnic pomiędzy 24-godzinnym ambulatoryjnym monitorowaniem ciśnienia tętniczego wykonywanym wyjściowo i w trakcie leczenia. Wskaźnik ten uwzględnia zatem wszystkie różnice ciśnienia w ciągu 24 godzin występujące pomiędzy stanem wyjściowym a okresem leczenia, a ponadto wykazano, że pozwala przewidywać zmiany indeksu masy lewej komory serca w trakcie leczenia, którego podstawę

stanowił inhibitor ACE, u osób wyjściowo z nadciśnieniem i przerostem lewej komory serca [2].

Dodatkowo, ocenie podlega bezpieczeństwo leczenia daną technologią medyczną. W zakresie bezpieczeństwa zostaną ocenione m.in.: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, przerwanie badania z powodu działań niepożądanych i inne.

6 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy ustalono następujący schemat PICO (Tabela 12).

Tabela 12. Schemat PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym
Rodzaj interwencji (I)	zofenopryl
Komparator (C)	inne inhibitory ACE, a także pozostałe leki pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym, tj. diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego i ARB placebo
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • redukcja ciśnienia krwi (skurczowego i rozkurczowego), • odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym, • incydenty sercowo-naczyniowe, zakończone i niezakończone zgonem, • ew. subkliniczne uszkodzenia narządowe, bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zdarzenia niepożądane, • przerwanie badania z powodu działań niepożądanych, • infekcje, • zgony,

Opierając się na powyższym schemacie PICO zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny w ramach analizy klinicznej. Wnioski z analizy dostępnych dowodów naukowych posłużą do dalszego modelowania w ramach analiz – ekonomicznej i wpływu na budżet.

Analiza problemu decyzyjnego wskazuje, że w przypadku analizy efektywności kosztowej komparatorami dla zofenoprylu będą przede wszystkim preparaty wchodzące w skład grupy limitowej 44.0 – inhibitory ACE – w praktyce klinicznej to najprawdopodobniej one byłyby ew. zastępowane stosowaniem zofenoprylu. Wytyczne praktyki klinicznej nie wyróżniają żadnego preparatu inhibitorów ACE, wszystkie są zarejestrowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ponadto wszystkie inhibitory ACE wchodzą w skład jednej grupy limitowej, przez co można się spodziewać podobnego efektu ich działania. Dokładne określenie typu analizy ekonomicznej (np. minimalizacja kosztów) musi nastąpić na podstawie dostępnych dowodów naukowych. Analizę zgodnie z wymogami formalnymi należy przeprowadzić z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta). Horyzont czasowy oraz porównywane koszty będą zależały od wyników odnalezionych badań klinicznych.

W ramach analizy wpływu na budżet można założyć dwuletni horyzont czasowy, podyktowany czasem trwania ewentualnej decyzji refundacyjnej. Z uwagi na jednoczesne wnioskowanie o refundację zofenoprylu w dwóch wskazaniach – w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca oraz w leczeniu nadciśnienia tętniczego – oraz najprawdopo-

dobniej wspólną decyzję refundacyjną, rozsądne wydaje się wykonanie połączonej analizy wpływu na budżet, obejmującej jednocześnie obie subpopulacje bez wyróżniania. Udział w rynku zofenoprylu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej najlepiej przyjąć na podstawie danych z krajów, w których preparat ten jest refundowany.

Część II: Zofenil® w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca

7 Populacja

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem „Zofenil® może być stosowany w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego.”

7.1 Problem zdrowotny

7.1.1 Definicja

Według najnowszej, trzeciej uniwersalnej definicji zawału serca Wspólnej Grupy Roboczej ESC/ACCF/AHA/WHF [50] określenie *ostry zawał serca* (MI) powinno się stosować „w sytuacji klinicznej wskazującej na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego, przy dowodach na obecność martwicy mięśnia sercowego. W takim przypadku spełnienie jednego z poniższych kryteriów pozwala na rozpoznanie MI:

- wykrycie wzrostu lub spadku wartości biomarkera sercowego [najlepiej tropoininy sercowej (cTn)], przy co najmniej jednej wartości powyżej 99. centyla górnej granicy wartości referencyjnej (URL) oraz co najmniej jedno z następujących:
- objawy niedokrwienia;
- nowe lub przypuszczalnie nowe, znamienne zmiany odcinka ST–załamka T (ST–T) lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa (LBBB);
- powstanie patologicznych załamków Q w EKG;
- nowy ubytek żywego mięśnia sercowego lub nowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości uwidocznione w badaniach obrazowych;
- obecność zakrzepu w tętnicy wieńcowej uwidocznionego badaniem angiograficznym lub w autopsji;
- zgon sercowy z objawami wskazującymi na niedokrwienie mięśnia sercowego i przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwiennymi w EKG lub nowym LBBB, przy czym zgon wystąpił przed oznaczeniem biomarkerów sercowych lub nim stężenie biomarkerów sercowych we krwi mogło się zwiększyć;
- MI związany z przezskórną interwencją wieńcową (PCI) jest zdefiniowany arbitralnie jako wzrost wartości cTn ($> 5 \times 99.$ centyla URL) u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi ($\leq 99.$ centyla URL) lub wzrost wartości cTn $> 20\%$, jeśli wartości początkowe były podwyższone i stabilne lub spadały. Dodatkowo wymagane są: (a) objawy wskazujące na niedokrwienie mięśnia sercowego lub (b) nowe zmiany niedokrwienne w EKG, lub (c) obraz angio-

graficzny zgodny z powikłaniami zabiegu, lub (d) uwidocznienie za pomocą badań obrazowych nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego lub nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości;

- MI związany z zakrzepicą w stencie rozpoznaje się w przypadku wykrycia zakrzepicy za pomocą koronarografii lub autopsji w przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego ze wzrostem i/lub spadkiem wartości biomarkerów sercowych, gdy co najmniej jedna wartość przekracza 99. centyl URL;
- MI związany z pomostowaniem tętnic wieńcowych (CABG) jest zdefiniowany arbitralnie jako wzrost wartości cTn ($> 10 \times 99.$ centyla URL) u pacjentów z prawidłowymi wartościami wyjściowymi cTn ($\leq 99.$ centyla URL). Dodatkowo konieczne jest stwierdzenie: (a) nowych patologicznych załamków Q lub nowego LBBB lub (b) udokumentowanie w badaniu angiograficznym nowego zamknięcia pomostu lub natywnej tętnicy wieńcowej pacjenta, lub (c) uwidocznienie nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego lub nowych odcinkowych zaburzeń kurczliwości.”

7.1.2 Klasyfikacja kliniczna zawału serca

Wśród pacjentów z dolegliwościami w klatce piersiowej lub innymi objawami niedokrwieniami wyróżnia się pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

- z uniesieniem odcinka ST: zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI),
- bez uniesienia odcinka ST: zawał serca bez uniesienia ST (NSTEMI) albo niestabilna dławica piersiowa (UA).

STEMI jest spowodowane zazwyczaj ustaniem przepływu krwi przez tętnicę wieńcową w skutek jej zamknięcia, doprowadzającym do martwicy mięśnia sercowego, zaś NSTEMI jest spowodowany przez świeże lub zwiększające się ograniczenie przepływu krwi przez tętnicę wieńcową (UA), doprowadzające u części chorych do martwicy mięśnia sercowego.

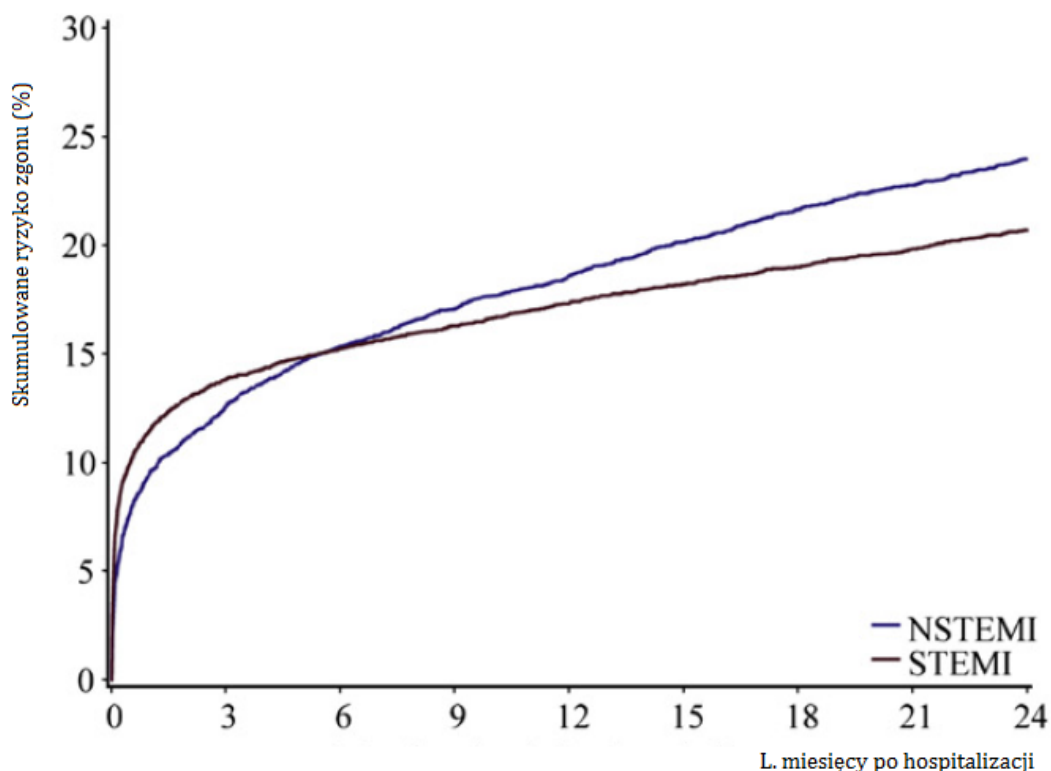
Ważnym markerem aktywnego procesu skrzepliny, wskazującym przy zwiększeniu stężenia na MI są toponiny sercowe. W przypadku braku uniesienia odcinka ST u pacjentów bez podwyższenia wartości biomarkerów rozpoznaje się dławicę niestabilną (UA). Ponadto na podstawie ewolucji obrazu EKG zawału serca można zauważyć, że u wielu pacjentów z MI pojawiają się załamki Q (MI z załamkiem Q), a u innych nie (non-Q MI). Wyodrębniono także inne typy MI na podstawie różnic histopatologicznych, klinicznych, prognostycznych oraz różnych strategii leczenia [18, 27, 50].

7.2 Rokowanie

Z danych Ogólnopolskiego Rejestru OZW z lat 2003-2007 wynika, że w Polsce średnio śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi ok. 6,2% wśród chorych z NSTEMI oraz ok. 8,8% wśród chorych ze STEMI. Trzydziestodniowa śmiertelność wyniosła w latach 2003-2009 średnio 8,84% w NSTEMI oraz 11,2% w STEMI, zaś roczna 18,63%

w NSTEMI oraz 17,15% w STEMI. Rysunek 3 przedstawia skumulowane ryzyko zgonu w dwuletnim horyzoncie czasowym osób po STEMI i NSTEMI w Polsce. Warto zauważyć, że pomimo początkowo wyższej śmiertelności szpitalnej wśród pacjentów ze STEMI, już po ok. pół roku śmiertelność wśród tych chorych zrównuje się ze śmiertelnością wśród pacjentów z NSTEMI.

Rysunek 3. Skumulowane ryzyko zgonu u polskich pacjentów ze STEMI i NSTEMI

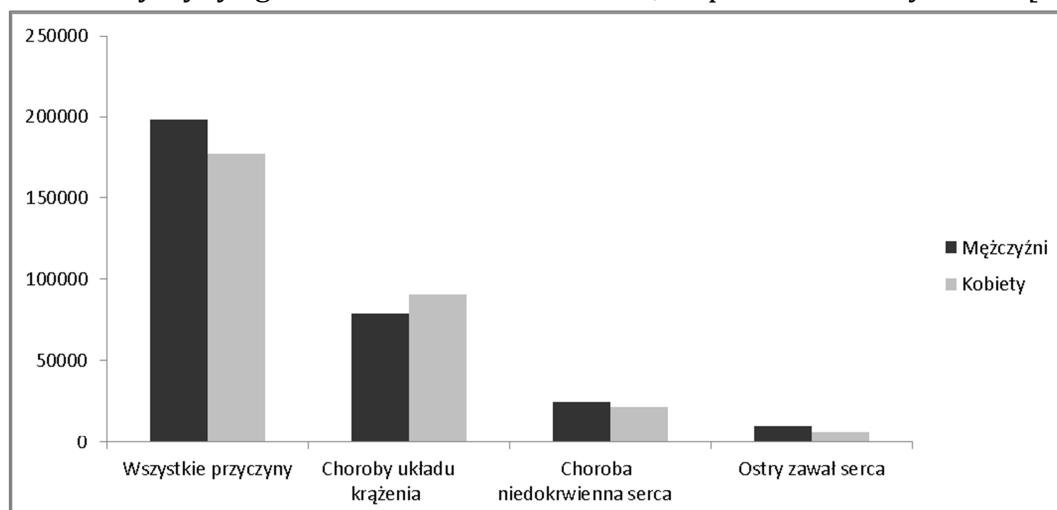


Źródło: [42]

7.3 Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2002 roku choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną 16,7 milionów zgonów, z czego 7 mln było spowodowanych chorobą wieńcową [55]. Od początku lat 90. XX w. więcej ludzi zmarło z powodu choroby wieńcowej niż z jakiegokolwiek innej przyczyny [54]. W 2011 roku w Polsce zarejestrowano 375 501 zgonów, z czego blisko połowa (169 872) spowodowana była chorobami układu krążenia [15]. Spośród wszystkich chorób układu krążenia, choroba niedokrwienna była przyczyną 46 344 zgonów, z czego bezpośrednią przyczyną zgonu 16 214 osób był ostry zawał serca [15].

Rysunek 4. Przyczyny zgonów Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [15]

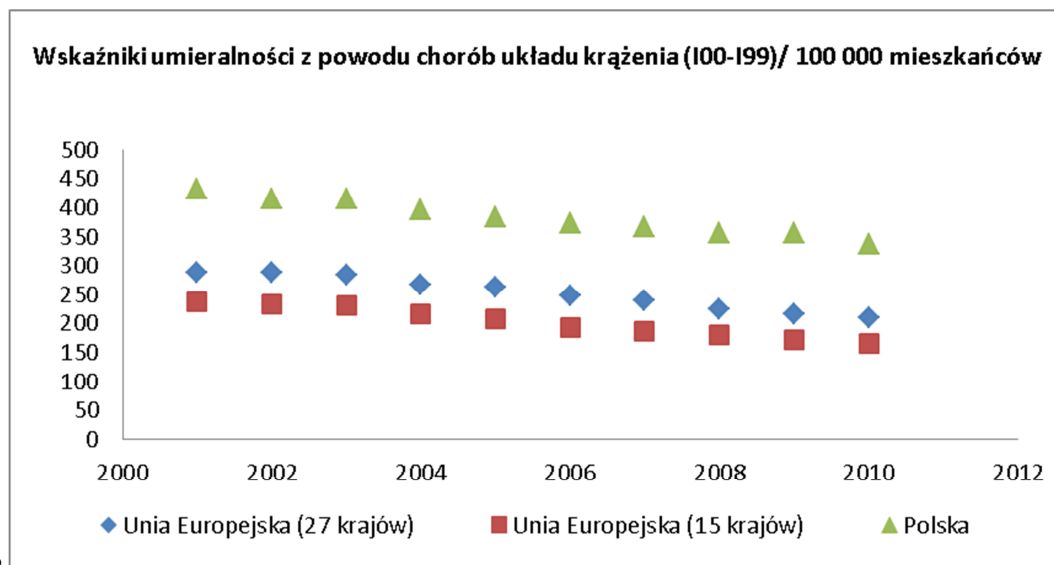


Pomimo malejącego trendu umieralności z powodu chorób układu krążenia, obserwowanego w Polsce od początku lat 90., w 2010 roku Polska miała dużo wyższe standaryzowane na wiek wskaźniki tej umieralności niż kraje „starej” Unii Europejskiej (M:439,3/100 tys. vs 202,6/100 tys.; K: 259,6/100 tys. vs 133,5/100 tys.) (Tabela 13) [7]. Znaczne różnice w porównaniu do Unii Europejskiej nie ulegają zmniejszeniu – patrz Rysunek 5.

Tabela 13. Standaryzowane wskaźniki umieralności / 100 000 mieszkańców – rok 2010 [6]

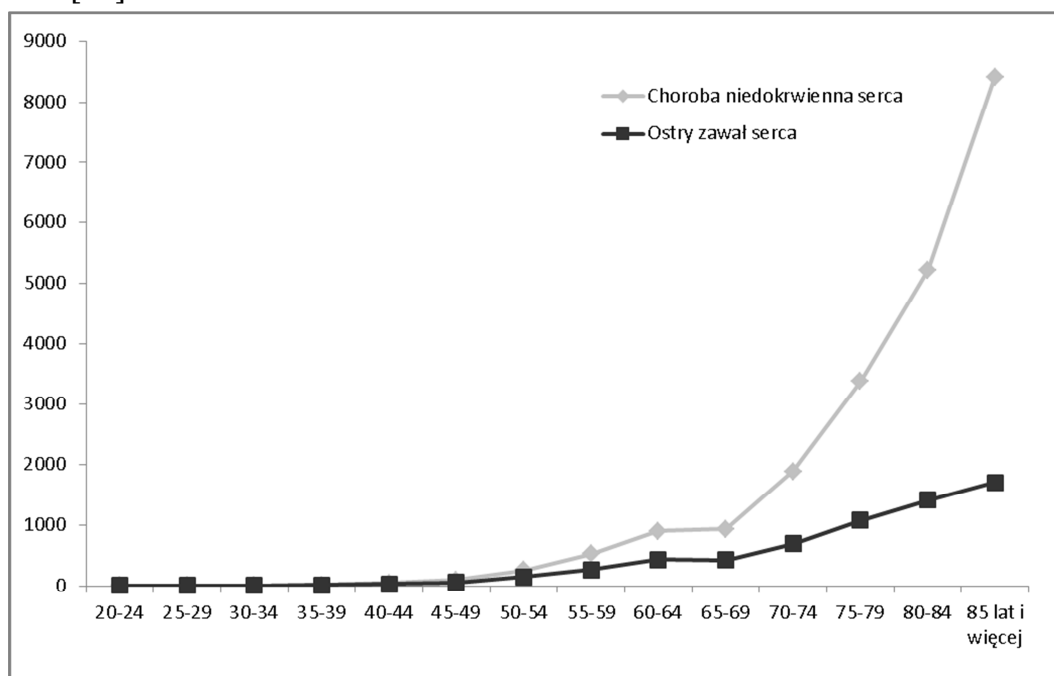
Obszar	Choroby układu krążenia I00-I99			Choroba niedokrwienna serca I20-I25 (klasyfikacja ICD-10)		
	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Unia Europejska (27 krajów)	257,0	169,3	209,4	105,5	52,8	76,2
Unia Europejska (15 krajów sprzed rozszerzenia UE w 2004 roku)	202,6	133,5	165,2	85,9	40,1	60,4
Polska	439,3	259,6	336,4	132,4	59,7	90,5

Rysunek 5. Standaryzowane wskaźniki umieralności z powodu chorób układu krążenia w Polsce i w Unii Europejskiej w latach 2001-2010



Według danych statystycznych grupę podwyższonego ryzyka stanowią osoby po 40. roku życia, a ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta z wiekiem [15].

Rysunek 6. Liczba zgonów w wyniku choroby niedokrwiennej serca i ostrego zawału serca w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [15]



W 2010 roku liczba hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia wynosiła w Polsce około 1,1 mln, z czego około 81 tys. było spowodowanych zawałem mięśnia sercowego (grupa I21-I22 wg klasyfikacji ICD-10) – patrz Tabela 15.

Tabela 14. Liczba hospitalizacji w Polsce w 2010 roku [58]

	ogółem	mężczyźni	kobiety
Populacja w Polsce 2010 roku	38 529 866	18 653 125	19 876 741
Liczba hospitalizacji w Polsce 2010 roku			
ogółem	6 881 935	3 112 983	3 767 974
z powodu chorób układu krążenia I00-I99	1 069 050	544 709	524 488
z powodu zawałów serca I21-I22	81 105	50 755	30 411

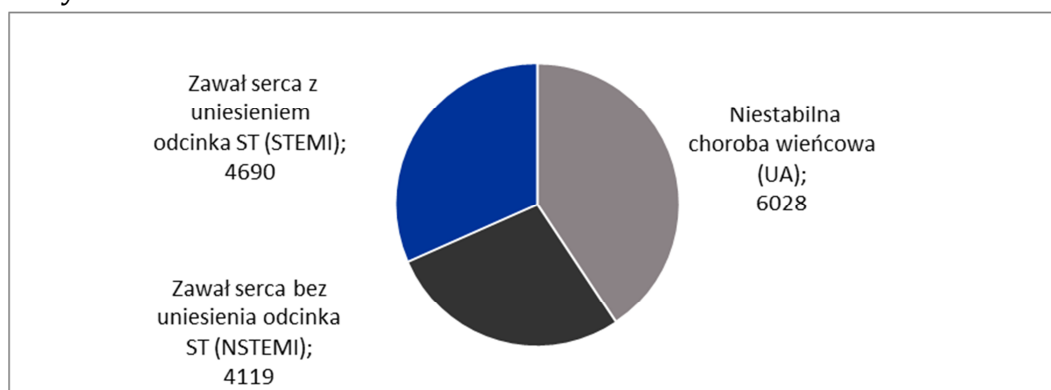
Tabela 15. Rzeczywiste i standaryzowane współczynniki hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia wg płci i przyczyn w Polsce w 2010 r. (na 100 tys. ludności) [58]

	Rzeczywiste/100 000 ludności			Standaryzowane/100 000 ludności		
	ogółem	mężczyźni	kobiety	ogółem	mężczyźni	kobiety
Wszystkie kliniczne rozpoznania	17 861,3	16 688,8	18 956,7	17 262,6	17 216,6	17 608,8
Choroby układu krążenia I00-I99	2774,6	2 920,2	2 638,7	2 276,7	2 811,7	1 863,1
Zawał serca I21-I22	210,5	272,1	153	172,6	260,3	103,5

Według danych Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) Etap II, między sierpniem 2007 r. a kwietniem 2008 r. w 106 szpitalach będących w Rejestrze, liczba hospitalizacji z powodu OZW wyniosła 14 837 [13], w tym:

- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST stwierdzono u 10 147 pacjentów (68,4%):
 - niestabilna choroba wieńcowa (UA) – 6 028 (40,6%),
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – 4 119 (27,8%),
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) – 4 690 (31,6%).

Rysunek 7. Hospitalizacja z powodu OZW – dane z Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych



Z szacunków Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) Etap II, liczba hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego w ciągu roku wynosi 140 000, z czego:

- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST stwierdzono 90 000 pacjentów (64,2%):
 - niestabilna choroba wieńcowa (UA) – 60 000 (42,8%),

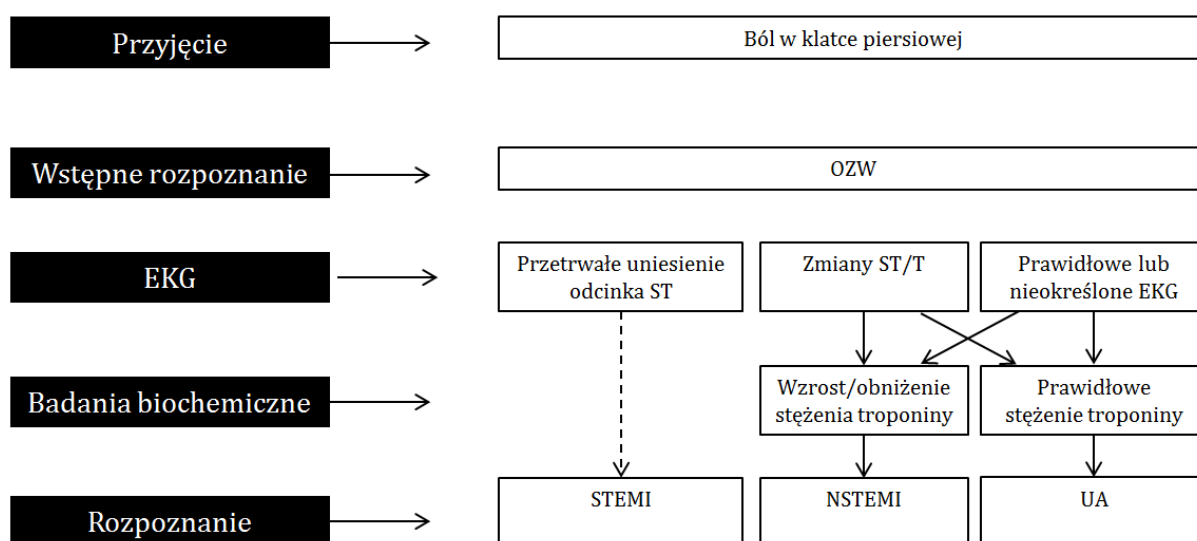
- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – 30 000 (21,4%),
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) – 50 000 (35,8%).

Według publikacji Widimsky 2010, liczba pacjentów w Polsce hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca wynosi 90 000, w tym ze STEMI 50 000 [57]. Spośród pacjentów ze STEMI, 72% poddawanych jest pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej, 3% otrzymuje leczenie trombolityczne, 25% pacjentów nie otrzymuje żadnego leczenia reperfuzyjnego [57].

7.4 Postępowanie diagnostyczne i leczenie zawału serca

Pierwszym krokiem w postępowaniu diagnostycznym u chorego z podejrzeniem zawału serca (po wykonaniu przedmiotowego badania chorego), jest wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG, który pozwala na określenie czy zawał serca występuje, a jeśli tak, to czy występuje przetrwałe uniesienie odcinka ST. W przypadku stwierdzenia przetrwałego uniesienia odcinaka ST (>20 min) można przypuszczać wystąpienie STEMI. Jeżeli zaś zaobserwowano przetrwałe albo przemijające obniżenie odcinka ST albo odwrócenie załamka T albo jeśli zapis EKG jest prawidłowy, nie można wykluczyć NSTEMI/UA. Troponiny sercowe odgrywają kluczową rolę w rozpoznaniu i różnicowaniu między NSTEMI a UA. Służą jako zastępczy marker aktywnego procesu skrzepliny i w sytuacji niedokrwienia mięśnia sercowego zwiększenie ich stężenia wskazuje na MI – za próg diagnostyczny MI uznaje się wartości stężeń troponin na poziomie 99. procentyla w kontrolnej populacji osób zdrowych. Jeżeli badania wykażą (przy braku uniesienia odcinaka ST) zmiany stężenia troponiny, wówczas można rozpoznać wystąpienie NSTEMI. Jeżeli zaś stężenie troponin jest prawidłowe, wówczas można diagnozować UA. Schematyczne postępowanie diagnostyczne przedstawia Rysunek 8.

Rysunek 8. Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia OZW



Źródło: [18]

7.4.1 Zawał serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST

W leczeniu przedszpitalnym podaje się ASA, o ile chory nie ma przeciwwskazań i nie przyjął sam wcześniej leku. Następnie rozważa się zastosowanie leczenia reperfuzyjnego w postaci przedszpitalnego leczenia fibrynolitycznego (trombolitycznego), jeśli nie ma możliwości w ciągu 120 minut od pierwszego kontaktu medycznego przewiezienia pacjenta do ośrodka, w którym można wykonać PCI, a także jeśli nie ma przeciwwskazań do fibrynolizy. Leczenie to należy rozpocząć w ciągu 30 minut od pierwszego kontaktu medycznego. Leki stosowane w fibrynolizie to tzw. leki swoiste dla fibryny (alteplaza, reteplaza, tenekteplaza) lub leki nieswoiste (streptokinoza), przy czym preferuje się pierwszą grupę leków. U chorych otrzymujących leczenie fibrynolityczne należy zastosować dodatkowo terapię lekami przeciwplatekowymi oraz antytrombinowymi. Należy podkreślić, że metodą preferowaną leczenia reperfuzyjnego jest wykonanie pierwotnej PCI. W leczeniu objawowym pacjentom ze STEMI podaje się: azotany, morfinę, leki uspokajające, tlen. [27]

W leczeniu szpitalnym należy jak najszybciej zastosować optymalne leczenie reperfuzyjne. Jeżeli pacjent nie został poddany leczeniu fibrynolitycznemu (po rozważeniu przeciwwskazań), należy wykonać pierwotną PCI. W przypadku wcześniejszej fibrynolizy, jeżeli była ona nieskuteczna, należy rozważyć wykonanie tak szybko jak to możliwe ratunkowej PCI, zaś po skutecznym leczeniu fibrynolitycznym należy wykonać koronarografię w ciągu 3-24 h i ewentualnie PCI, o ile istnieją takie wskazania. Chorym poddanym pierwotnej PCI należy podawać leki przeciwplatekowe (ASA, kłopidogrel/prasugrel/tikagrelor, inhibitory receptora GP IIb/IIIa) i leki antytrombinowe (bivalirudynę, heparynę drobnocząsteczkową lub UFH). W przypadku niemożności wykonania PCI można rozważyć wykonanie CABG. [27]

Leczenie farmakologiczne obejmuje grupy leków zawierające substancje czynne zestawiono w Tabeli 16.

Tabela 16. Leki stosowane w leczeniu STEMI

Grupa leków	Wskazania
Leczenie objawowe	
azotany	Chory powinien przyjąć nitroglicerynę podjęzykowo, do trzech dawek po 0,4 mg, jeśli ból się utrzymuje. Następnie należy kontynuować podawanie nitrogliceryny dożylnie, jeśli utrzymują się objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, występuje niewydolność serca oraz utrzymuje się podwyższone ciśnienie tętnicze.
morfina	Lek przeciwbólowy, aż do zniesienia bólu.
leki uspokajające	W razie silnego niepokoju należy podać benzodiazepinę w najmniejszej skutecznej dawce i przez krótki czas.
tlen	Należy podawać wszystkim chorym, u których SaO ₂ jest <95% (monitorowanie za pomocą pulsoksymetru).
Leczenie przyczynowe	
leki przeciwplatekowe	ASA – należy podać niezwłocznie, Prasugrel – u pacjentów nieleczonych wcześniej kłopidogrelem, jeżeli nie ma wywiadu udaru mózgu/TIA w przeszłości oraz wiek < 75 lat,

	Tikagrelor, Klopidogrel, gdy prasugrel i tikagrelor są niedostępne lub przeciwwskazane, Inhibitor receptora GP IIb/IIIa – abciximab – u pacjentów bez przeciwwskazań jako leczenie uzupełniające podczas pierwotnej PCI wykonywanej z użyciem UFH.
beta-blokery	U chorych bez przeciwwskazań należy szybko podać doustnie beta-bloker, zwłaszcza w przypadku tachyarytmii lub podwyższonego ciśnienia tętniczego.
blokery kanału wapniowego	Rutynowe podawanie tej grupy leków jest przeciwwskazane, zaleca się je w przypadku braku możliwości podania beta-blokera, a zachodzi potrzeba zwolnienia czynności serca w przebiegu migotania lub trzepotania przedsionków bądź utrzymują się niedokrwienie mięśnia sercowego.
leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron	Zaleca się zastosowanie inhibitorów ACE już w pierwszej dobie zawału serca, zwłaszcza u chorych z LVEF≤40% lub objawami niewydolności serca we wczesnej fazie STEMI. Jeżeli chory nie toleruje inhibitorów ACE można wówczas zastosować bloker receptora angiotensynowego.
leki przeciwkrzepliwe (antytrombinowe)	Heparyny niefrakcjonowane albo heparyny drobnocząsteczkowe podawane są: w leczeniu fibrynolitycznym (jako dodatek do leków fibrynolitycznych) oraz chorym poddawanym PCI. Rutynowe leczenie przeciwzakrzepowe w okresie pozabiegowym nie jest wskazane po pierwotnej PCI, z wyjątkiem sytuacji, w których istnieją odrębne wskazania albo do leczenia przeciwzakrzepowego w pełnej dawce (np. z powodu migotania przedsionków, obecności zastawki mechanicznej lub skrzepliny w LV), albo do stosowania dawek profilaktycznych w celu zapobiegania żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe unieruchomienie w łóżku.

Na podstawie [17, 27]

Po wypisaniu ze szpitala chory powinien: zaprzestać palenia papierosów, stosować odpowiednią dietę, a w przypadku otyłych zmniejszyć masę ciała, zwiększyć aktywność fizyczną, szczepić się przeciwko grypie oraz przyjmować zalecane leki. Tabela 17. przedstawia leki, które stosuje się w przewlekłym leczeniu farmakologicznym w celu prewencji wtórnej u chorych zarówno ze STEMI, jak i NSTEMI po wypisie ze szpitala.

Tabela 17. Leczenie farmakologiczne chorych ze STEMI/NSTEMI po wypisaniu ze szpitala

Grupa leków	Wskazania
ASA	u wszystkich chorych bez przeciwwskazań, do końca życia;
klopidogrel lub tikagrelor lub prasugrel	u pacjentów, którzy nie tolerują ASA, jako lek alternatywny wskazany jest klopidogrel w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji ASA do końca życia, po wykonaniu PCI razem z ASA przez 12 miesięcy (preferowane jednak połączenie ASA + tikagrelor lub ASA + prasugrel); po wykonaniu PCI razem z ASA przez 12 miesięcy; po wykonaniu PCI razem z ASA przez 12 miesięcy;
beta-bloker	u wszystkich chorych bez przeciwwskazań; w przypadku NSTEMI w szczególności u chorych z upośledzoną czynnością lewej komory;
inhibitory ACE	u wszystkich chorych ze STEMI; u chorych z NSTEMI u tych z: niewydolnością serca, dysfunkcją lewej komory, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą lub PChN, u wszystkich w ramach profilaktyki następnych incydentów;
statyna	u wszystkich chorych;
ARB	u chorych nietolerujących inhibitorów ACE;
antagonista aldosteronu	u chorych leczonych beta-blokerami i inhibitorami ACE z LVEF≤35% i z cukrzycą lub niewydolnością serca, bez istotnej dysfunkcji nerek i hiperkalemii;

Na podstawie [17, 27]

7.4.2 Zawał serca bez uniesienia odcinka ST

W leczeniu NSTEMI wyróżnia się dwie główne strategie: wczesną strategię inwazyjną i wczesną strategię zachowawczą. W przypadku pierwszej strategii, chory poddawany jest angiografii wieńcowej w przeciągu 24-72 godzin od przyjęcia do szpitala i w zależności od jej wyniku przeprowadzany jest zabieg PCI lub rzadziej CABG (w zależności od stanu chorego, anatomii zmian w tętnicach wieńcowych etc.). Strategia inwazyjna kierowana jest przede wszystkim do chorych z grupy dużego i średniego ryzyka zgonu lub zawału serca. Ponadto może zaistnieć konieczność zastosowania tzw. pilnej strategii inwazyjnej, w ramach której koronarografię należy wykonać do 2 godzin, w szczególnych grupach pacjentów. Druga strategia – zachowawcza – zakłada leczenie zachowawcze chorych z późniejszym wykonaniem badań obciążeniowych, koronarografii i ew. zabiegu rewaskularyzacyjnego. Dotyczy ona chorych z grupy niskiego ryzyka, u których nie występują nawroty bólu w klatce piersiowej, objawy niewydolności serca i nieprawidłowości w EKG, a stężenie troponiny sercowej jest prawidłowe. [27]

Nie należy stosować leczenia fibrynolitycznego u chorych z NSTEMI. Grupy leków stosowane w leczeniu NSTEMI przedstawia Tabela 18.

Tabela 18. Leki stosowane w terapii chorych z NSTEMI

Grupa leków	Wskazania
Leki przeciwniedokrwienne	
azotany	Początkowo stosuje się azotan krótko działający podjęzykowo lub w aerozolu, a po przyjęciu chorego do szpitala nitroglicerynę we wlewie.
beta-blokery	Powinny być przyjmowane przez wszystkich chorych, o ile nie ma przeciwwskazań, gdyż zmniejszają niedokrwienie mięśnia sercowego oraz ryzyko zawału serca lub zgonu.
blokery kanału wapniowego	Zaleca się u chorych, u których utrzymuje się lub nawraca niedokrwienie serca, a u których nie można stosować beta-blokerów.
inhibitory ACE	Wskazane u wszystkich chorych (o ile nie przeciwwskazane), w celu zapobiegania nawrotom zdarzeń niedokrwiniennych. Powinno się zastosować w ciągu 24 godzin u chorych (o ile nie są przeciwwskazane), u których pomimo leczenia utrzymuje się podwyższone ciśnienie tętnicze oraz u chorych z dysfunkcją skurczową lewej komory, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek.
morfina	Zaleca się podawać w przypadku utrzymującego się bólu, pomimo stosowania nitrogliceryny lub wystąpił obrzęk płuc, lub chory jest silnie pobudzony.
Leki stabilizujące blaszkę miażdżycową	
Beta-blokery, inhibitory ACE oraz statyny pomagają w osiągnięciu tego celu.	
Leki przeciwzakrzepowe	
leki przeciwkrzepliwe	Wybór leku zależy od oceny ryzyka niedokrwienia serca i krwotoku. Wybór zależy od początkowej strategii postępowania, przerywa się ich stosowanie zazwyczaj po wykonaniu PCI lub do wypisania ze szpitala. Leki należące do tej grupy to: fondaparynuks, enoksaparyna, dalteparyna, UFH, biwalirudyna, inhibitory receptora GP IIb/IIIa.
leki przeciwplatekcyjne	Każdy chory powinien jak najszybciej dostać ASA i – o ile nie ma przeciwwskazań – stosować ją całe życie. Dodatkowo w leczeniu należy dodać jeden z inhibitorów P2Y12 (klopidogrel, prasugrel albo tikagrelor).

Na podstawie [27]

Postępowanie farmakologiczne po wypisaniu ze szpitala przedstawiono w Tabeli 19.

7.4.3 Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu zawału serca

W wyniku wyszukiwania odnaleziono najnowsze wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u osób:

- ze STEMI: Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2012)* [49], brytyjskiego NICE (2013) [35, 36] oraz amerykańskich towarzystw American College of Cardiology Foundation oraz Heart Association (2013) [4];
- z NSTEMI: Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (2011)† [48], brytyjskiego NICE (2010) [53] oraz amerykańskich towarzystw American College of Cardiology Foundation oraz Heart Association (2012) [1];
- z MI (STEMI oraz NSTEMI): Europejskiej Rady Resusytacji 2010‡ [5].

Treść wyżej wymienionych wytycznych w wersji skróconej (w oryginalnym brzmieniu lub tłumaczeniu na język polski) zaprezentowano w Tabeli 19.

Wszystkie wytyczne wydają się być spójne i stanowią rozszerzenie o szczególne przypadki oraz doprecyzowanie postępowania diagnostycznego i leczenia zawału serca opisanego w rozdziałach: 7.4.1 i 7.4.2. W tekście wytycznych pogrubioną czcionką zamieszczono informacje dotyczące inhibitorów ACE, tj. grupy leków obejmującej przedmiotowy produkt leczniczy. Ponadto dla części wytycznych zamieszczono informację na temat klasy i poziomu dowodu naukowego.

Podsumowując wytyczne kliniczne, w odniesieniu do inhibitorów ACE można stwierdzić, że (zarówno w STEMI, jak i NSTEMI) stosowanie inhibitorów ACE należy rozważać u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do takiego leczenia, począwszy od pierwszych 24 godzin, w szczególności u pacjentów z: cechami niewydolności serca, dysfunkcją LV, cukrzycą, zawałem ściany przedniej, nadciśnieniem tętniczym lub przewlekłą chorobą nerek. U chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, zaleca się stosowanie ARB, przy czym nie zaleca się łączenia leków z obu grup, chyba że są inne powody do stosowania takiej terapii. Należy stosować inhibitor ACE bezterminowo, w celu zapobiegania nawrotom incydentów niedokrwiennych.

* Wytyczne te zostały przetłumaczone i wydane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2012 roku [17].

† Wytyczne te zostały przetłumaczone i wydane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2011 roku [18].

‡ Wytyczne te zostały przetłumaczone i wydane przez Polską Radę Resusytacji w 2010 roku [19].

Tabela 19. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ostrym zawałe serca

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST	
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC 2012) [17, 49]	<p>A. Wytyczne dotyczące wstępnego rozpoznania</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Od momentu pierwszego medycznego kontaktu należy tak szybko jak to możliwe uzyskać zapis 12-odprowadzeniowego EKG, docelowo opóźnienie nie może przekraczać 10 minut. [klasa I, poziom B] b. U wszystkich pacjentów z podejrzeniem STEMI należy jak najszybciej monitorować EKG. [klasa I, poziom B] c. W ostrej fazie zaleca się rutynowe pobranie krwi w celu oznaczenia markerów, ale z rozpoczęciem leczenia reperfuzyjnego nie należy czekać na wyniki. [klasa I, poziom C] d. U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem zawału serca ściany dolno-podstawnej (zamknięcie gałęzi okalającej) należy rozważyć zapis dodatkowych odprowadzeń znad tylnej ściany klatki piersiowej (V7-V9 \geq 0,05 mV). [klasa IIa, poziom C] e. W przypadku niepewnego rozpoznania przydatna może być echokardiografia, ale badanie nie powinno opóźnić angiografii. [klasa IIb, poziom C] <p>B. Wytyczne dotyczące złagodzenia bólu, duszności i lęku</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Stopniowane dawki opioidów <i>i.v.</i> w celu złagodzenia bólu. [klasa I, poziom C] b. Tlen u pacjentów z hipoksją, dusznością lub ostrą niewydolnością serca. [klasa I, poziom C] c. U szczególnie pobudzonych chorych można rozważyć leki uspokajające. [klasa IIa, poziom C] <p>C. Zatrzymanie akcji serca</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Cały personel medyczny i paramedyczny sprawujący opiekę nad chorym z podejrzeniem zawału serca musi być przeszkolony w zakresie technik podtrzymywania życia i mieć dostęp do defibrylatora. [klasa I, poziom C] b. U pacjenta z podejrzeniem zawału serca zaleca się rozpoczęcie monitorowania EKG w momencie pierwszego kontaktu medycznego. [klasa I, poziom C] c. U pacjentów po resuscytacji po zatrzymaniu krążenia, będących w śpiączce lub głębokiej sedacji zaleca się wczesną terapeutyczną hipotermię. [klasa I, poziom B] d. U pacjentów po resuscytacji po zatrzymaniu krążenia, z obrazem STEMI w EKG zaleca się natychmiastowe wykonanie angiografii wieńcowej z zamiarem pierwotnej PCI. [klasa I, poziom B] e. U pacjentów po resuscytacji po zatrzymaniu krążenia, bez diagnostycznych zmian odcinka ST w EKG, ale z wysokim klinicznym prawdopodobieństwem dokonującego się zawału serca można rozważyć natychmiastowe wykonanie angiografii wieńcowej z zamiarem pierwotnej PCI. [klasa IIa, poziom B] <p>D. Organizacja opieki przedszpitalnej</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Zespoły ambulansów medycznych muszą być odpowiednio przeszkolone i wyposażone, aby rozpoznać STEMI (z zastosowaniem aparatów EKG oraz telemetrii, jeśli to konieczne) oraz rozpocząć wstępne leczenie, łącznie z zastosowaniem trombolizy, jeśli jest to wskazane. [klasa I, poziom B] b. Postępowanie przedszpitalne u pacjentów ze STEMI musi opierać się na regionalnych sieciach zaprojektowanych tak, aby umożliwić szybkie i skuteczne leczenie reperfuzyjne. Należy dołożyć starań, aby udostępnić leczenie pierwotną PCI u możliwie największej liczby pacjentów. [klasa I, poziom B] c. Ośrodki wykonujące pierwotne PCI powinny działać w systemie 24/7 i zapewnić możliwość rozpoczęcia pierwotnej PCI tak szybko, jak to możliwe, ale zawsze w ciągu 60 minut od wstępnego zawiadomienia. [klasa I, poziom B]

	<ul style="list-style-type: none">d. Wszystkie szpitale i system ratownictwa medycznego uczestniczące w opiece nad pacjentami ze STEMI muszą rejestrować i monitorować czas opóźnienia oraz działań osiągając i utrzymując następujące cele jakości:<ul style="list-style-type: none">— od pierwszego kontaktu medycznego do pierwszego EKG ≤ 10 min— od pierwszego kontaktu medycznego do leczenia reperfuzyjnego dla fibrynolizy ≤ 30 min— dla pierwotnej PCI ≤ 90 min (≤ 60 min, jeśli pacjent zgłasza się w ciągu 120 min od początku objawów lub bezpośrednio do szpitala, w którym wykonuje się PCI). [klasa I, poziom B]e. We wszystkich systemach ratownictwa medycznego, szpitalnych oddziałach ratunkowych oraz oddziałach intensywnej opieki kardiologicznej muszą znajdować się aktualizowane pisemne protokoły postępowania w STEMI, najlepiej uzgodnione z sieciami rejonowymi. [klasa I, poziom C]f. Pacjent zgłaszający się do szpitala, w którym nie wykonuje się PCI, oczekując na transport, musi znajdować się w odpowiednio monitorowanym miejscu. [klasa I, poziom C]g. Pacjent przekazywany do ośrodka kardiologii inwazyjnej celem pierwotnej PCI powinien zostać przewieziony bezpośrednio do pracowni hemodynamicznej z pominięciem oddziału ratunkowego. [klasa IIa, poziom B]E. Zalecenia dotyczące leczenia reperfuzyjnego<ul style="list-style-type: none">a. Leczenie reperfuzyjne jest wskazane u wszystkich pacjentów z objawami trwającymi od < 12 godz. oraz utrzymującym się uniesieniem odcinka ST lub (domniemanym) nowym LBBB. [klasa I, poziom A]b. Leczenie reperfuzyjne (najlepiej pierwotna PCI) jest wskazane, jeżeli stwierdza się cechy utrzymującego się niedokrwienia, nawet jeżeli objawy mogły pojawić się > 12 godz. wcześniej lub też jeżeli ból i zmiany w EKG ustępowały i nawracały. [klasa I, poziom C]c. Leczenie reperfuzyjne polegające na pierwotnej PCI można rozważyć u pacjentów w stabilnym stanie trafiających do szpitala po 12–24 godz. od początku objawów. [klasa IIb, poziom B]d. Rutynowa PCI całkowicie zamkniętej tętnicy po > 24 godz. od początku objawów u pacjentów w stabilnym stanie bez objawów niedokrwienia (niezależnie od tego, czy zastosowano fibrynolizę, czy nie) nie jest zalecana. [klasa III, poziom A]F. Stosowanie leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddawanych pierwotnym przezskórnym interwencjom wieńcowym<ul style="list-style-type: none">Leczenie przeciwplatekowe<ul style="list-style-type: none">a. Zaleca się ASA doustnie lub dożylnie (jeżeli pacjent nie może przyjąć leku doustnie). [klasa I, poziom B]b. Zaleca się antagonistę receptora ADP w połączeniu ASA. Do wyboru są następujące leki: [klasa I, poziom A]<ul style="list-style-type: none">— Prasugrel u pacjentów nieleczonych wcześniej kłopidogrelem, jeżeli nie ma wywiadu udaru mózgu/TIA w przeszłości oraz wiek < 75 lat [klasa I, poziom B]— Tikagrelor [klasa I, poziom B]— Kłopidogrel, najlepiej wtedy, gdy prasugrel i tikagrelor są niedostępne lub przeciwwskazane [klasa I, poziom C]c. Inhibitory receptora GP IIb/IIIa należy rozważać jako leczenie ratunkowe, jeżeli stwierdza się angiograficzne cechy dużej skrzepliny, niepełny powrót (slow reflow) lub brak powrotu przepływu (no reflow) po PCI bądź powikłanie zakrzepowe. [klasa IIa, poziom C]d. U pacjentów bez przeciwwskazań można rozważać rutynowe stosowanie inhibitorów receptora GP IIb/IIIa jako leczenie uzupełniające podczas pierwotnej PCI wykonywanej z użyciem UFH [klasa IIb, poziom B]e. Wcześniejsze podanie inhibitora receptora GP IIb/IIIa (a nie dopiero w pracowni cewnikowania serca) można rozważyć u pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są transportowani do innego szpitala w celu wykonania pierwotnej PCI. [klasa IIb, poziom B]f. Można stosować następujące inhibitory receptora GP IIb/IIIa (podano poziom dowodów dla każdego leku):<ul style="list-style-type: none">— Abciximab [poziom A]— Eptifibatid (z podaniem podwójnego bolusa) [poziom B]— Tirofiban (z podaniem dużej dawki w bolusie) [poziom B]
--	---

	<p>Leki przeciwzakrzepowe</p> <ul style="list-style-type: none"> g. Podczas pierwotnej PCI trzeba stosować dożylny lek przeciwzakrzepowy. [klasa I, poziom C] h. Biwalirudyna (z podawaniem inhibitora receptora GP IIb/IIIa tylko jako leczenia ratunkowego) jest zalecana jako preferowana w stosunku do UFH i inhibitora GP IIb/IIIa. [klasa I, poziom B] i. Enoksaparyna (w połączeniu z rutynowym podawaniem inhibitora receptora GP IIb/IIIa lub bez tego leku) może być preferowana w stosunku do UFH. [klasa IIb, poziom B] j. U pacjentów, którzy nie otrzymali biwalirudyny ani enoksaparyny, trzeba stosować UFH (w połączeniu z rutynowym podawaniem inhibitora receptora GP IIb/IIIa lub bez tego leku). [klasa I, poziom C] k. Nie zaleca się stosowania fondaparinuxu podczas pierwotnej PCI. [klasa III, poziom B] l. Nie zaleca się fibrynolizy przed planowaną pierwotną PCI. [klasa III, poziom A] <p>G. Leczenie fibrynolityczne</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Leczenie fibrynolityczne jest zalecane w ciągu 12 godz. od początku objawów u pacjentów bez przeciwwskazań, jeżeli pierwotna PCI nie może zostać wykonana przez doświadczony zespół w ciągu 120 min od pierwszego kontaktu medycznego. [klasa I, poziom A] b. U wcześniej leczonych (< 2 godz. od początku objawów) pacjentów z dużym zawałem i małym ryzykiem krwawienia należy rozważyć fibrynolizę, jeżeli czas od pierwszego kontaktu medycznego do napełnienia balonu przekracza 90 min. [klasa IIa, poziom B] c. Jeżeli to możliwe, fibrynolizę należy rozpoczynać w okresie przedszpitalnym. [klasa IIa, poziom A] d. Zaleca się stosowanie leków działających swoiście na fibrynę (tenekteplaza, alteplaza, reteplaza) jako preferowanych w stosunku do leków nieswoistych dla fibryny. [klasa I, poziom B] e. Konieczne jest doustne lub dożylnie podanie ASA. [klasa I, poziom B] f. Kłopidogrel jest wskazany w połączeniu z ASA. [klasa I, poziom A] <p>H. Leczenie przeciwtrombinowe stosowane w połączeniu z fibrynolizą</p> <ul style="list-style-type: none"> a. U pacjentów ze STEMI leczonych fibrynolitycznie zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe aż do rewaskularyzacji (jeżeli się ją wykonuje) lub przez cały czas pobytu w szpitalu (do 8 dni). Lekiem przeciwzakrzepowym może być: [klasa I, poziom A] <ul style="list-style-type: none"> — Enoksaparyna podawana dożylnie, a następnie podskórnie (według schematu opisanego niżej) (preferowana w stosunku do UFH) [klasa I, poziom A] — UFH podawana dożylnie w bolusie dostosowanym do masy ciała, a następnie we wlewie [klasa I, poziom A] b. U pacjentów leczonych streptokinazą fondaparinux w bolusie dożylnie, a następnie dawka podskórnie 24 godziny później [klasa I, poziom C] <p>I. Przeniesienie pacjenta po fibrynolizie do ośrodka wykonującego PCI</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Jest wskazane u wszystkich pacjentów po leczeniu fibrynolitycznym [klasa I, poziom A] <p>Interwencje po fibrynolizie</p> <ul style="list-style-type: none"> b. Ratunkowa PCI jest wskazana natychmiast po nieskutecznej fibrynolizie (zmniejszenie uniesienia odcinka ST o < 50% po 60 min) [klasa I, poziom A] c. PCI w trybie nagłym jest wskazana w przypadku nawrotu niedokrwienia lub cech ponownego zamknięcia tętnicy po początkowo skutecznej fibrynolizie [klasa I, poziom B] d. Koronarografia z zamiarem rewaskularyzacji jest wskazana w trybie nagłym u pacjentów z niewydolnością serca lub we wstrząsie [klasa I, poziom A] e. Koronarografia z zamiarem rewaskularyzacji (tętnicy związanej z zawałem) jest wskazana po skutecznej fibrynolizie. [klasa I, poziom A] f. Optymalny przedział czasowy wykonania koronarografii u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym po skutecznej fibrynolizie: 3-24 godz. [klasa IIa, poziom A] <p>J. Rutynowe postępowanie w ostrej, podostrej i przewlekłej fazie zawału serca z uniesieniem odcinka ST</p> <ul style="list-style-type: none"> a. U aktywnych palaczy ze STEMI konieczne jest poradnictwo i skierowanie do udziału w programie rzucania palenia. [klasa I, poziom A] b. W każdym szpitalu zaangażowanym w leczenie pacjentów ze STEMI musi zostać wprowadzony protokół działań sprzyjających zaprzestawaniu
--	---

	<p>palenia. [klasa I, poziom C]</p> <p>c. Zaleca się rehabilitację wysiłkową [klasa I, poziom B]</p> <p>d. Leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą małej dawki ASA (75–100 mg) jest wskazane bezterminowo po STEMI [klasa I, poziom A]</p> <p>e. U pacjentów, którzy nie tolerują ASA, jako lek alternatywny wskazany jest kłopidogrel [klasa I, poziom B]</p> <p>f. U pacjentów poddanych PCI wskazane jest DAPT za pomocą ASA i prasugrelu lub ASA i tikagreloru jako preferowane w stosunku do ASA i kłopidogrelu [klasa I, poziom A]</p> <p>g. DAPT za pomocą ASA i doustnego antagonisty receptora ADP musi być kontynuowane po STEMI przez okres do 12 miesięcy, a konieczny minimalny czas leczenia wynosi: [klasa I, poziom C]</p> <p>— miesiąc u pacjentów, którym wszczepiono BMS [klasa I, poziom C]</p> <p>— 6 miesięcy u pacjentów, którym wszczepiono DES [klasa IIb, poziom B]</p> <p>h. U pacjentów ze skrzepliną w lewej komorze należy zastosować leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 miesiące [klasa IIa, poziom B]</p> <p>i. U pacjentów z jednoznacznym wskazaniem do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego (np. migotanie przedsionków i ≥ 2 pkt w skali CHA₂-DS₂-VASc lub mechaniczna proteza zastawkowa) leczenie przeciwzakrzepowe musi zostać wprowadzone w połączeniu z leczeniem przeciwplatekowym [klasa I, poziom C]</p> <p>j. Jeżeli pacjenci wymagają potrójnego leczenia (lek przeciwkrzepliwy, dwa leki przeciwplatekowe), np. z powodu wszczęcia stentu oraz obligatoryjnego wskazania do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, to długość okresu podwójnego leczenia przeciwplatekowego powinna zostać zminimalizowana w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia. [klasa I, poziom C]</p> <p>k. U wybranych pacjentów, którzy otrzymują ASA i kłopidogrel, można rozważyć małą dawkę riwaroksabanu (2,5 mg 2 x dziennie), jeżeli pacjent należy do grupy małego ryzyka krwawienia [klasa IIb, poziom B]</p> <p>l. U pacjentów ze STEMI, którym nie wszczepiono stentu, DAPT powinno być stosowane przez okres do jednego roku. [klasa IIa, poziom C]</p> <p>m. U pacjentów z grupy dużego ryzyka krwawienia należy rozważyć ochronę żołądka za pomocą inhibitora pompy protonowej przez cały okres prowadzenia DAPT. [klasa IIa, poziom C]</p> <p>n. Doustne leczenie beta-adrenolitykami powinno zostać rozważone podczas pobytu w szpitalu i kontynuowane po wypisie u wszystkich pacjentów ze STEMI bez przeciwwskazań do takiego leczenia. [klasa IIa, poziom B]</p> <p>o. Doustne leczenie beta-adrenolitykami jest wskazane u pacjentów z niewydolnością serca lub dysfunkcją LV. [klasa I, poziom A]</p> <p>p. Należy unikać dożylnego podawania beta-adrenolityków u pacjentów z hipotonią lub niewydolnością serca. [klasa III, poziom B]</p> <p>q. Dożylnie podawanie beta-adrenolityków należy rozważyć w momencie przyjęcia do szpitala u pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania tych leków, z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, tachykardią oraz bez objawów niewydolności serca. [klasa IIa, poziom B]</p> <p>r. U wszystkich pacjentów ze STEMI należy jak najwcześniej ocenić profil lipidowy na czczo. [klasa I, poziom C]</p> <p>s. Zaleca się, aby rozpocząć lub kontynuować podawanie statyn w dużej dawce wcześniej po przyjęciu do szpitala u wszystkich pacjentów ze STEMI bez przeciwwskazań do stosowania tych leków ani ich nietolerancji w wywiadach, niezależnie od początkowego stężenia cholesterolu. [klasa I, poziom A]</p> <p>t. Należy rozważyć ponowną ocenę stężenia cholesterolu we frakcji LDL po 4-6 tygodniach w celu upewnienia się, że osiągnięto docelowe stężenie $\leq 1,8$ mmol/l (70 mg/dl). [klasa IIa, poziom C]</p> <p>u. Można rozważyć stosowanie werapamilu w ramach prewencji wtórnej u pacjentów z bezwzględnie przeciwwskazaniami do stosowania beta-adrenolityków, u których nie występuje niewydolność serca. [klasa IIb, poziom B]</p> <p>v. Inhibitory ACE są wskazane, począwszy od pierwszych 24 godzin STEMI, u pacjentów z cechami niewydolności serca, dysfunkcją LV, cukrzycą lub zawałem ściany przedniej. [klasa I, poziom A]</p> <p>w. Lekiem alternatywnym w stosunku do inhibitorów ACE u pacjentów z niewydolnością serca lub dysfunkcją skurczową LV, zwłaszcza tych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, jest ARB, najlepiej walsartan. [klasa I, poziom B]</p>
--	--

	<p>x. Stosowanie inhibitorów ACE należy rozważyć u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do takiego leczenia. [klasa IIa, poziom A]</p> <p>y. Antagoniści aldosteronu, np. eplerenon, są wskazani u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ i niewydolnością serca lub cukrzycą, jeżeli nie występują niewydolność nerek ani hiperkalemia. [klasa I, poziom B]</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013) [35, 36]</p>	<p>A. W pierwszym kroku należy ocenić, czy osoba (bez względu na wiek, rasę czy płeć) z ostrym zawałem serca z uniesieniem odcinka ST kwalifikuje się do leczenia reperfuzyjnego (PCI lub fibrynoliza). Nie należy uwzględniać stanu świadomości po zatrzymaniu akcji serca spowodowanego domniemanym STEMI do oceny czy osoba może być poddana zabiegowi angiografii wieńcowej (z pierwotną PCI w następstwie, jeśli konieczne).</p> <p>B. Jeżeli osoba kwalifikuje się, zaleca się leczenie reperfuzyjne tak szybko jak to możliwe.</p> <p>a. Zaleca się przeprowadzić angiografię wieńcową oraz pierwotną PCI w następstwie, o ile jest wskazane, jako preferowane leczenie reperfuzyjne dla osób ze STEMI, jeśli objawy pojawiły się do 12 godzin oraz pierwotna PCI może być przeprowadzona w ciągu 120 minut w czasie, w którym fibrynoliza mogłaby zostać wykonana. Zaleca się przeprowadzić angiografię wieńcową oraz pierwotną PCI w następstwie, o ile jest wskazane, u osób ze STEMI oraz wstrząsem kardiogennym, jeśli objawy pojawiły się do 12 godzin. Zaleca się rozważyć angiografię wieńcową z pierwotną PCI w następstwie, jeżeli jest wskazane, u osób ze STEMI z objawami, które pojawiły się powyżej 12 godzin, jeżeli są dowody na to, że niedokrwienie mięśnia sercowego utrzymuje się.</p> <p>b. Zaleca się fibrynolizę u chorych ze STEMI, jeśli objawy pojawiły się do 12 godzin, jeżeli pierwotna PCI nie może być wykonana w przeciągu 120 minut w czasie, w którym fibrynoliza mogłaby zostać podana.</p> <p>C. Postępowanie w czasie leczenia pierwotną PCI</p> <p>a. Należy rozważyć rutynową aspirację skrzepliny podczas pierwotnej PCI u osób ze STEMI.</p> <p>b. Nie należy rutynowo wykonywać trombektomii podczas pierwotnego PCI.</p> <p>c. Zaleca się rozważyć przeprowadzenie angiografii wieńcowej poprzez tętnice promieniową (zamiast udowej).</p> <p>d. Nie zaleca się rutynowego stosowania inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa lub leków fibrynolitycznych przed przybyciem do pracowni cewnikowania serca u chorego, u którego planowany jest zabieg angioplastyki.</p> <p>e. Leki przeciwpłytkowe</p> <p>i. Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny do 12 miesięcy jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla osób ze STEMI – definiowanego jako uniesienie odcinka ST lub nowy blok lewej odnogi pęczka Hisa w EKG, u których planowana jest pierwotna PCI.</p> <p>ii. Prasugrel w skojarzeniu z aspiryną jest rekomendowany jako opcja w profilaktyce przeciwzakrzepowej u osób z ostrymi zespołami wieńcowymi, tylko jeśli natychmiastowa pierwotna PCI w STEMI jest konieczna lub wystąpiła zakrzepica w stencie lub pacjent ma cukrzycę.</p> <p>f. Leki przeciwzakrzepowe</p> <p>i. Zaleca się podanie heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej osobom ze STEMI, poddanych pierwotnej PCI.</p> <p>ii. Biwalirudyna w skojarzeniu z aspiryną i kopidogrelem jest rekomendowana w leczeniu dorosłych ze STEMI, którzy poddani są pierwotnej PCI.</p> <p>g. Stentowanie</p> <p>i. Stenty uwalniające leki są zalecane, jeśli tylko tętnica będąca celem leczenia ma kaliber mniejszy niż 3 mm lub zmianę patologiczną dłuższą niż 15 mm oraz różnica ceny między stentem uwalniającym leki a niepowlekanym stentem metalowym wynosi nie więcej niż £300.</p> <p>ii. Stentowanie tętnicy wieńcowej – stenty powinny być używane rutynowo, gdzie PCI jest klinicznie odpowiednia procedura dla pacjentów z stabilną bądź niestabilną dławicą piersiową lub z ostrym zawałem serca.</p> <p>D. Leczenie fibrynolizą: podczas fibrynolizy należy podawać chorym w tym samym czasie antytrombinę.</p> <p>E. Po fibrynolizie (60-90 minut) zaleca się wykonanie EKG. W przypadku osób, u których utrzymujące się uniesienie odcinka ST sugeruje niepowodzenie reperfuzji tętnicy, zaleca się natychmiastowe wykonanie angiografii wieńcowej, wraz z PCI w następstwie, jeśli zalecane. Nie należy powtarzać fibrynolizy.</p> <p>a. Jeśli występują nawracające epizody niedokrwienia mięśnia sercowego po fibrynolizie, należy zasięgnąć natychmiast specjalistycznej porady</p>

	<p>kardiologa i, jeżeli wskazane, wykonać angiografię wieńcową z PCI w następstwie.</p> <p>b. Należy rozważyć wykonanie angiografii wieńcowej podczas tego samego pobytu w szpitalu u osób, które są klinicznie stabilne po skutecznej fibrynolizie.</p> <p>F. Terapia farmakologiczna dla osób po zawale serca w ciągu kolejnych 12 miesięcy:</p> <p>a. Zaleca się wszystkim osobom po zawale serca leczenie następującymi lekami: inhibitory ACE, podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (aspiryna plus drugi przeciwplatekcyjny lek), beta-blokery, statyny.</p> <p>b. Zaleca się przedstawić jasny plan postępowania dla osoby po ostrym MI oraz przekazać go lekarzowi ogólnemu/rodzinnemu, wraz ze szczegółami i czasem dalszego dostosowywania dawki, monitorowana ciśnienia tętniczego oraz funkcji nerek.</p> <p>c. Zaleca się, aby wszystkie osoby po MI miały wykonane oszacowanie ryzyka krwawienia podczas następnej wizyty.</p> <p>d. Zaleca się, aby wszystkie osoby po MI miały wykonane ocenę funkcji lewej komory.</p> <p>e. Inhibitory ACE:</p> <p>i. Zaleca się przepisanie osobie z ostrym MI inhibitora ACE tak szybko, jak tylko jest stabilna hemodynamicznie. Należy stosować inhibitor ACE bezterminowo.</p> <p>ii. Zaleca się zwiększanie dawki inhibitora ACE w krótkich odstępach czasu (na przykład co 12-24 godz.), zanim chory opuści szpital, aż do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej albo docelowej dawki. Jeśli nie jest to możliwe, dostosowanie dawki powinno nastąpić w przeciągu 4-6 tygodni od opuszczenia szpitala.</p> <p>iii. Nie zaleca się terapii skojarzonej inhibitorem ACE i ARB, chyba że są inne powody do stosowania takiej terapii.</p> <p>iv. Jeżeli osoba po ostrym MI wykazuje brak tolerancji inhibitorów ACE, należy zastosować ARB w zamiast.</p> <p>v. Funkcja nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie krwi powinny być skontrolowane przed rozpoczęciem terapii inhibitorami ACE lub ARB, a następnie w ciągu 1-2 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Pacjenci powinni być obserwowani, w miarę jak dawka jest stopniowo zwiększana do maksymalnie tolerowanej lub docelowej dawki, a potem przynajmniej jeden raz w roku. Częstsze monitorowanie jest wymagane u pacjentów z podwyższonym ryzykiem pogorszenia funkcji nerek. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca powinni być obserwowani.</p>
<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA 2013) [4]</p>	<p>A. Preferowane postępowanie reperfuzyjne:</p> <p>a. W przypadku pacjenta ze STEMI, który jest kandydatem do reperfuzji, jeżeli znajduje się w szpitalu mającym możliwość wykonania PCI, wówczas należy go wysłać do pracowni cewnikowania serca na pierwotną PCI. W idealnym przypadku czas od pierwszego medycznego kontaktu do urządzenia nie powinien przekraczać 90 minut. [Klasa I poziom: A]. Należy wykonać angiografię wieńcową i w zależności od wyniku przeprowadzić PCI albo CABG albo tylko terapię farmakologiczną.</p> <p>b. Jeżeli chory znajduje się w szpitalu, który nie ma możliwości wykonania PCI, wówczas jeżeli czas „od drzwi do drzwi” wyniósłby poniżej 30 minut, należy przetransportować pacjenta do jednostki, która ma taką możliwość. Czas wykonania PCI od pierwszego kontaktu medycznego do urządzenia nie może przekroczyć 120 minut. [Klasa I, poziom: B]</p> <p>c. Jeżeli przewidywany czas od pierwszego kontaktu medycznego do miejsca wykonywania zabiegu wynosi powyżej 120 minut, wówczas zaleca się podanie leków fibrynolitycznych w przeciągu 30 minut. [klasa I, poziom: B]. Następnie konieczne jest natychmiastowe przetransportowanie chorego w celu wykonania PCI, jeżeli są dowody na niepowodzenie reperfuzji lub reokluzyję. [Klasa IIa, poziom: B] W przypadku pozostałych pacjentów zaleca się transfer w celu wykonania angiografii i rewaskularyzacji w przeciągu 3-24 godzin. [Klasa IIa, poziom: B]</p> <p>B. Pierwotna PCI:</p> <p>a. Pierwotna PCI powinna być wykonana u pacjentów ze STEMI oraz objawami niedokrwienia trwającymi poniżej 12 godzin. [Klasa I, poziom: A]</p> <p>b. Pierwotna PCI powinna być wykonana u pacjentów ze STEMI oraz objawami niedokrwienia trwającymi poniżej 12 godzin, którzy mają przeciwwskazania do leczenia fibrynolitycznego, bez względu na opóźnienie od pierwszego kontaktu medycznego. [klasa I, poziom: B]</p>

	<ul style="list-style-type: none"> c. Pierwotna PCI jest zasadna u pacjentów ze STEMI, jeśli istnieją kliniczne dowody lub zapis EKG wskazujące na utrzymujące się niedokrwienie między 12 a 24 godz. od początku objawów. [klasa IIa, poziom: B] C. Rutynowe leczenie farmakologiczne – inhibitory układu Renina-Angiotensyna-Aldosteron (wybrane przez autora – przyp. aut.): <ul style="list-style-type: none"> a. Inhibitory ACE powinny być stosowane w ciągu pierwszych 24 godzin u wszystkich pacjentów ze STEMI z przednią lokalizacją (przedniościennym), niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową mniejszą/równą 40%, o ile nie są przeciwwskazane. [Klasa I, poziom: A] b. ARB powinny być stosowane u pacjentów ze STEMI, którzy mają wskazania do inhibitorów ACE, ale ich nie tolerują. [Klasa I, poziom: B] c. Antagonista aldosteronu powinni być stosowanie u pacjentów ze STEMI i bez przeciwwskazań, którzy otrzymują już inhibitor ACE i beta bloker i którzy mają frakcję wyrzutową mniejszą/równą 40% i mają albo objawy niewydolności serca labo cukrzycę. [Klasa I, poziom: B] d. Stosowanie inhibitorów ACE jest zasadne u wszystkich pacjentów ze STEMI, którzy nie mają przeciwwskazań do nich. [Klasa IIa, poziom: A]
Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca bez uniesienia odcinka ST	
Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC 2011) [18, 48]	<ul style="list-style-type: none"> A. Zalecenia dotyczące diagnostyki i stratyfikacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> a. U pacjentów z podejrzeniem NSTE-OZW rozpoznanie i stratyfikacja wczesnego ryzyka niedokrwienia/krwawienia powinny się opierać na łącznej analizie wywiadu, objawów, wyników badania przedmiotowego, EKG (kilkakrotnego lub ciągłego monitorowania odcinka ST) i biomarkerów. [klasa I, poziom A] b. Pacjentów z OZW należy przyjąć do szpitala, najlepiej do oddziału obserwacyjnego dla chorych z bólem w klatce piersiowej lub oddziału intensywnej opieki kardiologicznej. [klasa I, poziom C] c. Do ustalenia rokowania i ryzyka krwawienia należy wykorzystywać uznane skale ryzyka (np. GRACE, CRUSADE). [klasa I, poziom B] d. 12-odprowadzeniowy EKG należy wykonać w ciągu 10 minut od pierwszego kontaktu chorego z personelem medycznym. EKG powinien zostać niezwłocznie oceniony przez doświadczonego lekarza. Badanie należy powtórzyć w przypadku nawrotu objawów oraz po 6–9 i 24 godzinach, a także przed wypisaniem chorego ze szpitala. [klasa I, poziom B] e. Należy niezwłocznie pobrać próbkę krwi na oznaczenie troponin (troponina sercowa T lub I). Wynik powinien być dostępny w ciągu 60 minut. Badanie należy powtórzyć po 6–9 godzinach, jeśli wynik pierwszego badania nie był rozstrzygający. Zaleca się wykonanie kolejnego oznaczenia troponin po 12–24 godzinach, jeśli stan kliniczny nadal sugeruje OZW. [klasa I, poziom A] f. Zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego (0 i 3 godz.), jeśli jest dostępny wysokoczuły test troponinowy. [klasa I, poziom B] g. Zaleca się wykonanie badania echokardiograficznego u wszystkich chorych w celu oceny regionalnej i ogólnej czynności LV i potwierdzenia lub wykluczenia alternatywnych rozpoznań. [klasa I, poziom C] h. Koronarografia jest wskazana u chorych, u których należy określić zaawansowanie CAD lub zidentyfikować zmianę będącą przyczyną niedokrwienia. [klasa I, poziom C] i. Tomografię komputerową naczyń wieńcowych należy rozważyć jako alternatywę dla angiografii inwazyjnej w celu wykluczenia OZW, kiedy ryzyko CAD jest małe lub pośrednie i kiedy wynik oznaczenia troponin i EKG nie są rozstrzygające. [klasa IIa, poziom B] j. U chorych bez nawrotu bólu w klatce piersiowej, z prawidłowym EKG, ujemnymi wynikami oznaczenia troponin sercowych i niskim poziomem ryzyka przed podjęciem decyzji o wdrożeniu procedur inwazyjnych zaleca się przeprowadzenie nieinwazyjnego badania obciążeniowego wykrywającego niedokrwienie. [klasa I, poziom A] B. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwicznych <ul style="list-style-type: none"> a. Doustne lub dożylnie azotany są wskazane do łagodzenia dolegliwości dławicowych; dożylnie stosowanie azotanów zaleca się u pacjentów z nawracającą dławicą piersiową i/lub objawami niewydolności serca. [klasa I, poziom C] b. U chorych przyjętych z powodu OZW, którzy przyjmują przewlekłe beta-adrenolityki, należy kontynuować terapię tymi lekami, o ile nie są w klasie Killipa \geq III. [klasa I, poziom B]

	<ul style="list-style-type: none">c. Doustne beta-adrenolityki są wskazane u wszystkich chorych z dysfunkcją LV, u których nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. [klasa I, poziom B]d. Stosowanie antagonistów wapnia w celu złagodzenia dolegliwości zaleca się u chorych, którzy już otrzymują azotany i betaadrenolityki (pochodne dihydropirydyny), oraz u osób z przeciwwskazaniami do stosowania beta-adrenolityków (preparaty z grupy benzotiazepin lub pochodnych fenylloalkiloaminy). [klasa I, poziom B]e. U chorych z dławicą naczyniowo-skurczową zaleca się stosowanie antagonistów wapnia. [klasa I, poziom C]f. U chorych stabilnych hemodynamicznie (klasa Killipa < III) ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym i/lub tachykardią należy rozważyć podanie przy przyjęciu do szpitala dożylnych beta-adrenolityków. [klasa IIa, poziom C]g. Nie zaleca się stosowania nifedypiny ani innych pochodnych dihydropirydynowych, chyba że w skojarzeniu z beta-adrenolitykami. [klasa III, poziom B] <p>C. Zalecenia dotyczące stosowania doustnych leków przeciwplatek:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Kwas acetylosalicylowy należy stosować u wszystkich chorych bez przeciwwskazań w początkowej dawce nasycającej 150–300 mg, a następnie podtrzymującej 75–100 mg/d., długookresowo, niezależnie od strategii leczenia. [klasa I, poziom A]b. Inhibitor P2Y12 należy dołączyć jak najszybciej do kwasu acetylosalicylowego i kontynuować terapię przez 12 miesięcy, o ile nie ma przeciwwskazań, na przykład wysokiego ryzyka krwawień. [klasa I, poziom A]c. Terapię inhibitorem pompy protonowej (raczej nie omeprazol) w połączeniu z DAPT zaleca się u chorych z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub wrzodem trawiennym w wywiadzie; jest ona również odpowiednia dla chorych, u których współwystępuje wiele innych czynników ryzyka (zakażenie H. pylori, wiek \geq 65 lat, jednoczesne stosowanie antykoagulantów lub leków steroidowych). [klasa I, poziom A]d. Nie powinno się przerywać na dłuższy okres lub całkowicie zaprzestawać leczenia inhibitorami P2Y12 w ciągu 12 miesięcy po incydencie OZW, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych. [klasa I, poziom C]e. Tikagrelor zaleca się u wszystkich chorych z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiennych (np. z podwyższonym stężeniem troponin), niezależnie od początkowej strategii leczenia, również u osób stosujących wcześniej klopidogrel (należy odstawić klopidogrel, kiedy wdraża się terapię tikagrelorem). [klasa I, poziom B]f. Prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.) zaleca się u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów P2Y12 (zwłaszcza u chorych na cukrzycę), u których jest znana anatomia naczyń wieńcowych i którzy są przygotowani do PCI, o ile nie występuje u nich wysokie ryzyko zagrażających życiu krwawień lub inne przeciwwskazanie. [klasa I, poziom B]g. U chorych, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się klopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.). [klasa I, poziom A]h. U chorych, u których planuje się leczenie inwazyjne i którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się klopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (lub dawkę nasycającą 300 mg, a następnie dodatkową dawkę 300 mg przed PCI). [klasa I, poziom B]i. U chorych poddawanych PCI, u których nie występuje zwiększone ryzyko krwawień, należy rozważyć większą podtrzymującą dawkę klopidogrelu wynoszącą 150 mg, przez pierwsze 7 dni. [klasa IIa, poziom B]j. Zwiększenia dawki podtrzymującej klopidogrelu na podstawie oceny czynności płytek krwi nie zaleca się jako postępowania rutynowego, jednak można je rozważyć w wybranych przypadkach. [klasa IIb, poziom B]k. U niektórych chorych stosujących klopidogrel można rozważyć genotypowanie i/lub ocenę czynności płytek krwi. [klasa IIb, poziom B]l. U chorych leczonych uprzednio inhibitorami P2Y12, u których konieczne jest wykonanie w trybie planowym poważnego zabiegu chirurgicznego (w tym CABG), należy rozważyć odroczenie operacji o co najmniej 5 dni po przerwaniu stosowania tikagreloru lub klopidogrelu i o 7 dni po zaprzestaniu przyjmowania prasugrelu, jeśli pozwala na to sytuacja kliniczna i o ile nie występuje wysokie ryzyko zdarzeń wieńcowych. [klasa IIa, poziom C]m. Należy rozważyć (ponowne) rozpoczęcie stosowania tikagreloru lub klopidogrelu po chirurgicznym CABG tak szybko, jak pozwalają na to względy
--	---

	<p>bezpieczeństwa. [klasa IIa, poziom B]</p> <p>n. Nie zaleca się łącznego stosowania kwasu acetylosalicylowego i NSAID (selektywnych inhibitorów COX-2 i nieselektywnych NSAID). [klasa III, poziom C]</p> <p>D. Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwzakrzepowych:</p> <p>a. U wszystkich chorych zaleca się leczenie antykoagulacyjne jako uzupełnienie terapii przeciwplatekowej. [klasa I, poziom A]</p> <p>b. Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien być uzależniony od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawienia oraz od bezpieczeństwa i skuteczności danego leku. [klasa I, poziom C]</p> <p>c. Zaleca się stosowanie fondaparinyksu ze względu na najkorzystniejszy stosunek bezpieczeństwa terapii do skuteczności działania przeciwzakrzepowego. [klasa I, poziom A]</p> <p>d. W przypadku gdy jako pierwszy lek przeciwzakrzepowy zastosowano fondaparinyks, podczas PCI należy podać dodatkowo UFH w bolusie. [klasa I, poziom B]</p> <p>e. Enoksaparynę zaleca się, jeśli fondaparinyks jest niedostępny. [klasa I, poziom B]</p> <p>f. Jeśli fondaparinyks i enoksaparyna nie są dostępne, należy zastosować UFH z docelowym aPTT wynoszącym 50–70 s lub inne LMWH w zalecanych dawkach. [klasa I, poziom C]</p> <p>g. Biwalirudynę plus ewentualnie inhibitory receptorów GP IIb/IIIa zaleca się jako alternatywę dla terapii skojarzonej UFH z inhibitorami receptorów GP IIb/IIIa u pacjentów zakwalifikowanych do pilnej lub wczesnej strategii inwazyjnej, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia. [klasa I, poziom B]</p> <p>h. U chorych leczonych wyłącznie zachowawczo należy kontynuować terapię przeciwzakrzepową do momentu wypisania ze szpitala. [klasa I, poziom A]</p> <p>i. Po przeprowadzeniu zabiegu inwazyjnego należy rozważyć przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego, chyba że istnieją inne wskazania. [klasa IIa, poziom C]</p> <p>j. Nie zaleca się stosowania zamiennie różnych rodzajów heparyny (UFH i LMWH). [klasa III, poziom B]</p> <p>E. Zalecenia dotyczące diagnostyki inwazyjnej i rewaskularyzacji:</p> <p>a. Leczenie inwazyjne (w ciągu 72 godz. od przyjęcia do szpitala) jest wskazane u chorych: z co najmniej jednym kryterium wysokiego ryzyka lub z nawracającymi objawami. [klasa I, poziom A]</p> <p>b. Pilną koronarografię (<2 godz.) zaleca się u pacjentów, u których występuje bardzo wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych (oporna dławica u chorych z niewydolnością serca, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu lub niestabilnych hemodynamicznie). [klasa I, poziom C]</p> <p>c. Wczesną strategię inwazyjną (< 24 godz.) zaleca się u chorych, u których punktacja w skali GRACE wynosi > 140 lub występuje co najmniej jedno główne kryterium wysokiego ryzyka. [klasa I, poziom A]</p> <p>d. U chorych z grupy niskiego ryzyka bez nawracających objawów przed przeprowadzeniem diagnostyki inwazyjnej zaleca się nieinwazyjną ocenę indukowanego niedokrwienia. [klasa I, poziom A]</p> <p>e. Decyzję o wyborze strategii rewaskularyzacji (wykonanie ad-hoc PCI w zakresie zmiany odpowiedzialnej za niedokrwienie/wielonaczyniowej PCI/CABG) należy podejmować, biorąc pod uwagę stan kliniczny oraz zaawansowanie CAD, to jest rozmieszczenie i angiograficzne cechy zmian (np. punktację w skali SYNTAX), zgodnie z protokołem przyjętym przez interdyscyplinarny zespół kardiologiczny w danym ośrodku. [klasa I, poziom C]</p> <p>f. W związku z tym, że nie ma obaw co do bezpieczeństwa stosowania DES u chorych z OZW, decyzję o ich wszczęciu należy podejmować indywidualnie u każdego pacjenta, biorąc pod uwagę wyjściową charakterystykę, anatomię naczyń wieńcowych i ryzyko krwawienia. [klasa I, poziom A]</p> <p>g. Nie zaleca się przeprowadzania PCI w zakresie nieistotnych zwężeń. [klasa III, poziom C]</p> <p>h. Nie zaleca się rutynowej diagnostyki inwazyjnej u chorych z grupy niskiego ryzyka. [klasa III, poziom A]</p> <p>F. Zalecenia dotyczące chorych z niewydolnością serca:</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> a. Beta-adrenolityki i inhibitory ACE/ARB w odpowiednio dobranej dawce są wskazane u chorych z NSTE-OZW i dysfunkcją LV, niezależnie od tego, czy występują u nich objawy niewydolności serca. [klasa I, poziom A] b. Antagoniści aldosteronu, najlepiej eplerenon, są wskazane u chorych z NSTE-OZW, dysfunkcją LV i niewydolnością serca. [klasa I, poziom A] c. U chorych z NSTE-OZW i dysfunkcją LV lub niewydolnością serca zaleca się wykonanie rewaskularyzacji wieńcowej, jeśli kwalifikują się do tej procedury. [klasa I, poziom A] d. U chorych z NSTE-OZW i ciężką dysfunkcją LV należy rozważyć po miesiącu zastosowanie urządzeń wszczepialnych (CRT i/lub kardiowerter/defibrylator) jako uzupełnienie optymalnej farmakoterapii, jeśli istnieją ku temu wskazania. [klasa IIa, poziom B] <p>G. Zalecenia dotyczące leków stosowanych w prewencji wtórnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Beta-adrenolityki zaleca się u wszystkich chorych z upośledzoną funkcją skurczową LV (LVEF \leq 40%). [klasa I, poziom A] b. Inhibitory ACE są wskazane w ciągu 24 godzin u wszystkich chorych, u których LVEF wynosi \leq 40%, i u chorych z niewydolnością serca, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym lub przewlekłą chorobą nerek, o ile nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. [klasa I, poziom A] c. Zaleca się stosowanie inhibitorów ACE u wszystkich pozostałych pacjentów w celu zapobiegania nawrotom incydentów niedokrwienych; należy wybierać leki i dawki o udowodnionej skuteczności. [klasa I, poziom B] d. U chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, zaleca się ARB; należy wybierać leki i dawki o udowodnionej skuteczności. [klasa I, poziom B] e. Blokada aldosteronu poprzez stosowanie eplerenonu jest wskazana u chorych po MI leczonych inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami, z LVEF wynoszącą \leq 35% lub z cukrzycą bądź niewydolnością serca, bez istotnej dysfunkcji nerek. [klasa I, poziom A] f. Zaleca się rozpoczęcie terapii statynami wkrótce po przyjęciu do szpitala. Należy dążyć do osiągnięcia docelowych stężeń LDL-C wynoszących $<1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl). [klasa I, poziom B]
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2010) [53]</p>	<ul style="list-style-type: none"> A. Osobom ze zdiagnozowaną niestabilną dławicą piersiową lub NSTEMI należy zapewnić jasną informację nt. ryzyka i korzyści proponowanego leczenia, aby mogli świadomie dokonywać wyborów strategii leczenia. B. Wstępne leczenie: <ul style="list-style-type: none"> a. Leczenie przeciwplatek: zaleca się podać aspirynę tak szybko jak to tylko możliwe i kontynuować, chyba że wystąpi ryzyko krwawienia lub nadwrażliwość na aspirynę. W przypadku nadwrażliwości na aspirynę należy rozważyć kłopidogrel. b. Leczenie przeciwtrombinowe: <ul style="list-style-type: none"> i. zaleca się stosowanie fondaparinyksu u pacjentów bez wysokiego ryzyka krwawienia, o ile angiografia wieńcowa nie jest planowana w przeciągu 24 godzin, ii. jako alternatywę – w przypadku planowanej angiografii w przeciągu 24 godzin – można podać niefrakcjonowaną heparynę. C. Zaleca się oszacowanie indywidualnego ryzyka przyszłych sercowych zdarzeń niepożądanych z użyciem uznanego systemu oceny, który szacuje 6-miesięczną śmiertelność (np. GRACE). W analizie należy uwzględnić: pełną historię kliniczną pacjenta, wyniki z badania przedmiotowego, spoczynkowe 12-odprowadzeniowe EKG oraz wyniki badania krwi. Ponadto zaleca się ocenę funkcji lewej komory serca u wszystkich pacjentów po zawale. Należy rozważyć także zasadność takiej oceny u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową. <ul style="list-style-type: none"> a. Osoby z najniższym ryzykiem: zaleca się kontynuowanie aspiryny, chyba że wystąpi ryzyko krwawienia lub nadwrażliwość na aspirynę. W przypadku nadwrażliwości na aspirynę należy rozważyć monoterapię kłopidogrelem. b. Osoby z niskim ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> i. Pacjentom bez przeciwwskazań (na przykład wysokie ryzyko krwawienia) zaleca się podawać dawkę nasycającą (300 mg) kłopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. ii. Dawkę nasycającą kłopidogrelu zaleca się podawać wszystkim pacjentom bez przeciwwskazań, którzy mogą być poddani zabiegowi PCI w przeciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala.

	<ul style="list-style-type: none"> iii. Zaleca się klopidogrel jako opcję terapeutyczną do 12 miesięcy dla osób z NSTEMI, bez względu na sposób leczenia. iv. Należy rozważyć przerwanie stosowania klopidogrelu 5 dni przed CABG. v. Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest rekomendowany do 12 miesięcy jako opcja leczenia dla dorosłych osób z OZW. vi. Pacjenci z niskim i najniższym ryzykiem powinni zostać poddani leczeniu zachowawczemu, a następnie przed wypisaniem ze szpitala należy ocenić niedokrwienie u tych pacjentów, u których nie wykonano koronarografii. vii. Zaleca się leczenie zachowawcze bez wczesnej angiografii wieńcowej. viii. Zaleca się angiografię wieńcową (z PCI w następstwie, jeśli będzie zalecane) pacjentom, którzy zostali początkowo ocenieni jako pacjenci z niskim ryzykiem, jeśli niedokrwienie rozwija się lub zostało wykryte w badaniu. <p>c. Osoby ze średnim, wysokim i najwyższym ryzykiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Pacjentom bez przeciwwskazań (na przykład wysokie ryzyko krwawienia) zaleca się podać dawkę nasycającą (300 mg) klopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. ii. Dawkę nasycającą klopidogrelu zaleca się podać wszystkim pacjentom bez przeciwwskazań, którzy mogą być poddani zabiegowi PCI w przeciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. iii. Mając na uwadze równowagę ryzyka niedokrwienia serca z ryzykiem krwawienia, należy rozważyć dodanie inhibitora receptora GP IIb/IIIa (dożylnie eptifibatyd lub tirofiban), jeśli angiografia jest zaplanowana w przeciągu 96 godzin od przyjęcia do szpitala, lub biwalirudyny jako alternatywę dla terapii skojarzonej heparyną i inhibitorem receptora GP IIb/IIIa, jeżeli pacjent nie stosuje fondaparynuksu lub inhibitora receptorów GP IIb/IIIa i angiografia jest zaplanowana w przeciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. iv. Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest rekomendowany do 12 miesięcy jako opcja leczenia dla dorosłych osób z OZW. v. Zaleca się wykonanie angiografii wieńcowej (wraz z PCI w następstwie, o ile będzie wskazane) w ciągu 96 godzin pierwszego przyjęcia do szpitala pacjentom bez przeciwwskazań (takich jak krwawienie lub choroby współwystępujące). Należy wykonać jak najszybciej jest to możliwe u pacjentów, którzy są klinicznie niestabilni lub mają wysokie ryzyko niedokrwienia. <p>D. W procesie doradzania pacjentom o wyborze metody rewaskularyzacji (PCI lub CABG), należy wziąć pod uwagę wyniki koronarografii, choroby współistniejące oraz korzyści i ryzyko każdej z interwencji. Kiedy rola rewaskularyzacji lub jej metoda jest niejasna, należy rozwiązać ten problem poprzez dyskusję z kardiologiem interwencyjnym, kardiochirurgiem i innymi pracownikami służby zdrowia. Należy przedyskutować wybór metody rewaskularyzacji z pacjentem.</p> <p>E. PCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Zaleca się rozważenie podania abciksimabu jako dodatku do PCI u pacjentów z grupy średniego lub wyższego ryzyka, którzy nie przyjmują obecnie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa. b. Rekomendowane jest podanie niefrakcjonowanej heparyny w pracowni cewnikowania serca pacjentom przyjmującym fondaparynuksu. c. Jako alternatywę dla heparyny w skojarzeniu z inhibitorem receptorów GP IIb/IIIa można rozważyć biwalirudynę dla pacjentów, którzy są poddawani PCI i którzy są w grupie średniego lub wyższego ryzyka i nie przyjmują obecnie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa lub fondaparynuksu. d. Prasugrel w skojarzeniu z aspiryną jest rekomendowany jako opcja w zapobieganiu zakrzepom miażdżycowym u osób z OZW podawanych PCI, tylko wtedy, gdy natychmiastowa pierwotna PCI dla pacjentów ze STEMI jest konieczna lub wystąpiła zakrzepica w stencie podczas terapii klopidogrelem lub pacjent ma cukrzycę. Osoby przyjmujące obecnie prasugrel w leczeniu OZW, którzy nie spełniają powyższych kryteriów, powinni mieć możliwość kontynuacji terapii do momentu, aż oni i ich lekarze uznają za odpowiednie przerwanie tej terapii. e. Rekomendowane jest rozważenie inhibitora receptora GP IIb/IIIa jako dodatek do PCI u wszystkich pacjentów z cukrzycą, którzy poddawani są planowej PCI oraz u pacjentów poddawanych skomplikowanym procedurom (np. wielonaczyniowa PCI czy implantacja
--	---

	<p>wielu stentów). Obecnie jedynie abciximab jest zarejestrowany w leczeniu wspomagającym PCI. W proceduralnie nieskomplikowanej, planowej PCI, w której ryzyko niepożądanych następstw jest niskie, nie zaleca się użycia inhibitorów receptora GP IIb/IIIa, o ile nie wystąpią nagłe powikłania zabiegu.</p> <p>f. Stentowanie tętnicy wieńcowej: stenty powinny być używane rutynowo, kiedy PCI jest klinicznie odpowiednią procedurą dla pacjentów ze stabilną lub niestabilną dławicą piersiową lub z zawałem serca.</p> <p>F. CABG:</p> <p>a. Zaleca się przerwanie stosowania klopidogrelu 5 dni przed wykonaniem CABG u pacjentów, którzy mają niskie ryzyko niepożądanych zdarzeń naczyniowo-sercowych.</p> <p>b. U pacjentów z grupy ryzyka średniego lub wyższego należy omówić z kardiochirurgiem kontynuowanie terapii klopidogrelem przed zabiegiem CABG. Należy oprzeć decyzję na zbalansowaniu ryzyka krwotoku i niedokrwienia.</p> <p>G. Terapia farmakologiczna dla osób po zawale serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy (patrz: Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST).</p>
<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA 2012) [1]</p>	<p>A. W przypadku zdiagnozowania UA/NSTEMI zaleca się podanie ASA. [klasa I, poziom A]</p> <p>B. Dawka nasycająca obok dziennej dawki podtrzymującej klopidogrelu [poziom: B] albo prasugrelu (wśród pacjentów poddawanych PCI) albo tikagreloru [poziom: C] powinna być podawane pacjentom z UA/NSTEMI, którzy nie mogą przyjmować ASA z powodu nadwrażliwości lub nietolerancji żołądkowo-jelitowej.</p> <p>C. Należy wybrać metodę leczenia: początkowe leczenie zachowawcze albo leczenie inwazyjne.</p> <p>D. W przypadku leczenia zachowawczego:</p> <p>a. Zaleca się włączenie leków przeciwzakrzepowych (antykoagulanty), [klasa I, poziom: A]</p> <p>b. Do opcji akceptowalnych zalicza się także podanie: enoksaparyny lub UFH [klasa I, poziom: A], fondaparynuksu [klasa I, poziom: B], enoksaparyny lub fondaparinuksu, które są preferowane w porównaniu z UFH [klasa IIa, poziom: B].</p> <p>c. Rekomendowane jest rozpoczęcie terapii klopidogrelem lub tikagrelorem. [klasa I, poziom: B]</p> <p>E. Leczenie inwazyjne:</p> <p>a. Czas leczenia inwazyjnego ogólnie wynosi od 4 do 48 godzin. Jeżeli natychmiastowa angiografia jest wybrana, wówczas patrz: Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST.</p> <p>b. Zaleca się rozpoczęcie terapii lekami przeciwzakrzepowymi (antykoagulanty), [klasa I, poziom: A]</p> <p>c. Do opcji akceptowalnych zalicza się także podanie: enoksaparyny lub UFH [klasa I, poziom: A], biwalirudyny [klasa I, poziom: B], fondaparynuksu [klasa I, poziom: B],</p> <p>d. Przed cewnikowaniem: zaleca się dodać drugi lek przeciwplatek [klasa I, poziom: A] (potrójna terapia przeciwplatekowa, tj. ASA, klopidogrel lub tikagrelor, inhibitor receptorów GP, jest rekomendacją klasy IIb, poziom: B dla wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka), klopidogrel lub tikagrelor [klasa I, poziom: B] lub inhibitor receptorów GP IIb/IIIa [klasa I, poziom: A].</p> <p>e. Należy podjąć decyzję na podstawie angiografii odnośnie do CABG, PCI lub terapii lekowej.</p> <p>F. Jeżeli pacjent zostanie poddany CABG, należy wówczas podtrzymać stosowanie ASA. [klasa I, poziom: A]</p> <p>G. Jeżeli pacjent zostanie poddany PCI, wówczas zaleca się podać [klasa I]: klopidogrel [poziom: A] lub tikagrelor [poziom: B] (jeśli nie były już podawane przed cewnikowaniem), lub prasugrel [poziom: B], lub inhibitor receptorów GP IIb/IIIa [poziom: A] (jeśli nie były już podawane przed cewnikowaniem).</p> <p>H. Jeżeli pacjent pozostanie na terapii lekowej zaleca się przerwać stosowanie inhibitorów receptorów GP (jeśli były podawane) i stosowanie klopidogrelu lub tikagreloru jak w strategii zachowawczej.</p>
Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawale serca (STEMI i NSTEMI)	

<p>Europejska Rada Resuscytacji (ERC 2010) [5, 19]</p>	<p>A. Już podczas pierwszego kontaktu z personelem medycznym należy zebrać wywiad, w celu uzyskania pierwszych wskazówek co do ewentualnego występowania OZW. (...)</p> <p>B. 12-odprowadzeniowe EKG jest kluczowym badaniem dla oceny OZW. W przypadku STEMI wskazuje ono potrzebę pilnej terapii reperfuzyjnej (np. PCI lub prowadzonej przedszpitalnie fibrynolizy). Kiedy podejrzewany jest OZW, 12-odprowadzeniowe EKG powinno być wykonane i ocenione najszybciej, jak to jest możliwe, po pierwszym kontakcie pacjenta z personelem medycznym, celem wczesnego postawienia rozpoznania oraz przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta. (...)</p> <p>C. W przypadku charakterystycznego wywiadu brak uniesień odcinka ST w 12-odprowadzeniowym EKG oraz podwyższony poziom markerów martwicy mięśnia sercowego (troponiny T, troponiny I, CK, CK-MB, mioglobiny) świadczy o obecności NSTEMI i pozwala na różnicowanie ze STEMI oraz niestabilną dusznicą bolesną. Preferowanym markerem są specyficzne dla mięśnia sercowego troponiny. (...)</p> <p>D. Objawowe leczenie ostrych zespołów wieńcowych</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Trójazotan glicerolu jest skutecznym lekiem w przypadku bólu wieńcowego w klatce piersiowej, wywołuje również korzystny efekt hemodynamiczny poprzez poszerzenie łożyska żylnego, rozkurcz tętnic wieńcowych oraz w mniejszym stopniu tętnic obwodowych. Można rozważyć podanie trójazotanu glicerolu, gdy skurczowe ciśnienie tętnicze jest wyższe niż 90 mm Hg oraz gdy występują dolegliwości bólowe w klatce piersiowej. (...) b. Morfina jest lekiem z wyboru w przypadku zwalczania bólu opornego na działanie nitratów, a dzięki jej działaniu uspokajającemu użycie leków sedatywnych w większości przypadków nie jest konieczne. Jej użycie jako leku zwiększającego pojemność łożyska żylnego, może przynieść dodatkowe korzyści w przypadku zastoju w krążeniu płucnym. (...) c. Monitorowanie saturacji krwi tętniczej (SaO₂) przy pomocy pulsoksymetru (SpO₂) pomaga ocenić potrzebę stosowania tlenoterapii. Tylko pacjenci z hipoksją wymagają leczenia tlenem. (...) <p>E. Przyczynowe leczenie ostrych zespołów wieńcowych</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Inhibitory agregacji płytek <ol style="list-style-type: none"> i. Zaleca się jak najwcześniejsze podanie ASA wszystkim pacjentom z podejrzeniem OZW, za wyjątkiem osób z prawdziwą alergią na ten lek. ASA może być podany przez personel medyczny, świadka zdarzenia lub przyjęty za poradą dyspozytora pogotowia, zależnie od lokalnych standardów postępowania. (...) ii. Inhibitory receptora ADP: Tienopirydyny (klopidogrel, prasugrel) oraz cyklo-pentylo-triazolo-pirymidyna (tikagrelor)* hamują nieodwracalnie receptor ADP, co powoduje dalsze hamowanie agregacji płytek, zainicjowane przez ASA. W przeciwieństwie do klopidogrelu, metabolizm prasugrelu oraz tikagreloru jest niezależny od determinowanej genetycznie zmienności metabolizmu oraz aktywności leku. Z tego powodu prasugrel oraz tikagrelor prowadzą do silniejszego i pewniejszego hamowania agregacji płytek. iii. Inhibitory glikoproteiny (Gp) IIb/IIIa: Blokowanie receptora glikoproteiny (Gp) IIb/IIIa jest wspólnym etapem końcowym hamowania agregacji płytek. Eptifibatyd oraz tirofiban hamują receptor Gp IIb/IIIa w sposób odwracalny, podczas gdy abciksymab prowadzi do nieodwracalnej blokady. Wyniki starszych badań prowadzonych przed erą stentów promują zastosowanie głównie tej klasy leków. Nowsze badania w większości dokumentują brak ich działania lub pogorszenie wyników leczenia. Obecnie nie ma wystarczających danych popierających rutynowe leczenie wstępne pacjentów ze STEMI lub NSTEMI-OZW inhibitorami Gp IIb/IIIa. U pacjentów wysokiego ryzyka z NSTEMI-OZW akceptuje się wewnątrzszpitalne leczenie wstępne eptifibatydem oraz tirofibanem, podczas gdy abciksymab można podawać tylko w kontekście PCI. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia podczas stosowania blokerów Gp IIb/IIIa w połączeniu z heparynami należy rozważyć nowsze alternatywy leczenia przeciwplatekowego.
--	--

* Należy zauważyć, że tikagrelor hamuje odwracalnie receptor ADP; w tabeli pozostawiono jednak oryginalne brzmienie wytycznych.

	<p>b. Leki antytrombinowe</p> <p>i. UFH jest pośrednim inhibitorem trombiny i w połączeniu z ASA jest wykorzystywana jako uzupełnienie terapii fibrynolitycznej lub pierwotnej PCI. Stanowi ona istotną część leczenia niestabilnej dusznicy bolesnej lub STEMI. Ograniczeniem stosowania UFH jest jej zmienny osobniczo efekt antykoagulacyjny, dożylne podawanie leku oraz konieczność monitorowania aPTT. Co więcej, stosowanie heparyny może powodować trombocytopenię. Obecnie są też inne antytrombiny stosowane w leczeniu pacjentów z OZW. W porównaniu z UFH leki te mają bardziej specyficzną aktywność czynnika Xa (heparyny drobnocząsteczkowe, fondaparynuks) lub są bezpośrednimi inhibitorami trombiny (bivalirudyna). Przy stosowaniu nowszych antytrombin nie ma konieczności monitorowania układu krzepnięcia, jak również istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia trombocytopenii. W porównaniu z niefrakcjonowaną heparyną enoksaparyna podana w ciągu pierwszych 24–36 godzin od epizodu NSTEMI-OZW obniża łącznie całkowitą śmiertelność, częstość zawału mięśnia sercowego oraz potrzebę pilnej rewaskularyzacji. Choć w przypadku enoksaparyny ilość mniejszych krwawień wzrasta, to w porównaniu z UFH występowanie poważnych powikłań krwotocznych nie jest częstsze.</p> <p>F. Terapia reperfuzyjna u pacjentów ze STEMI: u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem STEMI terapia reperfuzyjna powinna być rozpoczęta tak szybko, jak to tylko możliwe, bez względu na wybór metody, w czasie nie dłuższym niż 12 godzin od wystąpienia objawów. Reperfuzję można uzyskać poprzez fibrynolizę, PCI lub kombinację obu metod. Korzyści z leczenia reperfuzyjnego zmniejszają się z czasem, który upłynął od wystąpienia objawów. Fibrynoliza jest najbardziej skuteczna, jeżeli terapię rozpocznie się w ciągu pierwszych 2 do 3 godzin od wystąpienia objawów; skuteczność PCI w mniejszym stopniu zależy od czasu.</p> <p>G. Prewencja pierwotna i wtórna: Postępowanie prewencyjne u pacjentów z objawami OZW powinno być rozpoczęte zaraz po przyjęciu do szpitala, jak również powinny być kontynuowane już podjęte działania. Środki zapobiegawcze poprawiają rokowanie, zmniejszając częstość ciężkich powikłań sercowych. Prewencja farmakologiczna obejmuje stosowanie beta-blokerów, inhibitorów enzymu konwertującego (ACE)/blokerów receptora dla angiotensyny (ARB) oraz statyn, a także podstawowe leczenie aspiryną i, jeśli są wskazania, tienopirydynami.</p> <p>H. Doustne inhibitory ACE: zmniejszają śmiertelność u pacjentów z MI, niezależnie, czy stosowano terapię reperfuzyjną, czy nie. Zaleca się podać doustną inhibitorów ACE w pierwszych 24 godzinach od pojawienia się objawów u pacjentów z MI, niezależnie od planowanej później terapii reperfuzyjnej. Jest to szczególnie korzystne w przypadku zawału przedniej ściany mięśnia sercowego, zastoju płucnego oraz frakcji wyrzutowej <40%. Nie zaleca się dożylnego podawania inhibitorów ACE w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów. W przypadku nietolerancji leków hamujących ACE należy stosować blokery receptora dla angiotensyny.</p>
--	--

8 Interwencja

Opis przedmiotowego produktu leczniczego opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zofenil®.

8.1 Zofenil® (zofenopryl)

Nazwa międzynarodowa (INN)	zofenopryl
Opatentowane nazwy handlowe	Zofenil®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	C09AA15 (C 09 – Leki działające na układ renina-angiotensyna; C09AA – inhibitory ACE)
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Berlin Chemie AG
Data dopuszczenia do obrotu w UE	30.04.2004

Skład jakościowy i ilościowy

Każda tabletką produktu leczniczego Zofenil® 7,5 zawiera 7,5 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 7,2 mg zofenoprylu.

Każda tabletką produktu leczniczego Zofenil® 30 zawiera 30 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 28,7 mg zofenoprylu.

Wskazania do stosowania

- **Nadciśnienie tętnicze:** Zofenil® jest przeznaczony do leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.
- **Ostry zawał serca:** Zofenil® może być stosowany w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich. Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego.

Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zofenil® może być przyjmowany przed, w trakcie albo po posiłkach. Podawaną dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi pacjenta na stosowane leczenie.

W ostrym zawałe serca leczenie produktem leczniczym Zofenil® należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zawału serca i następnie kontynuować je przez 6 tygodni. Po 6 tygodniach leczenia należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta. U pacjentów, u których nie stwierdza się objawów dysfunkcji lewej komory, ani niewydolności serca, leczenie należy przerwać. Jeśli natomiast objawy te występują, leczenie należy kontynuować przez odpowiedni okres czasu. Jeśli występują wskazania, należy równocześnie stosować inne leki: nitraty, kwas acetylosalicylowy lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-blokery).

Schemat podawania leku jest następujący:

- 1. i 2. dzień: 7,5 mg co 12 godzin;
- 3. i 4. dzień: 15 mg co 12 godzin;
- od 5. dnia: 30 mg co 12 godzin.

Jeżeli w chwili rozpoczynania leczenia lub w ciągu trzech kolejnych dni od zawału u chorego stwierdza się niskie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (≤ 120 mmHg), nie należy zwiększać dawki dobowej. W przypadku wystąpienia hipotonii (≤ 100 mmHg) można kontynuować podawanie leku w dawce, która była wcześniej dobrze tolerowana. W razie stwierdzenia ciężkiego niedociśnienia (skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 90 mmHg w dwóch kolejnych pomiarach, wykonanych w odstępie co najmniej jednej godziny) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil®.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zofenil® w zawale serca u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub u pacjentów dializowanych, a także z niewydolnością wątroby, nie zostały do chwili obecnej ustalone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zofenil® u tych pacjentów. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil® w leczeniu zawału u pacjentów po 75. roku życia.

Mechanizm działania

Mechanizm działania przedmiotowego produktu leczniczego polega na zahamowaniu czynności układu renina – angiotensyna – aldosteron w osoczu. Skutkiem zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co z kolei prowadzi do zmniejszenia jej działania kurczącego mięśniówkę naczyń krwionośnych i do zahamowania wydzielania aldosteronu. Drugie z wymienionych działań ma stosunkowo niewielkie nasilenie, może prowadzić jednak do nieznacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, przy jednoczesnej utracie sodu i wody. W wyniku zmniejszenia stężenia angiotensyny II dochodzi do przerwania ujemnego sprzężenia zwrotnego z reniną i do zwiększenia aktywności reninowej osocza.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na sól wapniową zofenoprylu, inne inhibitory ACE lub którykolwiek składnik produktu leczniczego Zofenil®, epizod obrzęku naczynioruchowego związany z leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie, wrodzony/idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy, ciężka niewydolność wątroby, ciąża, karmienie piersią, u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, obustronne zwężenia tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej w przypadku jedynej czynnej nerki.

8.2 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Zofenil® (zofenopryl) nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości. Przeszukano także strony internetowe innych agencji oceny technologii

medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono tylko dwie rekomendacje refundacyjne dla przedmiotowego produktu leczniczego – jedną pozytywną z Francji (HAS, 2001 [8]), a drugą negatywną z Danii (DHMA, 2009 [11]).

Francuska Komisja Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Zofenil® w obu zarejestrowanych wskazaniach z poziomem odpłatności 65%. Jako komparatory rozważane były dwa produkty lecznicze kaptoprylu oraz dwa produkty lecznicze lizynoprylu.

Duńska Agencja nie rekomendowała dalszego finansowania zofenoprylu w ramach tzw. bezwarunkowej refundacji, począwszy od 13 lipca 2009 roku. Komitet ocenił, że produkty lecznicze należące do grupy inhibitorów ACE są terapeutycznymi komparatorami w odniesieniu do wszystkich wskazań i do dnia 13 lipca 2009 wszystkie te leki były refundowane. Jednakże po tym czasie Komitet wycofał się z takiej polityki ze względu na różnice w cenach. Komitet uznał, że cena zofenoprylu w porównaniu z enalaprylem, lizynoprylem, ramiprylem czy trandolaprylem w relacji do wartości terapeutycznej nie ma uzasadnienia. Z tego powodu Komitet nie rekomendował dalszej refundacji produktu leczniczego Zofenil® (oraz Zofenil Comp.®). Komitet uznał za niemożliwe sformułowanie warunków, dla których wymienione wyżej produkty lecznicze mogłyby być rekomendowane do tzw. ogólnej refundacji warunkowej.

9 Komparatory

Analiza postępowania diagnostycznego i leczenia ostrych zawałów serca oraz wytycznych wykazała, że inhibitory ACE powinny być stosowane już w pierwszych 24 godzinach wystąpienia objawów zawału serca u wszystkich pacjentów (bez przeciwwskazań) i kontynuowana także w leczeniu profilaktycznym, po wypisaniu ze szpitala. Dopiero w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów ACE zaleca się stosowanie leków z innej grupy, tj. antagonistów receptora angiotensyny II (ARB). Wynika z tego, że inhibitory ACE są uznanymi lekami w przypadku zawału serca i nie ma leków z innych grup, które mogłyby być stosowane zamiennie. Są inne leki, które równolegle stosuje się w OZW, ale nie są to leki alternatywne. Oznacza to, że komparatorem dla przedmiotowego produktu leczniczego są inne substancje czynne zaliczające się do grupy inhibitorów ACE.

Mechanizm działania hipotensyjnego leków z grup inhibitorów ACE polega na zmniejszeniu stężenia angiotensyny II w następstwie zablokowania przemiany angiotensyny I. W efekcie obniżenia stężenia angiotensyny II ustępuje skurcz naczyń krwionośnych spowodowany przez ten peptyd. Poza obniżeniem stężenia angiotensyny II, które jest głównym mechanizmem działania inhibitorów konwertazy angiotensyny, bierze się pod uwagę również inne współistniejące mechanizmy działania. Jednym z nich jest zahamowanie degradacji bradykininy. Dzięki wzrostowi aktywności bradykininy następuje wzrost stężenia tlenu azotu oraz prostacykliny, obniża się stężenie fibrynogenu, wzrasta działanie antyagregacyjne. Następnym istotnym mechanizmem działania inhibitorów konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie wydzielania aldosteronu oraz przeciwdziałanie pobudzeniu aktywności układu współczulnego. Dzięki wymienionym wyżej wielokierunkowym wpływom na procesy patofizjologiczne inhibitory konwertazy angiotensyny obok działania hipotensyjnego wywierają korzystny wpływ na serce, nerki oraz śródbłonek naczyń krwionośnych. [30]

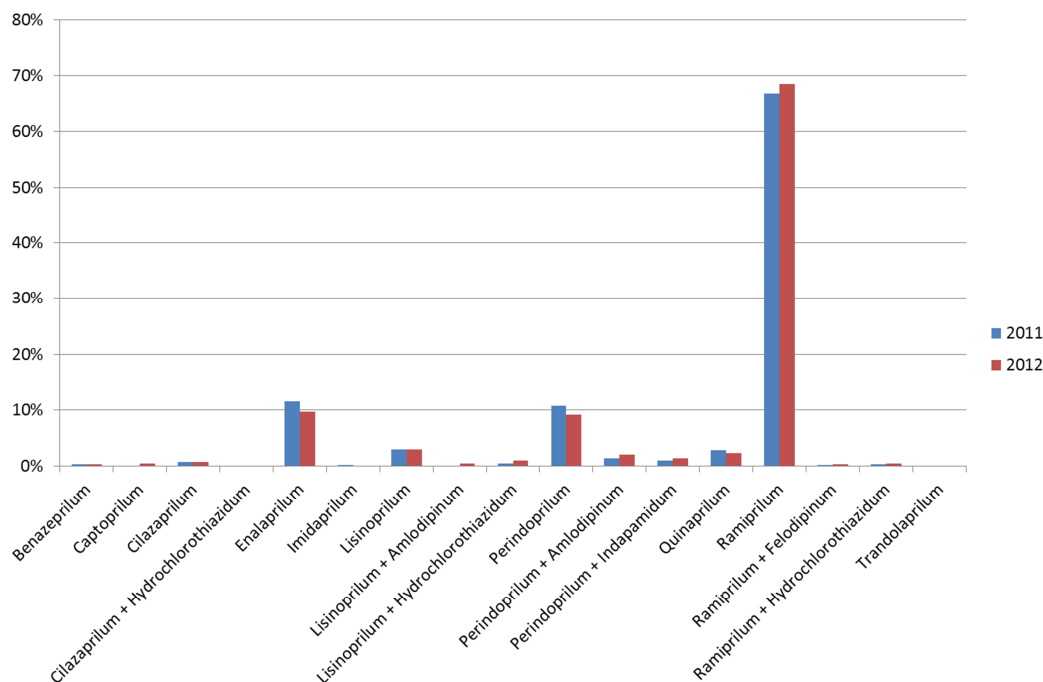
W Polsce w wykazie leków refundowanych [38] znajduje się 131 produktów leczniczych wchodzących w skład grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone”, które zawierają 9 różnych substancji czynnych: benazepryl, kaptopryl, cilazapryl, enalapryl, imidapryl, lizynopryl, peryndopryl, kwinaapryl, oraz ramipryl. Z tego 30 produktów leczniczych występuje jako preparat złożony z antagonistami wapnia albo lekami moczopędnymi. Leki z grupy limitowej 44.0 są refundowane we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, z odpłatnością ryczałtową dla świadczeniobiorcy. Inhibitory ACE charakteryzują się szerokim zakresem zarejestrowanych wskazań, refundacją objęte są zaś wszystkie wskazania zarejestrowane na dzień wydania decyzji. Należy jednak zauważyć, że tylko trzy grupy

substancji czynnych są zarejestrowane w leczeniu ostrego zawału serca*: preparaty kaptoprylu, lizynoprylu oraz ramiprylu. Tylko w przypadku lizynoprylu zarejestrowane wskazanie dotyczące MI brzmi bardzo podobnie do wskazania zofenoprylu, szczególnie w odniesieniu do zalecanego czasu rozpoczęcia terapii po MI (tj. w ciągu 24 godzin) oraz długości stosowania preparatu (do 6 tygodni, przy czym w przypadku objawów niewydolności serca, należy kontynuować terapię). Dla pozostałych substancji, przede wszystkim dla preparatów ramiprylu, wskazania nieco różnią się od przedmiotowego. Co ciekawe, wskazania różnią się nawet pomiędzy poszczególnymi produktami leczniczymi ramiprylu. Szczegółowe wskazania (pod kątem zawału serca) przedstawiono w Aneks 1.

Biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, tylko wymienione wyżej grupy inhibitorów ACE mogą być traktowane jako komparatory dla zofenoprylu. Rysunek 9. przedstawia udział procentowy wszystkich substancji czynnych wchodzących w skład grupy 44.0 (wraz z wyróżnionymi produktami złożonymi). Z rysunku wynika, że dominującą pozycję na rynku mają preparaty ramiprylu. Odnosząc się do grupy trzech substancji czynnych, będących komparatorami dla zofenoprylu we wskazaniu: ostry zawał serca, można stwierdzić także relatywnie wysoki udział preparatów lizynoprylu. Tabela 20. zawiera wykaz wszystkich refundowanych inhibitorów ACE – produktów jednoskładnikowych, wchodzących w skład grupy limitowej 44.0, wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

* Do dnia 31 grudnia 2013 roku w ramach grupy limitowej 44.0 refundowany był także preparat jeszcze jednej substancji czynnej – trandolaprylu, który także był zarejestrowany w leczeniu ostrego zawału serca.

Rysunek 9. Udział procentowy wszystkich substancji czynnych w gr. 44.0 w latach 2011-2012



Opracowanie własne na podstawie danych DGL NFZ

Wśród grupy leków należących do inhibitorów ACE znajdują się także substancje czynne: fozynopryl, spirapryl, delapryl, moekspryl, temokapryl. Zgodnie z Informatorem o Lekach na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia (<http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>) jedynie pierwsza substancja jest w Polsce zarejestrowana i występuje w postaci produktów jednoskładnikowych oraz złożonych.

Reasumując, w dalszych analizach HTA jako komparator dla zofenoprylu należy przyjąć inne substancje czynne należące do grupy inhibitorów ACE – preparaty kaptoprylu, lizynoprylu oraz ramiprylu. W procesie przygotowywania przeglądu systematycznego podczas wyszukiwania zasadne wydaje się niewykluczanie innych substancji należących do grupy inhibitorów ACE (oraz placebo) w celu uwzględnienia jak największej ilości dowodów (np. na potrzeby analizy bezpieczeństwa).

Tabela 20. Inhibitory ACE (produkty jednoskładnikowe) znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 44.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Cena detal. (PLN)	Limit finans. (PLN)	Poziom odpł. (PLN)	Dopłata pacj. (PLN)	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ostry zawał serca?*
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990118816	2014-01-01	17,44	3,46	ryczałt	17,18	nie
	Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909990118915	2014-01-01	23,62	6,91		20,69	
	Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 tabl.	5909990119011	2014-01-01	33,01	13,83		27,14	
Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990495238	2014-01-01	3,48	2,78	ryczałt	3,48	tak
	Captopril Polfarmex, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990495337	2014-01-01	6,85	5,56		4,49	
	Captopril Polfarmex, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990830817	2014-01-01	2,36	1,39		2,36	
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990678648	2014-01-01	8,81	2,22	ryczałt	8,81	nie
	Cazaprol, tabl. powł., 2,5 mg	28 tabl.	5909990678655	2014-01-01	14,23	5,18		12,25	
	Cazaprol, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990678679	2014-01-01	23,2	10,37		18,8	
	Cilan, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl.	5909990066636	2014-01-01	7,13	1,11		7,13	
	Cilan, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990066667	2014-01-01	11,14	2,22		11,14	
	Cilan, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990066780	2014-01-01	16,94	5,56		14,58	
	Cilan, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990066803	2014-01-01	26,76	11,11		22,05	
	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powł., 1 mg	30 tabl.	5909990696857	2012-03-01	5,12	2,22		5,12	
	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powł., 2,5 mg	28 tabl.	5909990698004	2012-03-01	11,96	5,18		9,98	
Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990698356	2012-03-01	25,3	11,11	20,59			
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990014934	2014-01-01	3,88	2,78	ryczałt	3,88	nie
	Enarenal, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990014958	2014-01-01	7,21	5,56		4,85	
	Enarenal, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990015030	2014-01-01	6,1	5,56		3,74	
	Enarenal, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990015054	2014-01-01	11,74	11,11		7,03	
	Enarenal, tabl., 20 mg	60 tabl.	5909990020829	2014-01-01	20,08	20,08		12,8	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Cena detal. (PLN)	Limit finans. (PLN)	Poziom odpł. (PLN)	Dopłata pacj. (PLN)	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ostry zawał serca?*
	Enarenal, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990020836	2014-01-01	11,22	11,11		6,51	
Imidaprilum	Tanatril, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991069810	2014-01-01	16,47	2,59		16,47	nie
	Tanatril, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991069919	2014-01-01	21,71	5,18		19,73	
	Tanatril, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909991070014	2014-01-01	37,38	10,37		32,98	
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991013417	2014-01-01	12,35	5,56		9,99	tak
	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909991013516	2014-01-01	19,91	11,11		15,2	
	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991013318	2014-01-01	9,89	2,78		9,89	
	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990939817	2014-01-01	12,69	5,56		10,33	
	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990939916	2014-01-01	20,64	11,11		15,93	
	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990939718	2014-01-01	8,53	2,78		8,53	
	Lisiprol, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990682409	2014-01-01	9,61	2,59		9,61	
	Lisiprol, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990682447	2014-01-01	13,76	5,18		11,78	
	Lisiprol, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909990682461	2014-01-01	20,37	10,37		15,97	
	Ranopril, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991132927	2014-01-01	4,68	2,59		4,68	
	Ranopril, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909991133023	2014-01-01	17,42	10,37		13,02	
Ranopril, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991133122	2014-01-01	9,41	5,18		7,43		
Perindoprilum	Erbugen, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990984954	2013-03-01	9,57	5,56		7,21	nie
	Prelessa, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990569311	2014-01-01	13,87	5,56		11,51	
	Prelessa, tabl., 8 mg	30 tabl.	5909990662494	2014-01-01	25,63	11,11		20,92	
	Prestarium 10mg, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990336081	2014-01-01	40,37	13,89		34,48	
	Prestarium 5mg, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990337774	2014-01-01	23,01	6,94		20,07	
	Vidotin, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990653614	2014-01-01	9,57	5,56		7,21	
	Vidotin, tabl., 8 mg	30 tabl.	5909990653621	2014-01-01	17,47	11,11		12,76	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Cena detal. (PLN)	Limit finans. (PLN)	Poziom odpł. (PLN)	Dopłata pacj. (PLN)	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ostry zawał serca?*
Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990707010	2014-01-01	15,15	3,7		14,65	nie
	Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990707119	2014-01-01	20,16	7,41		17,02	
	Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909991080129	2014-01-01	31,15	13,83		25,28	
	Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990706914	2014-01-01	12,11	1,85		12,11	
	Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990953882	2012-09-01	31,3	14,81		25,02	
	Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909991125417	2014-01-01	9,56	1,85		9,56	
	Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909991125516	2014-01-01	13	3,7		12,5	
	Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909991125615	2014-01-01	18,69	7,41		15,55	
	Aprilgen 10mg, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990014439	2014-01-01	12,43	3,7		11,93	
	Aprilgen 20mg, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990014460	2014-01-01	16,87	7,41		13,73	
	Aprilgen 40mg, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990014507	2014-01-01	31,46	14,81		25,18	
	Aprilgen 5mg, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990014354	2014-01-01	10,75	1,85		10,75	
	Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909991165710	2013-07-01	15,73	7,41		12,59	
	Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990215737	2014-01-01	9,39	1,85		9,39	
	Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990215805	2014-01-01	12,43	3,7		11,93	
	Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990215898	2014-01-01	17,44	7,41		14,3	
Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990215980	2014-01-01	31,3	14,81		25,02		
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990571468	2014-01-01	17,81	17,81		12,8	tak
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990571475	2012-03-01	33,48	33,48		25,6	
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990571499	2014-01-01	9,47	9,47		6,4	
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990571505	2012-03-01	19,23	19,23		12,8	
	Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990653355	2014-01-01	5,3	5,18		3,32	
	Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990653362	2014-01-01	10,34	10,34		5,97	
	Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990653379	2014-01-01	19,55	19,55		11,95	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Cena detal. (PLN)	Limit finans. (PLN)	Poziom odpł. (PLN)	Dopłata pacj. (PLN)	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ostry zawał serca?*
	Axtil, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990337958	2014-01-01	5,83	5,56		3,47	
	Axtil, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990337972	2014-01-01	11,34	11,11		6,63	
	Axtil, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990337989	2014-01-01	21,65	21,65		12,8	
	Mitrip, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990770397	2012-05-01	15,89	15,89		11,95	
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990661756	2014-01-01	19,63	19,63		11,95	
	Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990212170	2014-01-01	7,87	5,56		5,51	
	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990212248	2014-01-01	11,34	11,11		6,63	
	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps.	5909990694631	2014-01-01	11,06	10,37		6,66	
	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990694655	2014-01-01	21,33	20,74		12,54	
	Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990924608	2013-03-01	5,36	5,18		3,38	
	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990924646	2013-03-01	10,51	10,37		6,11	
	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990924653	2013-03-01	20	20		11,95	
	Ramicor, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps.	5909990763542	2012-05-01	8,41	8,41		5,97	
	Ramicor, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990763559	2012-05-01	15,77	15,77		11,95	
	Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991070441	2014-01-01	10,5	10,37		6,1	
	Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991070540	2014-01-01	19,97	19,97		11,95	
	Ramipril Pfizer, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990796601	2012-07-01	10,5	10,37		6,1	
	Ramipril Pfizer, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990796649	2012-07-01	19,99	19,99		11,95	
	Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990017461	2014-01-01	15,32	15,32		11,95	
	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990017447	2014-01-01	4,59	4,59		3,2	
	Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990017454	2014-01-01	8,91	8,91		5,97	
	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990047987	2014-01-01	20,31	20,31		11,95	
	Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 kaps.	5909990047949	2014-01-01	5,15	5,15		3,2	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Cena detal. (PLN)	Limit finans. (PLN)	Poziom odpł. (PLN)	Dopłata pacj. (PLN)	Czy wskazanie rejestracyjne obejmuje ostry zawał serca?*
	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps.	5909990047963	2014-01-01	10,68	10,37		6,28	
	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990916016	2014-01-01	21,33	20,74		12,54	
	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990478217	2014-01-01	12,53	5,18		10,55	
	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990478316	2014-01-01	14,7	10,37		10,3	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990610525	2014-01-01	20	20		11,95	
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990610532	2014-01-01	21,45	21,45		12,8	
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990610433	2014-01-01	5,36	5,18		3,38	
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990610440	2014-01-01	5,77	5,56		3,41	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990610488	2014-01-01	10,51	10,37		6,11	
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990610495	2014-01-01	11,11	11,11		6,4	

* Zakres wskazań objętych refundacją to wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

10 Oceniane punkty końcowe

Typowym pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących zawału serca są zgony. Dodatkowo, często raportowane są złożone punkty końcowe, obejmujące zgon, ponowny zawał serca lub nawracające niedokrwienie serca oraz udar. Ostatnio w badaniach zaczęto stosować także punkty końcowe łączące zgony z nawracającym niedokrwieniem serca, zastoinową niewydolnością serca czy wstrząsem [32].

W analizie efektywności klinicznej należy zatem wykorzystać najczęściej stosowane w badaniach punkty końcowe z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W zakresie skuteczności leczenia ocena zostanie przeprowadzona pod kątem takich punktów końcowych jak: zgony, niewydolność serca, ponowny zawał serca, epizody dławicy, zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie istotnych zmian ST-T w EKG, zmiany w EKG w czasie testu wysiłkowego, konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca. W zakresie bezpieczeństwa zostaną ocenione m.in.: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, inne zdarzenia niepożądane według układów narządów, przerwanie badania z powodu działań niepożądanych.

11 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy ustalono następujący schemat PICO (Tabela 12).

Tabela 21. Schemat PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy z ostrym zawałem serca
Rodzaj interwencji (I)	zofenopryl
Komparator (C)	inne inhibitory ACE z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu ostrego zawału serca; placebo
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: zgony, niewydolność serca, ponowny zawał serca, epizody dławicy, zdarzenia sercowo-naczyniowe, wystąpienie istotnych zmian ST-T w EKG, zmiany w EKG w czasie testu wysiłkowego, konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji, komorowe zaburzenia rytmu serca, Bezpieczeństwo leczenia: ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, inne zdarzenia niepożądane według układów narządów, przerwanie badania z powodu działań niepożądanych,

Opierając się na powyższym schemacie PICO zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny w ramach analizy klinicznej. Wnioski z analizy dostępnych dowodów naukowych posłużą do dalszego modelowania w ramach analiz – ekonomicznej i wpływu na budżet.

Analiza problemu decyzyjnego wskazuje, że w przypadku analizy efektywności kosztowej komparatorami dla zofenoprylu będą preparaty wchodzące w skład grupy limitowej 44.0 – inhibitory ACE, w szczególności preparaty lizynoprylu, kaptoprylu i ramiprylu. Jednocześnie leki z tej grupy limitowej będą zmniejszały udziały w rynku w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Wytuczne praktyki klinicznej nie wyróżniają żadnego preparatu inhibitorów ACE, zalecając ich stosowanie począwszy od pierwszych 24 godzin. Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniem, preparaty zofenoprylu, lizynoprylu i kaptoprylu należy podać właśnie w tym czasie. Wszystkie inhibitory ACE wchodzą w skład jednej grupy limitowej, przez co można spodziewać się podobnego efektu ich działania. Dokładne określenie typu analizy ekonomicznej (np. analiza minimalizacji kosztów) wymaga analizy dostępnych dowodów naukowych. Analizę, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika + pacjenta). Horyzont czasowy oraz zakres porównywanych kosztów powinny zależeć od wyników odnalezionych badań klinicznych.

W ramach analizy wpływu na budżet można założyć dwuletni horyzont czasowy, podyktowany czasem trwania ewentualnej decyzji refundacyjnej. Z uwagi na jednoczesne wnioskowanie o refundację zofenoprylu w dwóch wskazaniach – w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca oraz w leczeniu nadciśnienia tętniczego – oraz najprawdopodobniej wspólną decyzję refundacyjną, rozsądne wydaje się wykonanie połączonej analizy wpływu na budżet, obejmującej jednocześnie obie subpopulacje bez wyróżniania. Udział w rynku zofenoprylu w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej najlepiej przyjąć na podstawie danych z krajów, w których preparat ten jest refundowany.

Aneks 1. Inhibitory ACE znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 44.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
Benazeprilum	Lotensin, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990118816	2014-01-01	2 lata	17,44	3,46	ryczałt	17,18
	Lotensin, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990118915	2014-01-01		23,62	6,91		20,69
	Lotensin, tabl. powl., 20 mg	28 tabl.	5909990119011	2014-01-01		33,01	13,83		27,14
Captoprilum	Captopril Polfarmex, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990495238	2014-01-01		3,48	2,78		3,48
	Captopril Polfarmex, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990495337	2014-01-01		6,85	5,56		4,49
	Captopril Polfarmex, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990830817	2014-01-01		2,36	1,39		2,36
Cilazaprilum	Cazaprol, tabl. powl., 1 mg	30 tabl.	5909990678648	2014-01-01		8,81	2,22		8,81
	Cazaprol, tabl. powl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990678655	2014-01-01		14,23	5,18		12,25
	Cazaprol, tabl. powl., 5 mg	28 tabl.	5909990678679	2014-01-01		23,2	10,37		18,8
	Cilan, tabl. powl., 0,5 mg	30 tabl.	5909990066636	2014-01-01		7,13	1,11		7,13
	Cilan, tabl. powl., 1 mg	30 tabl.	5909990066667	2014-01-01	11,14	2,22	11,14		
	Cilan, tabl. powl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990066780	2014-01-01	16,94	5,56	14,58		
	Cilan, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990066803	2014-01-01	26,76	11,11	22,05		
	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powl., 1 mg	30 tabl.	5909990696857	2012-03-01	5,12	2,22	5,12		
	Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990698004	2012-03-01	11,96	5,18	9,98		
Inhibestril, Cilazaprilum 123ratio, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990698356	2012-03-01	25,3	11,11	20,59			
Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum	Cazacombi, tabl. powl., 5+12,5 mg	28 tabl.	5909990781676	2014-01-01	23,2	10,37	18,8		
Enalaprilum	Enarenal, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990014934	2014-01-01	3,88	2,78	3,88		
	Enarenal, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990014958	2014-01-01	7,21	5,56	4,85		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Enarenal, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990015030	2014-01-01		6,1	5,56		3,74
	Enarenal, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990015054	2014-01-01		11,74	11,11		7,03
	Enarenal, tabl., 20 mg	60 tabl.	5909990020829	2014-01-01		20,08	20,08		12,8
	Enarenal, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990020836	2014-01-01		11,22	11,11		6,51
Imidaprilum	Tanatril, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991069810	2014-01-01		16,47	2,59		16,47
	Tanatril, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991069919	2014-01-01		21,71	5,18		19,73
	Tanatril, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909991070014	2014-01-01		37,38	10,37		32,98
Lisinoprilum	LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991013417	2014-01-01		12,35	5,56		9,99
	LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909991013516	2014-01-01		19,91	11,11		15,2
	LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991013318	2014-01-01		9,89	2,78		9,89
	Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990939817	2014-01-01		12,69	5,56		10,33
	Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990939916	2014-01-01		20,64	11,11		15,93
	Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990939718	2014-01-01	8,53	2,78	8,53		
	Lisiprol, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990682409	2014-01-01	9,61	2,59	9,61		
	Lisiprol, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990682447	2014-01-01	13,76	5,18	11,78		
	Lisiprol, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909990682461	2014-01-01	20,37	10,37	15,97		
	Ranopril, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991132927	2014-01-01	4,68	2,59	4,68		
	Ranopril, tabl., 20 mg	28 tabl.	5909991133023	2014-01-01	17,42	10,37	13,02		
Lisinoprilum + Amlodipinum	Ranonril, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991133122	2014-01-01	9,41	5,18	7,43		
	Dironorm, tabl., 10+5 mg	30 tabl.	5909990701803	2014-01-01	23,69	5,56	21,33		
	Dironorm, tabl., 0,02+0,01 g	30 tabl.	5909990761685	2012-03-01	27,9	11,11	23,19		
	Dironorm, tabl., 20 + 5 mg	30 tabl.	5909990970520	2013-09-01	26,2	11,11	21,49		
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30 tabl.	5909990708352	2014-01-01	15,24	5,56	12,88		
	Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30 tabl.	5909990708369	2014-01-01	22,45	11,11	17,74		

Zofenil® (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28 tabl.	5909991167714	2014-01-01		21,17	10,37		16,77
Perindoprilum	Erbugen, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990984954	2013-03-01		9,57	5,56		7,21
	Prenessa, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990569311	2014-01-01		13,87	5,56		11,51
	Prenessa, tabl., 8 mg	30 tabl.	5909990662494	2014-01-01		25,63	11,11		20,92
	Prestarium 10mg, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990336081	2014-01-01		40,37	13,89		34,48
	Prestarium 5mg, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990337774	2014-01-01		23,01	6,94		20,07
	Vidotin, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990653614	2014-01-01		9,57	5,56		7,21
	Vidotin, tabl., 8 mg	30 tabl.	5909990653621	2014-01-01		17,47	11,11		12,76
Perindoprilum + Amlo-dipinum	Amlessa, tabl., 4+5 mg	30 tabl.	5909990908134	2012-05-01		17,96	5,56		15,6
	Amlessa, tabl., 4+10 mg	30 tabl.	5909990908165	2012-05-01		17,96	5,56		15,6
	Amlessa, tabl., 8+5 mg	30 tabl.	5909990908196	2012-05-01		28,66	11,11		23,95
	Amlessa, tabl., 8+10 mg	30 tabl.	5909990908240	2012-05-01		28,66	11,11		23,95
	Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30 tabl.	5909990669301	2014-01-01		27,41	6,94		24,47
	Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30 tabl.	5909990669332	2014-01-01		42,09	13,89		36,2
	Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30 tabl.	5909990669387	2014-01-01		27,41	6,94		24,47
Perindoprilum + Inda-pamidum	Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30 tabl.	5909990850167	2012-05-01		26,06	11,11		21,35
	Co-Prenessa 4 mg / 1,25 mg, tabl., 4+1,25 mg	30 tabl.	5909990641086	2014-01-01		18,52	5,56		16,16
	Co-Prenessa 4 mg / 1,25 mg, tabl., 4+1,25 mg	30 tabl.	5909990746569	2014-01-01		18,52	5,56		16,16
	Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30 tabl.	5909991050290	2014-01-01		8,16	3,47		7,89
	Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 tabl.	5909991050344	2014-01-01		16,32	6,94		13,38
	Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 tabl.	5909990707782	2014-01-01		42,09	13,89		36,2
	Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 tabl.	5909990055029	2014-01-01		27,41	6,94		24,47
	Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 tabl.	5909990715206	2014-01-01		42,09	13,89		36,2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Tertensif Kombi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 tabl.	5909990055678	2014-01-01		27,41	6,94		24,47
Quinaprilum	Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990707010	2014-01-01		15,15	3,7		14,65
	Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990707119	2014-01-01		20,16	7,41		17,02
	Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909991080129	2014-01-01		31,15	13,83		25,28
	Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990706914	2014-01-01		12,11	1,85		12,11
	Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990953882	2012-09-01		31,3	14,81		25,02
	Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909991125417	2014-01-01		9,56	1,85		9,56
	Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909991125516	2014-01-01		13	3,7		12,5
	Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909991125615	2014-01-01		18,69	7,41		15,55
	Aprilgen 10mg, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990014439	2014-01-01		12,43	3,7		11,93
	Aprilgen 20mg, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990014460	2014-01-01		16,87	7,41		13,73
	Aprilgen 40mg, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990014507	2014-01-01		31,46	14,81		25,18
	Aprilgen 5mg, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990014354	2014-01-01		10,75	1,85		10,75
	Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909991165710	2013-07-01		15,73	7,41		12,59
	Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990215737	2014-01-01		9,39	1,85		9,39
	Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990215805	2014-01-01		12,43	3,7		11,93
Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 20 mg	30 tabl.	5909990215898	2014-01-01		17,44	7,41		14,3	
Quinaprilum 123ratio, Quinapril Teva, tabl. powl., 40 mg	30 tabl.	5909990215980	2014-01-01		31,3	14,81		25,02	
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990571468	2014-01-01		17,81	17,81		12,8
	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990571475	2012-03-01		33,48	33,48		25,6

Zofenil® (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990571499	2014-01-01		9,47	9,47		6,4
	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 tabl.	5909990571505	2012-03-01		19,23	19,23		12,8
	Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990653355	2014-01-01		5,3	5,18		3,32
	Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990653362	2014-01-01		10,34	10,34		5,97
	Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990653379	2014-01-01		19,55	19,55		11,95
	Axtil, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990337958	2014-01-01		5,83	5,56		3,47
	Axtil, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990337972	2014-01-01		11,34	11,11		6,63
	Axtil, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990337989	2014-01-01		21,65	21,65		12,8
	Mitrip, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990770397	2012-05-01		15,89	15,89		11,95
	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990661756	2014-01-01		19,63	19,63		11,95
	Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990212170	2014-01-01		7,87	5,56		5,51
	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990212248	2014-01-01		11,34	11,11		6,63
	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps.	5909990694631	2014-01-01		11,06	10,37		6,66
	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990694655	2014-01-01		21,33	20,74		12,54
	Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	5909990924608	2013-03-01		5,36	5,18		3,38
	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990924646	2013-03-01		10,51	10,37		6,11
	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	5909990924653	2013-03-01		20	20		11,95
	Ramicor, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps.	5909990763542	2012-05-01		8,41	8,41		5,97
	Ramicor, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990763559	2012-05-01		15,77	15,77		11,95
	Ramipril Billev, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991070441	2014-01-01		10,5	10,37		6,1
	Ramipril Billev, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909991070540	2014-01-01		19,97	19,97		11,95
	Ramipril Pfizer, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990796601	2012-07-01		10,5	10,37		6,1
	Ramipril Pfizer, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990796649	2012-07-01		19,99	19,99		11,95
	Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990017461	2014-01-01		15,32	15,32		11,95

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990017447	2014-01-01		4,59	4,59		3,2
	Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990017454	2014-01-01		8,91	8,91		5,97
	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 kaps.	5909990047987	2014-01-01		20,31	20,31		11,95
	Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 kaps.	5909990047949	2014-01-01		5,15	5,15		3,2
	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 kaps.	5909990047963	2014-01-01		10,68	10,37		6,28
	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990916016	2014-01-01		21,33	20,74		12,54
	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990478217	2014-01-01		12,53	5,18		10,55
	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990478316	2014-01-01		14,7	10,37		10,3
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990610525	2014-01-01		20	20		11,95
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990610532	2014-01-01		21,45	21,45		12,8
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	28 tabl.	5909990610433	2014-01-01		5,36	5,18		3,38
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990610440	2014-01-01		5,77	5,56		3,41
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990610488	2014-01-01		10,51	10,37		6,11
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990610495	2014-01-01		11,11	11,11		6,4
Ramiprilum + Felodipinum	Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg	28 tabl.	5909990973118	2014-01-01	14,36	5,18	12,38		
	Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg	28 tabl.	5909990973217	2014-01-01	19,28	10,37	14,88		
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30 tabl.	5909990573233	2014-01-01	16,56	11,11	11,85		
	Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30 tabl.	5909990573226	2014-01-01	12,97	5,56	10,61		
	Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 tabl.	5909990885312	2014-01-01	13,54	5,18	11,56		
	Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28 tabl.	5909990885411	2014-01-01	18,33	10,37	13,93		

Zakres wskazań objętych refundacją to wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

Aneks 2. Diuretyki znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupach limitowych 36.0, 37.0, 38.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
Amiloridum + Hydrochlorothiazidum	Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 szt.	5909990206025	2014-01-01	2 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	8,69	8,69	30%	2,61
	Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 szt.	5909990373819	2014-01-01	2 lata		6,99	5,36		3,24
Cloпамidum	Cloпамid VP, tabl. powł., 20 mg	20 tabl.	5909990141012	2014-01-01	2 lata		7,9	7,9		2,37
Indapamidum	Apo-Indap, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990988716	2014-01-01	2 lata		10,07	10,07		3,02
	Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990975815	2014-01-01	2 lata		8,96	7,72		3,56
	Indapamide KRKA, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	5909990957125	2013-07-01	2 lata		8,5	7,72		3,1
	Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990644933	2012-09-01	2 lata		8,35	7,72		2,95
	Indapamide SR Arrow, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990223077	2012-07-01	2 lata		7,61	7,61		2,28
	Indapamidum 123ratio (Indapamidum Farmacom), tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990586806	2012-05-01	2 lata		7,84	7,72		2,44
	Indapen, tabl. powł., 2,5 mg	20 szt.	5909990863013	2014-01-01	2 lata		9,15	8,58		3,14
	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990665907	2014-01-01	2 lata		8,52	7,72		3,12
	Indapres, tabl. powł., 2,5 mg	30 tabl.	5909990223121	2014-01-01	2 lata	10,07	10,07	3,02		
	Indipam SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990702534	2012-07-01	2 lata	7,82	7,72	2,42		
Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909991025014	2013-09-01	2 lata	8,41	7,72	3,01			

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990012688	2014-01-01	2 lata		8,96	7,72		3,56
	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990770182	2014-01-01	2 lata		8,92	7,72		3,52
	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990424801	2014-01-01	2 lata		7,72	7,72		2,32
	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 tabl.	5909990424849	2014-01-01	2 lata		14,38	14,38		4,31
	Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990734993	2014-01-01	2 lata		7,51	7,51		2,25
	Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 tabl.	5909990738212	2014-01-01	2 lata		13,49	7,72		8,09
	Furosemidum	Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 tabl.	5909990223794	2014-01-01		2 lata	37.0, Leki moczopędne - pętlowe		3,61
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg		30 tabl.	5909990135028	2014-01-01	2 lata	3,61	3,61		3,2	
Spironolactonum	Finospir*, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990965854	2014-01-01	2 lata	38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton	5,66	5,31	30%	1,94
	Finospir*, tabl., 25 mg	100 tabl.	5909990965861	2014-01-01	2 lata		17,75	17,69		5,37
	Finospir*, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990965878	2014-01-01	2 lata		11,03	10,61		3,6
	Finospir*, tabl., 50 mg	100 tabl.	5909990965885	2014-01-01	2 lata		33,67	33,67		10,1
	Finospir*, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990965977	2014-01-01	2 lata		20,99	20,99		6,3
	Spironol**, tabl., 25 mg	20 tabl.	5909990110216	2014-01-01	2 lata		6,67	3,54		4,19
	Spironol**, tabl., 25 mg	100 tabl.	5909990110223	2014-01-01	2 lata		23,75	17,69		11,37
	Spironol**, tabl., 100 mg	20 tabl.	5909990673124	2014-01-01	2 lata		14,15	14,15		4,25
	Verospiron, tabl., 25 mg	20 tabl.	5909990117215	2014-01-01	2 lata		7,23	3,54		4,75
	Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 kaps.	5909990488414	2014-01-01	2 lata		14,21	10,61		6,78

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 kaps.	5909990488513	2014-01-01	2 lata		21,67	21,22		6,82

* Jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe.

** Brak zarejestrowanego wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Zakres wskazań objętych refundacją to wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

Aneks 3. Beta-blokery znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupach limitowych 39.0 i 40.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
Propranololum	Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990112111	2014-01-01	2 lata	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	2,6	1,11	ryczałt	2,6
	Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 tabl.	5909990112210	2014-01-01	2 lata		4,45	4,45	ryczałt	3,2
Sotalolum*	Biosotal 40, tabl., 40 mg	60 tabl.	5909990365715	2014-01-01	2 lata		9,48	5,34	30%	5,74
	Biosotal 80, tabl., 80 mg	30 tabl.	5909990365616	2014-01-01	2 lata		9,14	5,34	30%	5,4
	SotaHEXAL 160, tabl., 160 mg	20 tabl.	5909990309115	2014-01-01	2 lata		14,49	7,12	30%	9,51
	SotaHEXAL 40, tabl., 40 mg	20 tabl.	5909991014711	2014-01-01	2 lata		3,06	1,78	30%	1,81
	SotaHEXAL 80, tabl., 80 mg	20 tabl.	5909990309016	2014-01-01	2 lata		7,82	3,56	30%	5,33
Acebutololum	Sectral 200, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990109920	2014-01-01	2 lata		10,86	7,35	ryczałt	6,71
	Sectral 400, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990110018	2014-01-01	2 lata		20,14	14,7	ryczałt	8,64
Atenololum	Atenolol Sanofi 25, tabl., 25 mg	60 tabl.	5909990370610	2014-01-01	2 lata		7,8	7,8	ryczałt	3,2
	Atenolol Sanofi 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990011414	2014-01-01	2 lata		7,8	7,8	ryczałt	3,2
Bisoprololum	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991015114	2014-01-01	2 lata	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	12	12	ryczałt	3,2
	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991015015	2014-01-01	2 lata		7,35	7,35	ryczałt	3,2
	Coronal 10, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990633852	2014-01-01	2 lata		11,4	11,4	ryczałt	3,2
	Coronal 5, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990633791	2014-01-01	2 lata		7,42	7,35	ryczałt	3,27
Carvedilolum**	Atram 12,5, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990570430	2014-01-01	2 lata		10,25	4,9	30%	6,82
	Atram 25, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990570409	2014-01-01	2 lata		13,95	9,8	30%	7,09
	Atram 6,25, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990570454	2014-01-01	2 lata		7,84	2,45	30%	6,13
	Avedol, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990074051	2014-01-01	2 lata		7,74	2,45	30%	6,03
	Avedol, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990074099	2014-01-01	2 lata		10,64	4,9	30%	7,21
	Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990074129	2014-01-01	2 lata		14,63	9,8	30%	7,77

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Carvedigamma 12,5 mg, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990419654	2014-01-01	2 lata		9,34	4,9	30%	5,91
	Carvedigamma 25 mg, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990419609	2014-01-01	2 lata		12,82	9,8	30%	5,96
	Carvedigamma 6,25 mg, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990419685	2014-01-01	2 lata		5,24	2,45	30%	3,53
	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990727100	2014-01-01	2 lata		7,39	2,45	30%	5,68
	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990727148	2014-01-01	2 lata		10,14	4,9	30%	6,71
	Carvedilol-ratiopharm, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990727193	2014-01-01	2 lata		13,95	9,8	30%	7,09
	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990338788	2014-01-01	2 lata		7,39	2,45	30%	5,68
	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990338856	2014-01-01	2 lata		9,59	4,9	30%	6,16
	Carvedilolum 123ratio, Carvedilol Teva, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990338931	2014-01-01	2 lata		11,81	9,8	30%	4,95
	Carvetrend, tabl., 3,125 mg	30 tabl.	5909991016814	2014-01-01	2 lata		8,86	1,23	30%	8
	Carvetrend, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909991016913	2014-01-01	2 lata		10,11	2,45	30%	8,4
	Carvetrend, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909991017019	2014-01-01	2 lata		11,72	4,9	30%	8,29
	Carvetrend, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909991017118	2014-01-01	2 lata		15,08	9,8	30%	8,22
	Coryol, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990983315	2014-01-01	2 lata		7,84	2,45	30%	6,13
	Coryol 12,5, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990216505	2014-01-01	2 lata		10,81	4,9	30%	7,38
	Coryol 25, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990216567	2014-01-01	2 lata		14,55	9,8	30%	7,69
	Coryol 3,125, tabl., 3,125 mg	30 tabl.	5909990216604	2014-01-01	2 lata		8,86	1,23	30%	8
	Dilatrend, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990716111	2014-01-01	2 lata		17,2	2,45	30%	15,49
	Dilatrend, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990717613	2014-01-01	2 lata		24,44	9,8	30%	17,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990048465	2014-01-01	2 lata		7,89	2,45	30%	6,18
	Hypoten, tabl. powl., 6,25 mg	100 tabl.	5909990048472	2014-01-01	2 lata		26,21	8,17	30%	20,49
	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990048489	2014-01-01	2 lata		10,84	4,9	30%	7,41
	Hypoten, tabl. powl., 12,5 mg	100 tabl.	5909990048496	2014-01-01	2 lata		35,3	16,33	30%	23,87
	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990048502	2014-01-01	2 lata		14,75	9,8	30%	7,89
	Hypoten, tabl. powl., 25 mg	100 tabl.	5909990048540	2014-01-01	2 lata		46,45	32,67	30%	23,58
	Symtrend, tabl. powl., 25 mg	30 tabl.	5909990074662	2014-01-01	2 lata		11,73	9,8	30%	4,87
	Symtrend, tabl. powl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990074754	2014-01-01	2 lata		9,34	4,9	30%	5,91
	Symtrend, tabl. powl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990074792	2014-01-01	2 lata		7,34	2,45	30%	5,63
	Vivacor, tabl., 25 mg	30 tabl.	5909990687862	2014-01-01	2 lata		18,24	9,8	30%	11,38
	Vivacor, tabl., 25 mg	60 tabl.	5909990687879	2014-01-01	2 lata		33,49	19,6	30%	19,77
	Vivacor, tabl., 6,25 mg	30 tabl.	5909990687886	2014-01-01	2 lata		11,81	2,45	30%	10,1
	Vivacor, tabl., 6,25 mg	60 tabl.	5909990687893	2014-01-01	2 lata		23,33	4,9	30%	19,9
	Vivacor, tabl., 12,5 mg	30 tabl.	5909990687909	2014-01-01	2 lata		13,54	4,9	30%	10,11
	Vivacor, tabl., 12,5 mg	60 tabl.	5909990687930	2014-01-01	2 lata		26,42	9,8	30%	19,56
Metoprololum	Metocard, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990034420	2014-01-01	2 lata		5,55	4,9	ryczałt	3,85
	Metocard, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990034529	2014-01-01	2 lata		9,31	9,31	ryczałt	3,2
Nebivololum	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990662425	2013-11-01	2 lata		15,84	14,7	ryczałt	4,34
	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	5909997222974	2013-11-01	2 lata		15,85	14,7	ryczałt	4,35
	Emzok, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990743872	2013-11-01	2 lata		19,15	14,7	ryczałt	7,65
	Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990685189	2013-07-01	2 lata		18,36	13,72	ryczałt	7,84
	Nebilenin, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990689774	2012-05-01	2 lata		18,31	13,72	ryczałt	7,79
	Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990670185	2013-05-01	2 lata		18,42	13,72	ryczałt	7,9
	Nebinad, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990648719	2013-11-01	2 lata		18,01	13,72	ryczałt	7,49
	Nebispes, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990673865	2012-05-01	2 lata		19,44	13,72	ryczałt	8,92

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	5909990653300	2013-03-01	2 lata		13,81	13,72	ryczałt	3,29
	Nedal, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909990642809	2012-11-01	2 lata		19,56	13,72	ryczałt	9,04

* Brak zarejestrowanego wskazania w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

** Leki refundowane wyłącznie we wskazaniu „Udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV” lub (niektóre) we wskazaniu off-label „Zastoinowa niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia”.

Dla pozostałych leków zakres wskazań objętych refundacją to wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

Aneks 4. Blokery kanału wapniowego znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupach limitowych 41.0, 42.0 i 43.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
Amlodipinum	Adipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990642267	2014-01-01	2 lata	41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	14,54	14,54	30%	4,36
	Adipine, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990642311	2014-01-01	2 lata		7,87	7,56		2,58
	Agen 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991099022	2014-01-01	2 lata		16,24	15,11		5,66
	Agen 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991098926	2014-01-01	2 lata		8,32	7,56		3,03
	Aldan, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909991008635	2014-01-01	2 lata		6,83	6,83		2,05
	Aldan, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991008734	2014-01-01	2 lata		12,28	12,28		3,68
	Amlaxopin, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990752690	2013-03-01	2 lata		7,02	7,02		2,11
	Amlaxopin, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990752720	2013-03-01	2 lata		13,06	13,06		3,92
	Amlodipine Arrow 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990057399	2012-05-01	2 lata		13,13	13,13		3,94
	Amlodipine Arrow 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990057351	2012-05-01	2 lata		7,07	7,07		2,12
	Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990800469	2012-09-01	2 lata		6,17	6,17		1,85
	Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990800551	2012-09-01	2 lata		11,71	11,71		3,51
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990721580	2012-05-01	2 lata		7,42	7,42		2,23
	Amlodipinum 123ratio, Amlodipine Teva, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990721603	2012-03-01	2 lata		15,11	15,11		4,53
	Amlomyl, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990842476	2012-05-01	2 lata		6,46	6,46		1,94
	Amlomyl, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990842698	2012-05-01	2 lata		12,28	12,28		3,68
	Amlonor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990642618	2014-01-01	2 lata		7,64	7,56		2,35
	Amlonor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990642625	2014-01-01	2 lata		14,66	14,66		4,4
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990048977	2014-01-01	2 lata	18,51	15,11	7,93			
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990048939	2014-01-01	2 lata	10,63	7,56	5,34			

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	5909990799718	2014-01-01	2 lata		14,56	7,56		9,27
	Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	5909990799817	2014-01-01	2 lata		20,66	15,11		10,08
	Apo-Amlo 10, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990565993	2014-01-01	2 lata		15,68	15,11		5,1
	Apo-Amlo 5, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990565986	2014-01-01	2 lata		8,14	7,56		2,85
	Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	5909990907311	2014-01-01	2 lata		5,68	3,78		3,03
	Cardilopin, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990907410	2014-01-01	2 lata		7,87	7,56		2,58
	Cardilopin, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990907519	2014-01-01	2 lata		15,11	15,11		4,53
	Finamlox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990794430	2012-07-01	2 lata		7,3	7,3		2,19
	Finamlox, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990794461	2012-05-01	2 lata		15,56	15,11		4,98
	Normodipine, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990993017	2014-01-01	2 lata		7,87	7,56		2,58
	Normodipine, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990993116	2014-01-01	2 lata		15,11	15,11		4,53
	Tenox, tabl., 5 mg	90 tabl.	5909990421824	2014-01-01	2 lata		23,28	22,67		7,41
	Tenox, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990963010	2014-01-01	2 lata		8,32	7,56		3,03
	Tenox, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990963119	2014-01-01	2 lata		16,01	15,11		5,43
	Vilpin, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990621217	2014-01-01	2 lata		7,99	7,56		2,7
	Vilpin, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909991042912	2014-01-01	2 lata		15,11	15,11		4,53
Felodipinum	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	28 tabl.	5909990344819	2014-01-01	2 lata		23,64	7,05		18,71
	Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	28 tabl.	5909990344918	2014-01-01	2 lata		30,84	14,1		20,97
Lacidipinum	Lacipil, tabl. powł., 6 mg	28 tabl.	5909990625697	2014-01-01	2 lata		29,82	10,58		22,41
	Lacipil, tabl. powł., 2 mg	28 tabl.	5909990650521	2014-01-01	2 lata		14,53	3,53		12,06
	Lacipil, tabl. powł., 4 mg	28 tabl.	5909990650620	2014-01-01	2 lata		21,75	7,05		16,82
Nitrendipinum	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 tabl.	5909990694754	2014-01-01	2 lata		15,66	15,11	ryczałt	6,95
	Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 tabl.	5909990694761	2014-01-01	2 lata		8,1	7,56		3,74
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990694778	2014-01-01	2 lata		5,16	3,78		4,58

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	Grupa limitowa	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990694785	2014-01-01	2 lata		10,25	7,56		5,89
Verapamilum	Staveran 120, tabl. powl., 120 mg	20 tabl.	5909990045419	2014-01-01	2 lata	42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkilamin - werapamil	3,05	3,05		3,05
	Staveran 40, tabl. powl., 40 mg	20 tabl.	5909990045211	2014-01-01	2 lata		2,47	1,02		2,47
	Staveran 80, tabl. powl., 80 mg	20 tabl.	5909990045310	2014-01-01	2 lata		2,76	2,03		2,76
Diltiazemum	Dilzem 120 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	30 tabl.	5909990482917	2014-01-01	2 lata	43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem	11,23	10,65		3,78
	Dilzem 180 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg	30 tabl.	5909990483310	2014-01-01	2 lata		16,31	15,98		3,53
	Dilzem Retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 tabl.	5909990213214	2014-01-01	2 lata		9,63	7,99		4,84
	Oxycardil 120, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg	30 tabl.	5909990112616	2014-01-01	2 lata		11,1	10,65		3,65
	Oxycardil 180, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg	30 tabl.	5909990416318	2014-01-01	2 lata		16,25	15,98		3,47
	Oxycardil 240, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 240 mg	30 tabl.	5909990416417	2014-01-01	2 lata		21,93	21,3		3,83
	Oxycardil 60, tabl. powl., 60 mg	60 tabl.	5909990121120	2014-01-01	2 lata		10,65	10,65		3,2

Zakres wskazań objętych refundacją to wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

Aneks 5. ARB znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 45.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
Candesartanum cilexetilum	Atacand, tabl., 16 mg	14 tabl.	5909990430116	2012-05-01	2 lata	24,78	14,45	30%	14,67
	Atacand, tabl., 8 mg	14 tabl.	5909990430017	2014-01-01	2 lata	20,96	7,23		15,9
	Atacand, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990430024	2014-01-01	2 lata	30,71	14,45		20,6
	Atacand, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990430123	2014-01-01	2 lata	41,91	28,9		21,68
	Candepres, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990739592	2012-11-01	2 lata	16,41	14,45		6,3
	Candepres, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990739653	2012-11-01	2 lata	31,26	28,9		11,03
	Carzap, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990937080	2013-01-01	2 lata	15,15	14,45		5,04
	Carzap, tabl., 8 mg	56 tabl.	5909990937103	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Carzap, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990937172	2013-01-01	2 lata	28,71	28,71		8,61
	Carzap, tabl., 16 mg	56 tabl.	5909990937196	2014-01-01	2 lata	54,18	54,18		16,25
	Carzap, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990937264	2013-01-01	2 lata	54,77	54,77		16,43
	Kandesar, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990962839	2014-01-01	2 lata	13,87	13,87		4,16
	Kandesar, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990962945	2014-01-01	2 lata	26,15	26,15		7,85
	Karbis, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990772162	2014-01-01	2 lata	16,37	14,45		6,26
	Karbis, tabl., 8 mg	56 tabl.	5909990772179	2013-01-01	2 lata	31,14	28,9		10,91
	Karbis, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990772193	2014-01-01	2 lata	31,14	28,9		10,91
	Karbis, tabl., 16 mg	56 tabl.	5909990772209	2013-01-01	2 lata	59,62	57,8		19,16
	Karbis, tabl., 32 mg	28 tabl.	5909990772230	2013-01-01	2 lata	59,62	57,8		19,16
	Ranacand, tabl., 16 mg	28 tabl.	5909990801350	2012-07-01	2 lata	31,82	28,9		11,59
	Ranacand, tabl., 8 mg	28 tabl.	5909990801367	2012-07-01	2 lata	18,96	14,45		8,85
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 tabl.	5909990800360	2012-11-01	2 lata	15,15	14,45	5,04	
	Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 tabl.	5909990800629	2013-01-01	2 lata	28,71	28,71	8,61	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 tabl.	5909990957170	2013-01-01	2 lata	15,15	14,45		5,04
	Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	56 tabl.	5909990957194	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 tabl.	5909990957255	2013-01-01	2 lata	28,71	28,71		8,61
	Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 tabl.	5909990957279	2014-01-01	2 lata	54,18	54,18		16,25
	Karbi Kombi, tabl. powł., 8 + 12,5 mg	28 szt.	5909990865130	2013-03-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Karbi Kombi, tabl. powł., 8 + 12,5 mg	56 tabl.	5909990865147	2013-01-01	2 lata	28,6	28,6		8,58
	Karbi Kombi, tabl. , 16+12,5 mg	28 tabl.	5909990865178	2012-03-01	2 lata	36,36	28,9		16,13
	Karbi Kombi, tabl. powł., 16 + 12,5 mg	56 tabl.	5909990865185	2013-01-01	2 lata	54,75	54,75		16,43
	Karbi Kombi, tabl. powł., 32 + 12,5 mg	28 tabl.	5909990865222	2013-01-01	2 lata	59,62	57,8		19,16
	Karbi Kombi, tabl. powł., 32 + 25 mg	28 tabl.	5909990865260	2013-01-01	2 lata	59,62	57,8		19,16
Eprosartanum	Teveten, tabl. powł., 600 mg	14 tabl.	5909990868414	2014-01-01	2 lata	35,46	7,23		30,4
Irbesartanum	Ifirmasta, tabl. powł., 150 mg	28 szt.	5909990706280	2013-05-01	2 lata	14,2	14,2		4,26
	Ifirmasta, tabl. powł., 300 mg	28 szt.	5909990706297	2013-05-01	2 lata	26,83	26,83		8,05
	Irprestan, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990747054	2012-05-01	2 lata	14,48	7,23		9,42
	Irprestan, tabl. powł., 150 mg	28 tabl.	5909990747085	2012-05-01	2 lata	18	14,45		7,89
	Irprestan, tabl. powł., 300 mg	28 tabl.	5909990747122	2012-05-01	2 lata	34,77	28,9		14,54
Losartanum	Apo-Lozart, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990702886	2014-01-01	2 lata	15,57	14,45		5,46
	Cozaar, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990674411	2014-01-01	2 lata	17,39	14,45		7,28
	Cozaar, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909991073428	2014-01-01	2 lata	32,96	28,9		12,73
	Lakea, tabl. powł., 50 mg	30 tabl.	5909991108212	2014-01-01	2 lata	18,55	15,48		7,71
	Loreblok, tabl. powł., 50 mg	28 tabl.	5909990770601	2012-07-01	2 lata	11,6	11,6		3,48
	Lorista, tabl. powł., 100 mg	28 tabl.	5909990638659	2014-01-01	2 lata	27,28	27,28		8,18
	Lorista, tabl. powł., 50 mg	56 tabl.	5909990649112	2012-03-01	2 lata	30,69	28,9		10,46
	Lorista, tabl. powł., 50 mg	84 tabl.	5909990649129	2012-03-01	2 lata	34,58	34,58		10,37

Zofenil® (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990818914	2014-01-01	2 lata	14,45	14,45		4,34
	Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	5909991055110	2014-01-01	2 lata	16,56	15,48		5,72
	Losagen, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990639885	2014-01-01	2 lata	12,17	12,17		3,65
	Losargamma , tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990947164	2012-03-01	2 lata	12,73	12,73		3,82
	Losartan Arrow, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	5909990769452	2013-01-01	2 lata	12,4	12,4		3,72
	Losartan Bluefish, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990760770	2012-09-01	2 lata	11,16	11,16		3,35
	Losartan Pfizer, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	5909990809790	2012-07-01	2 lata	13,32	13,32		4
	Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990621439	2014-01-01	2 lata	18,4	14,45		8,29
	Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	5909990573905	2014-01-01	2 lata	19,57	15,48		8,73
	Presartan, tabl. powl., 50 mg	30 tabl.	5909990724345	2014-01-01	2 lata	13,53	13,53		4,06
	Presartan, tabl. powl., 100 mg	30 tabl.	5909990724352	2014-01-01	2 lata	29,03	29,03		8,71
	Rasoltan 50, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990085644	2014-01-01	2 lata	11,16	11,16		3,35
	Sarve 50 mg, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990045594	2014-01-01	2 lata	16,13	14,45		6,02
	Sortabax, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990766673	2012-05-01	2 lata	12,62	12,62		3,79
	Sortabax, tabl. powl., 100 mg	28 tabl.	5909990766680	2012-05-01	2 lata	23,65	23,65		7,1
	Stadazar, tabl. powl., 50 mg	28 tabl.	5909990079575	2014-01-01	2 lata	11,6	11,6		3,48
	Xartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	5909990481118	2014-01-01	2 lata	25,98	15,48		15,14
Losartanum Hydrochlorothiazidum	Hyzaar, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990433612	2014-01-01	2 lata	17,39	14,45	7,28	
	Hyzaar, tabl. powl., 100+12,5 mg	28 szt.	5909990904365	2013-03-01	2 lata	27,29	27,29	8,19	
	Hyzaar Forte, tabl. powl., 100+25 mg	28 tabl.	5909990970513	2014-01-01	2 lata	32,96	28,9	12,73	
	Loreblok HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990778843	2012-05-01	2 lata	14,43	14,43	4,33	
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	56 tabl.	5909990686339	2012-03-01	2 lata	30,69	28,9	10,46	
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	84 tabl.	5909990686360	2012-03-01	2 lata	44,78	43,35	14,44	
	Lorista HD, tabl. powl., 100+25 mg	28 tabl.	5909990645565	2014-01-01	2 lata	27,28	27,28	8,18	
Lorista HL, tabl. powl., 100+12,5 mg	28 tabl.	5909990816484	2012-05-01	2 lata	30,69	28,9	10,46		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Losacor HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990729685	2012-07-01	2 lata	16,02	14,45		5,91
	Losagen Combi, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990833924	2012-03-01	2 lata	12,17	12,17		3,65
	Losargamma HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990857784	2012-03-01	2 lata	17,84	14,45		7,73
	Losargamma HCT, tabl. powl., 100+25 mg	28 tabl.	5909990858088	2012-03-01	2 lata	34,09	28,9		13,86
	Losartan Hydrochlorothiazyd KRKA, tabl. powl., 50 + 12,5 mg + mg	28 szt.	5909990822980	2013-07-01	2 lata	14,24	14,24		4,27
	Losartan+HCT Arrow, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990752447	2012-11-01	2 lata	14,32	14,32		4,3
	Losartan+HCT Arrow, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 tabl.	5909990752461	2014-01-01	2 lata	15,15	15,15		4,55
	Lozap HCT, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 tabl.	5909990611980	2014-01-01	2 lata	18,55	15,48		7,71
	Presartan H, tabl. powl., 50+12,5 mg	30 tabl.	5909990721641	2014-01-01	2 lata	18,55	15,48		7,71
	Presartan H, tabl. powl., 100+25 mg	30 tabl.	5909990721894	2014-01-01	2 lata	32,05	30,96		10,38
	Rasoltan HCT, tabl. powl., 50 + 12,5 mg	28 sztuk	5909990926220	2013-07-01	2 lata	13,87	13,87		4,16
	Rasoltan HCT, tabl. powl., 100 + 25 mg	28 sztuk	5909990926350	2013-07-01	2 lata	26,15	26,15		7,85
	Sortabax HCT, tabl. powl., 0,05+0,0125 g	28 tabl.	5909990806195	2012-07-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Sortabax HCT, tabl. powl., 100+25 mg	28 tabl.	5909990806201	2012-07-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Lorista H, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 tabl.	5909990337392	2014-01-01	2 lata	14,45	14,45		4,34
Telmisartanum	Actelsar, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990891863	2012-09-01	2 lata	30,1	28,9		9,87
	Micardis, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990440726	2014-01-01	2 lata	44,48	14,45		34,37
	Micardis, tabl., 80 mg	14 tabl.	5909990440818	2014-01-01	2 lata	29,74	14,45		19,63
	Micardis, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990440825	2014-01-01	2 lata	60,17	28,9		39,94
	Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990936670	2013-01-01	2 lata	17,55	14,45		7,44
	Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990936700	2013-01-01	2 lata	33,52	28,9		13,29
	Pritor, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990463428	2014-01-01	2 lata	47,89	14,45		37,78

Zofenil® (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Pritor, tabl., 80 mg	14 tabl.	5909990463510	2014-01-01	2 lata	38	14,45		27,89
	Pritor, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990463527	2014-01-01	2 lata	52,23	28,9		32
	Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990992058	2013-09-01	2 lata	14,43	14,43		4,33
	Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990992065	2013-09-01	2 lata	27,33	27,33		8,2
	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	5909991036768	2013-11-01	2 lata	14,41	14,41		4,32
	Telmisartan EGIS, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909991036867	2013-11-01	2 lata	27,24	27,24		8,17
	Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	28 szt.	5909991018429	2013-07-01	2 lata	14,55	14,45		4,44
	Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 szt.	5909991018436	2013-07-01	2 lata	27,52	27,52		8,26
	Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990840472	2012-11-01	2 lata	17,55	14,45		7,44
	Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990840557	2012-11-01	2 lata	33,52	28,9		13,29
	Telmix, tabl., 40 mg	28 szt	5909990974863	2012-09-01	2 lata	17,27	14,45		7,16
	Telmix, tabl., 80 mg	28 szt	5909990974979	2012-09-01	2 lata	32,96	28,9		12,73
	Telmizek, tabl., 40 mg	28 tabl.	5909990902002	2012-09-01	2 lata	18,95	14,45		8,84
	Telmizek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990902095	2012-09-01	2 lata	34,41	28,9		14,18
	Tezeo , tabl. , 40 mg	28 tabl.	5909990818082	2012-07-01	2 lata	18,96	14,45		8,85
	Tezeo , tabl. , 80 mg	28 tabl.	5909990818150	2012-07-01	2 lata	33,38	28,9		13,15
	Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	5909997077628	2013-01-01	2 lata	33,52	28,9		13,29
	Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	5909997077697	2013-01-01	2 lata	64,39	57,8		23,93
	Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	5909997077604	2012-07-01	2 lata	18,84	14,45		8,73
	Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909997077673	2012-07-01	2 lata	33,52	28,9		13,29
	Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	5909990941841	2013-05-01	2 lata	17,26	14,45		7,15
	Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	5909990941926	2013-05-01	2 lata	29,12	28,9		8,89
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909991056247	2014-01-01	2 lata	34,95	28,9		14,72
	Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 tabl.	5909991056773	2014-01-01	2 lata	34,95	28,9		14,72
	MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	14 tabl.	5909990653010	2014-01-01	2 lata	35,41	14,45		25,3

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 tabl.	5909990653027	2014-01-01	2 lata	72,65	28,9		52,42
	MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909991020026	2014-01-01	2 lata	66,98	28,9		46,75
	PritorPlus, tabl., 80+25 mg	14 tabl.	5909990644827	2014-01-01	2 lata	37,35	14,45		27,24
	PritorPlus, tabl., 80+25 mg	28 tabl.	5909990644834	2014-01-01	2 lata	61,31	28,9		41,08
	PritorPlus, tabl., 40+12,5 mg	28 tabl.	5909991068325	2014-01-01	2 lata	49,02	14,45		38,91
	PritorPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909991068424	2014-01-01	2 lata	61,31	28,9		41,08
	Telmisartan HCT Billev, tabl., 40+12,5 mg	30 tabl.	5909991085209	2014-01-01	2 lata	19,46	15,48		8,62
	Telmisartan HCT Billev, tabl., 40+12,5 mg	60 tabl.	5909991085247	2014-01-01	2 lata	37,27	30,96		15,6
	Telmisartan HCT Billev, tabl., 80+12,5 mg	30 tabl.	5909991085339	2014-01-01	2 lata	37,27	30,96		15,6
	Telmisartan HCT Billev, tabl., 80+12,5 mg	60 tabl.	5909991085353	2014-01-01	2 lata	71,72	61,93		28,37
	Telmisartan HCT Billev, tabl., 80+25 mg	30 tabl.	5909991085469	2014-01-01	2 lata	37,27	30,96		15,6
	Telmisartan HCT Billev, tabl., 80+25 mg	60 tabl.	5909991085483	2014-01-01	2 lata	71,72	61,93		28,37
	Tolucombi, tabl., 40 + 12,5 mg + mg	28 szt.	5909991045180	2013-07-01	2 lata	22,94	14,45		12,83
	Tolucombi, tabl., 40 + 12,5 mg + mg	56 szt.	5909991045203	2013-07-01	2 lata	42,03	28,9		21,8
	Tolucombi, tabl., 80 + 12,5 mg + mg	28 szt.	5909991045692	2013-07-01	2 lata	39,76	28,9		19,53
	Tolucombi, tabl., 80 + 12,5 mg + mg	56 szt.	5909991045722	2013-07-01	2 lata	67,79	57,8		27,33
	Tolucombi, tabl., 80 + 25 mg + mg	28 szt.	5909991045807	2013-07-01	2 lata	39,76	28,9		19,53
	Tolucombi, tabl., 80 + 25 mg + mg	56 szt.	5909991045852	2013-07-01	2 lata	67,79	57,8		27,33
Valsartanum	Apo-Valsart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990870561	2013-01-01	2 lata	14,76	14,45		4,65
	Apo-Valsart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990870905	2013-01-01	2 lata	27,94	27,94		8,38
	Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990773695	2012-05-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990773763	2012-05-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Axudan, tabl. powl., 0,08 g	28 tabl.	5909990830961	2012-03-01	2 lata	15,82	14,45		5,71
	Axudan, tabl. powl., 0,16 g	28 tabl.	5909990831067	2012-03-01	2 lata	30,69	28,9		10,46

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Axudan, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	5909990831159	2012-09-01	2 lata	49,64	49,64		14,89
	Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990751594	2014-01-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990751877	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Diovan, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	5909990929115	2014-01-01	2 lata	27,9	14,45		17,79
	Diovan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	5909990929214	2014-01-01	2 lata	38,06	28,9		17,83
	Diovan, tabl. powl., 160 mg	14 szt.	5909990929238	2014-01-01	2 lata	19,82	14,45		9,71
	Nortivan, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990726776	2014-01-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Nortivan, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990726844	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Tensart, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990681877	2014-01-01	2 lata	17,84	14,45		7,73
	Tensart, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990682065	2014-01-01	2 lata	26,55	26,55		7,97
	Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990074969	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Valsacor 160, tabl. powl., 160 mg	60 tabl.	5909990818983	2012-03-01	2 lata	59,02	59,02		17,71
	Valsacor 320, tabl. powl., 320 mg	28 tabl.	5909990779147	2012-05-01	2 lata	58,17	57,8		17,71
	Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990074945	2014-01-01	2 lata	15,33	14,45		5,22
	Valsacor 80, tabl. powl., 80 mg	60 tabl.	5909990818853	2012-03-01	2 lata	32,39	30,96		10,72
	Valsargen, kaps. twarde, 80 mg	28 kaps.	5909990856954	2012-03-01	2 lata	12,73	12,73		3,82
	Valsargen, kaps. twarde, 160 mg	28 kaps.	5909990857081	2012-03-01	2 lata	23,88	23,88		7,16
	Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg	28 szt.	5909990810635	2014-01-01	2 lata	12,68	12,68		3,8
	Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg	28 szt.	5909990810697	2014-01-01	2 lata	23,77	23,77		7,13
	Valsartan Arrow, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990917266	2012-09-01	2 lata	14,43	14,43		4,33
	Valsartan Arrow, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990917365	2012-09-01	2 lata	23,88	23,88		7,16
	Valsartan Orion, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990982301	2014-01-01	2 lata	12,73	12,73		3,82
	Valsartan Orion, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990982394	2014-01-01	2 lata	23,88	23,88		7,16
	Valsartan Ranbaxy, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990959952	2012-11-01	2 lata	14,43	14,43		4,33
	Valsartan Ranbaxy, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990959976	2012-11-01	2 lata	23,88	23,88		7,16

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Valsotens, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990693276	2012-05-01	2 lata	25,02	25,02		7,51
	Valtap, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990804542	2012-05-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Valtap, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990804580	2012-05-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Valzek, tabl., 80 mg	28 tabl.	5909990681761	2014-01-01	2 lata	16,13	14,45		6,02
	Valzek, tabl., 160 mg	28 tabl.	5909990681785	2014-01-01	2 lata	30,69	28,9		10,46
	Vanatex, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990827459	2012-05-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Vanatex, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990827480	2012-05-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Zelvartan, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	5909990688531	2014-01-01	2 lata	20,67	14,45		10,56
	Zelvartan, tabl. powl., 160 mg	28 tabl.	5909990688722	2014-01-01	2 lata	31,82	28,9		11,59
Valsartanum Hydrochlorothiazidum	Axudan HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990829927	2012-03-01	2 lata	15,82	14,45		5,71
	Axudan HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990829989	2012-03-01	2 lata	30,69	28,9		10,46
	Axudan HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990830107	2012-03-01	2 lata	30,69	28,9		10,46
	Axudan HCT, tabl. powl., 0,32+0,0125 g	28 tabl.	5909990830176	2012-09-01	2 lata	49,64	49,64		14,89
	Axudan HCT, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	5909990830244	2012-09-01	2 lata	49,64	49,64		14,89
	Co-Bespres, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990740833	2012-07-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	14 szt.	5909990740857	2014-01-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990740864	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Co-Bespres, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990874255	2012-03-01	2 lata	32,62	28,9		12,39
	Co-Diovan, tabl. powl., 160+25 mg	14 szt.	5909991062927	2014-01-01	2 lata	19,82	14,45		9,71
	Co-Nortivan, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990772292	2014-01-01	2 lata	15,95	14,45		5,84
	Co-Nortivan, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990772452	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Co-Nortivan, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990772506	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80 + 12,5 mg	28 tabl.	5909990740192	2013-01-01	2 lata	13,82	13,82		4,15
	Co-Valsacor, tabl. powl., 80 + 12,5 mg	56 tabl.	5909990740208	2013-01-01	2 lata	26,05	26,05		7,82

Zofenil® (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz zawału serca

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakow.	Kod EAN	Data decyzji ref.	Okres decyzji	CD (PLN)	Limit (PLN)	Poziom odpłatności	Pacjent (PLN)
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990740246	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160 + 12,5 mg	56 tabl.	5909990740253	2013-01-01	2 lata	49,47	49,47		14,84
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990740277	2014-01-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Co-Valsacor, tabl. powl., 160 + 25 mg	56 tabl.	5909990740284	2013-01-01	2 lata	49,47	49,47		14,84
	Co-valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 tabl.	5909990847464	2012-05-01	2 lata	58,17	57,8		17,71
	Co-valsacor, tabl. powl., 320+25 mg	28 tabl.	5909990847501	2012-05-01	2 lata	58,17	57,8		17,71
	Tensart HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990704132	2014-01-01	2 lata	26,55	26,55		7,97
	Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990704262	2014-01-01	2 lata	26,55	26,55		7,97
	Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powl., 160 + 12,5 mg	28 szt.	5909990847600	2013-07-01	2 lata	26,2	26,2		7,86
	Valsartan + hydrochlorothiazide Krka, tabl. powl., 160 + 25 mg	28 szt.	5909990847655	2013-07-01	2 lata	26,2	26,2		7,86
	Valsartan+HCT Arrow, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990917082	2012-09-01	2 lata	26,15	26,15		7,85
	Valsotens HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990877201	2012-07-01	2 lata	28,37	28,37		8,51
	Valsotens HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990877386	2012-07-01	2 lata	28,37	28,37		8,51
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990801961	2012-05-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990802005	2012-05-01	2 lata	28,42	28,42		8,53
	Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	14 tabl.	5909990813995	2012-05-01	2 lata	15	14,45		4,89
	Vanatex HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	5909990862351	2012-05-01	2 lata	16,13	14,45		6,02
	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 tabl.	5909990862375	2012-05-01	2 lata	30,69	28,9		10,46
	Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990862399	2012-05-01	2 lata	30,69	28,9		10,46
	Zelvartancombo, tabl. powl., 160+25 mg	28 tabl.	5909990761302	2014-01-01	2 lata	32,39	28,9		12,16

Zakres wskazań objętych refundacją to wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji.

Aneks 6. Szczegółowe wskazania dotyczące leczenia MI dla wybranych inhibitorów ACE

Subst. czynna	Nazwa	Wskazanie - MI	Szczegóły
kaptopryl	Captopril Polfarmex, tabl. , 25 mg	Bezobjawowe zaburzenia czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa $\leq 40\%$) po zawale mięśnia sercowego u pacjentów z ustabilizowanym stanem klinicznym.	Krótkotrwałe leczenie w MI: leczenie powinno zacząć się w szpitalu tak szybko jako to możliwe do momentu, gdy pacjent będzie stabilny.
	Captopril Polfarmex, tabl. , 50 mg		Długotrwałe leczenie w MI: jeżeli leczenie kaptoprylem nie zostało podjęte w czasie 24 godzin po ciężkim MI, zaleca się rozpocząć leczenie pomiędzy 3 a 16 dniem, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem leczenia spełnione będą odpowiednie warunki (stabilna hemodynamika, pewna diagnoza szczałkowego niedokrwienia). Kaptopryl może być stosowany w połączeniu z innymi preparatami stosowanymi w niewydolności serca takimi jak preparaty trombolityczne, beta-blokery albo kwas acetylosalicylowy.
	Captopril Polfarmex, tabl. , 12,5 mg		
lizynopryl	LisiHEXAL 10, tabl. , 10 mg	Ostry zawał serca u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez wstrząsu kardiogenego, z ciśnieniem tętniczym krwi większym niż 100 mmHg. Podawanie lizynoprylu można rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca w celu zapobiegania wystąpienia późniejszej dysfunkcji lewej komory lub niewydolności serca oraz poprawy ogólnej przeżywalności chorych. Pacjenci powinni otrzymywać w razie potrzeby leki przeciwzakrzepowe, kwas acetylosalicylowy i leki beta-adrenolityczne.	Leczenie należy prowadzić przez 6 tygodni. Pacjenci, u których nasilają się objawy niewydolności serca, powinni kontynuować leczenie lizynoprylem, stosując dawkowanie takie jak w niewydolności serca.
	LisiHEXAL 20, tabl. , 20 mg		
	LisiHEXAL 5, tabl. , 5 mg		
	Lisinoratio 10, tabl. , 10 mg	Leczenie hemodynamiczne stabilnych pacjentów we wczesnej (24h) fazie zawału serca w celu zapobiegania rozwojowi dysfunkcji lewej komory u niewydolności serca.	Leczenie dawkami podtrzymującymi trwa 6 tygodni. U pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności serca, należy kontynuować leczenie preparatem Lisinoratio stosując dawkowanie jak w niewydolności serca.
	Lisinoratio 20, tabl. , 20 mg		
	Lisinoratio 5, tabl. , 5 mg		
	Lisiprol, tabl. , 5 mg	Ostry zawał serca u pacjentów stabilnych hemodynamicznie bez wstrząsu kardiogenego, z ciśnieniem tętniczym krwi większym niż 100 mmHg. Podawanie lizynoprylu można rozpocząć w	Pacjenci powinni otrzymywać standardowe leczenie, czyli leki trombolityczne, antyagregacyjne i bera-adrenolityki. Można podawać dożylnie lub przezskórnie triazotan glicerolu, jedno-
Lisiprol, tabl. , 10 mg			

Subst. czynna	Nazwa	Wskazanie - MI	Szczegóły
	Lisiprol, tabl. , 20 mg	ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca w celu zapobiegania. Ostry zawał mięśnia sercowego. Krótkoterminowe (6 tygodni) leczenie stabilnych hemodynamicznie pacjentów w ciągu 24 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia serca.	częściej z lizynoprylem. Leczenie należy kontynuować przez 6 tygodni, a następnie ponownie ocenić stan pacjenta. U pacjentów, u których wystąpią objawy niewydolności serca należy kontynuować leczenie lizynoprylem.
	Ranopril, tabl. , 5 mg	Ostry zawał serca - u pacjentów stabilnych hemodynamicznie, w ciągu 24 godzin od wystąpienia zawału, w celu zapobiegania zaburzeniom czynności lewej komory i niewydolności serca. Lizynopryl należy stosować jako uzupełnienie standardowego leczenia zawału serca.	Lizynopryl należy stosować jako uzupełnienie standardowego leczenia MI: lekami trombolitycznymi, przeciwagregacyjnymi, lekami beta-adrealitycznymi. Po 6 tygodniach nieprzerwanego leczenia produktem Ranopril należy ponownie ocenić stan chorego. Pacjenci, u których występują objawy niewydolności serca, mogą być w dalszym ciągu leczeni produktem Ranopril.
	Ranopril, tabl. , 20 mg		
	Ranopril, tabl. , 10 mg		
ramipryl	Ampril 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg	Profilaktyka wtórna u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego.	U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego MI podaje się dawkę początkową.
	Ampril 10 mg tabletki, tabl. , 10 mg		
	Ampril 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg		
	Ampril 5 mg tabletki, tabl. , 5 mg		
	Apo-Rami, tabl. , 2,5 mg		
	Apo-Rami, tabl. , 5 mg		
	Apo-Rami, tabl. , 10 mg		
	Axtil, tabl. , 2,5 mg		
	Axtil, tabl. , 5 mg		
	Axtil, tabl. , 10 mg		
Mitrip, tabl. , 10 mg			
	Mitrip, tabl. , 2,5 mg	Niewydolność serca po przebytych MI - w celu zmniejszenia śmiertelności pozawałowej. Zmniejszanie ryzyka MI, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność rewaskularyzacji u pacjen-	Niewydolność serca po przebytych MI: leczenie należy rozpocząć między 3. i 10. dniem po MI. Okres leczenia ramiprylem u pacjentów z niewydolnością serca po ostrym MI nie powinien być dłuższy niż 15 miesięcy.

Subst. czynna	Nazwa	Wskazanie - MI	Szczegóły
	Mitrip, tabl. , 5 mg	<p>tów w wieku 55 lat lub starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u których istnieją kliniczne dowody występowania choroby układu sercowo-naczyniowego (wcześniej przebyty MI, niestabilna dusznica bolesna, CABG lub PTCA na wielu naczyniach), udaru mózgu lub choroby tętnic obwodowych; - chorych na cukrzycę, u których istnieje przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, taki jak: nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL; palenie tytoniu , rozpoznana mikroalbuminuria, kliniczne dowody wcześniejszego występowania chorób naczyniowych. 	
	Piramil 10 mg, tabl. , 10 mg	<p>Profilaktyka wtórna u pacjentów po ostrym zawału mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego</p>	<p>U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego MI podaje się dawkę początkową.</p>
	Piramil 2,5 mg, tabl. , 2,5 mg		
	Piramil 5 mg, tabl. , 5 mg		
	Polpril, kaps. twarde, 5 mg		
	Polpril, kaps. twarde, 10 mg		
	Polpril, tabl., 2,5 mg		
	Polpril, tabl., 5 mg		
	Polpril, tabl., 10 mg		
	Ramicor, kaps. twarde, 10 mg	<p>Zmniejszanie ryzyka MI, udaru mózgu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub konieczność rewaskularyzacji u pacjentów w wieku 55 lat lub starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u których istnieją kliniczne dowody występowania choroby układu sercowo-naczyniowego (wcześniej przebyty MI, niesta- 	<p>(dla dodatkowego wskazania zarejestrowanego przy dawce 2,5 mg): leczenie musi być rozpoczęte w szpitalu między 3. a 10. dniem po MI.</p>

Subst. czynna	Nazwa	Wskazanie - MI	Szczegóły
	Ramicor, kaps. twarde, 2,5 mg	<p>bilna dławica piersiowa lub wielonaczyniowe CABG lub PTCA), udaru mózgu lub choroby tętnic obwodowych;</p> <p>- chorych na cukrzycę, u których istnieje przynajmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego, taki jak: nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie cholesterolu całkowitego, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL; palenie tytoniu, rozpoznana mikroalbuminuria, kliniczne dowody wcześniejszego występowania choroby naczyniowej.</p> <p>(W ChPL dla dawki 2,5 mg): wykazano, że Ramicor zmniejsza śmiertelność w grupie pacjentów, którzy przeżyli ostry MI z klinicznymi objawami niewydolności serca.</p>	
	Ramicor, kaps. twarde, 5 mg	<p>Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:</p> <p>- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub</p> <p>- cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka.</p> <p>Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym MI: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca – produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego MI (od trzeciej doby po zawale).</p>	U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od ostrego MI.
	Ramicor, kaps. twarde, 5 mg		
	Ramicor, kaps. twarde, 10 mg		
	Ramipril Pfizer, tabl., 5 mg		
	Ramipril Pfizer, tabl., 10 mg		
	Ramistad 10, tabl., 10 mg		
	Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg		
	Ramistad 5, tabl., 5 mg		
	Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg		
	Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg		
	Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg		
	Tritace 10, tabl., 10 mg		
	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg		
	Tritace 5, tabl., 5 mg		
	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg		
	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg		

Subst. czynna	Nazwa	Wskazanie - MI	Szczegóły
	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg		

Źródło: charakterystyki produktu leczniczego

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego	13
Tabela 2. Definicja nadciśnienia tętniczego ze względu na miejsce pomiaru ciśnienia tętniczego	13
Tabela 3. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia nadciśnienia tętniczego w Polsce	14
Tabela 4. Wyniki akcji profilaktycznej „Mierz ciśnienie raz w roku”	16
Tabela 5. Wyniki badania WISHE – podział nadciśnienia	16
Tabela 6. Inne parametry oceniane w badaniach epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego w Polsce	17
Tabela 7. Przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków przeciwnadciśnieniowych.....	19
Tabela 8. Preferowane leki w zależności od sytuacji klinicznej	19
Tabela 9. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego	23
Tabela 10. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego.....	29
Tabela 11. Dawkowanie zofenoprylu w szczególnych grupach pacjentów	30
Tabela 12. Schemat PICO.....	40
Tabela 13. Standaryzowane wskaźniki umieralności / 100 000 mieszkańców – rok 2010 [6].....	45
Tabela 14. Liczba hospitalizacji w Polsce w 2010 roku [58].....	47
Tabela 15. Rzeczywiste i standaryzowane współczynniki hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia wg płci i przyczyn w Polsce w 2010 r. (na 100 tys. ludności) [58].....	47
Tabela 16. Leki stosowane w leczeniu STEMI.....	49
Tabela 17. Leczenie farmakologiczne chorych ze STEMI/NSTEMI po wypisaniu ze szpitala	50
Tabela 18. Leki stosowane w terapii chorych z NSTEMI.....	51
Tabela 19. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ostrym zawałe serca	53
Tabela 20. Inhibitory ACE (produkty jednoskładnikowe) znajdujące się na wykazie leków refundowanych w grupie limitowej 44.0 – stan na dzień 1 stycznia 2014 r.....	73

Tabela 21. Schemat PICO..... 79

Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zgonów w wyniku choroby nadciśnieniowej w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS	18
Rysunek 2. Zalecane, możliwe oraz przeciwwskazane połączenia leków hipotensyjnych	20
Rysunek 3. Skumulowane ryzyko zgonu u polskich pacjentów ze STEMI i NSTEMI 44	44
Rysunek 4. Przyczyny zgonów Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [15].....	45
Rysunek 5. Standaryzowane wskaźniki umieralności z powodu chorób układu krążenia w Polsce i w Unii Europejskiej w latach 2001-2010	46
Rysunek 6. Liczba zgonów w wyniku choroby niedokrwiennej serca i ostrego zawału serca w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [15]	46
Rysunek 7. Hospitalizacja z powodu OZW – dane z Polskiego Rejestru Ostrego Zespołów Wieńcowych	47
Rysunek 8. Postępowanie diagnostyczne w przypadku podejrzenia OZW	48
Rysunek 9. Udział procentowy wszystkich substancji czynnych w gr. 44.0 w latach 2011-2012.....	72

Piśmiennictwo

1. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 60, No. 7, 2012. (dostęp 16.12.2013)
<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1217906>
2. Agabiti Rosei E., Rizzoni D., Wskaźnik równomierności: nowy sposób oceny leczenia przeciwnadciśnieniowego o możliwym znaczeniu prognostycznym. *The European Cardiologist Journal by Fax*. (dostęp 13.01.2014)
<http://www.viamedica.pl/sharedFiles/ojs/kp/ptk2012/jbf/Wc3571f330d9d.htm>
3. American Association Of Clinical Endocrinologists: Medical Guidelines For Clinical Practice For The Diagnosis And Treatment Of Hypertension. AACE Hypertension Task Force. *Endocr Pract.* 2006;12 (No. 2). (dostęp 05.12.2013)
<https://www.aace.com/files/acromegaly-guidelines.pdf>
4. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* January 22, 2013. (dostęp 16.12.2013) <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1486352>
5. Arntza H.R., Bossaert L.L., Danchinc N., Nikolaoud N.I. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Section 5. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation* 81 (2010) 1353-1363.
6. Baza Eurostat (dostęp 08.01.2014)
<http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do;jsessionid=9ea7d07d30d7d821caa805f64418aca7d93292aca153.e340aN8PchaTby0Lc3ANchuMch0Me0>
7. Broda G., Kurjata P., Piwońska A., Polakowska M., et. al. Wieloośrdkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności. Polska. Instytut kardiologii im. Prymasa tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego. (dostęp 08.01.2014)
http://www.ehes.info/manuals/national_manuals/national_manual_Poland_PL.pdf
8. Commission de la transparence. Zofenil. 3 octobre 2001 (dostęp 06.12.2013)
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010761.pdf>
9. Commission de la transparence. Zofenil. 3 octobre 2001 (dostęp 16.12.2013)
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010761.pdf>
10. Danish Health and Medicines Authority Minutes of Reimbursement Committee meeting no. 315. (dostęp 16.12.2013)

- <http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/reimbursement/reimbursement-committee/minutes/minutes-of-reimbursement-committee-meeting-no-315>
11. Danish Health and Medicines Authority Minutes of Reimbursement Committee meeting no. 315. (dostęp 06.12.2013)
<http://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/reimbursement/reimbursement-committee/minutes/minutes-of-reimbursement-committee-meeting-no-315>.
 12. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281-1357. (dostęp 05.12.2013)
<http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf>
 13. Gierlotka M. Leczenie ostrych zespołów wieńcowych – gdzie jesteśmy w 2008 roku. *Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS*. (dostęp 08.01.2014) http://www.rejestrozw.republika.pl/rejestrozw_etap2.htm.
 14. Główny Urząd Statystyczny. *Rocznik Demograficzny 2013* (dostęp 02.12.2013)
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm.
 15. Główny Urząd Statystyczny. *Rocznik demograficzny 2013*. (dostęp 08.01.2014)
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm.
 16. Grassi G. Intermediate versus hard end points in clinical trials on hypertension. *Current Hypertension Reports* 2005, Volume 7, Issue 4, pp 294-297.
 17. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. VI: S 255-S 318. (dostęp 16.12.2013)
http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_dotyczace_postepowania_w_ostrym_zawale_serca_z_przetrwalym_uniesieniem_odcinka_ST-1890
 18. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2011; 69, supl. V: S 203–S 270. (dostęp 16.12.2013)
http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrych_zespołow_wieńcowych_bez_przetrwałego_uniesienia_odcinka_ST_2011-1706
 19. Hans-Richard Arntz, Leo L. Bossaert, Nicolas Danchinc, Nikolaos I. Nikolaoud. Wstępne postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych. *Wytyczne resuscytacji* 2010 (dostęp 16.12.2013) <http://www.prc.krakow.pl/2010/05.pdf>
 20. Hansson L. Evaluation of endpoints in hypertension. *Blood Press Suppl.* 1997;2:76-80.
 21. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., Dahlöf B., Elmfeldt D., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hyperten-

- sion: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
22. Heart Failure Society of America, Lidenfeld J., Albert NM., Boehmer JP., Collins SP., Ezekowitz JA., Givertz MM., Katz SD., Klapholz M., Moser DK., Rogers JG., Starling RC., Stevenson WG., Tang WH., Teerlink JR., Walsh MN. Managing patients with hypertension and heart failure: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail*. 2010; 16(6): e166-8. (dostęp 05.12.2013)
<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=23910>
 23. Hypertension – Detection, Diagnosis and Management. Guidelines and protocols. Advisory Committee. British Columbia Medical Association, British Columbia Ministry of Health Services, 2008 (dostęp 05.12.2013)
http://www.bcguidelines.ca/guideline_hypertension.html.
 24. Hypertension with Compelling Indicators. 2013 CHEP Recommendations. (dostęp 05.12.2013) <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>.
 25. Hypertension without Compelling Indicators. 2013 CHEP Recommendations. (dostęp 05.12.2013) <http://www.hypertension.ca/hypertension-without-compelling-indications>.
 26. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127, 2011. (dostęp 05.12.2013) www.nice.org.uk/guidance/CG127.
 27. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Pod red. P. Gajewskiego. Kraków 2013.
 28. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Pod red. P. Gajewskiego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
 29. Janiec W. (red.). Kompendium farmakologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008.
 30. Knypl K. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego: inhibitory konwertazy angiotensyny. *Medycyna Rodzinna* 3-4/2000, s. 23-25 (dostęp 16.12.2013)
<http://www.czytelniamedyczna.pl/646,farmakoterapia-nadcisnienia-tetniczego-inhibitory-konwertazy-angiotensyny.html>
 31. Knypl K. Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego: inhibitory konwertazy angiotensyny *Medycyna Rodzinna* 3-4/2000, s. 23-25 (dostęp 06.12.2013)
<http://www.czytelniamedyczna.pl/646,farmakoterapia-nadcisnienia-tetniczego-inhibitory-konwertazy-angiotensyny.html>.
 32. Lapostolle F., Catineau J., Lapandry C., Adnet F. Endpoints in studies on myocardial infarction. *Lancet* Vol 369 April 28, 2007.
 33. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.

34. Luehr D, Woolley T, Burke R, Dohmen F, Hayes R, Johnson M, Kerandi H, Margolis K, Marshall M, O'Connor P, Pereira C, Reddy G, Schlichte A, Schoenleber M. Institute for Clinical Systems Improvement. Hypertension Diagnosis and Treatment. Updated November 2012. (dostęp 05.12.2013)
https://www.icsi.org/_asset/wjqy4g/HTN.pdf
35. MI – secondary prevention. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. November 2013. NICE clinical guideline 172. (dostęp 16.12.2013) <http://guidance.nice.org.uk/CG172>
36. Myocardial infarction with ST-segment elevation. The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. July 2013. NICE clinical guideline 167. (dostęp 16.12.2013)
37. Narkiewicz K., Nadciśnienie tętnicze 2013: Polska na tle świata. Prezentacja, (dostęp 2013.11.28)
http://www.gis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/PZ/Materia%C5%82y%20PZ/PR EZENTACJA_3_NARKIEWICZ.pdf.
38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wyka-zu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia ży-wieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (dostęp 02.01.2014) <http://new.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
39. Panasiuk L., Paprzycki P. Occurrence of arterial hypertension among adult popu-lation in eastern Poland. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 2009; 3(2):99-102.
40. Podolec P., Karch I., Pająk A., et al. Przegląd polskich badań epidemiologicznych w kardiologii. *Kardiologia Polska* 2006; 64:1031-1037.
41. Polakowska M., Piotrowski W., Włodarczyk P., et al. Program epidemiologiczny oceniający częstość nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji osób dorosłych - badanie PENT Część I. Charakterystyka częstości i stopień kontroli nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze* 2002; 6(3):157-166.
42. Polonski L., Gasior M., Gierlotka M., Osadnik T., Kalarus Z., Trusz-Gluza M., Zem-bala M., Wilczek K., Lekston A., Zdrojewski T., Tendera M. A comparison of ST ele-vation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol.* 2011; 152: 70-77.
43. Rizzoni D., Castellano M., Muiesan ML., Porteri E., Agabiti-Rosei E. Beyond trough: peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention* 1997; 6:110-115.
44. Rywik S., Wągrowaska H., Szcześniewska D., et al. Międzynarodowe badanie oce-niające częstość izolowanego nadciśnienia skurczowego – część polska: Pol-WISHE. *Nadciśnienie tętnicze* 2001; 5(1):9-20.
45. Rywik S., Williams O., Pająk A., et al. Incidence and correlates of hypertension in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the Monitoring Trends

- and Determinants of Cardiovascular Disease (POL-MONICA) project. *Journal of Hypertension* 2000; 18:999-1006.
46. Szczęch R., Bieniaszewski L., Furmański J., et al. Ocena częstości, świadomości i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku”. *Nadciśnienie tętnicze* 2000; 4(1):27-37.
47. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health And Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 04-5230, 2004. (dostęp 05.12.2013)
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>.
48. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32, 2999-3054. (dostęp 16.12.2013)
<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/guidelinesdocuments/guidelines-nste-acs-ft.pdf>
49. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569-2619. (dostęp 16.12.2013)
http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Guidelines_AMI_STEMI.pdf
50. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D., Grupa tworząca dokument w imieniu Wspólnej Grupy Roboczej ESC/ACCF/AHA/WHF ds. Uniwersalnej Definicji Zawału Serca. Trzecia uniwersalna definicja zawału serca. *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. V: S 235–S 254. (dostęp 16.12.2013)
http://www.ptkardio.pl/Trzecia_uniwersalna_definicja_zawalu_serca-1888
51. Tykarski A., Podolec P., Kopeć G., Pająk A., Kawecka-Jaszcz K., Zdrojewski T., Kozek E., Naruszewicz M., Windak A., Stańczyk J., Undas A., Opala G., Drygas W., Grodzicki T., Musiał J. Wytyczne Rady Redakcyjnej Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczący nadciśnienia tętniczego. (dostęp 05.12.2013)
<http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=wynadacisnienie>.
52. Tykarski A., Posadzy-Mańczyńska A., Wyrzykowski B., et al. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz skuteczność jego leczenia u dorosłych mieszkańców naszego kraju. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiologia Polska* 2005; 63(6):suppl.4.
53. Unstable angina and NSTEMI. The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. November 2013. NICE clinical guideline 94. (dostęp 16.12.2013) <http://guidance.nice.org.uk/CG94>

54. WHO. Deaths from coronary heart disease. (dostęp 08.01.2014)
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf
55. WHO. Types of cardiovascular disease. (dostęp 08.01.2014)
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_01_types.pdf
56. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J., et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. (dostęp 05.12.2013)
http://www.nadcisnienietetnicze.pl/dla_lekarzy/zalecenia_i_standardy/zaleceni_a_ptnt
57. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, et.al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J.* 2010 Apr;31(8):943-57.
58. Wojtyniak B., Goryński P., Moskalewicz B. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2012 (dostęp 08.01.2014)
http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/statystyka/Raport_stanu_zdrowia_2012.pdf
59. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. WHO, ISH Writing Group. *Journal of Hypertension* 2003, 21: 1983-1992.
60. Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Kardiologia Polska* 2013; 71, supl. III: 27-118. (dostęp 05.12.2013)
http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESH_ESC_dotyczace_postepowania_w_nadcisnieniu_tetniczym_w_2013_roku-1984.
61. Zalecenia ESH/ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego – 2007 rok. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC). *Nadciśnienie tętnicze rok 2007, Suplement D.*
62. Zdrojewski T., Kowalisko A., Krupa-Wojciechowska B., et al. Nowe programy prewencji nadciśnienia tętniczego Oddziały Gdańskiego PTNT. Część I: Program Sopotki. *Nadciśnienie tętnicze* 1999; 3(4):234-244.
63. Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P., et al. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiologia Polska* 2013; 71(4):381-392.
64. Zdrojewski T., Szpakowski P., Bandosz P., et al. Arterial hypertension in Poland in 2002. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18:557-562