



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Zofenil (zofenopryl)
we wskazaniu: leczenie ostrego zawału serca oraz
łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia
tętniczego
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-10/2014

Data ukończenia: 16 maja 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Berlin-Chemie AG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Berlin-Chemie AG.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

<p>ABPM - ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. <i>Ambulatory blood pressure monitoring</i>)</p> <p>ACE-I, ACE - Inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory ACE (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>ASA - kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji</p> <p>CABG - pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)</p> <p>ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CI - przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)</p> <p>DBP - rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)</p> <p>DDD – dobowa dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)</p> <p>EKG - elektrokardiogram</p> <p>EMA - Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)</p> <p>FDA - Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)</p> <p>HCTZ - hydrochlorotiazyd</p> <p>ITT - zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MD - średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>).</p> <p>MI - zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NSTEMI - zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>)</p> <p>NYHA - (ang. <i>New York Heart Association</i>)</p> <p>OR - iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)</p> <p>PCI - przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)</p> <p>q.d. - raz dziennie (Latin, quaque die)</p> <p>RCT - randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>RD - różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>SAE - ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)</p>

SBP - skurczowe ciśnienie krwi (ang. *systolic blood pressure*)

SD - odchylenie standardowe (and. *standard deviation*)

SE - błąd standardowy (and. *standard error*)

STEMI - zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST elevation myocardial infarction*)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

WMD - średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.4.1. Ostry zawał serca	10
2.4.2. Samoistne nadciśnienie tętnicze	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	34
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	37
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	37
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	54
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	91
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	96
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	97
4. Ocena analizy ekonomicznej	98
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	98
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	98
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	100
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	101
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	101
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	101
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	102
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	102
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	103
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	103

5. Ocena analizy wpływu na budżet	105
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	106
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	107
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	107
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	109
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	109
6. [REDACTED]	111
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	111
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	111
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	111
9.1. Rekomendacje kliniczne	111
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	111
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	112
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	113
11. Opinie ekspertów	116
12. Kluczowe informacje i wnioski	118
13. Źródła	128
13.1. Piśmiennictwo.....	128
13.2. [REDACTED]	132
14. Załączniki	142

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

13.03.2014; MZ-PLR-460-16321-767/JM/14; wnioski nr R14023481 i R14023482

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330
- Zofenil 30 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 5909991129439

Wnioskowane wskazanie:

We wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, tj.:

- leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego;
- leczenie 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).

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Zofenil 7,5 mg – [redacted]; Zofenil 30 mg – [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:**

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Niemcy

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Berlin-Chemie AG

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych refundowanych w ramach grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone”:

1. Benazeprilum: +pharma arzneimittel GmbH
2. Captoprilum: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A., PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o., Polfarmex S.A.
3. Cilazaprilum: Krka, d.d., Novo mesto, Polfarmex S.A., CELON PHARMA Sp. z o.o., Celon Pharma S.A., 123ratio Sp. z o.o., SymPhar Sp. z o.o.
4. Cilazaprilum + Hydrochlorothiazidum: Krka, d.d., Novo mesto, Roche Polska Sp. z o.o.
5. Enalaprilum: Medana Pharma S.A., Vitabalans Oy, Krka, d.d., Novo mesto, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Recordati Ireland Ltd., Berlin-Chemie AG
6. Imidaprilum: PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o.
7. Lisinoprilum: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A., Generics [UK] Ltd., Sandoz GmbH, ratiopharm GmbH, Gedeon Richter Polska Sp. z o.o., MSD Polska Sp. z o.o., Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
8. Lisinoprilum + Amlodipinum: Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
9. Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum: ALKALOID-INT d.o.o.
10. Perindoprilum: Jenson Pharmaceutical Services Ltd., Polfarmex S.A., Krka, d.d., Novo mesto, Arrow Generics Limited, Aurobindo Pharma (Malta) Limited, Medana Pharma S.A., 123ratio Sp. z o.o., Krka Polska Sp. z o.o.
11. Perindoprilum + Amlodipinum: Krka, d.d., Novo mesto
12. Perindoprilum + Indapamidum: Les Laboratoires Servier, Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A., Sandoz GmbH, Krka, d.d., Novo mesto
13. Quinaprilum: Biofarm Sp. z o.o., 123ratio Sp. z o.o., Pfizer Europe MA EEIG, PharmaSwiss Ceska Republika s.r.o., Generics [UK] Ltd.
14. Ramiprilum: Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., Woerwag Pharma GmbH & Co. KG, Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Actavis Group PTC ehf., Aurobindo Pharma (Malta) Limited, Billev Pharma ApS, Pfizer Europe MA EEIG, Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o., Lupin (Europe) Ltd., 123ratio Sp. z o.o., STADA Arzneimittel AG, Actavis Nordic A/S, Krka, d.d., Novo mesto, Apotex Europe B.V., Adamed Sp. z o.o., Bioton S.A., Sandoz GmbH, Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
15. Ramiprilum + Felodipinum: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
16. Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum: Krka, d.d., Novo mesto

Źródło: Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych 2014, http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf, data dostępu 6.05.2014 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych **Zofenil 7,5 (zofenopryl)**, 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330 (wniosek nr R14023481) i **Zofenil 30 (zofenopryl)**, 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 5909991129439 (wniosek nr R14023482), w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, **we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach**, tj. w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich, zostały przekazane do AOTM dnia 13 marca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-16321-767/JM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- [REDAKTOWANE] *Zofenil® w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca, Analiza problemu decyzyjnego*, luty 2014;
- [REDAKTOWANE], *Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza skuteczności klinicznej*, luty 2014;
- [REDAKTOWANE], *Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza ekonomiczna*, luty 2014;
- [REDAKTOWANE], *Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza wpływu na budżet*, luty 2014;
- [REDAKTOWANE], *Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza racjonalizacyjna*, 2014.

Pismem z dnia 3 kwietnia 2014 r., znak AOTM-OT-4350-10(3)/KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 5 kwietnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-16324-83/JM/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Berlin Chemie AG z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Dnia 15 kwietnia 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-460-16324-86/JM/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca uzupełnił wszystkie braki wskazane przez Agencję.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Zofenopryl nie stanowił przedmiotu obrad Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

[REDAKTOWANE]

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
finansowania leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze	Stanowisko RP nr 41/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 27/2013 z dnia 18 lutego 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze, z [...] pod warunkiem, że cena preparatu złożonego nie będzie wyższa niż suma najniższych cen składników. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie tego złożonego preparatu zgodne jest aktualnymi eksperckimi zaleceniami. Jego przydatność potwierdzają minimalne wymagane wyniki badań ocenianej interwencji i komparatorów. Wobec nieprzekonywujących analiz ekonomicznych Rada proponuje [...].	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Egiramlon, (ramiprilum + amlodipinum), zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w tym preparacie złożonym, ale w oddzielnych produktach. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Egiramlon (ramipryl + amlodypina) w ramach odrębnej grupy limitowej, z poziomem odpłatności 30%. Jednocześnie, Prezes podtrzymuje sugestię Rady, iż cena preparatu złożonego nie powinna być wyższa niż suma najniższych cen jego składników. Stosowanie preparatów złożonych, w świetle polskich wytycznych, pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Jednocześnie mniejsze dawki zastosowane w preparacie złożonym, minimalizują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zależnych od wielkości dawki tych leków. Międzynarodowe wytyczne są spójne co do zasady, by wybierać lek lub skojarzenie leków odpowiadające sytuacji klinicznej danego pacjenta. Skojarzenie blokera kanału wapniowego i ACEI, jest w większości wytycznych wymieniane jako jedno z podstawowych.

2.4. Problem zdrowotny

2.4.1. Ostry zawał serca

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – ostry zespół wieńcowy doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia markerów martwicy (troponin sercowych) we krwi, bez świeżego uniesienia odcinka ST w EKG.

Zawał serca z uniesieniem ST (STEMI) – zespół kliniczny spowodowany zwykle ustaniem przepływu przez tętnicę wieńcową wskutek jej zamknięcia, doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia jej markerów we krwi i przetrwałym uniesieniem odcinka ST w EKG.

Epidemiologia

Wśród chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi chorzy z NSTEMI stanowią 21-30%. Częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (niestabilnej dławicy piersiowej i NSTEMI) szacuje się na >100 tys. przypadków rocznie. Kobiety stanowią 35-30% chorych z NSTEMI.

Około 1/3 chorych za zawał serca to chorzy ze STEMI. W Polsce rocznie hospitalizuje się ~50 tys. chorych ze STEMI.

¹ Nawiasami kwadratowymi oznaczono fragmenty stanowiska niepodlegające ujawnieniu.

Etiologia i patogeneza

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST jest często następstwem niestabilnej dławicy piersiowej. Obszar objęty zawałem ma zwykle dość dobrze rozwinięte krążenie oboczne albo jest niewielki (tzn. zaopatrywany przez dystalny odcinek tętnicy wieńcowej). Zawał tzw. niepełnościenny jest zwykle wynikiem połączenia kilku mniejszych obszarów martwicy powstałych wskutek okresowego niedokrwienia lub mikrozawałów spowodowanych zatorami w mikrokrażeniu. Czas obumarcia poszczególnych obszarów mięśnia sercowego składających się na zawał niepełnościenny może się różnić nawet o 7-10 dni.

Przyczyną zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest na ogół zakrzep całkowicie i nagle zamykający światło tętnicy wieńcowej. Martwica mięśnia sercowego rozwija się stosunkowo szybko. W 75% przypadków zawał jest wynikiem pęknięcia blaszki miażdżycowej, a w 25% – nadżerki. Zakrzep wywołujący zawał jest strukturą dynamiczną i w różnym czasie może ulec rozpuszczeniu wskutek aktywacji endogennej fibrynolizy. Następuje wówczas samoistne udrożnienie tętnicy zawałowej (do 50% przypadków).

Obraz kliniczny

U 80% chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST stwierdza się w wywiadzie chorobę układu sercowo-naczyniowego oraz czynniki ryzyka miażdżycy. Objawy podmiotowe: występuje ból w klatce piersiowej, którego charakterystyka odpowiada dławicy piersiowej lub jej równoważnikom. W odróżnieniu od stabilnej choroby wieńcowej ból nie ustępuje w ciągu 5 min po ustaniu działania wywołujących go czynników lub przyjęciu azotanu s.l., lecz trwa dłużej i może się pojawić również w spoczynku. U chorych z cukrzycą, z niewydolnością nerek, w podeszłym wieku oraz częściej u kobiet mogą wystąpić objawy nietypowe lub słabo wyróżnione. Objawy przedmiotowe: u części chorych nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości, a u innych mogą wystąpić objawy związane z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu, towarzyszącymi niedokrwieniu mięśnia sercowego.

Objawy podmiotowe STEMI: ból w klatce piersiowej (u 80% chorych; u osób w starszym wieku, zwłaszcza u kobiet, lub chorujących na cukrzycę ból może być mniej charakterystyczny albo nie występuje wcale), duszność (40% chorych), osłabienie (40% chorych), zawroty głowy, stan przedomdleniowy lub omdlenie (10% chorych), kołatanie serca (50% chorych), ból w nadbrzuszu środkowym lub w prawym górnym kwadracie brzucha, z towarzyszącymi nudnościami, a nawet wymiotami (10% chorych), niepokój lub lęk, strach przed zbliżającą się śmiercią. Wśród objawów przedmiotowych mogą wystąpić następujące niecharakterystyczne objawy: stan podgorączkowy, bledność i poty, przyspieszenie rytmu serca i tętna, niemierność, bradykardia, ciśnienie tętnicze najczęściej prawidłowe, cwał serca, szmery nad sercem, rżęzenie nad płucami i sinica obwodowa.

Diagnostyka

Rozpoznanie NSTEMI ustala się na podstawie objawów podmiotowych (zwykle bólu w klatce piersiowej), EKG spoczynkowego i oznaczenia troponiny sercowej we krwi. Stosuje się też RTG klatki piersiowej, echokardiografię spoczynkową i koronarografię.

Badanie przedmiotowe chorego z podejrzeniem świeżego zawału serca (STEMI) powinno obejmować ocenę podstawowych parametrów życiowych, ocenę wydolności oddechowej, ocenę skóry, ocenę żył szyjnych, osłuchiwanie płuc, osłuchiwanie serca w poszukiwaniu szmerów i cwału oraz badanie neurologiczne w celu wykluczenia udaru mózgu. Badaniami pomocniczymi są badania laboratoryjne (markery martwicy mięśnia sercowego, wzrost OB, wzrost stężenia fibrynogenu i CRP w osoczu, leukocytoza z przewagą neutrofilów), EKG, RTG klatki piersiowej, echokardiografia i angiografia wieńcowa.

Leczenie i cele leczenia

Cele leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST to:

- przeciwdziałanie niedokrwieniu mięśnia sercowego przez podanie morfiny, azotanów, β -blokerów, blokerów kanału wapniowego, inhibitorów ACE, przeprowadzenie zabiegu rewaskularyzacyjnego;
- stabilizacja blaszki miażdżycowej przez podanie β -blokerów, inhibitorów ACE i statyn;
- działanie przeciwzakrzepowe przez podanie kwasu acetylsalicylowego, kłopidogrelu, prasugrelu, tikagrelu, abciksymabu, tirofibanu, eptifibatydu i leków przeciwkrzepliwych;
- prewencja wtórna.

Leczenie przedszpitalne STEMI obejmuje podanie kwasu acetylosalicylowego i ewentualne leczenie fibrynolityczne. Celem leczenia szpitalnego jest przywrócenie przepływu krwi przez tętnicę nasierdziową odpowiedzialną za zawał i perfuzji mięśnia sercowego. U wszystkich chorych ze STEMI powinno się jak najwcześniej zastosować optymalne leczenie reperfuzyjne, uwzględniając wskazania i przeciwwskazania. Podaje się tlen, azotany, morfinę, leki przeciwplatekcyjne, β -blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory ACE, leki przeciwkrzepliwne i leki uspokajające. Leczenie po wypisie ze szpitala obejmuje zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, szczepienie przeciwko grypie i przewlekłe leczenie farmakologiczne w celu prewencji wtórnej (kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tikagrelor, prasugrel, β -blokery, inhibitory ACE, statyny, blokery receptora angiotensynowego, antagoniści aldosteronu).

Przebieg naturalny i rokowanie

Chorzy z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST stanowią niejednorodną grupę o bardzo zróżnicowanym rokowaniu. Śmiertelność 6-miesięczna chorych wynosi 12%. Obserwacje długoterminowe wskazują, że umieralność jest po 4 latach 2-krotnie większa niż u chorych ze STEMI. Śmiertelność 30-dniowa chorych z NSTEMI wynosi ~5%.

30-50% chorych ze STEMI umiera przed dotarciem do szpitala, głównie z powodu migotania komór. W ~10% przypadków przebieg jest skąpoobjawowy, a rozpoznanie ustala się dopiero po upływie kilku dni lub tygodni, a nawet miesięcy – na podstawie EKG i badań obrazowych. Obecnie w Europie szacuje się, że częstość zgonów w okresie hospitalizacji z powodu STEMI wynosi 8,4%, a wśród chorych kwalifikujących się do leczenia reperfuzyjnego – 6%.

Źródło: Szczeklik 2013a-c

2.4.2. Samoistne nadciśnienie tętnicze

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Epidemiologia

Według badań NATPOL 2011 rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w populacji ogólnej dorosłych Polaków (<80 r.ż.) wynosi 32%, częściej chorują mężczyźni (35% vs. 29%), wykrywalność nadciśnienia tętniczego wynosi 70%, a odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym – 26%.

Etiologia i patogeneza

Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, a przyczyną rozwoju choroby może być genetycznie uwarunkowane lub środowiskowe zaburzenie działania jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niepowikłanego nadciśnienia tętniczego pierwotnego jest mało charakterystyczny. W większości przypadków nadciśnienie pierwotne przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Chorzy często zgłaszają ból głowy, zaburzenia snu lub łatwe męczenie się.

Diagnostyka

Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego należy oprzeć na ≥ 2 pomiarach ciśnienia tętniczego wykonanych podczas 2 lub 3 wizyt zaplanowanych w odstępie kilku miesięcy w przypadku nieznacznie podwyższonych wartości ciśnienia albo kilku tygodni lub dni, gdy wartości ciśnienia są znacznie podwyższone, stwierdzono

powikłania narządowe lub ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest duże lub bardzo duże. W szczególnie ciężkich przypadkach rozpoznanie można oprzeć na pomiarach wykonanych podczas jednej wizyty. Pomocniczo stosuje się badania laboratoryjne, EKG, RTG klatki piersiowej i badanie dna oka.

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu ze wskazań nagłych i pilnych o sposobie postępowania decydują wysokość ciśnienia tętniczego, rodzaj powikłań narządowych, wiek chorego i choroby współistniejące. Leczenie przewlekłe nadciśnienia tętniczego obejmuje zmianę stylu życia, stosowanie leków hipotensyjnych i zwalczanie innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego – w razie wskazań leczenie hipolipemizujące i przeciwplatek. Główne grupy leków przeciwnadciśnieniowych, uznanych w wytycznych jako podstawowe do stosowania w monoterapii i leczeniu skojarzonym, to diuretyki, β -blokery, blokery kanału wapniowego, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery receptora angiotensynowego. Skuteczność tych grup w obniżaniu ciśnienia tętniczego i zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego jest podobna.

Przebieg naturalny i rokowanie

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych przez długi czas ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych zaś od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do tego typu powikłań.

Podwyższone ciśnienie tętnicze zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mm Hg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże się z ~2-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – nieco większym u osób młodszych, a mniejszym u starszych. Zależność ta utrzymuje się w zakresie od bardzo wysokiego ciśnienia tętniczego aż do 115/75 mm Hg, czyli wartości uznanych za optymalne. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Źródło: Szczeklik 2013d

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Zofenil 7,5 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330 Zofenil 30 (zofenopryl), 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 5909991129439
Substancja czynna	zofenopryl
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Korzystne działanie produktu leczniczego Zofenil w nadciśnieniu tętniczym i ostrym zawałe serca jest w głównej mierze efektem zahamowania czynności układu renina – angiotensyna – aldosteron w osoczu. Następstwem zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny jest zwiększenie aktywności tkankowych i osoczowych układów kal kreina-kinina, przyczyniających się, na drodze aktywacji układu prostaglandyn, do rozkurczu mięśniówki gładkiej ścian naczyń i ich rozszerzenia (wazodylatacji).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu – 30.04.2004 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL – 10.07.2013 r.

leczenie ostrego zawału serca oraz łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Wnioskowane wskazanie	We wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji, tj.: - leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego; - leczenie 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).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Nadciśnienie tętnicze Dawka ustalana indywidualnie na podstawie wyników pomiarów ciśnienia tętniczego krwi. Początkowa 15 mg/d., skuteczna zwykle 30 mg/d., maksymalna 60 mg/d. Odmienne dawkowanie u pacjentów z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu, niewydolnością nerek, dializowanych, w podeszłym wieku i z niewydolnością wątroby. Ostry zawał serca 7,5 mg co 12 godzin 1. i 2. dnia, 15 mg co 12 godzin 3. i 4. dnia, 30 mg co 12 godzin od 5. dnia. Leczenie należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zawału serca i kontynuować przez 6 tygodni.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek nie został zarejestrowany przez FDA.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Zofenil 7,5 mg – ██████████; Zofenil 30 mg – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	██████████
Grupa limitowa	██
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	██████

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu ostry zawał serca (na podstawie tab. 19. APD)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Anglia i Walia	National Institute for Health and Care Excellence, 2013 dotyczy STEMI	<ul style="list-style-type: none"> • 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). • Jeżeli osoba kwalifikuje się, zaleca się leczenie reperfuzyjne tak szybko jak to możliwe. <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 kardiogenym, 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. ○ 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. • Postępowanie w czasie leczenia pierwotną PCI <ul style="list-style-type: none"> ○ Należy rozważyć rutynową aspirację skrzepliny podczas pierwotnej PCI u osób ze STEMI. ○ Nie należy rutynowo wykonywać trombektomii podczas pierwotnej PCI. ○ Zaleca się rozważyć przeprowadzenie angiografii wieńcowej poprzez tętnice promieniową (zamiast udowej). ○ 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. ○ Leki przeciwplatekcyjne <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. ▪ 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. ○ Leki przeciwzakrzepowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się podanie heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowej osobom ze STEMI, poddanych pierwotnej PCI. ▪ Bivalirudyna w skojarzeniu z aspiryną i kopidogrelem jest rekomendowana w leczeniu dorosłych ze STEMI, którzy poddani są pierwotnej PCI. ○ Stentowanie <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. ▪ Stentowanie tętnicy wieńcowej – stenty powinny być używane rutynowo, gdzie PCI jest klinicznie odpowiednią procedurą dla pacjentów z stabilną bądź niestabilną dławicą piersiową lub z ostrym zawałem serca. • Leczenie fibrynolizą: podczas fibrynolizy należy podawać chorym w tym samym czasie antytrombinę. • 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.

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli występują nawracające epizody niedokrwienia mięśnia sercowego po fibrynolizie, należy zasięgnąć natychmiast specjalistycznej porady kardiologa i, jeżeli wskazane, wykonać angiografię wieńcową z PCI w następstwie. ○ Należy rozważyć wykonanie angiografii wieńcowej podczas tego samego pobytu w szpitalu u osób, które są klinicznie stabilne po skutecznej fibrynolizie. • Terapia farmakologiczna dla osób po zawale serca w ciągu kolejnych 12 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się wszystkim osobom po zawale serca leczenie następującymi lekami: inh biotry ACE, podwójne leczenie przeciwplatekcyjne (aspiryna plus drugi przeciwplatekcyjny lek), beta-blokery, statyny. ○ 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. ○ Zaleca się, aby wszystkie osoby po MI miały wykonane oszacowanie ryzyka krwawienia podczas następnej wizyty. ○ Zaleca się, aby wszystkie osoby po MI miały wykonane ocenę funkcji lewej komory. ○ Inh biotry ACE: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się przepisanie osobie z ostrym MI inhibitora ACE tak szybko, jak tylko jest stabilna hemodynamicznie. Należy stosować inhibitor ACE bezterminowo. ▪ 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. ▪ Nie zaleca się terapii skojarzonej inhibitorem ACE i ARB, chyba że są inne powody do stosowania takiej terapii. ▪ Jeżeli osoba po ostrym MI wykazuje brak tolerancji inhibitorów ACE, należy zastosować ARB w zamian. ▪ Funkcja nerek, stężenie elektrolitów i ciśnienie krwi powinny być skontrolowane przed rozpoczęciem terapii inh biotry 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.
USA	<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 2013</p> <p>dotyczy STEMI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Preferowane postępowanie reperfuzyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ W przypadku pacjenta ze STEMI, który jest kandydatem do reperfuzji, jeżeli znajduje się w szpitalu mającym możliwość wykonania PCI, wówczas należy go skierować do pracowni cewnowania 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 a bo CABG albo tylko terapię farmakologiczną. ○ 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] ○ 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] • Pierwotna PCI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pierwotna PCI powinna być wykonana u pacjentów ze STEMI oraz objawami niedokrwienia trwającymi poniżej 12 godzin. [Klasa I, poziom: A] ○ 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] ○ 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] • Rutynowe leczenie farmakologiczne – inh biotry układu Renina-Angiotensyna-Aldosteron (wybrane przez autora – przyp. aut.): <ul style="list-style-type: none"> ○ Inh biotry 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] ○ ARB powinny być stosowane u pacjentów ze STEMI, którzy mają wskazania do inhibitorów ACE, ale ich nie tolerują. [Klasa I, poziom: B] ○ Antagonista aldosteronu powinni być stosowane u pacjentów ze STEMI i bez przeciwwskazań, którzy otrzymują już inhibitor ACE i beta bloker

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>i którzy mają frakcję wyrzutową mniejszą/równą 40% i mają albo objawy niewydolności serca albo cukrzycę. [Klasa I, poziom: B]</p> <ul style="list-style-type: none"> o Stosowanie inh bitorów ACE jest zasadne u wszystkich pacjentów ze STEMI, którzy nie mają przeciwwskazań do nich. [Klasa IIa, poziom: A]
USA	<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association 2012</p> <p>dotyczy NSTEMI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zdiagnozowania UA/NSTEMI zaleca się podanie ASA. [klasa I, poziom A] • 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. • Należy wybrać metodę leczenia: początkowe leczenie zachowawcze albo leczenie inwazyjne. • W przypadku leczenia zachowawczego: <ul style="list-style-type: none"> o Zaleca się włączenie leków przeciwzakrzepowych (antykoagulanty), [klasa I, poziom: A] o Do opcji akceptowalnych zalicza się także podanie: enoksaparyny lub UFH [klasa I, poziom: A], fondaparynuksu [klasa I, poziom: B], enoksaparyny lub fondaparuneksu, które są preferowane w porównaniu z UFH [klasa IIa, poziom: B]. o Rekomendowane jest rozpoczęcie terapii klopidogrelem lub t kagrelorem. [klasa I, poziom: B] • Leczenie inwazyjne: <ul style="list-style-type: none"> o Czas leczenia inwazyjnego ogólnie wynosi od 4 do 48 godzin. Jeżeli natychmiastowa angiografia jest wybrana, wówczas patrz: Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. o Zaleca się rozpoczęcie terapii lekami przeciwzakrzepowymi (antykoagulanty), [klasa I, poziom: A] o Do opcji akceptowalnych zalicza się także podanie: enoksaparyny lub UFH [klasa I, poziom: A], bivalirudyny [klasa I, poziom: B], fondaparuneksu [klasa I, poziom: B], o Przed cewnikowaniem: zaleca się dodać drugi lek przeciwpytkowy [klasa I, poziom: A] (potrójna terapia przeciwpytkowa, tj. ASA, klopidogrel lub tikagrelor, inh bitor 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]. o Należy podjąć decyzję na podstawie angiografii odnośnie do CABG, PCI lub terapii lekowej. • Jeżeli pacjent zostanie poddany CABG, należy wówczas podtrzymać stosowanie ASA. [klasa I, poziom: A] • 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 inh bitor receptorów GP IIb/IIIa [poziom: A] (jeśli nie były już podawane przed cewnikowaniem). • Jeżeli pacjent pozostanie na terapii lekowej zaleca się przerwać stosowanie inhibitorów receptorów GP (jeśli były podawane) i stosowanie klopidogrelu lub t kagreloru jak w strategii zachowawczej.
Europa	<p>Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, 2012</p> <p>dotyczy STEMI</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wytyczne dotyczące wstępnego rozpoznania <ul style="list-style-type: none"> o 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] o U wszystkich pacjentów z podejrzeniem STEMI należy jak najszybciej monitorować EKG. [klasa I, poziom B] o W ostrej fazie zaleca się rutynowe pobranie krwi w celu oznaczenia markerów, ale z rozpoczęciem leczenia reperfuzyjnego nie należy czekać na wyn ki. [klasa I, poziom C] o U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem zawału serca ściany dolnopodstawnej (zamknięcie gałęzi okalającej) należy rozważyć zapis dodatkowych odprowadzeń znad tylnej ściany klatki piersiowej (V7-V9 $\geq 0,05$ mV). [klasa IIa, poziom C] o W przypadku niepewnego rozpoznania przydatna może być echokardiografia, ale badanie nie powinno opóźnić angiografii. [klasa IIb, poziom C] • Wytyczne dotyczące złagodzenia bólu, duszności i lęku <ul style="list-style-type: none"> o Stopniowane dawki opioidów i.v. w celu złagodzenia bólu. [klasa I, poziom C] o Tlen u pacjentów z hipoksją, dusznością lub ostrą niewydolnością serca. [klasa I, poziom C] o U szczególnie pobudzonych chorych można rozważyć leki uspokajające. [klasa IIa, poziom C] • Zatrzymanie akcji serca <ul style="list-style-type: none"> o 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] o U pacjenta z podejrzeniem zawału serca zaleca się rozpoczęcie monitorowania EKG w momencie pierwszego kontaktu medycznego. [klasa I,

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>poziom C]</p> <ul style="list-style-type: none"> o U pacjentów po resuscytacji po zatrzymaniu krążenia, będących w śpiączce lub głębokiej sedacji zaleca się wczesną terapeutyczną hipotermię. [klasa I, poziom B] o 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] o 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] <ul style="list-style-type: none"> • Organizacja opieki przedszpitalnej <ul style="list-style-type: none"> o 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] o 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] o 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] o Wszystkie szpitale i system ratownictwa medycznego uczestniczące w opiece nad pacjentami ze STEMI muszą rejestrować i monitorować czas opóźnienia oraz działać osiagając 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] o 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] o 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] o Pacjent przekazywany do ośrodka kardiologii inwazyjnej celem pierwotnej PCI powinien zostać przewieziony bezpośrednio do pracowni hemodynamicznej z pominięciem oddziału ratunkowego. [klasa IIa, poziom B] • Zalecenia dotyczące leczenia reperfuzyjnego <ul style="list-style-type: none"> o 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] o 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] o 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] o 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] • Stosowanie leków przeciwplatek i przeciwzakrzepowych w okresie okołozabiegowym u pacjentów poddawanych pierwotnym przezskórnym interwencjom wieńcowym <p>Leczenie przeciwplatekowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Zaleca się ASA doustnie lub dożylnie (jeżeli pacjent nie może przyjąć leku doustnie). [klasa I, poziom B] o 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]

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ 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] ○ Wcześniejsze podanie inhibitora receptora GP IIb/IIIa (a nie dopiero w pracowni cewnikowania serca) można rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są transportowani do innego szpitala w celu wykonania pierwotnej PCI. [klasa IIb, poziom B] ○ 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] Leki przeciwzakrzepowe <ul style="list-style-type: none"> ○ Podczas pierwotnej PCI trzeba stosować dożylny lek przeciwzakrzepowy. [klasa I, poziom C] ○ Biwalirudyna (z podawaniem inhibitora receptora GP IIb/IIIa tyko jako leczenia ratunkowego) jest zalecana jako preferowana w stosunku do UFH i inhibitora GP IIb/IIIa. [klasa I, poziom B] ○ 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] ○ 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] ○ Nie zaleca się stosowania fondaparinuxu podczas pierwotnej PCI. [klasa III, poziom B] ○ Nie zaleca się fibrynolizy przed planowaną pierwotną PCI. [klasa III, poziom A] • Leczenie fibrynolityczne <ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ 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] ○ Jeżeli to możliwe, fibrynolizę należy rozpoczynać w okresie przedszpitalnym. [klasa IIa, poziom A] ○ Zaleca się stosowanie leków działających swoiście na fibrynę (tenekteplaza, alteplaza, reteplaza) jako preferowanych w stosunku do leków nie swoistych dla fibryny. [klasa I, poziom B] ○ Konieczne jest doustne lub dożylnie podanie ASA. [klasa I, poziom B] ○ Kłopidogrel jest wskazany w połączeniu z ASA. [klasa I, poziom A] • Leczenie przeciwtrombinowe stosowane w połączeniu z fibrynolizą <ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ U pacjentów leczonych streptokinazą fondaparinuxu w bolusie dożylnie, a następnie dawka podskórnie 24 godziny później [klasa I, poziom C] • Przeniesienie pacjenta po fibrynolizie do ośrodka wykonującego PCI <ul style="list-style-type: none"> ○ Jest wskazane u wszystkich pacjentów po leczeniu fibrynolitycznym [klasa I, poziom A] Interwencje po fibrynolizie <ul style="list-style-type: none"> ○ Ratunkowa PCI jest wskazana natychmiast po nieskutecznej fibrynolizie (zmniejszenie uniesienia odcinka ST o <50% po 60 min) [klasa I, poziom A] ○ PCI w trybie nagłym jest wskazana w przypadku nawrotu niedokrwienia lub cech ponownego zamknięcia tętnicy po początkowo skutecznej fibrynolizie [klasa I, poziom B] ○ Koronarografia z zamiarem rewaskularyzacji jest wskazana w trybie nagłym u pacjentów z niewydolnością serca lub we wstrząsie [klasa I, poziom A] ○ Koronarografia z zamiarem rewaskularyzacji (tętnicy związanej z zawałem) jest wskazana po skutecznej fibrynolizie. [klasa I, poziom A] ○ Optymalny przedział czasowy wykonania koronarografii u pacjentów w stabilnym stanie klinicznym po skutecznej fibrynolizie: 3-24 godz. [klasa IIa,

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>poziom A]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rutynowe postępowanie w ostrej, podostrej i przewlekłej fazie zawału serca z uniesieniem odcinka ST <ul style="list-style-type: none"> ○ U aktywnych palaczy ze STEMI konieczne jest poradnictwo i skierowanie do udziału w programie rzucania palenia. [klasa I, poziom A] ○ W każdym szpitalu zaangażowanym w leczenie pacjentów ze STEMI musi zostać wprowadzony protokół działań sprzyjających zaprzestawaniu palenia. [klasa I, poziom C] ○ Zaleca się rehabilitację wysiłkową [klasa I, poziom B] ○ Leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą małej dawki ASA (75–100 mg) jest wskazane bezterminowo po STEMI [klasa I, poziom A] ○ U pacjentów, którzy nie tolerują ASA, jako lek alternatywny wskazany jest klopidogrel [klasa I, poziom B] ○ U pacjentów poddanych PCI wskazane jest DAPT za pomocą ASA i prasugrelu lub ASA i t kagreloru jako preferowane w stosunku do ASA i klopidogrelu [klasa I, poziom A] ○ DAPT za pomocą ASA i doustnego antagoniści receptora ADP musi być kontynuowane po STEMI przez okres do 12 miesięcy, a konieczny minimalny czas leczenia wynosi: [klasa I, poziom C] <ul style="list-style-type: none"> ▪ miesiąc u pacjentów, którym wszczepiono BMS [klasa I, poziom C] ▪ 6 miesięcy u pacjentów, którym wszczepiono DES [klasa IIb, poziom B] ○ U pacjentów ze skrzepliną w lewej komorze należy zastosować leczenie przeciwzakrzepowe przez co najmniej 3 miesiące [klasa IIa, poziom B] ○ U pacjentów z jednoznacznie wskazaniami 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 przeciwplatekcyjnym [klasa I, poziom C] ○ Jeżeli pacjenci wymagają potrójnego leczenia (lek przeciwkrzepliwy, dwa leki przeciwplatekcyjne), np. z powodu wszczepienia stentu oraz obowiązkowego wskazania do doustnego leczenia przeciwzakrzepowego, to długość okresu podwójnego leczenia przeciwplatekcyjnego powinna zostać zminimalizowana w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia. [klasa I, poziom C] ○ U wybranych pacjentów, którzy otrzymują ASA i klopidogrel, można rozważyć małą dawkę riwaroksabanu (2,5 mg 2 x dziennie), jeżeli pacjent należy do grupy małego ryzyka krwawienia [klasa IIb, poziom B] ○ U pacjentów ze STEMI, którym nie wszczepiono stentu, DAPT powinno być stosowane przez okres do jednego roku. [klasa IIa, poziom C] ○ 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] ○ 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] ○ Doustne leczenie beta-adrenolitykami jest wskazane u pacjentów z niewydolnością serca lub dysfunkcją LV. [klasa I, poziom A] ○ Należy unikać dożylnego podawania beta-adrenolityków u pacjentów z hipotonią lub niewydolnością serca. [klasa III, poziom B] ○ 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] ○ U wszystkich pacjentów ze STEMI należy jak najwcześniej ocenić profil lipidowy na czczo. [klasa I, poziom C] ○ 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] ○ 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] ○ Można rozważyć stosowanie werapamilu w ramach prewencji wtórnej u pacjentów z bezwzględnymi przeciwwskazaniami do stosowania beta-adrenolityków, u których nie występuje niewydolność serca. [klasa IIb, poziom B] ○ 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] ○ 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] ○ Stosowanie inhibitorów ACE należy rozważyć u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań do takiego leczenia. [klasa IIa, poziom A] ○ Antagoniści aldosteronu, np. eplerenon, są wskazani u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$ i niewydolnością serca lub cukrzycą, jeżeli

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		nie występują niewydolność nerek ani hiperkalemia. [klasa I, poziom B]
Europa	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, 2011 dotyczy NSTEMI	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia dotyczące diagnostyki i stratyfikacji ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-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] ○ 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] ○ Do ustalenia rokowania i ryzyka krwawienia należy wykorzystywać uznane skale ryzyka (np. GRACE, CRUSADE). [klasa I, poziom B] ○ 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] ○ 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] ○ Zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego (0 i 3 godz.), jeśli jest dostępny wysokoczuły test troponinowy. [klasa I, poziom B] ○ 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] ○ Koronarografia jest wskazana u chorych, u których należy określić zaawansowanie CAD lub zidentyfikować zmianę będącą przyczyną niedokrwienia. [klasa I, poziom C] ○ 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] ○ 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] • Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwiennych <ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ U chorych przyjętych z powodu OZW, którzy przyjmują przewlekłe beta-adrenolityki, należy kontynuować terapię tymi lekami, o ile nie są w klasie Killipa ≥ III. [klasa I, poziom B] ○ Doustne beta-adrenolityki są wskazane u wszystkich chorych z dysfunkcją LV, u których nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. [klasa I, poziom B] ○ 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 fenyloalkilaminy). [klasa I, poziom B] ○ U chorych z dławicą naczyniowo-skurczową zaleca się stosowanie antagonistów wapnia. [klasa I, poziom C] ○ 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] ○ Nie zaleca się stosowania nifedypiny ani innych pochodnych dihydropirydynowych, chyba że w skojarzeniu z beta-adrenolitykami. [klasa III, poziom B] • Zalecenia dotyczące stosowania doustnych leków przeciwplatekcyjnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ Inhibitor P2Y₁₂ należy dołączyć jak najszybciej do kwasu acetylosalicylowego i kontynuować terapię przez 12 miesięcy, o ile nie ma

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>przeciwwskazań, na przykład wysokiego ryzyka krwawień. [klasa I, poziom A]</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Terapię inh bitorem 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 ≥ 65 lat, jednoczesne stosowanie antykoagulantów lub leków steroidowych). [klasa I, poziom A] ○ 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] ○ Tikagrelor zaleca się u wszystkich chorych z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwienych (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] ○ 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] ○ 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] ○ 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] ○ 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] ○ 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] ○ U niektórych chorych stosujących klopidogrel można rozważyć genotypowanie i/lub ocenę czynności płytek krwi. [klasa IIb, poziom B] ○ 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] ○ Należy rozważyć (ponowne) rozpoczęcie stosowania tikagreloru lub klopidogrelu po chirurgicznym CABG tak szybko, jak pozwalają na to względy bezpieczeństwa. [klasa IIa, poziom B] ○ Nie zaleca się łącznego stosowania kwasu acetylosalicylowego i NSAID (selektywnych inh bitorów COX-2 i nieselektywnych NSAID). [klasa III, poziom C] <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwzakrzepowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ U wszystkich chorych zaleca się leczenie antykoagulacyjne jako uzupełnienie terapii przeciwplatekowej. [klasa I, poziom A] ○ Wybór leczenia przeciwzakrzepowego powinien być uzależniony od ryzyka zarówno niedokrwienia, jak i krwawienia oraz od bezpieczeństwa i skuteczności danego leku. [klasa I, poziom C] ○ Zaleca się stosowanie fondaparynuksu ze względu na najkorzystniejszy stosunek bezpieczeństwa terapii do skuteczności działania przeciwzakrzepowego. [klasa I, poziom A] ○ W przypadku gdy jako pierwszy lek przeciwzakrzepowy zastosowano fondaparynuks, podczas PCI należy podać dodatkowo UFH w bolusie. [klasa I, poziom B] ○ Enoksaparynę zaleca się, jeśli fondaparynuks jest niedostępny. [klasa I, poziom B] ○ Jeśli fondaparynuks 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] ○ Biwalirudynę plus ewentualnie inh bitory 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] ○ U chorych leczonych wyłącznie zachowawczo należy kontynuować terapię przeciwzakrzepową do momentu wypisania ze szpitala. [klasa I, poziom A] ○ Po przeprowadzeniu zabiegu inwazyjnego należy rozważyć przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego, chyba że istnieją inne wskazania. [klasa IIa, poziom C]

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Nie zaleca się stosowania zamiennie różnych rodzajów heparyny (UFH i LMWH). [klasa III, poziom B] • Zalecenia dotyczące diagnostyki inwazyjnej i rewaskularyzacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ Pilną koronarografię (<2 godz.) zaleca się u pacjentów, u których występuje bardzo wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwienych (oporna dławica u chorych z niewydolnością serca, zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu lub niestabilnych hemodynamicznie). [klasa I, poziom 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] ○ U chorych z grupy niskiego ryzyka bez nawracających objawów przed przeprowadzeniem diagnostyki inwazyjnej zaleca się nieinwazyjną ocenę indukowanego niedokrwienia. [klasa I, poziom A] ○ 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] ○ 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] ○ Nie zaleca się przeprowadzania PCI w zakresie nieistotnych zwężeń. [klasa III, poziom C] ○ Nie zaleca się rutynowej diagnostyki inwazyjnej u chorych z grupy niskiego ryzyka. [klasa III, poziom A] • Zalecenia dotyczące chorych z niewydolnością serca: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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] ○ Antagoniści aldosteronu, najlepiej eplerenon, są wskazane u chorych z NSTE-OZW, dysfunkcją LV i niewydolnością serca. [klasa I, poziom A] ○ 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] ○ 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] • Zalecenia dotyczące leków stosowanych w prewencji wtórnej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beta-adrenolityki zaleca się u wszystkich chorych z upośledzoną funkcją skurczową LV (LVEF ≤40%). [klasa I, poziom A] ○ Inhibitory ACE są wskazane w ciągu 24 godzin u wszystkich chorych, u których LVEF wynosi ≤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] ○ 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] ○ U chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE, zaleca się ARB; należy wybierać leki i dawki o udowodnionej skuteczności. [klasa I, poziom B] ○ Blokada aldosteronu poprzez stosowanie eplerenonu jest wskazana u chorych po MI leczonych inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami, z LVEF wynoszącą ≤ 35% lub z cukrzycą bądź niewydolnością serca, bez istotnej dysfunkcji nerek. [klasa I, poziom A] ○ 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]
Anglia i Walia	National Institute for Health and Care Excellence, 2010 dotyczy NSTEMI	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Wstępne leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie przeciwpłytkowe: 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. ○ Leczenie przeciwtrombinowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ zaleca się stosowanie fondaparinuxu u pacjentów bez wysokiego ryzyka krwawienia, o ile angiografia wieńcowa nie jest planowana w przeciągu 24 godzin,

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ jako alternatywę – w przypadku planowanej angiografii w przeciągu 24 godzin – można podać niefrakcjonowaną heparynę. • 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 wyn ki 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"> ○ 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. ○ Osoby z niskim ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentom bez przeciwwskazań (na przykład wysokie ryzyko krwawienia) zaleca się podawać dawkę nasycającą (300 mg) kłopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. ▪ Dawkę nasycającą kłopidogrelu zaleca się podawać wszystkim pacjentom bez przeciwwskazań, którzy mogą być poddani zabiegowi PCI w przeciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. ▪ Zaleca się kłopidogrel jako opcję terapeutyczną do 12 miesięcy dla osób z NSTEMI, bez względu na sposób leczenia. ▪ Należy rozważyć przerwanie stosowania kłopidogrelu 5 dni przed CABG. ▪ Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest rekomendowany do 12 miesięcy jako opcja leczenia dla dorosłych osób z OZW. ▪ 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. ▪ Zaleca się leczenie zachowawcze bez wczesnej angiografii wieńcowej. ▪ 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. ○ Osoby ze średnim, wysokim i najwyższym ryzykiem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjentom bez przeciwwskazań (na przykład wysokie ryzyko krwawienia) zaleca się podać dawkę nasycającą (300 mg) kłopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. ▪ Dawkę nasycającą kłopidogrelu zaleca się podać wszystkim pacjentom bez przeciwwskazań, którzy mogą być poddani zabiegowi PCI w przeciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. ▪ 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 fondaparinyksu lub inhibitora receptorów GP IIb/IIIa i angiografia jest zaplanowana w przeciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. ▪ Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest rekomendowany do 12 miesięcy jako opcja leczenia dla dorosłych osób z OZW. ▪ 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 naj-szybciej jest to możliwe u pacjentów, którzy są klinicznie niestabilni lub mają wysokie ryzyko niedokrwienia. • W procesie doradzania pacjentom o wyborze metody rewaskularyzacji (PCI lub CABG), należy wziąć pod uwagę wyn ki 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. • PCI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się rozważenie podania abciximabu jako dodatku do PCI u pacjentów z grupy średniego lub wyższego ryzyka, którzy nie przyjmują obecnie inhibitora receptorów GP IIb/IIIa. ○ Rekomendowane jest podanie niefrakcjonowanej heparyny w pracowni cewnikowania serca pacjentom przyjmującym fondaparinyksu. ○ 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 fondaparinyksu. ○ 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 kłopidogrelem lub pacjent ma cukrzycę. Osoby przyjmujące obecnie prasugrel w leczeniu OZW, którzy nie spełniają powyższych kryteriów,

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>powinni mieć możliwość kontynuacji terapii do momentu, aż oni i ich lekarze uznają za odpowiednie przerwanie tej terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Rekomendowane jest rozważenie inhibitorów inhbitora 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 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 inhbitora receptora GP IIb/IIIa, o ile nie wystąpią nagłe powikłania zabiegu. ○ 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. • CABG: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się przerwanie stosowania kłopidogrelu 5 dni przed wykonaniem CABG u pacjentów, którzy mają niskie ryzyko niepożądanych zdarzeń naczyniowo-sercowych. ○ U pacjentów z grupy ryzyka średniego lub wyższego należy omówić z kardiochirurgiem kontynuowanie terapii kłopidogrelem przed zabiegiem CABG. Należy oprzeć decyzję na zbalansowaniu ryzyka krwotoku i niedokrwienia. • Terapia farmakologiczna dla osób po zawałe serca w ciągu ostatnich 12 miesięcy (patrz: Wytyczne dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST).
Europa	Europejska Rada Resusytacji, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Już podczas pierwszego kontaktu z personelem medycznym należy zebrać wywiad, w celu uzyskania pierwszych wskazówek co do ewentualnego występowania OZW. (...) • 12-odprowadzeniowe EKG jest kluczowym badaniem dla oceny OZW. W przypadku STEMI wskazuje ono potrzebę pilnej terapii reperfuzyjnej (np. PCI lub prowadzonej przedszpitalnie fibrinolizy). 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. (...) • 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. (...) • Objawowe leczenie ostrych zespołów wieńcowych <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. (...) ○ 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. (...) ○ Monitorowanie saturacji krwi tętniczej (SaO₂) przy pomocy pulsoksymetru (SpO₂) pomaga ocenić potrzebę stosowania tlenoterapii. Tylko pacjenci z hipoksją wymagają leczenia tlenem. (...) • Przyczynowe leczenie ostrych zespołów wieńcowych <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhbitory agregacji płytek <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. (...) ▪ Inhbitory receptora ADP: Tienopirydyny (kłopidogrel, prasugrel) oraz cyklo-pentylo-triazolo-pirymidyna (t kagrelor)² hamują nie-odwracalnie receptor ADP, co powoduje dalsze hamowanie agregacji płytek, zainicjowane przez ASA. W przeciwieństwie do kłopidogrelu, metabolizm prasugrelu oraz t kagreloru jest niezależny od determinowanej genetycznie zmienności metabolizmu oraz aktywacji leku. Z tego powodu prasugrel

² Należy zauważyć, że t kagrelor hamuje odwracalnie receptor ADP; w tabeli pozostawiono jednak oryginalne brzmienie wytycznych.

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>oraz t kagrelor prowadzą do silniejszego i pewniejszego hamowania agregacji płytek.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory g_i koproteiny (Gp) IIb/IIIa: Blokowanie receptora g_i koproteiny (Gp) IIb/IIIa jest wspólnym etapem końcowym hamowania agregacji płytek. Eptifibatyd oraz tirofiban hamują receptor Gp IIb/IIIa w sposób odwracalny, podczas gdy abc ksymab pro-wadzi 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 abcixymab 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 przeciwpłytkowego. ○ Leki antytrombinowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 duszniczy bolesnej lub STEMI. Ograniczeniem stosowania UFH jest jej zmienny osobniczo efekt antykoagulacyjny, dożylna 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, fondaparinux) 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. • Terapia reperfuzyjna u pacjentów ze STEMI: u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem STEMI terapia reperfuzyjna powinna być rozpoczęta tak szybko, jak to jest 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. • 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. • Doustne inhibitory ACE: zmniejszają śmiertelność u pacjentów z MI, niezależnie, czy stosowano terapię reperfuzyjną, czy nie. Zaleca się podać doustną dawkę 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.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu nadciśnienie tętnicze (na podstawie tab. 9. APD)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Rada Redakcyjna Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, 2005	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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, antagoniści wapnia, inhibitora ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, a także od preparatu złożonego. Powszechnie preferowane są preparaty długodziałające. W wyborze leków hipotensyjnych w nadciśnieniu tętniczym po-

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>wikłanym 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> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ inhibitor ACE + antagonistą 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). • 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 przeciwpłytkowym (kwas acetylosalicylowy w dawce kardiologicznej 75-150 mg).
Europa	Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w nadciśnieniu tętniczym, 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, antagonsty wapnia, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego nadają się i są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniach. [klasa I, poziom A] * • 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] • 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 należy 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. • Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważać u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe. [klasa IIb, poziom C] • Połączenie 2 inhibitorów RAA jest niezalecane i należy odradzać jego stosowanie. [klasa III, poziom A] • Inne połączenia leków należy rozważać i prawdopodobnie są one korzystne proporcjonalnie do wiekości uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego. Preferowane mogą być jednak połączenia, które zostały z powodzeniem zastosowane w próbach klinicznych. [klasa IIa, poziom C] • Połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające. [klasa IIb, poziom B] <p>Klasa I Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne, Klasa II Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu, Klasa IIa Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością, Klasa IIb Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie, Klasa III Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe, Poziom A Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz, Poziom B Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych, Poziom C Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</p>
Kanada	Canadian Hypertension Educational Program 2013	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 a bo ARB a bo beta-blokerem. Należy być ostrożnym w skojarzeniu niedihydropirydynowego blokera kanału wapniowego z beta-blokerem (stopień dowodów D). Skojarzenie inhibitora ACE z ARB nie jest zalecane (stopień dowodów A). • Skojarzona terapia dwulekowa może być rozważana jako terapia początkowa w nadciśnieniu tętniczym (stopień dowodów C), jeżeli ciśnienie skurczowe

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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> <ul style="list-style-type: none"> • 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). • 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.
USA	Institute for Clinical Systems Improvement, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Zaleca się rozważyć farmakoterapię początkową dwoma lekami (diuretykiem skojarzonym z jednym z rekomendowanych leków pierwszego rzutu) u pacjentów z nadciśnieniem stopnia 2. • 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. • Dobór leku jest oparty na kilku zasadach: <ul style="list-style-type: none"> o jeśli początkowa odpowiedź na lek jest odpowiednia, zaleca się kontynuację tego samego leku, o jeśli odpowiedź jest częściowa, należy zwiększyć dawkę lub dodać drugi lek z innej klasy leków, o jeśli odpowiedź jest niewielka, zaleca się zmienić lek na lek z innej klasy, o zaleca się rozważyć diuretyki tiazydowe w najwcześniejszym leczeniu lub jako lek dodawany w pierwszej kolejności do aktualnie stosowanego. o 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, o nie należy stosować dwóch leków z tej samej klasy w skojarzeniu, o mniej niż 50% pacjentów z nadciśnieniem osiąga kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jeden lek, o stosowanie terapii skojarzonej może być efektywne.
Polska	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. • Leki moczopędne tiazydowe należą do podstawowych w monoterapii, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, po 80. roku życia (indapamid) i po przebyciu udaru oraz w terapii złożonej nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza przy towarzyszącej cukrzycy, u chorych z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek lub ze współistniejącą niewydolnością serca. • 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 przebyciu zawału serca. • 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 przebyciu udaru. Natomiast u pacjentów z towarzyszącą chorobą niedokrwinną 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. • 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.

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory ACE są lekami preferowanymi w nadciśnieniu tętniczym z uszkodzeniami narządowymi, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie z towarzyszącą chorobą niedokrwinną 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. • 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. • Do podstawowych połączeń dwulekowych wykorzystywanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, dobrze tolerowanych, skutecznych hipotensyjnie i redukujących ryzyko sercowo-naczyniowe należą: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACEI + antagonistą wapnia, ○ ACEI + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, ○ ARB + diuretyk tiazydowy, ○ ARB + antagonistą wapnia. • 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, antagoniści wapnia i diuretyku tiazydowego. Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia. • 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.
Anglia i Walia	National Institute for Health and Care Excellence, 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się przepisać lek przeciwnadciśnieniowy: <ul style="list-style-type: none"> ○ osobom poniżej 80 r. ż 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%, ○ osobom w dowolnym wieku z 2. stopniem nadciśnienia. • 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. • Osobom poniżej 55 r. ż. 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. • Nie powinno się kojarzyć inhibitora ACE z ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego. • Osobom powyżej 55 r.ż. zaleca się przepisanie jednego leku w pierwszej linii leczenia – blokera kanału wapniowego. Jeżeli jest on nieodpowiedni, można przepisać tiazydopodobny diuretyk. • Diuretyki tiazydopodobne (takie jak chlorotalidon lub indapamid) są preferowane w stosunku do konwencjonalnych diuretyków tiazydowych (takich jak: bendroflumetazyd czy hydrochlorotiazyd). • 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. • 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. • Przed rozważaniem dołączenia 3 leku, należy być pewnym, że w ramach terapii dwulekowej leki stosowane są w optymalnej lub najlepiej tolerowanej dawce. • Jeśli leczenie trzema lekami jest konieczne, zaleca się skojarzenie inhibitora ACE lub ARB, blokera kanału wapniowego oraz tiazydopodobnego diuretyku. • 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).

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	Heart Failure Society of America, 2010	<ul style="list-style-type: none"> 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) Rekomendacje dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i bezobjawową dysfunkcją lewej komory z rozstrzenią lewej komory i niską LVEF: <ul style="list-style-type: none"> zaleca się stosowanie inhibitora ACE (dawka odpowiadająca do 20 mg dziennie enalaprylu), (siła dowodu = A) Dodanie beta-blokera jest rekomendowane, nawet gdy ciśnienie krwi jest odpowiednio kontrolowane, (siła dowodu = C) jeżeli ciśnienie krwi utrzymuje się powyżej 130/80 mmHg, wówczas zaleca się dodanie diuretyka tiazydowego, a w drugiej kolejności także dihidropirydynowego blokera kanału wapniowego lub innego leku przeciwnadciśnieniowego. (siła dowodu = C) Rekomendacje dla pacjentów z nadciśnieniem i objawową dysfunkcją lewej komory z rozstrzenią lewej komory i niską LVEF: <ul style="list-style-type: none"> 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) 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)
Kolumbia Brytyjska, Kanada	British Columbia Medical Association, 2008	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się monoterapię niską dawką tiazydowego diuretyku jako leczenie pierwszej linii. 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 dihidropirydynowego blokera kanału wapniowego. 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, inhibitor 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 naczyniowoenerkowej, cukrzycy (także z a buminurią).
USA	American Association of Clinical Endocrinologists, 2006	<ul style="list-style-type: none"> 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. Przynajmniej dwa leki są zazwyczaj potrzebne, aby osiągnąć optymalny poziom ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą lub chorobą nerek. Kilka badań wykazało korzyści ze stosowania inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia u pacjentów z cukrzycą.
USA	Joint National Committee, 2004	<ul style="list-style-type: none"> 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. Leczenia nadciśnienia tętniczego należy rozpocząć od zmiany stylu życia. 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. 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. 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). 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.
Międzynarodowa	World Health Organization/International Society of Hypertension 2003	<ul style="list-style-type: none"> Istnieją silne dowody naukowe (poparte RCT) wykazujące skuteczność działania diuretyków, beta-blokerów, blokera kanału wapniowego, inhibitorów 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. 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.

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> 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 przerostem lewej komory serca. 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).

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ostrego zawału serca w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	ACE inhibitory u chorych ze STEMI w pierwszych 24 godzinach zawału z objawami niewydolności serca, dysfunkcją skurczową lewej komory, cukrzycą, zawałem ściany przedniej (klasa I, poziom wiarygodności A), u wszystkich chorych ze STEMI (klasa IIa, poziom wiarygodności A).	Ze względu na szczególne właściwości kardioprotekcyjne i zmniejszanie śmiertelności w odniesieniu do tradycyjnych ACE inh bitorów u chorych z zawałem serca lek ten powinien być podstawowym ACE inh bitorom stosowanym w tej grupie pacjentów.	ACE inhibitory np. enalapril.	ACE inh bitorów jako grupa (wytyczne dotyczące leczenia zawału serca z roku 2012).	ACE inhibitory (wytyczne dotyczące leczenia zawału serca z roku 2012).
	W Polsce są stosowane wszystkie technologie zgodne z wytycznymi ESC dotyczącymi postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Szczegółowa analiza odsetka pacjentów leczonych we wskazaniu określonym na początku formularza, u których stosowana jest dana technologia została przedstawiona w publikacji opierającej się na Ogólnopolskim Rejestrze Ostrego Zespołu Wieńcowych.	Zastosowanie wnioskowanego preparatu może zastąpić dotychczasową terapię innymi inhibitorami ACE.	Leczenie ostrego zawału serca – zgodnie z obowiązującymi standardami – wymaga jednoczesnego zastosowania wielu technologii. Dlatego też nie jest możliwe wyodrębnienie jednej najtańszej technologii.	Najskuteczniejszą technologią leczenia ostrego zawału serca z uniesieniem odcinka ST jest leczenie inwazyjne (PCI). Należy podkreślić, że PCI nie zwalnia lekarza od zastosowania innych technologii wymienionych w aktualnych zaleceniach.	Rekomendowane technologie zostały szczegółowo przedstawione w aktualnych zaleceniach: „Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST” oraz „Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrego zespołu wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST.
	Stosowanie innych inhibitorów ACE.	Podanie innych ACE inh bitorów.	Brak danych.	Brak danych.	ACE inhibitory stosowane w leczeniu ostrego zawału serca.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie nadciśnienia tętniczego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	ACE inhibitory są jedną z 5 głównych klas leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym.	Lek ten ze względu na zapewnianie dobrej całodobowej kontroli ciśnienia, dawek dobranych na podstawie ABPM oraz dodatkowych korzystnych działań na układ sercowo-naczyniowy lek ten powinien być szeroko stosowany jako podstawowy w leczeniu nadciśnienie tętniczego.	ACE inhibitory np. captopril.	Obecnie w leczeniu nadciśnienia wyróżnia się 5 podstawowych grup leków, dobieranych indywidualnie, wśród nich ACE inhibitory (wytyczne dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym na rok 2013).	W leczeniu nadciśnienia stosuje się leki z 5 podstawowych grup: leki moczopędne, beta-adrenolityki, antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, leki blokujące receptor angiotensyny.
[REDAKTOWANE]	W Polsce są stosowane wszystkie technologie zgodne z aktualnymi zaleceniami. Niestety nie ma szczegółowych danych ilustrujących wykorzystanie tych technologii. Można się spodziewać takich danych w momencie zakończenia analiz najnowszych edycji badania NATPOL.	Zastosowanie wnioskowanego preparatu może zastąpić dotychczasową terapię innymi inhibitorami ACE. Preparat może być zastosowany jako jedna ze składowych terapii wielolekowej.	Dotychczas nie dysponujemy szczegółowymi analizami finansowymi dotyczącymi technologii stosowanych w terapii nadciśnienia tętniczego. Należy pamiętać, że analiza kosztów terapii nadciśnienia tętniczego musi obejmować zarówno cenę leków jak i wydatki związane z leczeniem powikłań nadciśnienia tętniczego (takich jak udar, zawał serca i niewydolności nerek). Wydaje się, że – przy uwzględnieniu kosztów wizyt lekarskich, badań dodatkowych i leczenia powikłań – za najtańszy sposób leczenia nadciśnienia można uznać stosowanie inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny (sartanów) w połączeniu z antagonistami wapnia lub diuretykami tiazydowymi/tiazydopodobnymi.	Najskuteczniejszą technologią stosowaną w Polsce – w przypadku nadciśnienia łagodnego – jest zastosowanie jednego z leków pierwszego rzutu (diuretyki, beta-adrenolityki, blokery kanały wapniowego, inhibitory ACE i sartany). Leki pierwszego rzutu można stosować w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym wymaga do osiągnięcia dobrej kontroli ciśnienia dwóch leków hipotensyjnych. Wybór leków zależy od indywidualnych wskazań (m.in. chorób współistniejących).	Rekomendowane technologie zostały szczegółowo przedstawione w aktualnych zaleceniach: „Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku” oraz Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego”.
[REDAKTOWANE]	Stosowanie innych inhibitorów ACE i innych leków hipotensyjnych.	Podanie innych ACE inhibitorów.	Brak danych.	Brak danych.	ACE inhibitory stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego.



3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
W leczeniu ostrego zawału serca		
preparaty zawierające kaptopryl, lizynopryl lub ramipryl	refundowane inhibitory ACE inh bitory ACE są uznanymi lekami w przypadku zawału serca; nie ma leków z innych grup, które mogłyby być stosowane zamiennie (są stosowane równolegle)	wybór zasadny
W leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego		
inhibitory ACE, antagoniści wapnia, leki β -adrenolityczne, diuretyki, antagoniści receptora angiotensyny II w pierwszej kolejności jako komparatory należy traktować refundowane inhibitory ACE	leki stosowane w pierwszej linii leczenia zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej	wybór zasadny

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych odnoszących się do wnioskowanych wskazań.

Do przeglądu badań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego tj. przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierających systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań, przeprowadzone przez co najmniej dwóch autorów opracowania, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz the Cochrane Library, opracowanie zgodne z PICO ze względu na wymienione w nim elementy: populację, interwencję, komparatory, oceniane efekty zdrowotne w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. Wyszukiwano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryterium wykluczenia w przypadku opracowań wtórnych stanowił pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych, opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia, publikacje dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 2 opracowania wtórne: Baker 2009 i Omboni 2011.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną inhibitorów ACE w chorobach układu krążenia

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Baker 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grant Support: University of Connecticut/Hartford Hospital Evidence-based Practice Center (contract 290-2007-10067-I) z the Agency for Healthcare Research and Quality.</p>	<p>Cel: ocena skuteczność terapii inhibitorami ACE lub blokerami receptora angiotensynowego</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem oraz bazy medyczne: RCT: MEDLINE 1966 – lipiec 2009 EMBASE 1990 – lipiec 2009 Cochrane Central Register of Controlled Trials (II kwartał roku 2009) przeglądy systematyczne: MEDLINE 1966 – lipiec 2009 Cochrane Database of Systematic Reviews (II kwartał roku 2009) abstrakty konferencyjne: American Heart Association, American College of Cardiology i European Society of Cardiology czerwiec 2006 – lipiec 2009</p>	<p>Populacja: pacjenci z chorobą niedokrwinną serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory</p> <p>Interwencje: inhibitory ACE, blokery receptora angiotensynowego</p> <p>Punkty końcowe: włączano badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – śmiertelność, – śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, – zawał serca nie zakończony zgonem, – udar, – złożony punkt końcowy. <p>Metodyka: randomizowane, kontrolowane badania, badania obserwacyjne, przeglądy systematyczne</p>	<p>Włączone badania: włączono 9 badań RCT, 2 nierandomizowane badania 6 przeglądów systematycznych</p> <p>Kluczowe wyniki: Spośród RCT włączonych do przeglądu, jedno dotyczyło zofenoprylu – badanie SMILE. Autorzy przeglądu przedstawili wyniki dotyczące występowania hipotensji w populacji badania SMILE ISCHEMIA. Oprócz ww. badania, hipotensję raportowano w dwóch badaniach dotyczących ramiprylu i enalaprylu. Metaanaliza tych trzech badań nie wykazała związku pomiędzy terapią inhibitorami ACE a zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotensji, niemniej jednak autorzy zwrócili uwagę na szeroki przedział ufności i prawdopodobnie małą moc statystyczną analizy. Do pozostałych przedstawionych metaanaliz nie włączano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu.</p>
<p>Omboni 2011</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Grant Istituto Luso Farmaco d'Italia</p>	<p>Cel: przegląd epidemiologii, patofizjologii i leczenia kaszlu wywołanego terapią inhibitorem ACE, ocena częstości występowania kaszlu wywołanego przez terapię zofenoprylem.</p> <p>Synteza wyników: metaanaliza</p> <p>Bazy medyczne: Wyszukiwanie prowadzono w bazach PubMed, Embase oraz The Cochrane Library (brak danych na temat okresu wyszukiwania)</p>	<p>Populacja: populacja chorych z nadciśnieniem tętniczym, w tym z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym</p> <p>Metodyka: randomizowane, kontrolowane badania, obserwacyjne badania, przeglądy systematyczne</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 23 badania (21 badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz 2 badania przeprowadzone bez zaślepienia) dotyczące pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz 3 badania dotyczące populacji po zawałe serca. Oceniono 5 794 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i 1 455 pacjentów po przebytych zawałach serca (łącznie 7 249 pacjentów) stosujących zofenopryl w dawce 7,5-60 mg q.d. w horyzoncie od 1 miesiąca do 1 roku (mediana 3 miesiące).</p> <p>Kluczowe wyniki: Analiza badań dla zofenoprylu wykazała, że całkowita częstość występowania kaszlu wyniosła 2,6% (zakres 0%-4,2%). W badaniach dotyczących populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kaszel związany z przyjmowaniem leku odnotowano u 137 pacjentów (2,4%). Istotnie statystycznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – częściej raportowano kaszel wśród pacjentów stosujących zofenopryl (4,1%) niż placebo (1,6%), p=0,035, częściej raportowano kaszel u kobiet (3,8%) niż u mężczyzn (1,3%), p=0,042.

		<p>Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - między występowaniem kaszlu w randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (93 pacjentów; 2,4%) oraz otwartymi badaniami (44 pacjentów; 2,4%), $p=0,987$, - między występowaniem kaszlu w badaniach opublikowanych (2,8%) i nieopublikowanych (2,2%), $p=0,153$, - między występowaniem kaszlu wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat (4,4%) i wśród pacjentów młodszych (3,8%), $p=0,496$, przy czym kaszel nie występował u pacjentów poniżej 40. roku życia. <p>Zauważono zależność pomiędzy częstością występowania kaszlu a dawką zofenoprylu: dla dawki 30 mg i 60 mg odnotowano istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń (odpowiednio 2,1% i 2,6%) niż dla dawek 7,5 mg oraz 15 mg (odpowiednio 0,4% i 0,7%), $p=0,042$.</p> <p>Wśród 2 535 pacjentów, dla których dostępna była informacja o wcześniejszym leczeniu inhibitorami ACE, u 2,5% rozwinął się kaszel w trakcie trwania terapii zofenoprylem. Wśród pacjentów z kaszlem związanym ze stosowaniem zofenoprylu 23,8% przerwało leczenie w związku z ww. działaniem niepożądanym, 38,1% raportowało ustąpienie kaszlu bez przerywania terapii zofenoprylem, a u 26,2% uporczywy kaszel występował do końca badania (pacjenci ci kontynuowali stosowanie zofenoprylu). Ustąpienie kaszlu lub poprawa nastąpiła po przerwaniu terapii u wszystkich pacjentów, u których zdarzenie to było raportowane. U większości pacjentów kaszel ustąpił w czasie trwania terapii lub był wystarczająco łagodny, aby umożliwić dalsze leczenie zofenoprylem aż do planowanego zakończenia badania.</p> <p>Badania bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE raportowały nieznacznie rzadsze występowanie kaszlu w przypadku pacjentów stosujących zofenopryl w porównaniu do enalaprylu lub lizynoprylu (2,4% vs 2,7%), przy czym wynik ten nie był istotny statystycznie ($p=0,846$). Podobna zależność obserwowana była również w porównaniu zofenoprylu z lekami beta adrenolitycznymi, atenololem lub propranololem (2,0% vs 2,8%; $p=0,688$). Odsetek kaszlu u osób stosujących terapię zofenoprylem był natomiast istotnie statystycznie wyższy niż odsetek obserwowany przy leczeniu losartanem (4,24% vs 0%; $p=0,009$) oraz nieistotnie statystycznie wyższy w porównaniu do kandesartanu (1,8% vs 0%; $p=0,145$).</p> <p>Terapia skojarzona z hydrochlorotiazylem nie wydaje się znacznie zwiększać ryzyka wystąpienia kaszlu wśród pacjentów leczonych zofenoprylem. W trzech randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 1 008 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy otrzymali zofenopryl w dawce 15-60 mg (410 pacjentów) lub zofenopryl 15-60 mg w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5-25 mg (598 pacjentów), całkowita częstość występowania kaszlu wyniosła 2,8%. W grupie monoterapii zofenoprylem odsetek ten wyniósł 2,4% (82,9% pacjentów otrzymało dawkę 30 mg), a w grupie terapii skojarzonej z HCTZ 3,0% (76,8% pacjentów otrzymywało zofenopryl w dawce 30 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg), $p=0,588$.</p>
--	--	---

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna (AKL) wnioskodawcy zgodnie ze złożonym wnioskiem obejmuje dowody naukowe dotyczące zastosowania zofenoprylu w dwóch populacjach tj. pacjentów, którzy wymagają leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz pacjentów we wczesnej fazie ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło przeszukanie następujących baz danych:

- EMBASE,
- MEDLINE (przez PubMed),
- *the Cochrane Library*.

Ponadto przeszukano systemy baz danych pod kątem opracowań wtórnych, w tym:

- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- HAS (Haute Autorité de santé),
- NCCHTA (National Institute for Health Research),
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence),
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering).

W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych oraz przeprowadzono przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (ClinicalTrials.gov) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

Data przeprowadzenia ostatniego wyszukiwania – 31 października 2013 r.

Selekcja badań była dokonywana niezależnie przez dwóch badaczy w oparciu o wcześniej zdefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia. W przypadku braku zgodności była prowadzona dyskusja pomiędzy badaczami do czasu osiągnięcia konsensusu.

Autorzy analiz wnioskodawcy przyjęli założenie, że w przypadku odnalezienia dostatecznej jakości bezpośrednich porównań zofenoprylu z aktywnymi komparatorami nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie badań (data wyszukiwania 28 marca 2014 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo leku Zofenil (zofenopryl) we wnioskowanej populacji w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Nie odnaleziono innych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Zawał mięśnia sercowego		
Populacja	chorzy z zawałem serca	-
Interwencja	zofenopryl, dawkowanie zgodne z ChPL	dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory	inhibitory konwertazy angiotensyny, placebo	-

leczenie ostrego zawału serca oraz łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zgony, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych, – 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. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> – ciężkie działania niepożądane, – przerwanie badania z powodu działań niepożądanych, – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, – inne zdarzenia niepożądane według układów narządów. 	<p>doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.</p>
Typ badań	randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne.	artykuły przeglądowe i pogładowe
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> – poszukiwano prac w języku: angielskim, polskim, niemieckim, francuskim. – nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji – w przypadku badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov włączano badania z opublikowanymi wynikami 	-
Łagodne i umiarkowane samoistne nadciśnienie tętnicze		
Populacja	chorzy z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym	-
Interwencja	zofenopryl, dawkowanie zgodne z ChPL	dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory	jakikolwiek komparator	-
Punkty końcowe	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> – redukcja ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego), – prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego, – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, – ciężkie zdarzenia niepożądane, – przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych, – zgony. 	<p>doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.</p>
Typ badań	opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania),	artykuły przeglądowe i pogładowe, listy do redakcji, opisy przypadków. badania wtórne, protokoły z badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> – poszukiwano prac w języku: angielskim, polskim, niemieckim, francuskim. – horyzont czasowy obserwacji: nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	– w przypadku badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov włączano badania z opublikowanymi wynikami	

Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanych schematów PICO.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczący zawału serca

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z zawałem mięśnia sercowego włączono 5 badań:

- trzy badania porównujące zofenopryl z placebo – badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z lizynoprylem – SMILE 2,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z ramiprylem – SMILE 4.

Wobec istnienia bezpośrednich porównań z dwoma dominującymi na rynku inhibitorami ACE, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego zofenoprylu z kaptoprylem i trandolaprylem (np. poprzez placebo).

Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczący nadciśnienia tętniczego

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym włączono 13 badań:

- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina): Farsang 2007,
- 3 badania porównujące zofenopryl z lekiem β -adrenolitycznym (atenolol): Elijevich 1997, Nilsson 2007, Pasini 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z antagonistami receptora angiotensyny II:
 - kandesartan: Leonetti 2006,
 - losartan: Narkiewicz 2007.
- 2 badania porównujące zofenopryl z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd): Lacourcière 1989a (Lacourcière 1989b), Parati 2006,
- 5 badań porównujących zofenopryl z inhibitorami ACE:
 - enalapryl: Mallion 2007, Napoli 2004, Napoli 2008,
 - lizynopryl: Malacco 2005,
 - ramipryl: Pasini 2007.
- 2 badania porównujące zofenopryl z placebo:
 - w monoterapii: Malacco 2002,
 - zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs monoterapia HCTZ: Parati 2006.

Opis badań dotyczący obu wnioskowanych wskazań znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Zawał mięśnia sercowego				
SMILE-PILOT <u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb Itali	Wieloośrodkowe (16) randomizowane, kontrolowane otwarte badanie kliniczne. Brak formalnej hipotezy zerowej. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Czas obserwacji: 1 tydzień leczenia szpitalnego a następnie 12 miesięcy leczenia ambulatoryjnego.	<u>Interwencja</u> zofenopryl od 7,5 mg / dobę do maksymalnie 60 mg / dobę + standardowe leczenie N=101 przez 12 miesięcy <u>Komparator</u> standardowe leczenie N=103 <u>Leki towarzyszące</u> kwas acetylosalicylowy w dawce 300-325 mg/dzień antagoniści wapnia beta-blokery leki przeciwplytkowe diuretyki digoksyna	<u>Kryteria włączenia:</u> – obecność bólu w klatce piersiowej wraz z uniesieniem odcinka ST $\geq 0,1$ mV w odprowadzeniu kończynowym i/lub 0,2 mV w odprowadzeniu przedsercowym; przyjęcie na oddział intensywnej nadzoru kardiologicznego w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów; wiek 18-75 lat; brak wskazań do leczenia trombolitycznego definicja ostrego zawału serca – obecność co najmniej 2 z 3 kryteriów: – charakterystyczny ból w klatce piersiowej, – obecność nowego załamka Q z postępującymi zmianami odcinka ST lub załamka T, – podwyższony poziom kinazy kreatynowej dwa razy ponad górny poziom normy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> objawy wstrząsu kardiogenego (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg); przedłużający się lub urazowy masaż serca lub intubacja; blok lewej odnogi pęczka Hisa; poważna choroba wątroby, płuc i/lub nerek; zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w ciągu 3 miesięcy; aktualne leczenie inhibitorami ACE; przewlekłe leczenie wysokimi dawkami diuretyków; niezdolność do współpracy; kobiety w wieku rozrodczym; brak zgody na badanie N=204	skurczowe i rozkurczowe ciśnienie; bezpieczeństwo; aktywność reninowa osocza; zmiany w EKG; zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory; incydenty sercowo-naczyniowe

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>SMILE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Bristol-Myers Squibb Institute for Pharmaceutical Research</p>	<p>Wieloośrodkowe (154) randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Badanie superiority. 3 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A.</p> <p>Czas obserwacji: 6 tygodni, 48 tygodni faza przedłużona³.</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>zofenopryl od 7,5 mg / dobę do maksymalnie 60 mg / dobę + standardowe leczenie</p> <p>N=772</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>placebo + standardowe leczenie</p> <p>N=784</p> <p><u>Leki towarzyszące</u></p> <p>kwas acetylosalicylowy leki przeciwplatekcyjne beta-blokery antagoniści wapnia diuretyki nitraty glikiozydy nasercowe analgetyki leki przeciwzakrzepowe</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek 18-80 lat; mężczyźni i kobiety bez potencjału rozrodczego; ból w klatce piersiowej wskazujący na niedokrwienie mięśnia sercowego; zmiany w EKG sugerujące ostry zawał przedniej ściany serca; przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego; przyjęcie do szpitala w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>wstrząs kardiogeny (klasa Killipa IV); skurczowe ciśnienie < 100 mmHg; dysfunkcja nerek w wywiadzie (poziom kreatyniny >2,1 mg %); obustronne zwężenie tętnicy nerkowej w wywiadzie; niewydolność serca w wywiadzie; blok lewej odnogi pęczka Hisa; aktualne leczenie inhibitorami ACE; wcześniejsza leukopenia (poziom białych krwinek < 3500/mm³) lub neutropenia (poziom neutrocytów < 1500/mm³); nadwrażliwość na inhibitory ACE; brak zgody na badanie</p> <p>N=1556</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>zgon lub ostra niewydolność serca</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <p>kliniczne objawy umiarkowanej do ostrej niewydolności serca, ponowny zawał serca niezakończony zgonem; dławica piersiowa; skumulowana roczna śmiertelność</p>
<p>SMILE ISCHEMIA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>MenariniRicercheSpA i IstitutoLuso-farmacod'Italia (grant)</p>	<p>Wieloośrodkowe (25 ośrodków we Włoszech, 15 ośrodków w innych europejskich krajach) randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Badanie superiority. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A.</p> <p>Czas obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>zofenopryl od 7,5 mg / dobę do maksymalnie 60 mg / dobę + standardowe leczenie</p> <p>N=177</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>placebo + standardowe leczenie</p> <p>N=172</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>pacjenci z przebyłym zawałem serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (>40%); potwierdzony zawał serca w ciągu ostatnich 6±1 tygodni; skurczowe ciśnienie > 100 mmHg; wcześniejsze leczenie trombolityczne; wcześniejsze 6-tygodniowe leczenie inhibitorami ACE</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>wstrząs kardiogeny (klasa Killipa IV);</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>całkowite obciążenie niedokrwieniem zdefiniowane jako koniunkcja następujących zdarzeń: wystąpienie nieprawidłowości odcinka ST lub załamanka T podczas 24-godzinnego EKG; wystąpienie nieprawidłowości w EKG lub objawów bólu dławicowego podczas testu wysiłkowego; powracający zawał mięśnia sercowego</p>

³ Po 6 tygodniach leczenia zofenoprylem, pacjenci przerywali leczenie zofenoprylem i kontynuowali standardowe leczenie przez kolejne 48 tygodni.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<u>Leki towarzyszące</u> tiklopidyna kwas acetylosalicylowy antagoniści wapnia beta-blokery nitraty statyny	stężenie kreatyniny w >2,5 mg/dl; niewydolność serca w wywiadzie; frakcja wyrzutowa <40%; przeciwwskazania do stosowania inhibitorów ACE; dusznica lub bezobjawowe niedokrwienie widoczne w EKG; planowana przezskórna interwencja wieńcowa; niezdolność do wykonania testu wysiłkowego; brak zgody na badanie N=349	konieczność rewaskularyzacji z powodu wystąpienia dławicy lub innej klinicznej przyczyny <u>Drugorzędowe:</u> skuteczność zofenoprylu w redukcji poszczególnych zdarzeń będących składową pierwszorzędowego punktu końcowego; zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zgon
SMILE 2 <u>Źródło finansowania:</u> MenariniRicercheS.p.A.	Wieloośrodkowe (155 ośrodków we Włoszech, Polsce, Niemczech, Czechach, Rumunii, Rosji i na Ukrainie) randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie superiority. 4 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Czas obserwacji: 6 tygodni.	<u>Interwencja</u> zofenopryl od 7,5 mg do maksymalnie 60 mg / dobę N=504 <u>Komparator</u> lizynopryl maksymalnie 5-10 mg/ dobę N=520 <u>Leki towarzyszące</u> kwas acetylosalicylowy heparyna beta-blokery	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18-75 lat; potwierdzony ostry zawał serca; ciśnienie skurczowe > 100 mmHg; leczenie trombolityczne streptokinazą, tkankowym aktywatorem plazminogenu, anistreplazą lub reteplazą wdrożone w ciągu 12 godzin od wystąpienia klinicznych objawów ostrego zawału serca <u>Kryteria wykluczenia:</u> wstrząs kardiogeny (klasa Killipa IV); ciśnienie rozkurczowe > 115 mmHg, ciśnienie skurczowe > 200 mmHg; obustronne zwężenie tętnicy nerkowej w wywiadzie; przedłużający się masaż serca; zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w ciągu 3 miesięcy; istotna hemodynamicznie choroba zastawek; aktualne leczenie inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II lub nadwrażliwość na inhibitory ACE; dysfunkcja nerek w wywiadzie (poziom kreatyniny >2,1 mg/dl i/lub proteinuria > 500 mg / dzień; leukopenia poziom leukocytów < 3500 x 10 ⁹ /L lub neutropenia (poziom neutrofilii < 1500 x 10 ⁹ /L; przyjmowanie wysokich dawek diuretyków (furosemid > 250 mg/dzień) w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania) N=1024	<u>Pierwszorzędowy:</u> wystąpienie ostrej hipotensji (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg w dwóch pomiarach z rzędu w odstępie co najmniej 1 godziny, skumulowane lub związane z podaniem leku <u>Drugorzędowe:</u> 6-tygodniowa skumulowana śmiertelność; wystąpienie ostrej niewydolności serca; 6-tygodniowa frakcja wyrzutowa lewej komory; konieczność rewaskularyzacji; wystąpienie dławicy piersiowej; wystąpienie dorzutu zawału serca; odsetek pacjentów z pogorszeniem funkcji nerek (dwukrotnie podwyższony poziom kreatyniny w surowicy)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
SMILE 4 <u>Źródło finansowania:</u> Menarini International Operations Luxembourg S.A., LaboratoriGuidottiS.p.A., IstitutoLusofarmacod'ItaliaS.p.A.	Wieloośrodkowe (79 ośrodków w 8 europejskich krajach) randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie superiority. 5 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Czas obserwacji: 12 miesięcy.	<u>Interwencja</u> zofenopryl 60 mg/dobę + kwas acetylosalicylowy 100 mg/dobę N=389 ⁴ <u>Komparator</u> ramipryl 10 mg / dobę + kwas acetylosalicylowy 100 mg / dobę <u>Leki towarzyszące</u> inhibitory ACE, sartany, beta-blokery, antagonisty wapnia, diuretyki, digoksyna, nitraty, statyny, inne leki obniżające poziom lipidów, inne leki sercowo-naczyniowe	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci w wieku 18-85 lat; potwierdzony zawał serca z uniesieniem odcinka ST lub bez (STEMI lub NSTEMI) w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania, nieleczeni przezskórną (śródnacyniową) angioplastyką wieńcową, leczeni lub nie lekami trombolitycznymi lub innymi zalecanymi; kliniczne i/lub echokardio-graficzne objawy dysfunkcji skurczowej lewej komory (klasa Killip>1, słyszalny 3 ton serca lub obrzęk płuc widoczny na RTG klatki piersiowej i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory <45%) <u>Kryteria wykluczenia:</u> ostra hipotensja (ciśnienie skurczowe <90 mmHg; zwężenie tętnicy nerkowej w wywiadzie; istotna choroba zastawek; leczenie inhibitorami ACE; sartanami lub kwasem acetylosalicylowym; nadwrażliwość na ww. leki; udar w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; niewydolność nerek; niewydolność wątroby; choroba hematologiczna lub inne klinicznie istotne zdarzenie N=771	<u>Pierwszorzędowy:</u> złożony punkt końcowy zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, ostry zawał serca, dławica piersiowa, spadek frakcji wyrzutowej lewej komory > 15%) <u>Drugorzędowe:</u> hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych; zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory; objętość końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory; poziom NT-proBNP w osoczu; ciśnienie tętnicze krwi; ogólna liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych; ostra hipotensja; pogorszenie funkcji nerek (spadek >15% filtracji kłębuszkowej)
Nadciśnienie tętnicze				
Elijovich 1997 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 2 pkt w skali Jadad.	<u>Interwencja</u> zofenopryl 15-60 mg q.d. N=25	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym ocenianym na podstawie średniej wartości pomiaru ciśnienia rozkurczowego	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –tętno,

⁴ Badanie rozpoczynano 4-dniową fazą otwartą, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali zofenopryl. Pierwszego i drugiego dnia pacjenci otrzymywali 7,5 mg zofenoprylu dwa razy dziennie i 100 mg kwasu acetylosalicylowego. Dnia trzeciego i czwartego dawkę zofenoprylu podwajano (do 15 mg dwa razy dziennie), dawka kwasu acetylosalicylowego pozostała bez zmian. Piątego dnia pacjentów randomizowano w schemacie 1:1 do grupy otrzymującej zofenopryl w dawce 30 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ASA 100 mg / dobę i do grupy otrzymującej ramipryl w dawce 5 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ASA w dawce 100 mg/dobę.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Badanie typu II A. Okres przed randomizacją: 4 tygodnie okres po randomizacji: 10 tygodni	<u>Komparator</u> atenolol 50-100 mg q.d. N=9	(DBP >95 mmHg) uzyskanych na dwóch kolejnych wizytach <u>Kryteria wykluczenia:</u> wtórna postać nadciśnienia tętniczego N=34	–aktywność reninowa osocza (PRA), –poziom ANP w osoczu, –przerost lewej komory oceniany na podstawie EKG (z wykorzystaniem kryteriów Estes), –wydalanie sodu i kreatyniny oceniane na podstawie próbek moczu (24h).
Farsang 2007 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Wieloośrodkowe badanie klinicz-ne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30-60 mg q.d. N=151 <u>Komparator</u> amlodypina 5-10 mg q.d. N=152	<u>Kryteria włączenia:</u> łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze; wiek 18-75 lat; stabilne nadciśnienie rozkurczowe definiowane jako gabinetowe DBP \geq 95 mmHg i <110 mmHg, oceniane na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciężka lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące \geq 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego; cukrzyca insulinozależna; przyjmowanie leków, o których wiadomo, że mogą wpływać na oceniane leki N=303	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –odsetek osób uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP <90 mmHg lub redukcja DBP o \geq 10 mmHg; pomiar w pozycji siedzącej), –odsetek osób z kontrolą ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar w pozycji siedzącej), –bezpieczeństwo.
Lacourcière 1989a <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie kliniczne (1ośrodek; Kanada) z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 3 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres przed randomizacją: 4-6 tygodni okres po randomizacji: 12 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30-60 mg q.d. N=19 <u>Komparator</u> hydrochlorotiazyd 25-50 mg q.d. N=19	<u>Kryteria włączenia:</u> kobiety i mężczyźni uprzednio leczeni lub z nowo zdiagnozowanym nieleczonym łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym (stopień I-II wg WHO); wiek 20-70 lat; wykluczone w badaniu przesiewowym wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego; przerwanie wcześniejszej terapii co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; pacjenci z DBP pomiędzy 95 i 110 mmHg (ocenianym w dwóch kolejnych wizytach; pomiar w pozycji siedzącej) kwalifikowani byli do	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: – ciśnienie krwi, – tętno, – masa ciała, – stosowanie się do leczenia, – rutynowe badania laboratoryjne, – EKG, – poziom lipidów we krwi, – bezpieczeństwo.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>randomizowanej fazy badania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>udar lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 m-cy; cukrzyca insulinozależna; zastoinowa niewydolność serca; dławica piersiowa; zaburzenia czynności nerek; poważne alergie; znana nadwrażliwość na leki; kolagenoza; całkowita liczba leukocytów <3000 mm³; kobiety w wieku rozrodczym; przyjmowanie leków, które mogą wpływać na oceniane leki</p> <p>N=38</p>	
<p>Lacourcière 1989b</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>brak danych</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Brak informacji o hipotezie zerowej. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A.</p> <p>okres przed randomizacją: 4 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>zofenopryl 30-60 mg q.d.</p> <p>N=18</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>hydrochlorotiazyd 25-50 mg q.d.</p> <p>N=19</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek 18-69 lat; powikłane, łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (DBP 95-110 mmHg; pomiar w pozycji siedzącej); waga 100-120% idealnej wagi ciała;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>zalecenia dietetyczne; przyjmowanie dowolnych leków przez okres ≥2 m-cy przed rozpoczęciem badania; cukrzyca; zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >135 mmol/l); kolagenoza; leukopenia; nadwrażliwość na lek</p> <p>N=39</p>	<p>W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciśnienie krwi, - tętno, - masa ciała, - poziom lipidów i lipoprotein.
<p>Leonetti 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Istituto Luso-farmaco d'Italia (grant)</p>	<p>Wieloośrodkowe (29 ośrodków, Włochy) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Badanie equivalence. 3 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A.</p> <p>okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>zofenopryl 30-60 mg q.d.</p> <p>N=114</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>kandesartan 8-16 mg q.d.</p> <p>N=122</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu I-II; wiek 18-65 lat; DBP 90-109 mmHg i SBP 140-179 mmHg (pomiar w pozycji siedzącej) po 2 tyg. okresie wymywania</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>wtórne nadciśnienie; gabinetowe DBP ≥110 mmHg lub gabinetowe SBP ≥180 mmHg</p>	<p>Zdefiniowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - porównanie zmiany DBP (wartość mierzona w trakcie ostatniej wizyty minus wartość początkowa; średnia z trzech kolejnych pomiarów wykonanych w pozycji siedzącej) dla zofenoprylu i kandesartanu, - zmiana SBP – pomiar w pozycji siedzącej, - zmiana SBP i DBP – pomiar

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>(pomiar w pozycji siedzącej); istotna klinicznie choroba serca (choroba zastawek serca, poważne zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca w ciągu ostatnich 6 m-cy); udar naczyniowy mózgu w ciągu ostatnich 6 m-cy; niewydolność nerek (kreatynina w surowicy >2 mg/dl); obustronne zwężenie tętnic nerkowych; hipokalemia (stężenie potasu w surowicy <3,5 mEq/l) lub hiperkalemia (stężenie potasu w surowicy >5,0 mEq/l); poważna choroba współistniejąca (nowotwór, AIDS, choroby wątroby, choroby psychiczne, itd.); wcześniejsze nadużywanie a kokolu lub narkotyków; otyłość (BMI >30kg/m²); znana nadwrażliwość na inh bitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II; ciąża; okres karmienia; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzeń</p> <p>N=236</p>	<p>w pozycji stojącej, –odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, SBP <140 mmHg), –zmiany w 24 godz. średniej wartości DBP, SBP i ciśnienia tętna (obliczany jako SBP minus DBP) po 12 tygodniach, –średnie godzinowe ciśnienie krwi przed i podczas leczenia, –współczynnik T/P dla DBP i SBP na koniec leczenia, –wskaźnik równomierności dla DBP i SBP po 12 tygodniach, –zmiana tętna w trakcie leczenia (pomiar ambulatoryjny i gabinetowy).</p> <p>Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –EKG, –hematologia, biochemia i analiza moczu, –stosowanie się do leczenia, –bezpieczeństwo.</p>
<p>Malacco 2002 <u>Źródło finansowania:</u> Menarini Ricerche SpA</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Brak informacji o hipotezie zerowej. 3 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A.</p> <p>Okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 6 tygodni</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>zofenopryl 7,5 mg q.d. N=43 zofenopryl 15 mg q.d. N=39 zofenopryl 30 mg q.d. N=44 zofenopryl 60 mg q.d. N=42</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>placebo N=43</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>kobiety i mężczyźni w wieku 18-65 lat; łagodne do umiarkowanego nadciśnienie tętnicze (średnie DBP ≥95 mmHg i ≤110 mmHg);</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzeń; wtórne nadciśnienie tętnicze; zastoinowa niewydolność serca; dławica piersiowa; retinopatia nadciśnieniowa, stopień III lub IV; encefalopatia lub incydent sercowo-naczyniowy; istotne zaburzenia rytmu serca; przebyty zawał serca; znana nadwrażliwość</p>	<p>Zdefiniowane punkty końcowe: –zmiana w średnim 24 godz. DBP od wartości początkowej do końca badania, –spadek w daytime (godz. 7-22) i nocnej (godz. 22-7) średniej wartości DBP.</p> <p>Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –stosowanie się do leczenia, –odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar ambulatoryjny), –EKG,</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			na inhibitory ACE; okres karmienia; pacjenci z objawami choroby nerek, wątroby, układu nerwowego, psychicznymi, metabolicznymi lub endokrynologicznymi. N=211	–rutynowe testy laboratoryjne, –bezpieczeństwo.
Malacco 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30 mg q.d. N=91 <u>Komparator</u> lizynopryl 10 mg q.d. N=90	<u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥65 lat; pacjenci ambulatoryjni obu płci z łagodnym do umiarkowanego leczonym lub nieleczonym nadciśnieniem tętniczym definiowanym jako DBP ≥90 mmHg i ≤110 mmHg <u>Kryteria wykluczenia:</u> wtórne lub złośliwe nadciśnienie tętnicze; zastoinowa niewydolność serca; klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca; ostry zawał serca w ciągu ostatnich 6 m-cy; ciężka retinopatia nadciśnieniowa; encefalopatia nadciśnieniowa w wywiadzie lub zdarzenie naczyniowo-mózgowe w ciągu ostatnich 6 m-cy; stan kliniczny, który mógłby wpływać na stosowanie się do leczenia lub który może zwiększyć ryzyko u pacjenta; słabo kontrolowana cukrzyca insulinozależna z obwodową lub autonomiczną neuropatią; znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków; znana nietolerancja inhibitorów ACE; reakcja alergiczna na leki. N=181	Zdefiniowane punkty końcowe: – odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg) po 12 tygodniach, – odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie redukcji DBP o >10 mmHg po 12 tygodniach (pomiar w pozycji siedzącej) po 12 tygodniach, – odsetek pacjentów, u których podwojono dawkę leku po 4 tygodniach, – DBP na początku i na końcu leczenia (pomiar w pozycji siedzącej), – zmiany DBP w trakcie leczenia (pomiar w pozycji siedzącej), – SBP na początku i na końcu leczenia (pomiar w pozycji siedzącej), – 24 godz. DBP na początku i na końcu leczenia, – 24 godz. SBP na początku i na końcu leczenia, Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniało następujące elementy: –ciśnienie krwi, –EKG, –rutynowe testy laboratoryjne, –bezpieczeństwo.
Mallion 2007 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30-60 mg q.d.	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci ze stabilnym nadciśnieniem rozkurczowym, definiowanym jako	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniało następujące elementy: –ciśnienie krwi,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Brak informacji o hipotezie zerowej. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres przed randomizacją: bd okres po randomizacji: 12 tygodni	N=155 <u>Komparator</u> enalapryl 20-40 mg q.d. N=168	gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i < 115 mmHg, ocenianym na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji; kobiety i mężczyźni z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym trwającym ≥ 6 m-cy <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciężka lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); powikłania sercowo-naczyniowe lub nerkowe; cukrzyca insulinozależna; przyjmowanie leków, które mogą wpływać na oceniane leki N=155	–rutynowe badania laboratoryjne, –EKG, –odsetek osób uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP < 90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg), –bezpieczeństwo.
Napoli 2004 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie kliniczne z randomizacją Brak informacji o hipotezie zerowej. 1 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres po randomizacji: 12 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 15-30 mg q.d. N=48 <u>Komparator</u> enalapryl 20 mg q.d. N=48	<u>Kryteria włączenia:</u> nieleczeni pacjenci z prawidłowym poziomem cholesterolu we krwi oraz z umiarkowanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez widocznych klinicznie uszkodzeń narządów <u>Kryteria wykluczenia:</u> wtórna postać nadciśnienia tętniczego; choroby wątroby, nerek lub endokrynologiczne; cukrzyca (kryteria: nieświadomość choroby, brak leczenia hipoglikemizującego, glukoza na czczo < 6 mmol/l oceniane w co najmniej 2 ostatnich pomiarach). N=96	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –utlenialność frakcji LDL cholesterolu, –stres oksydacyjny.
Napoli 2008 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badanie noninferiority. 4 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres po randomizacji: 5 lat	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30 mg q.d. N=24 <u>Komparator</u> enalapryl 20 mg q.d.	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z nowo zdiagnozowanym nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego <u>Kryteria wykluczenia:</u> obecność innych klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (np.	Zdefiniowane punkty końcowe: –zmiana grubości kompleksu intymamedia (IMT) prawej i lewej tętnicy szyjnej w trakcie trwania badania, –zmiana średnicy światła naczyń z prawej i lewej tętnicy szyjnej, –stężenie NOx i ADMA w osoczu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		N=24	cukrzyca / upośledzona tolerancja glukozy, hiperlipidemia, palenie papierosów, występowanie chorób związanych z miażdżycą w rodzinie); wcześniejsze lub trwające leczenie inhibitorami ACE, lekami przeciwplatekcyjnymi lub antykoagulantami; zdarzenia niedokrwienne w wywiadzie; brak zgody na udział w badaniu N=48	Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –BMI.
Narkiewicz 2007 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 2 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A Okres po randomizacji: 12 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30-60 mg q.d. N=165 <u>Komparator</u> losartan 50-100 mg q.d. N=162	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym; wiek 18-75 lat; stabilne nadciśnienie rozkurczowe definiowane jako gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg oceniane na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciężka lub wtórna forma nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); powikłania nerkowe chorób sercowo naczyniowych; cukrzyca insulinozależna; pacjenci stosujący leki współtowarzyszące, które mogą wpływać na badane leki. N=327	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –tętno, –odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP < 90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg), –bezpieczeństwo.
Nilsson 2007 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 3 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 30-60 mg q.d. N=153 <u>Komparator</u> atenolol 50-100 mg q.d. N=151	<u>Kryteria włączenia:</u> łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze; wiek 18-75 lat; stabilne nadciśnienie rozkurczowe definiowane jako gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i < 115 mmHg, oceniane na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciężka lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: –ciśnienie krwi, –EKG, –odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP < 90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg), –odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP < 90 mmHg), –rutynowe badania laboratoryjne,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego; cukrzyca insulinozależna; przyjmowanie leków, o których wiadomo, że mogą wpływać na oceniane leki. N=304	–bezpieczeństwo.
<p>Parati 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite, Istituto Lusofarmaco d'Italia</p>	<p>Wieloośrodkowe (8, Włochy) badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Brak informacji o hipotezie zerowej, 3 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A.</p> <p>Okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni</p>	<p><u>Interwencja</u></p> <p>zofenopryl 15 mg q.d. N=36 zofenopryl 30mg q.d. N=36 zofenopryl 60 mg q.d. N=34 zofenopryl 15 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=35 zofenopryl 30 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=33 zofenopryl 60 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=33 zofenopryl 15 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 25 mg q.d. N=35 zofenopryl 30 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 25 mg q.d. N=36</p> <p><u>Komparator</u></p> <p>hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=36 hydrochlorotiazyd 25 mg q.d. N=35</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>wiek 18-75 lat; DBP pomiędzy 95 i 110 mmHg po 2 tyg. okresu wymywania (placebo) – pomiar w pozycji siedzącej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>wtórne lub złośliwe nadciśnienie tętnicze; niewydolność serca w ciągu ostatnich 6 m-cy; klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia przewodzenia (II lub III stopień bloku przedsionkowo-komorowego); dławica piersiowa; zawał serca lub incydent mózgowo-naczyniowy w ciągu ostatnich 6 m-cy; zmiany naczyniowe siatkówki w stopniu ≥III (klasyfikacja Keitha-Wagnera); ciężkie lub klinicznie istotne choroby systemowe, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub immunologiczne; niekontrolowana cukrzyca typu I związana z obwodową lub autonomiczną neuropatią; historia choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 2 lat; umiarkowana do ciężkiej otyłość z obwodem ramienia >32 cm); nadwrażliwość na inhibitory ACE lub diuretyki tiazydowe; ciąża; okres karmienia; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzeń N=353</p>	<p>Zdefiniowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> –odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar gabinetowy) po 12 tygodniach, –odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar gabinetowy) i uzyskujących odpowiedź na leczenie (redukcja DBP o ≥10 mmHg, w przypadku gdy DBP ≥90 mmHg; pomiar gabinetowy) w trakcie wizyty końcowej, –zmiana DBP i SBP (pomiar gabinetowy, w pozycji siedzącej) na koniec badania w porównaniu z wartością początkową, –zmiana w średniej 24 godz. wartości DBP i SBP na koniec badania w porównaniu z wartością początkową, –wskaźnik równomierności dla DBP i SBP, –zmiana tętna (pomiar w warunkach ambulatoryjnych oraz gabinetowy, w pozycji siedzącej) na koniec badania w porównaniu z wartością początkową. <p>Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> –badania laboratoryjne,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
				-EKG, -bezpieczeństwo.
Pasini 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Ministry of Education of Italy, Laboratori Guidotti Spa	Badanie kliniczne (1 ośrodek, Włochy) z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Brak informacji o hipotezie zerowej. 1 pkt w skali Jadad. Badanie typu II A. Okres po randomizacji: 8 tygodni	<u>Interwencja</u> zofenopryl 15-30 mg q.d. N=15 <u>Komparator</u> atenolol 50-100 mg q.d. N=15 ramipryl 2,5-7,5 mg q.d. N=15	<u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym <u>Kryteria wykluczenia:</u> wcześniejsze palenie papierosów (>5 papierosów/dzień) lub spożywanie alkoholu (>80 g/dzień); całkowity cholesterol >250 mg/dl; otyłość (BMI >30 kg/m ²); wtórna postać nadciśnienia tętniczego; choroby serca, wątroby lub nerek N=45	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: -ciśnienie krwi, -tętno, -parametry metaboliczne, -reaktywność naczyń, -poziomy krążących cząsteczek adhezyjnych, -parametry stresu oksydacyjnego.

Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
Całkowite obciążenie niedokrwieniem	koniunkcja następujących zdarzeń: -wystąpienie nieprawidłowości odcinka ST lub załamka T podczas 24-godzinnego EKG; -wystąpienie nieprawidłowości w EKG lub objawów bólu dławicowego podczas testu wysiłkowego; -ponowny zawał mięśnia sercowego; -konieczność rewaskularyzacji z powodu wystąpienia dławicy lub innej klinicznej przyczyny.	SMILE ISCHEMIA
Normalizacja ciśnienia tętniczego	odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym - odsetek osób osiągających wartość DBP w pozycji siedzącej <90 mmHg po 12 tygodniach.	Farsnag 2007, Nilsson 2007
	odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym - odsetek osób osiągających wartość DBP w pozycji siedzącej <90 mmHg	Lacourcière 1989a, Parati 2006
	odsetek pacjentów uzyskujących wartość DBP <90 mmHg i wartość SBP <140 mmHg	Leonetti 2006
	odsetek pacjentów osiągających wartość DBP <90 mmHg	Malacco 2005, Parati 2006

Punkt końcowy	Definicja	Badanie
	odsetek pacjentów osiągających wartość DBP ≤ 90 mmHg	Malacco 2002
Odpowiedź na leczenie	odsetek pacjentów osiągających wartość DBP w pozycji siedzącej < 90 mmHg lub spadek wartości DBP (w pozycji siedzącej) o ≥ 10 mmHg w porównaniu z wartością początkową	Farsnag 2007
	Odpowiedź na leczenie - odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym (DBP < 90 mmHg) i uzyskujących odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 10 mmHg w przypadku, gdy DBP ≥ 90 mmHg).	Parati 2006
	Odpowiedź na leczenie - odsetek pacjentów osiągających redukcję DBP o ≥ 10 mmHg (pomiar w pozycji siedzącej)	Malacco 2005
	Odpowiedź na leczenie - odsetek pacjentów osiągających wartość DBP < 90 mmHg lub redukcję DBP o ≥ 10 mmHg	Mallion 2007
<p>Współczynnik T/P – wprowadzony w 1988 roku przez FDA, to arytmetyczny wskaźnik czasu trwania leczenia przeciwnadciśnieniowego, definiowany jako stosunek redukcji ciśnienia tętniczego na końcu okresu pomiędzy dawkami leku, przed przyjęciem kolejnej dawki (ang. <i>through</i>) do redukcji ciśnienia tętniczego w czasie maksymalnego działania leku (ang. <i>peak</i>). Ograniczeniem wskaźnika T/P jest związane z tym, że uwzględnia jedynie dwa punkty – szczyt i minimalne działanie hipotensyjne. Wskaźnik ten wyrażano zwykle w procentach. Im jego wartość bliższa jest 100% tym lepiej.</p>		
<p>Współczynnik równomierności – definiowany jako odwrotność stosunku współczynników godzinnych różnic pomiędzy ABPM wykonanym wyjściowo i w trakcie leczenia); wskaźnik ten uwzględnia wszystkie różnice ciśnienia w ciągu 24 godzin występujące pomiędzy stanem wyjściowym a okresem leczenia. Wskaźnik ten koreluje w sposób istotny z niektórymi wskaźnikami uszkodzenia narządów docelowych, takimi jak indeks masy lewej komory serca czy stosunek grubości błony wewnętrznej do grubości błony środkowej tętnicy szyjnej. Informacje, których dostarcza ww. wskaźnik są niezależne od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego. Im wartość wskaźnika równomierności wyrażona w procentach bliższa jest 100% tym lepszy efekt ma dany lek przeciwnadciśnieniowy.</p>		

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analiza kliniczna wnioskodawcy zgodnie ze złożonym wnioskiem obejmuje dowody naukowe dotyczące zastosowania zofenoprylu w dwóch populacjach tj. pacjentów, którzy wymagają leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz pacjentów we wczesnej fazie ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.

Do części AKL wnioskodawcy dotyczącej zastosowania zofenoprylu u pacjentów **z ostrym zawałem serca** włączono 5 badań porównujących zofenopryl z placebo, lizynoprylem i ramiprylem.

Główne ograniczenia przeglądu wnioskodawcy to:

- niedokładny opis metodyki i randomizacji w przypadku części badań, a co za tym idzie niższa ocena w skali Jadad (tylko jedno badanie uzyskało pełną punktację) został wskazany przez Wnioskodawcę jako ograniczenie analizy klinicznej - wnioskodawca ocenił jakość tych badań w skali Jadad na 2 do 5 pkt.
- mała liczba włączonych do przeglądu badań, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji – dane dotyczące porównania zofenoprylu z ramiprylem lub lizynoprylem pochodzą z pojedynczych badań,
- duża różnorodność ocenianych w badaniach punktów końcowych, a także różny sposób ich zdefiniowania, znacznie ograniczyły możliwości przeprowadzenia metaanaliz, a co za tym idzie wyciągnięcie bardziej wiarygodnych wniosków.

Do części AKL wnioskodawcy dotyczącej zastosowania zofenoprylu u pacjentów **z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym** włączono 13 badań porównujących zofenopryl z placebo, antagonistami wapnia, β blokerami, antagonistami receptora angiotensyny II, diuretykami tiazydowymi, inhibitorami konwertazy angiotensyny. Główne ograniczenia to:

- niska jakość dostępnych i włączonych do przeglądu badań pierwotnych bezpośrednio porównujących zofenopryl z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła zaledwie 2,4 pkt, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metody randomizacji, metody zaślepienia lub opisu pacjentów, którzy nie ukończyli badania, w większości włączonych prac,
- krótki czas trwania obserwacji - tylko jedno badanie odznaczało się długim czasem obserwacji (Napoli 2008, horyzont: 5 lat), zaś pozostałe trwały nie dłużej niż 12 tygodni, co uniemożliwia wnioskowanie na temat długoterminowego działania ocenianego leku,
- niewielka liczebność populacji niektórych włączonych badań. Jednak dla prawie wszystkich analizowanych porównań (poza porównaniem zofenopryl vs lek β -adrenolityczny), analiza oparta jest na co najmniej jednym badaniu z populacją większą niż 100 pacjentów,
- konieczność ekstrakcji danych na podstawie wykresów zamieszczonych w publikacjach, co wiąże się z niedokładnością ich oszacowania,
- brak sprecyzowanych punktów końcowych w większości włączonych badań,
- w czterech spośród włączonych do niniejszego przeglądu badaniach pierwotnych analizowano poszczególne dawki zofenoprylu lub komparatora. W pozostałych pracach wyniki przedstawiano dla zmiennych dawek (protokół badań zakładał, że zazwyczaj po 4 tygodniach leczenia następowało zwiększenie dawki u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, a u pozostałych pacjentów kontynuowana była dawka początkowa). Zmiana dawek zgodna jest z ChPL,
- wykluczenie z badań pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inhibitory ACE w trzech zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu badaniach (w jednym z badań wykluczono również pacjentów ze znaną nadwrażliwością na stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II),
- brak informacji dotyczących hipotezy zerowej w większości z włączonych badań. Taka informacja podana została wyłącznie w dwóch badaniach: Leonetti 2006 oraz Napoli 2008.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ze względu na odnalezienie badań porównujących zofenopryl z aktywnymi komparatorami w obu wnioskowanych populacjach autorzy analiz wnioskodawcy odstąpili od wykonania porównań pośrednich.

W przypadku części dotyczącej zastosowania zofenoprylu u pacjentów z zawałem serca wnioskodawca wskazał:

- heterogeniczność populacji. W badaniach SMILE, SMILE PILOT, SMILE 2 i SMILE 4 populację stanowili pacjenci ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci, u których 6 tygodni przed rozpoczęciem badania stwierdzono zawał, i których leczono inhibitorami ACE. Ponadto, w badaniach SMILE i SMILE PILOT wzięli udział pacjenci z przeciwwskazaniami (SMILE) lub brakiem wskazań (SMILE PILOT) do leczenia trombolitycznego. Populację badania SMILE 4 stanowili pacjenci, u których nie wykonano zabiegu przezskórnej (śródnaczyniowej) angioplastyki wieńcowej. W badaniu tym, leczenie trombolityczne lub innymi zalecanymi lekami nie było kryterium włączenia lub wykluczenia z badania. W badaniach SMILE 2 i SMILE ISCHEMIA pacjentom wdrożono leczenie trombolityczne. Ponadto, należy zwrócić uwagę na istotne różnice pomiędzy populacjami włączonymi do opracowania a zarejestrowanym wskazaniem zofenoprylu. Zgodnie z ChPL, zofenopryl wskazany jest w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca u chorych z objawami niewydolności serca lub bez nich. Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. W badaniach SMILE 2 i SMILE 4 wzięli udział pacjenci z nowo rozpoznanym zawałem serca, w badaniu SMILE 2 wszystkim pacjentom wdrożono leczenie trombolityczne, natomiast w SMILE 4 leczenie trombolityczne otrzymało około 40% pacjentów. Mimo tego, ze względu na fakt, iż odnalezione badania SMILE 2 i SMILE 4 były pojedynczymi badaniami porównującymi bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu z odpowiednio lizynoprylem i ramiprylem, autorzy analiz wnioskodawcy włączyli te dwa badania do przeglądu. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci z przebyłym 6 tygodni wcześniej zawałem serca, u których wdrożono leczenie trombolityczne, i którzy byli leczeni wcześniej inhibitorami ACE, jest to więc populacja różna od tej wymienionej w ChPL.
- zróżnicowany horyzont obserwacji, od 6 tygodni do 12 miesięcy. W przypadku metaanalizy badań o horyzoncie obserwacji 6 tygodni, 6 miesięcy i 12 miesięcy ograniczone są możliwości wiarygodnego wnioskowania.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej analizie weryfikacyjnej, podobnie jak w analizie efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, dla większej czytelności rozdział zostanie podzielony na 2 części dotyczące obu wskazań. Jako pierwsze zostaną zaprezentowane wyniki odnalezionych badań dla zastosowania zofenoprylu w zawałe mięśnia sercowego, a następnie wyniki dla zastosowania zofenoprylu w nadciśnieniu tętniczym.

Zofenopryl w leczeniu ostrego zawału serca.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z zawałem mięśnia sercowego włączono 5 badań RCT, w tym:

- trzy badania porównujące zofenopryl z placebo – badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z lizynoprylem – SMILE 2,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z ramiprylem – SMILE 4.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Zofenopryl vs placebo

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca została przeprowadzona w oparciu o trzy badania: SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA.

Włączone do analizy badania różniły się w zakresie otrzymywanego leczenia trombolitycznego, horyzontu czasowego obserwacji a także czasu jaki upłynął pomiędzy wystąpieniem zawału serca a włączeniem do badania.

W badaniach SMILE i SMILE PILOT, do leczenia zofenoprylem lub placebo kwalifikowano pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, którzy przebyli zawał serca w ciągu ostatnich 5 do 7 tygodni i byli leczeni przez 6 tygodni inhibitorami ACE. W badaniu SMILE ISCHEMIA pacjenci byli

upřednio leczenia trombolitycznie, natomiast populację badań SMILE i SMILE PILOT stanowili pacjenci z przeciwwskazaniem (SMILE) lub brakiem wskazań (SMILE PILOT) do leczenia trombolitycznego. Badania różniły się także horyzontami czasowymi. W badaniu SMILE PILOT pacjenci ze świeżym zawałem serca przyjmowali zofenopryl przez tydzień w warunkach szpitalnych, a następnie przez rok w warunkach domowych. W badaniu SMILE ISCHEMIA pacjenci przyjmowali zofenopryl przez 6 miesięcy. Badanie SMILE było najkrótszym badaniem i trwało 6 tygodni.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs placebo (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	PLC				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Zgon	SMILE (6 tygodni)	50/772 (6,5%)	65/784 (8,3%)	0,77 (0,52; 1,12) 0,172	-0,02 (-0,04; 0,01); 0,171	-	-	-	-
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (skumulowana roczna śmiertelność)		77/772 (10%)	111/784 (14,2%)	0,67 (0,49; 0,92) 0,012	-0,04 (-0,07; -0,01) 0,011	23,90 (13,5; 104,7)	-	-	-
Ponowny zawał serca/dorzut zawału serca zakończony zgonem	SMILE (6 tygodni)	5/772 (0,6%)	8/784 (1%)	0,63 (0,21; 1,94) 0,423	0,00 (-0,01; 0,01) 0,418	-	-	-	-
	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	2/92 (2,2%)	2/91 (2,2%)	0,99 (0,14; 7,18) 0,991	0,00 (-0,04; 0,04) 0,991	-	-	-	-
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	8/101 (7,9%)	11/103 (10,7%)	0,72 (0,28; 1,87) 0,499	-0,03 (-0,11; 0,05) 0,497	-	0,61 (0,25; 1,50) 0,28 ⁵	-0,02 (-0,05; 0,01) 0,28	-
	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	0/177 (0%)	2/172 (1,2%)	0,19 (0,01; 4,03) 0,288	-0,01 (-0,03; 0,00) 0,155	-			-
Zgon z powodu aktywności elektrycznej bez tętna	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	1/101 (1%)	1/103 (1%)	1,02 (0,06; 16,53) 0,989	0,00 (-0,03; 0,03) 0,989	-	-	-	-
Zgon z powodu wstrząsu kardiogenego	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	1/101 (1%)	3/103 (2,9%)	0,33 (0,03; 3,26) 0,345	-0,02 (-0,06; 0,02) 0,319	-	-	-	-
Nagły zgon	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	2/101 (2%)	4/103 (3,9%)	0,50 (0,09; 2,79) 0,430	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,419	-	-	-	-
ZPK: ostra niewydolność serca lub zgon	SMILE (6 tygodni)	55/772 (7,1%)	83/784 (10,6%)	0,65 (0,45; 0,93) 0,017	-0,03 (-0,06; -0,01) 0,016	-	-	-	-
ZPK: całkowite obciążenie niedokrwieniem	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	34/167 (20,4%)	60/167 (35,9%)	0,46 (0,28; 0,75) 0,002	-0,16 (-0,25; -0,06) 0,001	6,42 (4,0; 16,5)	-	-	-

⁵ Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że badania SMILE PILOT i SMILE ISCHEMIA różniły się czasem obserwacji (12 miesięcy vs 6 miesięcy) i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

leczenie ostrego zawału serca oraz łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	PLC				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	8/177 (4,5%)	22/172 (12,8%)	0,32 (0,14; 0,75) 0,008	-0,08 (-0,14; -0,02) 0,006	12,09 (7,1; 41,4)	-	-	-
Niewydolność serca	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	2/92 (2,2%)	3/91 (3,3%)	0,65 (0,11; 4,00) 0,644	-0,01 (-0,06; 0,04) 0,641	-	0,59 (0,43; 0,80) 0,001 ⁶	-0,04 (-0,07; -0,02) <0,001	-
	SMILE (6 tygodni)	69/772 (8,9%)	107/784 (13,6%)	0,62 (0,45; 0,86) 0,004	-0,05 (-0,08; -0,02) 0,003	21,23 (12,7; 63,5)			
	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	0/177 (0%)	6/172 (3,5%)	0,07 (0,00; 1,29) 0,074	-0,03 (-0,06; -0,01) 0,013	28,67 (16,0; 134,0)			
	SMILE-PILOT (1 tydzień leczenia szpitalnego)	4/101 (4,0%)	12/103 (11,7%)	0,31 (0,10; 1,00) 0,051	-0,08 (-0,15; 0,00) 0,038	13,00 (6,7; 238,2)	-	-	-
Ciężka niewydolność serca	SMILE (6 tygodni)	17/772 (2,2%)	32/784 (4,1%)	0,53 (0,29; 0,96) 0,037	-0,02 (-0,04; 0,00) 0,033	53,20 (27,7; 664,9)	-	-	-
Łagodna do umiarkowanej niewydolność serca	SMILE (6 tygodni)	52/772 (6,7%)	75/784 (9,6%)	0,68 (0,47; 0,99) 0,042	-0,03 (-0,06; 0,00) 0,041	35,33 (18,0; 856,9)	-	-	-
Pogorszenie niewydolności serca o co najmniej 1 stopień w skali NYHA	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	1/177 (0,6%)	5/172 (2,9%)	0,19 (0,02; 1,64) 0,131	-0,02 (-0,05; 0,00) 0,094	-	-	-	-
Dorzut zawału serca	SMILE-PILOT (1 tydzień leczenia szpitalnego)	2/101 (2%)	2/103 (1,9%)	1,02 (0,14; 7,39) 0,984	0,00 (-0,04; 0,04) 0,399	-	-	-	-
	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	2/92 (2,2%)	4/91 (4,4%)	0,48 (0,09; 2,71) 0,408	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,399	-	-	-	-

⁶ Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że badania SMILE, SMILE PILOT i SMILE ISCHEMIA różniły się czasem trwania, od 6 tygodni do 12 miesięcy i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	PLC				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Ponowny zawał serca	SMILE (6 tygodni)	16/772 (2,1%)	20/784 (2,6%)	0,81 (0,42; 1,57) 0,531	0,00 (-0,02; 0,01) 0,530	-	0,86 (0,46; 1,63) 0,65 ⁷	-0,00 (-0,02; 0,01) 0,65	-
	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	2/167 (1,2%)	1/167 (0,6%)	2,01 (0,18; 22,41) 0,570	0,01 (-0,01; 0,03) 0,562	-			
Dławica piersiowa	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	9/92 (9,8%)	19/91 (20,9%)	0,41 (0,17; 0,96) 0,041	-0,11 (-0,21; -0,01) 0,035	9,01 (4,7; 129,5)	0,66 (0,35; 1,24) 0,19 ⁸	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,15	-
	SMILE (6 tygodni)	128/772 (16,6%)	153/784 (19,5%)	0,82 (0,63; 1,06) 0,133	-0,03 (-0,07; 0,01) 0,132	-			
	SMILE-PILOT (1 tydzień leczenia szpitalnego)	9/101 (8,9%)	28/103 (27,2%)	0,26 (0,12; 0,59) 0,001	-0,18 (-0,29; -0,08) <0,001	5,47 (3,5; 12,4)	-	-	-
Dławica piersiowa podczas testu wysiłkowego	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	5/151 (3,3%)	15/152 (9,9%)	0,31 (0,11; 0,88) 0,028	-0,07 (-0,12; -0,01) 0,020	15,25 (8,3; 97,7)	-	-	-
Przeprowadzenie pomostowania aortalno- wieńcowego (CABG)	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	7/92 (7,6%)	5/91 (5,5%)	1,42 (0,43; 4,64) 0,565	0,02 (-0,05; 0,09) 0,563	-	-	-	-
Przeprowadzenie przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA)	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	2/92 (2,2%)	3/91 (3,3%)	0,65 (0,11; 4,00) 0,644	-0,01 (-0,06; 0,04) 0,641	-	-	-	-
Przeprowadzenie CABG lub PTCA	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	9/92 (9,8%)	8/91 (8,8%)	1,13 (0,41; 3,06) 0,817	0,01 (-0,07; 0,09) 0,817	-	0,63 (0,36; 1,13) 0,13 ⁹	-0,04 (-0,09; 0,01) 0,12	-
	SMILE ISCHEMIA	12/167 (7,2%)	23/167 (13,8%)	0,48 (0,23; 1,01) 0,053	-0,07 (-0,13; 0,00) 0,048	15,18 (7,6; 1806,3)			

⁷ Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że badania SMILE i SMILE ISCHEMIA różniły się czasem trwania (6 tygodni vs 6 miesięcy) i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

⁸ Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że badania SMILE i SMILE PILOT różniły się czasem trwania (6 tygodni vs 12 miesięcy).

⁹ Przy interpretacji wyników należy pamiętać, że badania SMILE PILOT i SMILE ISCHEMIA różniły się czasem trwania, od 6 miesięcy vs 12 miesięcy i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	PLC				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	(6 miesięcy)								
Arytmia komorowa	SMILE-PILOT (1 tydzień leczenia szpitalnego)	12/101 (11,9%)	24/103 (23,3%)	0,44 (0,21; 0,95) 0,035	-0,11 (-0,22; -0,01) 0,030	8,76 (4,6; 90,8)	-	-	-
Arytmia podczas testu wysiłkowego	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	4/151 (2,6%)	11/152 (7,2%)	0,35 (0,11; 1,12) 0,077	-0,05 (-0,09; 0,00) 0,064	-	-	-	-
Zapalenie osierdzia	SMILE-PILOT (1 tydzień leczenia szpitalnego)	8/101 (7,9%)	9/103 (8,7%)	0,90 (0,33; 2,43) 0,833	-0,01 (-0,08; 0,07) 0,833	-	-	-	-
	SMILE-PILOT (12 miesięcy)	0/92 (0%)	0/91 (0%)	-	-	-	-	-	-
Zdarzenia mózgowo- naczyniowe	SMILE (6 tygodni)	3/772 (0,4%)	3/784 (0,4%)	1,02 (0,20; 5,05) 0,985	0,00 (-0,01; 0,01) 0,985	-	-	-	-
Nadciśnienie tętnicze	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	5/177 (2,8%)	7/172 (4,1%)	0,69 (0,21; 2,20) 0,526	-0,01 (-0,05; 0,03) 0,524	-	-	-	-
Ostra hipotensja	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	2/177 (1,1%)	2/172 (1,2%)	0,97 (0,14; 6,98) 0,977	0,00 (-0,02; 0,02) 0,977	-	-	-	-
Hipotensja	SMILE (6 tygodni)	132/772 (17,1%)	70/784 (8,9%)	2,10 (1,54; 2,86) <0,001	0,08 (0,05; 0,11) <0,001	12,24 (8,7; 20,6)	-	-	-
Ostra odwracalna hipotensja	SMILE-PILOT (1 tydzień leczenia szpitalnego)	15/101 (14,9%)	6/103 (5,8%)	2,82 (1,05; 7,59) 0,040	0,09 (0,01; 0,17) 0,033	11,08 (5,8; 134,0)	-	-	-
Objawowa hipotensja po pierwszej dawce ZOF prowadząca do przerwania badania	SMILE (6 tygodni)	29/772 (3,8%)	21/784 (2,7%)	1,42 (0,80; 2,51) 0,230	0,01 (-0,01; 0,03) 0,228	-	-	-	-
Ostra hipotensja po pierwszej dawce ZOF prowadząca do	SMILE	5/772 (0,6%)	2/784 (0,3%)	2,55 (0,49; 13,18)	0,00 (0,00; 0,01)	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	PLC				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
przerwania badania	(6 tygodni)			0,264	0,249				
Odsetek pacjentów ze zmianami w 24-godzinny EKG - obniżenie odcinka ST widoczne podczas 24-godzinny EKG	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	18/167 (10,8%)	37/167 (22,2%)	0,42 (0,23; 0,78) 0,006	-0,11 (-0,19; -0,04) 0,005	8,79 (5,2; 28,4)			
Odsetek pacjentów ze zmianami w 24-godzinny EKG - uniesienie odcinka ST widoczne podczas 24-godzinny EKG	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	2/167 (1,2%)	7/167 (4,2%)	0,28 (0,06; 1,35) 0,113	-0,03 (-0,06; 0,00) 0,090	-	-	-	-
Odsetek pacjentów ze zmianami w 24-godzinny EKG - incydent niedokrwienny widoczny podczas 24-godzinny EKG	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	20/167 (12%)	44/167 (26,3%)	0,38 (0,21; 0,68) 0,001	-0,14 (-0,23; -0,06) 0,001	6,96 (4,4; 16,5)	-	-	-
Zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego - obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	15/151 (9,9%)	28/152 (18,4%)	0,49 (0,25; 0,96) 0,037	-0,08 (-0,16; -0,01) 0,033	11,78 (6,1; 144,2)	-	-	-
Zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego - niedokrwienie widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	16/151 (10,6%)	30/152 (19,7%)	0,48 (0,25; 0,93) 0,029	-0,09 (-0,17; -0,01) 0,025	10,94 (5,8; 88,3)	-	-	-

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs placebo (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF		PLC		MD (95% CI)	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiany widoczne podczas 24-godzinnego EKG - maksymalne obniżenie odcinka ST (mm)	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	167	1,60 (1,00)	167	2,60 (1,40)	-1,00 (-1,26 ; -0,74)	<0,001
Zmiany widoczne podczas 24-godzinnego EKG - czas trwania obniżenia odcinka ST (min)	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	167	7,60 (8,00)	167	23,20 (14,00)	-15,60 (-18,05 ; -13,15)	<0,001
Zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego - maksymalne obniżenie odcinka ST (mm)	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	151	1,20 (0,60)	152	2,00 (0,80)	-0,80 (-0,96; -0,64)	<0,0001
Zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego - czas do wystąpienia niedokrwienia (min)	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	151	6,90 (3,10)	152	4,40 (2,80)	2,50 (1,83; 3,17)	<0,0001
Fracja wyrzutowa lewej komory	SMILE ISCHEMIA (6 miesięcy)	127	55,40 (10,00)	121	54,60 (10,40)	0,80 (-1,74 ; 3,34)	0,537

Podczas **pierwszego tygodnia terapii** pacjentów z ostrym zawałem serca, **wykazano istotną statystycznie różnicę** na korzyść zofenoprylu w porównaniu do placebo w zakresie:

- zapobiegania wystąpieniu niewydolności serca: OR=0,31 (0,10; 1,00), p=0,051, RD=-0,08 (-0,15; 0,00), p=0,038, NNT 13,00 (6,7; 238,2);
- zapobiegania występowaniu dławicy piersiowej: OR=0,26 (0,12; 0,59), p=0,001, RD=-0,18 (-0,29; -0,08), p<0,001, NNT 5,47 (3,5; 12,4);
- zapobiegania arytmii komorowej: OR= 0,44, (0,21; 0,95), p=0,035 i RD=-0,11, (-0,22; -0,01), p=0,030, NNT 8,76 (4,6; 90,8);

Zofenopryl w porównaniu do placebo **wiązał się z częstszym występowaniem** ostrej, odwracalnej hipotensji: OR=2,82 (1,05; 7,59), p=0,040 i RD=0,09 (0,01; 0,17), p=0,033.

Analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** dla następujących punktów końcowych:

- dorzut zawału serca OR=1,02, (0,14; 7,39), p=0,984, RD=0,00, (-0,04; 0,04), p=0,984
- zapalenie osierdzia OR=0,90, (0,33; 2,43), p=0,833, RD=-0,01, (-0,08; 0,07), p=0,833

Terapia trwająca od 6 tygodni do 12 miesięcy

Zgon ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów ze świeżym zawałem serca, którzy zmarli podczas 6-tygodniowej terapii zofenoprylem lub placebo, OR=0,77, (0,52; 1,12), p=0,172, RD=-0,02 (-0,04; 0,01), p=0,171, natomiast odsetek zgonów oceniany po 48 tygodniach od zakończenia tej terapii był istotnie statystycznie niższy w grupie wcześniej leczonych zofenoprylem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, OR=0,67, (0,49; 0,92), p=0,012, RD=-0,04, (-0,07; -0,01), p=0,011.

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo w okresie:

- 12 miesięcy: OR=0,72, (0,28; 1,87), p=0,499, RD=-0,03, (-0,11; 0,05), p=0,497,
- 6 miesięcy: OR=0,19, (0,01; 4,03), p=0,288, RD=-0,01, (-0,03; 0,00), p=0,155,

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,61, (0,25; 1,50), p=0,28, RD=-0,02, (-0,05; 0,01), p=0,28 (przy interpretacji metaanalizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w analizowanej populacji i czasie obserwacji).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo z następujących przyczyn:

- zgon z powodu aktywności elektrycznej bez tętna OR=1,02, (0,06; 16,53), p=0,989, RD=0,00, 95% CI=(-0,03; 0,03), p=0,989,
- zgon z powodu wstrząsu kardiogenego, OR=0,33, (0,03; 3,26), p=0,345, RD=-0,02, (-0,06; 0,02), p=0,319,
- nagły zgon OR=0,50, (0,09; 2,79), p=0,430, RD=-0,02, (-0,07; 0,03), p=0,419.

Zawał serca zakończony zgonem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów otrzymujących zofenopryl i placebo, u których wystąpił:

- ponowny zawał serca zakończony zgonem OR= 0,63, (0,21; 1,94), p=0,423, RD=0,00, (-0,01; 0,01), p=0,418,
- dorzut zawału serca zakończony zgonem: OR=0,99, (0,14; 7,18), p=0,991, RD=0,00, (-0,04; 0,04), p=0,991.

Zawał serca

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi zofenopryl i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpił:

- dorzut zawału serca: OR= 0,48, (0,09; 2,71), p=0,408, RD=-0,02, (-0,07; 0,03), p=0,399,
- ponowny zawał serca:

- 6 tygodni: OR=0,81, (0,42; 1,57), p=0,531, RD=0,00, (-0,02; 0,01), p=0,530,
- 6 miesięcy: OR=2,01, (0,18; 22,41), p=0,570, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,562,
- metaanaliza: OR=0,86, (0,46; 1,63), p=0,65, RD=-0,00, (-0,02; 0,01), p=0,65, należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnego czasu trwania terapii i nieco innej populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

Złożony punkt końcowy: ostra niewydolność serca lub zgon

Zofenopryl w porównaniu do placebo istotnie statystycznie **zmniejszył częstość występowania** zgonu lub ostrej niewydolności serca, OR=0,65 (0,45; 0,93), p=0,017, RD=-0,03 (-0,06; -0,01), p=0,016.

Złożony punkt końcowy: całkowite obciążenie niedokrwieniem

Całkowite obciążenie niedokrwieniem zdefiniowano jako związek następujących zdarzeń:

- wystąpienie nieprawidłowości odcinka ST lub załamka T podczas 24-godzinnego EKG;
- wystąpienie nieprawidłowości w EKG lub objawów bólu dławicowego podczas testu wysiłkowego,
- ponowny zawał mięśnia sercowego,
- konieczność rewaskularyzacji z powodu wystąpienia dławicy lub innej klinicznej przyczyny.

Zofenopryl w porównaniu do placebo **istotnie statystycznie zmniejszył częstość** występowania złożonego punktu końcowego całkowite obciążenie niedokrwieniem, OR=0,46, (0,28; 0,75), p=0,002, RD=-0,16, (-0,25; -0,06), p=0,001.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W grupie otrzymujących zofenopryl **wykazano istotną statystycznie redukcję** częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych względem grupy otrzymującej placebo: OR=0,32, (0,14; 0,75), p=0,008 i RD=-0,08, (-0,14; -0,02), p=0,006.

Niewydolność serca

- w grupie zofenoprylu **wykazano istotne statystycznie zmniejszenie** występowania niewydolności serca w:
 - 6-tygodniowym okresie obserwacji: OR=0,62, (0,45; 0,86), p=0,004, RD=-0,05, (-0,08; -0,02), p=0,003 i
 - 6-miesięcznym okresie obserwacji: OR=0,07, (0,00; 1,29), p=0,074, RD=-0,03, (-0,06; -0,01), p=0,013
- **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** w odsetku pacjentów z niewydolnością serca w 12-miesięcznej obserwacji, OR=0,65, (0,11; 4,00), p=0,644, RD=-0,01, (-0,06; 0,04), p=0,641.
- metaanaliza wykazała **istotną statystycznie redukcję** w zakresie zapobiegania niewydolności serca w grupie otrzymującej zofenopryl w porównaniu do placebo: OR= 0,59, (0,43; 0,80), p<0,001 i RD=-0,04, (-0,07; -0,02), p<0,001; należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w czasie obserwacji (od 6 tygodni do 12 miesięcy) i populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).
- w grupie otrzymującej zofenopryl w porównaniu do placebo obserwowano **zmniejszenie ryzyka w zakresie** występowania:
 - niewydolności serca łagodnej do umiarkowanej: OR=0,68, (0,47; 0,99), p=0,042,
 - ciężka niewydolności serca: OR=0,53, (0,29; 0,96), p=0,037.

Dławica piersiowa

Zofenopryl istotnie statystycznie w porównaniu do placebo **zmniejszył ryzyko wystąpienia** ataków dławicy piersiowej:

- podczas 12-miesięcznej obserwacji OR=0,41, (0,17; 0,96), p=0,041, RD=-0,11 (-0,21; -0,01), p=0,035,

- podczas testu wysiłkowego, OR=0,31, (0,11; 0,88), p=0,028, RD=-0,07, (-0,12; -0,01), p=0,020.

Przezkórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe

Wśród pacjentów ze świeżym zawałem serca, w 12-miesięcznej obserwacji **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w odsetkach pacjentów, u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przezkórny angioplastykę wieńcową, OR=1,13, (0,41; 3,06), p=0,817, RD=0,01, (-0,07; 0,09), p=0,817.

Wśród pacjentów z przebyłym zawałem serca oceniano konieczność przeprowadzenia PTCA lub CABG. W 6 miesięcy terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia ww. zabiegów, był wyższy wśród przyjmujących placebo w porównaniu do odsetka w grupie przyjmującej zofenopryl. Wynik był **istotny statystycznie w przypadku różnicy ryzyka**, RD= -0,07, (-0,13; 0,00) p= 0,048, natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej, OR=0,48, (0,23; 1,01), p=0,053. Metaanaliza obu badań **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** w konieczności przeprowadzenia ww. zabiegów.

Hipotensja

Terapia zofenoprylem wiąże się z istotnie statystycznie:

- **częstszym występowaniem hipotensji** OR=2,10, (1,54; 2,86), p<0,001, RD=0,08, (0,05; 0,11), p<0,001 w porównaniu do placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania w porównaniu do placebo:

- ostrej hipotensji, OR=0,97, (0,14; 6,98), p=0,977, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,977
- objawowej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania, OR=1,42, (0,80; 2,51), p=0,230, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,228
- ostrej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania, OR=2,55, (0,49; 13,18), p=0,264, RD=0,00, (0,00; 0,01), p=0,249.

Dość szerokie przedziały ufności dla wartości OR uniemożliwiają wnioskowanie o różnicy pomiędzy terapiami.

Zmiany w EKG

W zakresie wpływu leczenia zofenoprylem lub placebo na wynik EKG wykazano, iż:

- średnie maksymalne obniżenie odcinka ST był istotnie statystycznie większe w grupie przyjmujących placebo, MD=-1,00 mm, (-1,26 ; -0,74), p<0,001;
- odcinek ST był obniżony istotnie statystycznie dłużej w grupie placebo, MD=-15,60 min, (-18,05 ; -13,15), p<0,001.
- podczas 24-godzinnego EKG:
 - odsetek pacjentów z obniżeniem odcinka ST **był istotnie statystycznie niższy** w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo: OR=0,42, (0,23; 0,78), p=0,006 i RD=-0,11, (-0,19; -0,04), p=0,005.
 - pacjentów z incydem niedokrwiennym widocznym podczas EKG był **istotnie statystycznie mniejszy odsetek** wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 12% vs 26,3%, OR=0,38, (0,21; 0,68), p=0,001 i RD=-0,14, (-0,23; -0,06), p=0,001.
 - uniesienie odcinka ST podczas 24-godzinnego EKG występowało rzadziej w grupie otrzymujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 1,2% vs 4,2%, jednak różnica **ta nie była istotna statystycznie**.
- podczas EKG wykonywanego w trakcie testu wysiłkowego:
 - średnie maksymalne obniżenie odcinka ST **było większe** w grupie przyjmujących placebo: MD=-0,80 mm, (-0,96 ; -0,64), p<0,0001,
 - czas do wystąpienia niedokrwienia **był istotnie dłuższy** w porównaniu do wyniku osiągniętego w grupie placebo: MD=2,50 min, (1,83; 3,17), p<0,001.
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego, **był istotnie niższy** w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo, OR=0,49, (0,25; 0,96), p=0,037 i RD=-0,08, (-0,16; -0,01), p=0,033.

- odsetek pacjentów z niedokrwieniem widocznym w EKG podczas testu wysiłkowego **był istotnie niższy** w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo: OR=0,48, (0,25; 0,93), p=0,029 i RD=-0,09, (-0,17; -0,01), p=0,025.

Analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** pomiędzy zofenoprylem a placebo w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zdarzenia mózgowo-naczyniowe,
- arytmia podczas testu wysiłkowego,
- występowanie niewydolności serca, a także jej pogorszenie o co najmniej jeden stopień w skali NYHA,
- nadciśnienie tętnicze,
- frakcja wyrzutowa lewej komory – wartość końcowa po 6 miesiącach terapii.

Zofenopryl vs lizynopryl

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca oceniano w jednym 6-tygodniowym badaniu SMILE 2. Do badania kwalifikowano pacjentów z ostrym zawałem serca, u których w ciągu 12 godzin od wystąpienia klinicznych objawów wdrożono leczenie trombolityczne streptokinazą, tkankowym aktywatorem plazminogenu, anistreplazą lub reteplazą.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs lizynopryl (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	lizynopryl				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Zgon	SMILE 2 (6 tygodni)	16/504 (3,2%)	21/520 (4%)	0,78 (0,40; 1,51) 0,460	-0,01 (-0,03; 0,01) 0,458	-	-	-	-
Ostra niewydolność serca	SMILE 2 (dzień 1-7)	4/504 (0,8%)	3/520 (0,6%)	1,38 (0,31; 6,19) 0,675	0,00 (-0,01; 0,01) 0,675	-	-	-	-
	SMILE 2 (6 tygodni)	21/504 (4,2%)	18/520 (3,5%)	1,21 (0,64; 2,30) 0,556	0,01 (-0,02; 0,03) 0,556	-	-	-	-
Pilna rewaskularyzacja	SMILE 2 (6 tygodni)	17/504 (3,4%)	17/520 (3,3%)	1,03 (0,52; 2,05) 0,926	0,00 (-0,02; 0,02) 0,926	-	-	-	-
Dorzut zawału serca	SMILE 2 (6 tygodni)	21/504 (4,2%)	20/520 (3,8%)	1,09 (0,58; 2,03) 0,794	0,00 (-0,02; 0,03) 0,794	-	-	-	-
Pogorszenie funkcji nerek	SMILE 2 (6 tygodni)	13/504 (2,6%)	14/520 (2,7%)	0,96 (0,45; 2,06) 0,910	0,00 (-0,02; 0,02) 0,910	-	-	-	-
Dławica piersiowa	SMILE 2 (6 tygodni)	104/504 (20,6%)	107/520 (20,6%)	1,00 (0,74; 1,36) 0,982	0,00 (-0,05; 0,05) 0,982	-	-	-	-
Hipotensja prowadząca do przerwania leczenia (populacja ITT)	SMILE 2 (6 tygodni)	50/504 (9,9%)	59/520 (11,3%)	0,86 (0,58; 1,28) 0,460	-0,01 (-0,05; 0,02) 0,459	-	-	-	-
Ostra hipotensja (populacja PP)	SMILE 2 (6 tygodni)	45/391 (11,5%)	51/391 (13%)	0,87 (0,57; 1,33) 0,513	-0,02 (-0,06; 0,03) 0,513	-	-	-	-
Ostra hipotensja (populacja ITT)	SMILE 2 (6 tygodni)	55/504 (10,9%)	61/520 (11,7%)	0,92 (0,63; 1,36) 0,680	-0,01 (-0,05; 0,03) 0,679	-	-	-	-
Ostrahipotensja związana z leczeniem (populacja ITT)	SMILE 2 (6 tygodni)	34/504 (6,7%)	51/520 (9,8%)	0,67 (0,42; 1,05) 0,077	-0,03 (-0,06; 0,00) 0,075	-	-	-	-

Analiza skuteczności 6-tygodniowej terapii zofenoprylem i lizynoprylem **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zgon: OR=0,78, (0,40; 1,51), p=0,460, RD=-0,01, (-0,03; 0,01), p=0,458
- ostra niewydolność serca w ciągu pierwszego tygodnia terapii: OR=1,38, (0,31; 6,19), p=0,675, RD=0,00, (-0,01; 0,01), p=0,675
- ostra niewydolność serca w ciągu 6 tygodni terapii: OR=1,21, (0,64; 2,30), p=0,556, RD=0,01, (-0,02; 0,03), p=0,556
- pilna rewaskularyzacja: OR=1,03, (0,52; 2,05), p=0,926, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,926
- dorzut zawału serca: OR=1,09, (0,58; 2,03), p=0,794, RD=0,00, (-0,02; 0,03), p=0,794
- hipotensja prowadząca do przerwania leczenia: OR=0,86, (0,58; 1,28), p=0,460, RD=-0,01, (-0,05; 0,02), p=0,459
- ostra hipotensja:
 - populacja PP: OR=0,87, (0,57; 1,33), p=0,513, RD=-0,02, (-0,06; 0,03), p=0,513
 - populacja ITT: OR=0,92, (0,63; 1,36), p=0,680, RD=-0,01, (-0,05; 0,03), p=0,679
- ostra hipotensja związana z leczeniem: OR=0,67, (0,42; 1,05), p=0,077, RD=-0,03, (-0,06; 0,00), p=0,075
- dławica piersiowa: OR=1,00, (0,74; 1,36), p=0,982, RD=0,00, (-0,05; 0,05), p=0,982
- pogorszenie funkcji nerek: OR=0,96, (0,45; 2,06), p=0,910, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,910.

Zofenopryl vs ramipryl

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca oceniano w jednym badaniu – SMILE 4. W badaniu tym zofenopryl i ramipryl podawano w skojarzeniu ze stałą dawką kwasu acetylosalicylowego. Populację badania stanowili pacjenci z potwierdzonym ostrym zawałem serca w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania i z dysfunkcją lewej komory (niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory <45%). U pacjentów tych nie wykonano zabiegu przezskórnej (śródnacyniowej) angioplastyki wieńcowej. Pacjentów włączano do badania niezależnie od ewentualnego leczenia lekami trombolitycznymi lub innymi zalecanymi.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs ramipryl (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI) OR (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	ramipryl				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
ZPK: zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	SMILE 4 (12 miesięcy)	105/365 (28,8%)	128/351 (36,5%)	0,70 (0,51; 0,96) 0,028	-0,08 (-0,15; -0,01) 0,028	12,99 (6,9; 117,7)	-	-	-
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	SMILE 4 (12 miesięcy)	17/365 (4,7%)	11/351 (3,1%)	1,51 (0,70; 3,27) 0,296	0,02 (-0,01; 0,04) 0,291	-	-	-	
Zgon z powodu niewydolności serca	SMILE 4 (12 miesięcy)	4/365 (1,1%)	2/351 (0,6%)	1,93 (0,35; 10,62) 0,448	0,01 (-0,01; 0,02) 0,437	-	-	-	
Zgon z powodu ostrego zawału serca	SMILE 4 (12 miesięcy)	6/365 (1,6%)	1/351 (0,3%)	5,85 (0,70; 48,84) 0,103	0,01 (0,00; 0,03) 0,060	-	-	-	
Nagły zgon	SMILE 4 (12 miesięcy)	6/365 (1,6%)	6/351 (1,7%)	0,96 (0,31; 3,01) 0,946	0,00 (-0,02; 0,02) 0,946	-	-	-	
Zgon z powodu pęknięcia mięśnia sercowego	SMILE 4 (12 miesięcy)	1/365 (0,3%)	1/351 (0,3%)	0,96 (0,06; 15,43) 0,978	0,00 (-0,01; 0,01) 0,978	-	-	-	
Zgon z powodu udaru	SMILE 4 (12 miesięcy)	0/365 (0%)	1/351 (0,3%)	0,32 (0,01; 7,87) 0,485	0,00 (-0,01; 0,00) 0,317	-	-	-	
Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	SMILE 4 (12 miesięcy)	88/365 (24,1%)	117/351 (33,3%)	0,64 (0,46; 0,88) 0,007	-0,09 (-0,16; -0,03) 0,006	10,84 (6,3; 38,1)	-	-	-
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	SMILE 4 (12 miesięcy)	4/365 (1,1%)	7/351 (2%)	0,54 (0,16; 1,88) 0,336	-0,01 (-0,03; 0,01) 0,331	-	-	-	
Hospitalizacja z powodu ostrego zawału serca	SMILE 4 (12 miesięcy)	13/365 (3,6%)	16/351 (4,6%)	0,77 (0,37; 1,63) 0,500	-0,01 (-0,04; 0,02) 0,500	-	-	-	
Hospitalizacja z powodu dławicy piersiowej	SMILE 4 (12 miesięcy)	20/365 (5,5%)	22/351 (6,3%)	0,87 (0,46; 1,62) 0,654	-0,01 (-0,04; 0,03) 0,654	-	-	-	

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI) OR (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	ramipryl				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Hospitalizacja z powodu pogorszenia LVEF >15%	SMILE 4 (12 miesięcy)	15/365 (4,1%)	28/351 (8%)	0,49 (0,26; 0,94) 0,032	-0,04 (-0,07; 0,00) 0,030	25,86 (13,6; 265,0)	-	-	-
Hospitalizacja z powodu rewaskularyzacji	SMILE 4 (12 miesięcy)	25/365 (6,8%)	32/351 (9,1%)	0,73 (0,43; 1,26) 0,264	-0,02 (-0,06; 0,02) 0,263	-	-	-	-
Hospitalizacja z innych powodów	SMILE 4 (12 miesięcy)	11/365 (3%)	12/351 (3,4%)	0,88 (0,38; 2,02) 0,759	0,00 (-0,03; 0,02) 0,759	-	-	-	-

W badaniu SMILE 4 wykazano, iż w grupie otrzymujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA występowało **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko**:

- wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,70, (0,51; 0,96), p=0,028, RD=-0,08, (-0,15; -0,01), p=0,028,
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,64, (0,46; 0,88), p=0,007, RD=-0,09, (-0,16; -0,03), p=0,006,
- pogorszenia LVEF > 15%: OR=0,49, (0,26; 0,94), p=0,032, RD=-0,04, (-0,07; 0,00), p=0,030.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zgonu z: przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, ostrego zawału serca, udaru, nagłego zgonu oraz zgonu z powodu pęknięcia mięśnia sercowego.

Analiza hospitalizacji w podziale na poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe wykazała, że odsetek pacjentów hospitalizowanych był dla wszystkich zdarzeń niższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA, w porównaniu do odsetka hospitalizowanych pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami:

- niewydolność serca: OR=0,54, (0,16; 1,88), p=0,336, RD=-0,01, (-0,03; 0,01), p=0,331
- ostry zawał: OR=0,77, (0,37; 1,63), p=0,500, RD=-0,01, (-0,04; 0,02), p=0,500
- dławica piersiowa: OR=0,87, (0,46; 1,62), p=0,654, RD=-0,01, (-0,04; 0,03), p=0,654,
- rewaskularyzacja: OR=0,73, (0,43; 1,26), p=0,264, RD=-0,02, (-0,06; 0,02), p=0,263,
- hospitalizacja z innych przyczyn: OR=0,88, (0,38; 2,02), p=0,759, RD=0,00, (-0,03; 0,02), p=0,759.

Zofenopryl w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Część analizy klinicznej dotyczącej zastosowania zofenoprylu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym oparto na wynikach 13 badań klinicznych:

- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina): Farsang 2007,
- 3 badania porównujące zofenopryl z lekiem β -adrenolitycznym (atenolol): Elijevich 1997, Nilsson 2007, Pasini 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z antagonistami receptora angiotensyny II:
 - kandesartan: Leonetti 2006,
 - losartan: Narkiewicz 2007.
- 2 badania porównujące zofenopryl z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd): Lacourcière 1989a (Lacourcière 1989b), Parati 2006,
- 5 badań porównujących zofenopryl z inhibitorami ACE:
 - enalapryl: Mallion 2007, Napoli 2004, Napoli 2008,
 - lizynopryl: Malacco 2005,
 - ramipryl: Pasini 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z placebo:
 - w monoterapii: Malacco 2002,
 - zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs HCTZ: Parati 2006.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Zofenopryl vs antagoniści wapnia

Porównanie zofenoprylu z antagonistami wapnia przeprowadzono na podstawie badania Farsang 2007, w którym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do amlodypiny w monoterapii (dawka 5-10 mg q.d.), wśród pacjentów z umiarkowanym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności zofenoprylu vs antagonistów wapnia (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	Amlodypina				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Normalizacja ciśnienia tętniczego	Farsang 2007	79/127 (62,2%)	78/127 (61,4%)	1,03 (0,62; 1,72) 0,897	0,01 (-0,11; 0,13) 0,897	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie	Farsang 2007	89/127 (70,1%)	97/127 (76,4%)	0,72 (0,41; 1,27) 0,258	-0,06 (-0,17; 0,05) 0,256	-	-	-	-

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności zofenoprylu vs antagonistów wapnia (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Amlodypina			MD (95% CI) p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Farsang 2007	127	-14,6	12,4	127	-16,1	12,5	MD 1,50 (-1,56; 4,56) 0,337
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Farsang 2007	127	-12,2	7,4	127	-12,3	6,3	MD 0,10 (-1,59; 1,79) 0,908

Porównanie zofenoprylu z antagonistami wapnia - amlodypina (Farsang 2007) wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy lekami dla punktów końcowych: normalizacja ciśnienia tętniczego, odpowiedź na leczenie, zmiany SBP i DBP.

Zofenopryl vs leki β -adrenolityczne

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do leków β -adrenolitycznych oceniano w trzech RCT:

- w badaniu Elijovich 1997 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15-60 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 10 tygodni,
- w badaniu Nilsson 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z umiarkowanym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w badaniu Pasini 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15-30 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 8 tygodni.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs leki β -adrenolityczne - atenolol (zmiennie dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	atenolol				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Normalizacja ciśnienia tętniczego	Nilsson 2007	115/143 (80,4%)	97/144 (67,4%)	1,99 (1,16; 3,42) 0,013	0,13 (0,03; 0,23) 0,011	7,66 (4,3; 33,2)	-	-	-
Odpowiedź na leczenie	Nilsson 2007	130/143 (90,9%)	123/144 (85,4%)	1,71 (0,82; 3,56) 0,153	0,05 (-0,02; 0,13) 0,148	-	-	-	-

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs leki β -adrenolityczne (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			atenolol			MD/WMD (95% CI)	MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zofenopryl vs leki β-adrenolityczne (atenolol)									
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej ¹⁰	Elijovich 1997 ¹¹	25	-14,09	17,25	9	0,63	18	WMD=-14,72 (-28,01; -1,43) 0,030	MD -6,25 [-19,07; 6,57] ¹²
	Nilsson 2007 ¹¹	127	-15,9	10,4	127	-14,7	9,8	WMD=-1,20 (-3,69; 1,29) 0,344	
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej ¹⁰	Elijovich 1997 ¹¹	25	-6,18	10	9	-7,64	5,19	MD=1,46 (-5,43; 8,35) 0,678	MD 0,00 [-1,29; 1,29], p=1 ¹²

¹⁰ Wartość SD wyznaczono w oparciu o raportowaną wartość SEM.¹¹ Wartość średnią oraz SD odczytano z wykresu.¹² Przy interpretacji wyników należy pamiętać że badania Elijovich 1997 i Nilsson 2007 różniły się pod względem populacji pacjentów włączanych do ww. badań (osoby z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w badaniu Elijovich 1997 oraz osoby z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w badaniu Nilsson 2007), dawką zofenoprylu, która zgodnie z protokołem badania mogła ulegać zmianie w trakcie jego trwania (odpowiednio 15-60 mg q.d. oraz 30-60 mg q.d.), horyzontem – odpowiednio 10 oraz 12 tygodni.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			atenolol			MD/WMD (95% CI)	MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zofenopryl vs leki β-adrenolityczne (atenolol)									
	Nilsson 2007 ¹¹	127	-13,9 ¹³	4,9	127	-13,8 ¹⁴	5,9	MD=-0,10 (-1,43; 1,23) 0,883 MD=-2,20 (3,53; -0,87) ¹⁴	MD -1,97 [-3,26; -0,68], p=0,003¹⁴
Zmiana tętna (10 tygodni)	Elijovich 1997 ¹¹	25	1	10	9	-16	12	MD=7,00 (8,97; 25,03) <0,001	

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z lekami β-adrenolitycznymi oparto na wynikach z trzech badań: Elijovich 1997, Nilsson 2007 oraz Pasini 2007. Należy mieć na uwadze, że wielkość populacji w badaniach Elijovich 1997 i Passini 2007 była niższa niż 50 osób, w związku z czym siła dowodów dla tych badań jest niska i tym samym wnioskowanie na podstawie ich wyników może być obarczone dość dużym błędem.

Wyniki z badania Elijovich 1997 uzyskane dla zmiany SBP (mmHg) wskazują, że zofenopryl powoduje istotną statystycznie większą redukcję SBP (mmHg), WMD=-14,72, (-28,01; -1,43), p=0,030. Wyniki te uzyskano w niewielkiej populacji (34 pacjentów) w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużym błędem. Przeprowadzona metaanaliza wyników z badania Elijovich 1997 oraz Nilsson 2007 wskazuje na tendencję do większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl, bez osiągnięcia statystycznej istotności: MD=-6,25, (-19,07; 6,57), p=0,34.

W badaniu Nilsson 2007 występował brak spójności przy raportowaniu wyników dotyczących zmiany DBP. Dla podejścia konserwatywnego wyniki dotyczące zmiany ciśnienia rozkurczowego pochodzące z ww. badania wskazują na nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. Podobnie wyniki z badania Elijovich 1997 oraz metaanaliza obu badań. W przypadku mniej konserwatywnego podejścia, tzn. uwzględnienia w obliczeniach mniejszej wartości redukcji DBP w grupie atenololu, wyniki wskazują na istotną statystycznie większą redukcję zmiany DBP w grupie zofenoprylu: MD=-2,20, (-3,53; -0,87), p=0,001. Również metaanaliza badań wskazuje większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego przy terapii zofenoprylem: MD=-1,97, (-3,26; -0,68), p=0,003.

Stosowanie zofenoprylu wiązało się z częstszym uzyskiwaniem normalizacji ciśnienia tętniczego w porównaniu do atenololu: OR=1,99, (1,16; 3,42), p=0,013 oraz RD=0,13, (0,03; 0,23), p=0,011.

Sposób raportowania wyników w Passini 2007 (8 tygodni) uniemożliwia ich analizę statystyczną. W badaniu tym nie podano m.in. liczebności populacji, dla której przedstawiono poszczególne wyniki. W trakcie jego trwania wykazano:

¹³ w publikacji Nilsson 2007 wartość zmiany DBP w grupie zofenoprylu przedstawiona w tekście wynosi -13,9 mmHg, podczas gdy wartość wynikająca z różnicy pomiędzy DBP raportowanym w 12 tyg. i na początku badania wynosi -14,0 mmHg (Tab. II); w analizie konserwatywnie przyjęto mniejszą zmianę DBP dla zofenoprylu;

¹⁴ publikacji Nilsson 2007 występuje brak spójności pomiędzy zmianą DBP przedstawioną w tekście (-13,8 mmHg) oraz wynikającą z różnicy pomiędzy DBP raportowanym w 12 tyg. i na początku badania (ok. -11,7 mmHg – Tab. II); w analizie konserwatywnie przyjęto większą zmianę DBP dla komparatora, przy czym z uwagi na dużą różnicę pomiędzy raportowanymi wartościami poniżej przedstawiono wyniki dla zmiany DBP wynoszącej -11,7 mmHg: MD=-2,20 (3,53; -0,87); wynik metaanalizy MD 1,97 [-3,26; -0,68], p=0,003

- zmianę SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej - odnotowano istotne statystycznie obniżenie SBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu ($p < 0,001$). Wartości SBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się ze $152,8 \pm 6,7$ do $126,9 \pm 8,3$ i atenololu z $150,8 \pm 5,5$ do $130,4 \pm 9,1$;
- zmianę SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego - odnotowano istotne statystycznie obniżenie SBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu ($p < 0,001$). Wartości SBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się ze $138,9 \pm 5,8$ do $121,8 \pm 6,1$ i atenololu z $135,8 \pm 4,9$ do $124,2 \pm 7,2$;
- redukcję DBP (mmHg) - pomiar w pozycji siedzącej - odnotowano istotne statystycznie obniżenie DBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu ($p < 0,001$). Wartości DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się z $99,2 \pm 4,1$ do $82,1 \pm 5,4$ i atenololu z $99,4 \pm 3,9$ do $83,1 \pm 4,7$;
- redukcję DBP (mmHg) - ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego - odnotowano istotne statystycznie obniżenie DBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu ($p < 0,001$). Wartości DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się z $92,3 \pm 4,9$ do $78,8 \pm 4,3$ i atenololu z $93,3 \pm 4,5$ do $79,5 \pm 3,9$;
- zmianę tętna – zastosowanie β -blokerów powodowało większą redukcję tętna niż stosowanie zofenoprylu. W grupie atenololu był to spadek z $80,3 \pm 10,3$ uderzeń/min do $63,9 \pm 3,8$ ($p < 0,001$). W przypadku zofenoprylu wyniki na początku i końcu badania były bardzo podobne i wynosiły odpowiednio $76,9 \pm 10,6$ uderzeń/min i $75,0 \pm 11,2$.

Zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do antagonistów receptora angiotensyny II oceniano w dwóch badaniach:

- w badaniu Leonetti 2006 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do kandesartanu w monoterapii (dawka 8-16 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu I-II, w horyzoncie 12 tygodni;
- w badaniu Narkiewicz 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do losartanu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.) w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II – kandesartan, losartan (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	Kontrola				OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
Normalizacja ciśnienia tętniczego	Leonetti 2006 (kandesartan)	67/72 (93,1%)	83/91 (91,2%)	1,29 (0,40; 4,13) 0,666	0,02 (-0,06; 0,10) 0,661	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie (brak definicji punktu końcowego)	Narkiewicz 2007 (losartan)	123/150 (82,0%)	111/139 (79,9%)	1,15 (0,64; 2,07) 0,643	0,02 (-0,07; 0,11) 0,643	-	-	-	-

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II – kandesartan, losartan (zmiennie ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Kontrola			MD (95% CI) p	MD (95% CI) p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II (kandesartan, losartan)									
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej (populacja ITT) ¹⁵	Leonetti 2006 (kandesartan)	114	-20,54	11,07	122	-19,46	10,36	-1,08 (-3,81; 1,65) 0,439	-1,05 [-3,75; 1,65], p=0,45
	Narkiewicz 2007 (losartan)	150	-18,4	67,13 ¹⁶	139	-18,3	64,17 ¹⁶	-0,10 (-15,27; 15,07) 0,990	
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej (populacja PP) ¹⁵	Leonetti 2006 (kandesartan)	72	-21,96	10,54	91	-20,00	10,36	-1,96 (-5,19; 1,27) 0,234	-
zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar 24 godz.	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-6,6	12,7	59	-6,8	11,7	0,20 (-4,46; 4,86) 0,933	-
zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar w godz. 6-22 (dzień)	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-7,6	13,4	59	-7,4	12,8	-0,20 (-5,21; 4,81) 0,938	-
zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar w godz. 22-6 (noc)	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-3,8	12,9	59	-5,4	11,4	1,60 (-3,03; 6,23) 0,498	-
zmiana DBP (mmHg) – współczynnik T/P	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	Mediana 0,47 10. percentyl -0,64 90. percentyl 2,34		59	Mediana 0,59 10. percentyl -1,34 90. percentyl 1,97		-	-
zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	0,69	0,95	59	0,55	1,12	0,14 (-0,26; 0,54) 0,497	-
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej (populacja ITT) ¹⁷	Leonetti 2006 (kandesartan)	114	-14,64	7,68	122	-15,18	7,50	0,54 (-1,40; 2,48) 0,585	0,49 [-1,42; 2,40], p=0,62
	Narkiewicz 2007 (losartan)	150	-14,5	52,90 ¹⁸	139	-13,2	46,28 ¹⁸	-1,30 (-12,80; 10,20) 0,825	
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej (populacja PP) ¹⁷	Leonetti 2006 (kandesartan)	72	-15,18	7,86	91	-15,00	6,96	-0,18 (-2,46; 2,10) 0,877	-

¹⁵ Wyniki odczytane z wykresu¹⁶ Wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanej wartości p.¹⁷ Wyniki odczytane z wykresu¹⁸ Wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanej wartości p.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Kontrola			MD (95% CI) p	MD (95% CI) p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar 24 godz.	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-5,1	8,2	59	-5,1	7,6	0,00 (-3,02; 3,02) 1	-
zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar w godz. 6-22 (dzień)	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-5,8	8,5	59	-5,3	8,5	-0,50 (-3,76; 2,76) 0,764	-
zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar w godz. 22-6 (noc)	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-3,2	9,0	59	-4,6	7,9	1,40 (-1,82; 4,62) 0,394	-
zmiana SBP (mmHg) – współczynnik T/P ¹⁹	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	Mediana 0,47 10. percentyl -1,79 90. percentyl 1,44		59	Mediana 0,55 10. percentyl -4,45 90. percentyl 1,65		-	-
zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności ¹⁹	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	0,55	0,84	59	0,59	1,01	-0,04 (-0,40; 0,32) 0,827	-
Zmiana tętna (populacja PP)	Leonetti 2006 (kandesartan)	72	-1	7,4	91	-2,6	8,2	1,60 (-0,83; 4,03) 0,197	-
Zmiana tętna (populacja ITT)	Leonetti 2006 (kandesartan)	94	-1	7,8	110	-2,9	7,9	1,90 (-0,26; 4,06) 0,085	-
zmiana tętna – ambulatoryjne monitorowanie tętna – pomiar 24 godz.	Leonetti 2006 (kandesartan)	47	-1,5	8,3	59	-1,7	6,8	0,20 (-2,67; 3,07) 0,892	-
zmiana tętna – ambulatoryjne monitorowanie tętna – pomiar w godz. 6-22 (dzień)		47	-1,7	9,0	59	-2	7,5	0,30 (-2,84; 3,44) 0,852	-
zmiana tętna – ambulatoryjne monitorowanie tętna – pomiar w godz. 22-6 (noc)		47	0,6	7,5	59	0,8	6,7	-0,20 (-2,91; 2,51) 0,885	-

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistami receptora angiotensyny II oparto na wynikach dwóch badań o średniej wielkości populacji: Leonetti 2006 (236 pacjentów) i Narkiewicz 2007 (327 pacjentów). W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, **nie uzyskano wyników istotnych statystycznie**. Przeprowadzona metaanaliza wyników dla zmian ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego również nie wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (redukcja SBP (mmHg): MD=-1,05, (-3,75; 1,65), p=0,45; redukcja DBP (mmHg): MD=0,49; (-1,42; 2,40), p=0,62).

W zakresie punktu końcowego odpowiedź na leczenie w badaniu Leonetti 2006, odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, ale bez normalizacji nadciśnienia tętniczego, wyniósł 6,4% w grupie zofenoprylu oraz 2,6% w grupie kandesartanu. Odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie wyniósł 9,1% i 3,4% odpowiednio w grupie zofenoprylu i kandesartanu.

¹⁹ Wartości odczytane z wykresu.

Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do diuretyków tiazydowych oceniana była w dwóch badaniach:

- w badaniu Lacourcière 1989a porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii (dawka 25-50 mg q.d.) w populacji uprzednio leczonych i nowo zdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w badaniu Parati 2006 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15, 30 i 60 mg q.d.) do stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs diuretyki tiazydowe - hydrochlorotiazyd (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	Diuretyki tiazydowe				OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT (95% CI)
Normalizacja ciśnienia tętniczego	Lacourcière 1989a	12/19 (63,2%)	10/19 (52,6%)	1,54 (0,42; 5,64) 0,512	0,11 (-0,21; 0,42) 0,509	-	1,63 [0,79; 3,36] p=0,19	0,11 [-0,05; 0,27] p=0,18	-
	Parati 2006	ZOF 30 mg 15/36 (41,7%)	25 mg 10/35 (28,6%)	0,71 (0,24; 2,09) 0,539	-0,06 (-0,27; 0,14) 0,538	-			
		ZOF 60 mg 13/34 (38,2%)		1,79 (0,66; 4,80) 0,250	0,13 (-0,09; 0,35) 0,243	-			
		ZOF 15 mg 8/36 (22,2%)	12,5 mg 12/36 (33,3%)	1,55 (0,56; 4,24) 0,396	0,10 (-0,12; 0,32) 0,393	-			
		ZOF 15 mg 8/36 (22,2%)		0,57 (0,20; 1,63) 0,295	-0,11 (-0,32; 0,09) 0,289	-			
	ZOF 30 mg 15/36 (41,7%)	1,43 (0,55; 3,73) 0,466	0,08 (-0,14; 0,31) 0,464	-					
	ZOF 60 mg 13/34 (38,2%)	1,24 (0,47; 3,30) 0,669	0,05 (-0,18; 0,27) 0,669	-					
Odpowiedź na leczenie	Parati 2006	ZOF 15 mg 14/36 (38,9%)	12,5 mg 17/36 (47,2%)	0,71 (0,28; 1,81) 0,476	-0,08 (-0,31; 0,14) 0,474	-	-	-	-
		ZOF 30 mg 25/36 (69,4%)		2,54 (0,97; 6,67) 0,058	0,22 (0,00; 0,44) 0,050	-	-	-	-
		ZOF 60 mg 22/34 (64,7%)		2,05 (0,78; 5,36) 0,143	0,17 (-0,05; 0,40) 0,134	-	-	-	-
		ZOF 15 mg 14/36 (38,9%)	25 mg 10/35 (28,6%)	0,48 (0,19; 1,23) 0,126	-0,18 (-0,41; 0,05) 0,118	-	-	-	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	Diuretyki tiazydowe				OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT (95% CI)
		ZOF 30 mg 25/36 (69,4%)		1,70 (0,64; 4,52) 0,284	0,12 (-0,10; 0,35) 0,279	-	-	-	-
		ZOF 60 mg 22/34 (64,7%)		1,38 (0,52; 3,63) 0,520	0,08 (-0,15; 0,31) 0,518	-	-	-	-

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs diuretyki tiazydowe - hydrochlorotiazyd (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Diuretyki tiazydowe			MD (95% CI)	
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Lacourcière 1989a	19	151 ²⁰	14	19	154 ²⁰	15	-	
		19	137 ²¹	18	19	139 ²¹	15	-	
	Parati 2006	15 mg N=36	-11,48	10,02	12,5 mg N=36	-10,93	13,32	MD=-0,55 (-5,99; 4,89), p=0,843	
		30 mg N=36	-15,74	8,88				MD=-4,81 (-10,04; 0,42), p=0,071	
		60 mg N=34	-14,07	9,74				MD=-3,14 (-8,63; 2,35), p=0,263	
		15 mg N=36	-11,48	10,02	25 mg N=35	-15,37	12,07	MD=3,89 (-1,26; 9,04), p=0,139	
		30 mg N=36	-15,74	8,88				MD=-0,37 (-5,29; 4,55), p=0,883	
		60 mg N=34	-14,07	9,74				MD=1,30 (-3,88; 6,48), p=0,623	
	Zmiana SBP (mmHg)- ambulatoryjne	Lacourcière 1989a	19	141 ²²	18	19	150 ²²	26	-

²⁰ Początek badania.²¹ Koniec badania.²² Początek badania.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Diuretyki tiazydowe			MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar w ostatnim dniu badania (pomiar w godz. 8-22, dzień)		19	125 ²³	18	19	137 ²³	20	-
Zmiana SBP (mmHg)- ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego ²⁴	Parati 2006	15 mg N=23	-5,19	7,19	12,5 mg N=25	-4,38	5,20	MD=-0,81 (-4,34; 2,72), p=0,653
		30 mg N=23	-5,77	8,87				MD=-1,39, (-5,46; 2,68), p=0,504
		60 mg N=27	-7,96	13,77				MD=-3,58, (-9,33; 2,17), p=0,222
		15 mg N=23	-5,19	7,19	25 mg N=26	-6,46	6,48	MD=1,27, (-2,56; 5,10), p=0,515
		30 mg N=23	-5,77	8,87				MD=0,69, (-3,63; 5,01), p=0,754
		60 mg N=27	-7,96	13,77				MD=-1,50, (-7,33; 4,33), p=0,614
zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności ²⁴	Parati 2006	15 mg N=23	1,03	1,49	25 mg N=26	0,48	1,05	MD=0,55, (-0,17; 1,27), p=0,136
		30 mg N=23	1,17	1,97				MD=0,69, (-0,19; 1,57), p=0,125
		60 mg N=27	1,27	1,87				MD=0,79, (-0,04; 1,62), p=0,063
		15 mg N=23	1,03	1,49	25 mg N=26	0,93	0,87	MD=0,10, (-0,57; 0,77), p=0,771
		30 mg N=23	1,17	1,97				MD=0,24, (-0,59; 1,07), p=0,573
		60 mg N=27	1,27	1,87				MD=0,34, (-0,45; 1,13), p=0,399

²³ Koniec badania.²⁴ Wartości odczytane z wykresu.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Diuretyki tiazydowe			MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Lacourcière 1989a ²⁵	19	98 ²⁶	3	19	100 ²⁶	4	-
		19	89 ²⁷	7	19	89 ²⁷	6	-
	Parati 2006	15 mg N=36	-7,59	6,66	12,5 mg N=36	-8,89	6,66	MD=1,30, (-1,78; 4,38), p=0,408
		30 mg N=36	-10,74	7,80				MD=-1,85, (-5,20; 1,50), p=0,279
		60 mg N=34	-11,11	6,47				MD=-2,22, (-5,30; 0,86), p=0,158
		15 mg N=36	-7,59	6,66	25 mg N=35	-9,44	7,69	MD=1,85, 95% CI=(-1,49; 5,19), p=0,278
		30 mg N=36	-10,74	7,80				MD=-1,30, 95% CI=(-4,90; 2,30), p=0,480
		60 mg N=34	-11,11	6,47				MD=-1,67, 95% CI=(-5,03; 1,69), p=0,330
	zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie	Lacourcière 1989a ²⁵	19	89 ²⁸	11	19	94 ²⁸	13
19			80 ²⁹	11	19	84 ²⁹	10	-
Zmiana DBP (mmHg)- ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego ³⁰	Parati 2006	15 mg N=23	-3,92	5,52	12,5 mg N=25	-3,23	4,6	MD=-0,69, (-3,55; 2,17), p=0,637
		30 mg N=23	-3,23	8,87				MD=0,00, (-3,95; 3,95), p=1,000
		60 mg N=27	-5,77	7,17				MD=-2,54, (-5,84; 0,76), p=0,132

²⁵ Przedstawione w publikacji Lacourcière 1989b wyniki były jednakowe jak te pochodzące z pracy Lacourcière 1989a (przy czym wyniki dla grupy zofenoprylu raportowane były dla 18 pacjentów).

²⁶ Początek badania.

²⁷ Koniec badania.

²⁸ Początek badania.

²⁹ Koniec badania.

³⁰ Wartości odczytane z wykresu.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Diuretyki tiazydowe			MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	
zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności	Parati 2006	15 mg N=23	-3,92	5,52	25 mg N=26	-6,23	5,86	MD=2,31, (-0,89; 5,51), p=0,157
		30 mg N=23	-3,23	8,87				MD=3,00, (-1,17; 7,17), p=0,158
		60 mg N=27	-5,77	7,17				MD=0,46, (-3,07; 3,99), p=0,799
		15 mg N=23	0,79	1,39	12,5 mg N=25	0,45	0,75	MD=0,34, (-0,29; 0,97), p=0,286
		30 mg N=23	0,94	1,58				MD=0,49, (-0,20; 1,18), p=0,165
		60 mg N=27	0,98	0,99				MD=0,53, (0,05; 1,01), p=0,030
15 mg N=23	0,79	1,39	0,88	0,71		MD=-0,09, (-0,70; 0,52), p=0,772		
30 mg N=23	0,94	1,58				MD=0,06, (-0,61; 0,73), p=0,862		
60 mg N=27	0,98	0,99				MD=0,10, (-0,37; 0,57), p=0,674		

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi oparto na wynikach z badania Lacourcière 1989a oraz Parati 2006, do których włączono odpowiednio 38 i 353 pacjentów. W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, **nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.**

Zofenopryl vs inhibitory konwertazy angiotensyny

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny oceniana była w pięciu badaniach:

- w porównaniu do enalaprylu:
 - w badaniu Mallion 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) z enalaprylem w monoterapii (dawka 20-40 mg q.d.) w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
 - w badaniu Napoli 2004 porównywano zofenopryl w monoterapii (dawka 15-30 mg q.d.) z enalaprylem w monoterapii (dawka 20 mg q.d.) w populacji nieleczonych pacjentów z prawidłowym poziomem cholesterolu we krwi oraz z umiarkowanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez widocznych klinicznie uszkodzeń narządów, w horyzoncie 12 tygodni,
 - w badaniu Napoli 2008 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30 mg q.d.) do enalaprylu w monoterapii (dawka 20 mg q.d.) w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym łagodnym do umiarkowanego, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 5 lat,

- w porównaniu do lizynoprylu:
 - w badaniu Malacco 2005 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30 mg q.d.) do lizynoprylu w monoterapii (dawka 10 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego leczonym lub nieleczonym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w porównaniu do ramiprylu:
 - w badaniu Pasini 2007 porównywano zofenopryl w monoterapii (dawka 15-30 mg q.d.) do ramiprylu w monoterapii (dawka 2,5-7,5 mg q.d.) w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 8 tygodni.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs inhibitory konwertazy angiotensyny - enalapryl, lizynopryl, ramipryl (zmiennie dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza		
		ZOF	Inhibitory konwertazy angiotensyny				OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT (95% CI)
Normalizacja ciśnienia tętniczego	Malacco 2005 (lizynopryl)	74/91 (81,3%)	69/90 (76,7%)	1,32 (0,65; 2,72) 0,443	0,05 (-0,07; 0,17) 0,442	-	-	-	-
Odpowiedź na leczenie	Malacco 2005 (lizynopryl)	68/91 (74,7%)	70/90 (77,8%)	0,84 (0,43; 1,68) 0,630	-0,03 (-0,15; 0,09) 0,629	-	1,00 [0,67; 1,49] p=1 ³¹	0,00 [-0,8; 0,08] p=1	-
	Mallion 2007 (enalapryl)	108/152 (71,1%)	108/156 (69,2%)	1,09 (0,67; 1,78) 0,727	0,02 (-0,08; 0,12) 0,727	-			-

³¹ Przy interpretacji wyników metaanalizy należy mieć na uwadze różnice w dawkach zofenoprylu, populacji włączanej do badań oraz definicji ocenianego punktu końcowego

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs inhibitory konwertazy - enalapryl, lizynopryl, ramipryl (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Inhibitory konwertazy angiotensyny			MD (95% CI)	MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji leżącej	Mallion 2007 (enalapryl)	152	-20,1	73,84 ³²	156	-19,6	72,98	-0,50 (-16,90; 15,90) 0,952	-
zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji stojącej	Mallion 2007 (enalapryl)	152	-19,2	70,53 ³²	156	-18,1	67,39	-1,10 (-16,50; 14,30) 0,889	-
zmiana SBP (mmHg) – horyzont 1 rok	Napoli 2008 (enalapryl)	24	Początek badania 172,0±6,2 ³³ Koniec badania 137,2±8,6		24	Początek badania 163,5±6,4 Koniec badania 138,3±11,8		-	-
zmiana SBP (mmHg) – horyzont 5 lat	Napoli 2008 (enalapryl)	24	Początek badania 172,0±6,2 Koniec badania 137,7±12,6		24	Początek badania 163,5±6,4 Koniec badania 136,6±12,5		-	-
zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Mallaco 2005 (lizynopryl)	90 ³⁴	Początek badania 157,8±11,1 (135-190) Koniec badania 139,7±13,3		91 ³³	Początek badania 157,5±13,2 (128-200) Koniec badania 137,3±13,8		-	-
	Pasini 2007 (ramipryl)	bd	Początek badania 152,8±6,7 Koniec badania 126,9±8,3 ³⁵		bd	Początek badania 152,7±7,6 Koniec badania 128,2±7,8 ³⁵		-	-
Zmiana SBP (mmHg)- ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego	Napoli 2008 (enalapryl)	bd	Początek badania bd ³⁶ Koniec badania 134±3, p<0,05 ³⁷		bd	Początek badania bd ³⁶ Koniec badania 131±6, p<0,05 ³⁷		-	-

³² wartość SD wyznaczona na podstawie wartości p.³³ p<0,01 vs enalapryl³⁴ z uwagi na brak informacji o liczebności populacji ITT wartości N dla poszczególnych grup podano zgodnie z tabelą I w pracy Malacco 2005³⁵ p<0,001 vs początek badania³⁶ wartość SBP na początku badania dla obu grup łącznie wynosiła 165±5.³⁷ względem początku badania, dla SBP/DBP

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Inhibitory konwertazy angiotensyny			MD (95% CI)	MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
	Mallaco 2005 (lizynopryl)	16	Początek badania 142,4±22,6 (87-244) Koniec badania 137,6±18,4 (84-209)		17	Początek badania 141,4±17,3 (97-191) Koniec badania 135,2±16,7 (92-197)		-	-
	Pasini 2007 (ramipryl)	bd	Początek badania 138,9±5,8 Koniec badania 121,8±6,1 ³⁸		bd	Początek badania 139,8±6,9 Koniec badania 122,8±5,4 ³⁸		-	-
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji leżącej	Mallion 2007 (enalapryl)	152	-16,7	61,35 ³⁹	156	-15,4	-	MD=-1,30 (-14,56; 11,96), p=0,848	-
zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji stojącej	Mallion 2007 (enalapryl)	152	-15,8	58,04 ³⁹	156	-14,6	-	MD=-1,20 (-13,76; 11,36), p= 0,851	-
zmiana DBP (mmHg) – horyzont 1 rok	Napoli 2008 (enalapryl)	24	Początek badania 102,5±6,1 ⁴⁰ Koniec badania 76,5±6,4		24	Początek badania 100,0±5,4 Koniec badania 75,9±9,8		-	-
zmiana DBP (mmHg) – horyzont 5 lat	Napoli 2008 (enalapryl)	24	Początek badania 102,5±6,1 Koniec badania 77,5±10,6		24	Początek badania 100,0±5,4 Koniec badania 75,9±9,8		-	-
zmiany DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Mallaco 2005 (lizynopryl)	90 ⁴¹	Początek badania 96,3±5,6 (68-110) Koniec badania 82,2±6,6		91 ⁴¹	Początek badania 96,7±4,7 (87-110) Koniec badania 82,0±7,8		-	-
	Pasini 2007 (ramipryl)	bd	Początek badania 99,2±4,1 Koniec badania 82,1±5,4 ⁴²		bd	Początek badania 98,1±4,2 Koniec badania 82,9±5,3 ⁴²		-	-

³⁸ p<0,001 vs początek badania.³⁹ Wartość SD wyznaczona na podstawie wartości p.⁴⁰ p<0,01 vs enalapryl.⁴¹ Z uwagi na brak informacji o liczebności populacji ITT wartości N dla poszczególnych grup podano zgodnie z tabelą I w pracy Malacco 2005 .⁴² p<0,001 vs początek badania.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF			Inhibitory konwertazy angiotensyny			MD (95% CI)	MD (95% CI)
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana DBP (mmHg)- ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego	Napoli 2008 (enalapryl)	bd	Początek badania bd ⁴³ Koniec badania 70±3, p<0,05 ⁴⁴		bd	Początek badania bd ⁴³ Koniec badania 68±5, p<0,05 ⁴⁴	-	-	
	Mallaco 2005 (lizynopryl)	16	Początek badania 88,9±14,7 (51-135) Koniec badania 86,4±14,9 (52-131)		17	Początek badania 89,0±14,1 (51-132) Koniec badania 85,7±13,1 (52-135)	-	-	
	Pasini 2007 (ramipryl)	bd	Początek badania 92,3±4,9 Koniec badania 78,8±4,3 ⁴⁵		bd	Początek badania 91,8±4,7 Koniec badania 77,8±4,0 ⁴⁵	-	-	
Zmiana tętna (uderzenia/min)	Pasini 2007 (ramipryl)	bd	Początek badania 76,9±10,6 Koniec badania 75,0±11,2		bd	Początek badania 78,2±11,0 Koniec badania 79,7±9,9	-	-	

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z innymi inhibitorami ACE (enalaprylem, lizynoprylem i ramiprylem) oparto na wynikach 5 badań: Mallion 2007 (323 pacjentów), Napoli 2004 (96 pacjentów), Napoli 2008 (48 pacjentów), Malacco 2005 (181 pacjentów) i Pasini 2007 (45 pacjentów). Analiza wyników dla ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego sugeruje, że porównywane **interwencje wykazują podobną skuteczność**.

Zofenopryl vs placebo

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do placebo oceniana była w dwóch badaniach:

- w badaniu Malacco 2002 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 7,5, 15, 30 i 60 mg) do stosowania placebo w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 6 tygodni;
- w badaniu Parati 2006 porównywano stosowanie zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu do HCTZ w monoterapii:
 - zofenopryl w dawce 15 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d. vs HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.;
 - zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d. vs HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.;

⁴³ Wartość DBP na początku badania dla obu grup łącznie wynosiła 97±3.

⁴⁴ Względem początku badania, dla SBP/DBP.

⁴⁵ p<0,001 vs początek badania.

- zofenopryl w dawce 60 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d. vs HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.;
- zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 25 mg q.d. vs HCTZ w dawce 25 mg q.d.;
- zofenopryl w dawce 40 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 25 mg q.d. vs HCTZ w dawce 25 mg q.d.;

w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs placebo (zmienne dyskretne)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF		Placebo	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		dawka	n/N (%)	n/N (%)				OR (95% CI)	RD (95% CI)
Normalizacja ciśnienia tętniczego	Malacco 2002	7,5	14/43 (32,6%)	2/43 (4,7%)	9,90 (2,09; 46,91) 0,004	0,28 (0,13; 0,43) <0,001	3,58 (2,3; 8,0)	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) OR=2,73 (0,70; 10,66), p=0,15, RD=0,19 (-0,05; 0,42), p=0,12.	
		15	17/39 (43,6%)		15,84 (3,35; 74,94) <0,001	0,39 (0,22; 0,56) <0,001	2,57 (1,8; 4,5)		
		30	24/44 (54,5%)		24,60 (5,28; 114,56) <0,001	0,50 (0,34; 0,66) <0,001	2,00 (1,5; 3,0)		
		60	30/42 (71,4%)		51,25 (10,67; 246,17) <0,001	0,67 (0,52; 0,82) <0,001	1,50 (1,2; 1,9)		
	Parati 2006 ⁴⁶	15+12,5	13/36 (36,1%)	HCTZ 12,5 12/36 (33,3%)	1,13 (0,43; 2,98) 0,805	0,03 (-0,19; 0,25) 0,804	-	Metaanaliza dawek 30 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) OR=5,19 (1,61; 16,73), p=0,006, RD=0,35 (0,18; 0,53), p<0,0001. Metaanaliza dawek 60 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) OR=17,92 (2,67; 120,13), p=0,003, RD=0,57 (0,36; 0,79), p<0,00001	
		30+12,5	21/37 (56,8%)		2,63 (1,01; 6,79) 0,047	0,23 (0,01; 0,46) 0,038	4,27 (2,2; 80,4)		
		60+12,5	26/33 (78,8%)		7,43 (2,51; 21,98) <0,001	0,45 (0,25; 0,66) <0,001	2,20 (1,5; 4,1)		
		15+25	14/35 (40,0%)	HCTZ 25 10/35 (28,6%)	1,67 (0,61; 4,52) 0,316	0,11 (-0,11; 0,34) 0,310	-		
		30+25	20/35 (57,1%)		3,33 (1,23; 9,00) 0,017	0,29 (0,06; 0,51) 0,012	3,50 (2,0; 15,7)		
	Odpowiedź na leczenie	Parati 2006 ⁴⁶	15+12,5	25/36 (69,4%)	HCTZ 12,5 17/36 (47,2%)	2,54 (0,97; 6,67) 0,058	0,22 (0,00; 0,44) 0,050	4,50 (2,3; 3082,0)	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) OR=2,54, (1,25; 5,14), p=0,010, RD=0,21 (0,06; 0,37), p=0,007
30+12,5			30/37 (81,1%)	4,79 (1,67; 13,70) 0,003		0,34 (0,13; 0,54) 0,001	2,95 (1,8; 7,6)		
60+12,5			31/33 (93,9%)	17,32 (3,59; 83,48) <0,001		0,47 (0,28; 0,65) <0,001	2,14 (1,5; 3,5)		
15+25			27/35 (77,1%)	HCTZ 25 20/35 (57,1%)	2,53 (0,90; 7,12) 0,079	0,20 (-0,02; 0,42) 0,068	-		
30+25			26/35 (74,3%)		2,17 (0,79; 5,96) 0,134	0,17 (-0,05; 0,39) 0,125	-	Metaanaliza dawek 30 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) OR=3,18, 95% CI=(1,55; 6,55), p=0,002, RD=0,26, 95% CI=(0,11; 0,41), p=0,0008.	

⁴⁶ Skuteczność zofenoprylu (w dawce 15, 30, 60mg) w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ (12,5 lub 25 mg).

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności zofenopryl vs placebo (zmienne ciągłe)

Punkt końcowy	Badanie	ZOF				Placebo			MD/WMD (95% CI)	MD (95% CI)
		dawka	N	Średnia	SD ⁴⁷	N	Średnia	SD ⁴⁸		
Zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Parati 2006 ⁴⁸	15+12,5	35	-16,48	10,94	HCTZ 12,5 36	-10,93	11,10	MD=-5,55 (-10,68; -0,42) 0,034	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) MD=-3,31 [-6,91; 0,30], p=0,07
		30+12,5	37	-17,59	12,41				MD=-6,66 (-12,07; -1,25) 0,016	
		60+12,5	33	-22,59	11,72				MD=-11,66 (-17,04; -6,28) <0,001	
		15+25	35	-16,30	9,88	HCTZ 25 35	-15,37	12,07	MD=-0,93 (-6,10; 4,24) 0,724	
		30+25	36	-18,89	12,24				-3,52 (-9,18; 2,14) 0,223	
zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego	Parati 2006 ⁴⁹	15+12,5	23	-10,50	7,77	HCTZ 12,5 25	-4,38	5,20	MD=-6,12 (-9,83; -2,41) 0,001	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) MD=-4,21, (-6,78; -1,63), p=0,001
		30+12,5	26	-10,50	7,65				MD=-6,12 (-9,72; -2,52) 0,001	
		60+12,5	27	-12,92	10,18				MD=-8,54 (-12,99; -4,09) <0,001	
		15+25	24	-9,00	6,22	HCTZ 25 26	-6,46	6,48	MD=-2,54 (-6,07; 0,99) 0,158	
		30+25	21	-10,38	12,14				MD=-3,92 (-9,34; 1,50) 0,156	
wskaźn k równomierności dla zmiany SBP	Parati 2006 ⁴⁹	15+12,5	23	1,24	1,01	HCTZ 12,5 25	0,48	1,05	MD=0,76, 95% CI=(0,18; 1,34), p=0,011	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) MD=0,47, (0,09; 0,85), p=0,02
		30+12,5	26	1,77	2,09				MD=1,29, 95% CI=(0,38; 2,20), p=0,006	
		60+12,5	27	2,45	3,59				MD=1,97, 95% CI=(0,51; 3,43), p=0,008	
		15+25	24	1,18	0,93	HCTZ 25	0,93	0,87	MD=0,25 (-0,25; 0,75) p=0,325	

⁴⁷ wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.⁴⁸ Skuteczność zofenoprylu (w dawce 15, 30, 60mg) w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ (12,5 lub 25 mg), wyniki odczytano z wykresu⁴⁹ Skuteczność zofenoprylu (w dawce 15, 30, 60mg) w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ (12,5 lub 25 mg), wyniki odczytano z wykresu

Punkt końcowy	Badanie	ZOF				Placebo			MD/WMD (95% CI)	MD (95% CI)
		dawka	N	Średnia	SD ⁴⁷	N	Średnia	SD ⁴⁸		
		30+25	21	1,78	2,75	26			MD=0,85 (-0,27; 1,97) p=0,136	MD=1,13, (0,41; 1,86), p=0,002
Zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej	Parati 2006 ⁵⁰	15+12,5	35	-12,22	5,50	HCTZ 12,5 36	-8,89	6,66	MD=-3,33 (-6,18; -0,48) p=0,022	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) MD=-3,40, (-5,63; -1,17), p=0,003
		30+12,5	37	-11,85	7,91				MD=-2,96 (-6,32; 0,40) p=0,084	
		60+12,5	33	-15,74	6,38				MD=-6,85 (-9,93; -3,77) p<0,001	
		15+25	35	-12,96	7,69	HCTZ 25 35	-9,44	7,69	MD=-3,52 (-7,12; 0,08) p=0,056	
		30+25	36	-12,96	7,80				MD=-3,52 (-7,12; 0,08) p=0,056	
zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego	Malacco 2002 (ZOF vs PLC)	7,5	43	-2,49	4,0	43	0,69	4,66	MD=-3,18, (-5,01; -1,35), p=0,001	Metaanaliza dawek 15 mg q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) MD=-2,84, (-5,62; -0,05), p=0,05
		15	39	-3,42	5,87				MD=-4,11, (-6,39; -1,83), p<0,001	
		30	44	-6,92	8,09				MD=-7,61, (-10,39; -4,83), p<0,001	
		60	42	-7,75	3,37				MD=-8,44, (-10,17; -6,71), p<0,001	
	Parati 2006 ⁵¹	15+12,5	23	-7,62	4,99	HCTZ 12,5 25	-3,23	4,60	MD=-4,39, (-7,10; -1,68), p=0,002	
		30+12,5	26	-8,77	5,30				MD=-5,54, (-8,27; -2,81), p<0,001	
		60+12,5	27	-8,88	7,79				MD=-5,65, (-9,16; -2,14), p=0,002	
		15+25	24	-6,00	4,51	HCTZ 25 26	-6,23	5,86	MD=0,23 (-2,69; 3,15), p=0,877	
		30+25	21	-7,85	8,98				MD=-1,62 (-5,88; 2,64), p=0,456	
wskaźn k	Parati 2006 ⁵²	15+12,5	23	1,27	0,82	HCTZ 12,5	0,45	0,75	MD=0,82, (0,38; 1,26), p<0,001	Metaanaliza dawek 15 mg

⁵⁰ Skuteczność zofenoprylu (w dawce 15, 30, 60mg) w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ (12,5 lub 25 mg), wyniki odczytano z wykresu.

⁵¹ Skuteczność zofenoprylu (w dawce 15, 30, 60mg) w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ (12,5 lub 25 mg), wyniki odczytano z wykresu.

⁵² Skuteczność zofenoprylu (w dawce 15, 30, 60mg) w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ (12,5 lub 25 mg), wyniki odczytano z wykresu.

Punkt końcowy	Badanie	ZOF				Placebo			MD/WMD (95% CI)	MD (95% CI)
		dawka	N	Średnia	SD ⁴⁷	N	Średnia	SD ⁴⁸		
równomierności dla zmiany DBP		30+12,5	26	1,60	1,38	25			MD=1,15, (0,54; 1,76), p<0,001	q.d.+ HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) MD=0,46, (-0,22; 1,15), p=0,19
		60+12,5	27	1,89	2,03				MD=1,44, (0,60; 2,28), p=0,001	
		15+25	24	1,00	0,73				MD=0,12 (-0,28; 0,52), p=0,558	
		30+25	21	1,44	1,88	HCTZ 25 26	0,88	0,71	MD=0,56 (-0,22; 1,34), p=0,161	

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z placebo oparto na wynikach badania Malacco 2002 (211 pacjentów) oraz Parati 2006 (353 pacjentów). Analiza wyników dla najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego wskazuje, na korzyści uzyskane ze stosowania zofenoprylu. Zauważalna jest zależność uzyskiwanych wyników od dawki zofenoprylu, tj. im wyższa dawka leku tym większa korzyść wynikająca ze stosowania zofenoprylu.

Metaanalizy wyników dla porównania zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 25 mg q.d.) wskazują na:

- tendencję do większej redukcji SBP przez zofenopryl w dawce 15 mg q.d., bez osiągnięcia statystycznej istotności,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. w zakresie zmiany SBP: MD=-5,16, (-9,07; -1,26), p=0,010,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 15 mg q.d. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,40, (-5,63; -1,17), p=0,003,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,22, (-5,67; -0,77), p=0,01.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Populacji pacjentów z ostrym zawałem serca

Analizę bezpieczeństwa stosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca przeprowadzono w oparciu o:

- dwa badania porównujące zofenopryl z placebo – badania SMILE i SMILE ISCHEMIA,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z lizynoprylem – SMILE 2,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z ramiprylem – SMILE 4.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa zofenoprylu względem komparatorów w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca

Punkt końcowy	Badanie	ZOF n/N (%)	Kontrola n/N (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)
Zofenopryl vs PLC						
przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	SMILE 6 tygodni	67/772 (8,7%)	53/784 (6,8%)	1,31 (0,90; 1,91) 0,157	0,02 (-0,01; 0,05) 0,156	-
zdarzenia niepożądane ogółem	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	28/177 (15,8%)	28/172 (16,3%)	0,97 (0,55; 1,71) 0,907	0,00 (-0,08; 0,07) 0,907	-
zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	9/177 (5,1%)	6/172 (3,5%)	1,48 (0,52; 4,26) 0,465	0,02 (-0,03; 0,06) 0,461	-
zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	6/177 (3,4%)	7/172 (4,1%)	0,83 (0,27; 2,51) 0,738	-0,01 (-0,05; 0,03) 0,738	-
zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem i dietetyką	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	5/177 (2,8%)	4/172 (2,3%)	1,22 (0,32; 4,63) 0,769	0,00 (-0,03; 0,04) 0,768	-
zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym i nerkami	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	3/177 (1,7%)	1/172 (0,6%)	2,95 (0,30; 28,62) 0,351	0,01 (-0,01; 0,03) 0,325	-
zdarzenia niepożądane związane z układem krwionośnym	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	3/177 (1,7%)	0/172 (0%)	6,92 (0,35; 134,97) 0,202	0,02 (0,00; 0,04) 0,081	-
zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	4/177 (2,3%)	10/172 (5,8%)	0,37 (0,12; 1,22) 0,103	-0,04 (-0,08; 0,01) 0,091	-
nowotwory	SMILE ISCHEMIA 6 miesięcy	1/177 (0,6%)	0/172 (0%)	2,93 (0,12; 72,47) 0,511	0,01 (-0,01; 0,02) 0,316	-
Zofenopryl vs lizynopryl						
zdarzenia niepożądane ogółem	SMILE 2 6 tygodni	367/504 (72,8%)	370/520 (71,2%)	1,09 (0,83; 1,43) 0,554	0,02 (-0,04; 0,07) 0,553	-
ciężkie zdarzenia niepożądane	SMILE 2 6 tygodni	69/504 (13,7%)	65/520 (12,5%)	1,11 (0,77; 1,60) 0,572	0,01 (-0,03; 0,05) 0,572	-
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	SMILE 2 6 tygodni	147/504 (29,2%)	148/520 (28,5%)	1,03 (0,79; 1,36) 0,803	0,01 (-0,05; 0,06) 0,803	-
ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	SMILE 2 6 tygodni	18/504 (3,6%)	13/520 (2,5%)	1,44 (0,70; 2,98) 0,320	0,01 (-0,01; 0,03) 0,318	-
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	SMILE 2 6 tygodni	83/504 (16,5%)	99/520 (19,0%)	0,84 (0,61; 1,16) 0,282	-0,03 (-0,07; 0,02) 0,281	-
przerwanie leczenia	SMILE 2 6 tygodni	113/504 (22,4%)	129/520 (24,8%)	0,88 (0,66; 1,17) 0,369	-0,02 (-0,08; 0,03) 0,368	-
Zofenopryl+ASA vs ramipryl+ASA						
zdarzenia niepożądane ogółem	SMILE 4 12 miesięcy	180/388 (46,4%)	172/380 (45,3%)	1,05 (0,79; 1,39) 0,754	0,01 (-0,06; 0,08) 0,754	-
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	SMILE 4 12 miesięcy	66/388 (17,0%)	62/380 (16,3%)	1,05 (0,72; 1,54) 0,796	0,01 (-0,05; 0,06) 0,796	-
przerwanie leczenia	SMILE 4 12 miesięcy	64/389 (16,5%)	58/382 (15,2%)	1,10 (0,75; 1,62) 0,629	0,01 (-0,04; 0,06) 0,629	-

Porównanie zofenoprylu z placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: OR=0,97, p=0,907, RD=0,00, (-0,08; 0,07), p=0,907,
- prowadzących do przerwania badania: OR=1,31, (0,90; 1,91), p=0,157, RD=0,02, (-0,01; 0,05), p=0,156,
- związanych z układem oddechowym, układem moczowym i nerkami, zdarzeń niepożądanych metabolicznych i dotyczących układu pokarmowego, zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwionośnym i związanych z układem nerwowym.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią **zofenoprylem a lizynoprylem** w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,09, (0,83; 1,43), p=0,554, RD=0,02, (-0,04; 0,07), p=0,553.
- ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,11, (0,77; 1,60), p=0,572, RD=0,01, (-0,03; 0,05), p=0,572,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,03, (0,79; 1,36), p=0,803, RD=0,01, (-0,05; 0,06), p=0,803,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,44, (0,70; 2,98), p=0,320, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,318,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=0,84, (0,61; 1,16), p=0,282, RD=-0,03, (-0,07; 0,02), p=0,281,
- przerwanie leczenia: OR=0,88, (0,66; 1,17), p=0,369, RD=-0,02, (-0,08; 0,03), p=0,368.

W badaniu SMILE 2, podczas 6 tygodniowej obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 1 026 i 95 wśród przyjmujących zofenopryl oraz 947 i 85 wśród pacjentów otrzymujących lizynopryl. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Częstość zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń na pacjentorok terapii) była większa w grupie przyjmujących zofenopryl.

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią **zofenoprylem podawanym w skojarzeniu z ASA a ramiprylem podawanym w skojarzeniu z ASA** w zakresie występowania:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,05, (0,79; 1,39), p=0,754, RD=0,01, (-0,06; 0,08), p=0,754,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=1,05, (0,72; 1,54), p=0,796, RD=0,01, (-0,05; 0,06), p=0,796,
- przerwanie leczenia: OR=1,10, (0,75; 1,62), p=0,629, RD=0,01, (-0,04; 0,06), p=0,629

W badaniu SMILE 4 w dwunastomiesięcznym horyzoncie obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 395 wśród przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA (4688 pacjento-miesiący) i 389 (4584 pacjento-miesiący) wśród pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA,. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupami.

Populacja pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym

Analizę bezpieczeństwa stosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono w oparciu o dziewięć badań:

- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego: Farsang 2007,
- 1 badanie porównujące zofenopryl z lekiem β -adrenolitycznym: Nilsson 2007,
- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą receptora angiotensyny II: Leo-netti 2006,
- 2 badania porównujące zofenopryl z diuretykiemtiazydowym (hydrochlorotia-zyd): Lacourcière 1989a (Lacourcière 1989b), Parati 2006,
- 2 badania porównujących zofenopryl z inhibitorami ACE: Malacco 2005, Mallion 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z placebo:
 - w monoterapii: Malacco 2002,
 - zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs HCTZ: Parati 2006.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa zofenoprylu względem komparatorów w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym

Punkt końcowy	Badanie	ZOF n/N (%)	Kontrola n/N (%)	OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)
ZOF vs antagoniści wapnia (amlodypina)						
zdarzenia niepożądane ogółem	Farsang 2007	69/151 (45,7%)	78/152 (51,3%)	0,80 (0,51; 1,25) 0,328	-0,06 (-0,17; 0,06) 0,327	-
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Farsang 2007	24/151 (15,9%)	37/152 (24,3%)	0,59 (0,33; 1,04) 0,068	-0,08 (-0,17; 0,01) 0,065	-
kaszel	Farsang 2007	5/151 (3,3%)	2/152 (1,3%)	2,57 (0,49; 13,45) 0,264	0,02 (-0,01; 0,05) 0,247	-
obrzęk	Farsang 2007	0/151 (0,0%)	19/152 (12,5%)	0,02 (0,00; 0,38) 0,008	-0,13 (-0,18; -0,07) <0,001	8,00 (5,6; 13,8)
ból głowy	Farsang 2007	3/151 (2,0%)	8/152 (5,3%)	0,36 (0,09; 1,40) 0,142	-0,03 (-0,07; 0,01) 0,125	-
ZOF vs β-blokery (atenolol)						
zdarzenia niepożądane ogółem	Nilsson 2007	31/153 (20,3%)	40/151 (26,5%)	0,71 (0,41; 1,20) 0,200	-0,06 (-0,16; 0,03) 0,198	-
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Nilsson 2007	14/153 (9,2%)	30/151 (19,9%)	0,41 (0,21; 0,80) 0,009	-0,11 (-0,19; -0,03) 0,007	9,33 (5,4; 34,7)
Zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II						
zdarzenia niepożądane ogółem	Leonetti 2006	10/114 (8,8%)	8/122 (6,6%)	1,37 (0,52; 3,60) 0,523	0,02 (-0,05; 0,09) 0,523	-
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Leonetti 2006	8/114 (7,0%)	4/122 (3,3%)	2,23 (0,65; 7,61) 0,202	0,04 (-0,02; 0,09) 0,195	-
wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane	Leonetti 2006	2/114 (1,8%)	2/122 (1,6%)	1,07 (0,15; 7,74) 0,945	0,00 (-0,03; 0,03) 0,946	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem						
obrzęk stawu skokowego	Leonetti 2006	1/114 (0,9%)	0/122 (0,0%)	3,24 (0,13; 80,30) 0,473	0,01 (-0,01; 0,03) 0,315	-
astenia	Leonetti 2006	1/114 (0,9%)	1/122 (0,8%)	1,07 (0,07; 17,32) 0,962	0,00 (-0,02; 0,02) 0,962	-
kaszel	Leonetti 2006	2/114 (1,8%)	0/122 (0,0%)	5,44 (0,26; 114,64) 0,276	0,02 (-0,01; 0,04) 0,154	-
biegunka	Leonetti 2006	1/114 (0,9%)	0/122 (0,0%)	3,24 (0,13; 80,30) 0,473	0,01 (-0,01; 0,03) 0,315	-
ból w nadbrzuszu	Leonetti 2006	1/114 (0,9%)	0/122 (0,0%)	3,24 (0,13; 80,30) 0,473	0,01 (-0,01; 0,03) 0,315	-
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Leonetti 2006	0/114 (0,0%)	1/122 (0,8%)	0,35 (0,01; 8,77) 0,526	-0,01 (-0,02; 0,01) 0,315	-
ból głowy	Leonetti 2006	2/114 (1,8%)	0/122 (0,0%)	5,44 (0,26; 114,64) 0,276	0,02 (-0,01; 0,04) 0,154	-
nadciśnienie ⁵³	Leonetti 2006	0/114 (0,0%)	1/122 (0,8%)	0,35 (0,01; 8,77) 0,526	-0,01 (-0,02; 0,01) 0,315	-
inne	Leonetti 2006	2/114 (1,8%)	1/122 (0,8%)	2,16 (0,19; 24,16) 0,532	0,01 (-0,02; 0,04) 0,527	-
Zofenopryl vs inhibitory ACE (lizynopryl, enalapryl)						
zdarzenia niepożądane ogółem	Malacco 2005 (ZOF vs lizynopryl)	7/91 (7,7%)	8/90 (8,9%)	0,85 (0,30; 2,46) 0,770	-0,01 (-0,09; 0,07) 0,770	-
	Mallion 2007 (ZOF vs enalapryl)	67/155 (43,2%)	81/168 (48,2%)	0,82 (0,53; 1,27) 0,369	-0,05 (-0,16; 0,06) 0,368	-
	Metaanaliza badań			0,82 (0,55; 1,23) 0,35	-0,04 (-0,11; 0,04) 0,35	-
Ostre zdarzenia niepożądane	Mallion 2007 (ZOF vs enalapryl)	1/155 (0,6%)	2/168 (1,2%)	0,54 (0,05; 6,00) 0,615	-0,01 (-0,03; 0,02) 0,605	-

⁵³ W badaniu raportowano nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane (ang. *hypertension*) bez podania definicji

Wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane	Malacco 2005 (ZOF vs lizynopryl)	2/91 (2,2%)	6/90 (6,7%)	0,31 (0,06; 1,60) 0,164	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,142	-	
	Mallion 2007 (ZOF vs enalapryl)	6/155 (3,9%)	5/168 (3,0%)	1,31 (0,39; 4,39) 0,659	0,01 (-0,03; 0,05) 0,659	-	
	Metaanaliza badań			0,75 (0,30; 1,89) 0,55	-0,01 (-0,04; 0,02) 0,54		
Zofenopryl vs diuretykitiazydowe (badanie Parati 2006)							
Punkt końcowy	ZOF		Kontrola		OR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNH / NNT (95% CI)
	dawka	n/N (%)	dawka	n/N (%)			
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 12,5 mg	3/36 (8,3%)	0,13 (0,01; 2,63) 0,184	-0,08 (-0,17; 0,01) 0,070	-
	ZOF 30 mg	1/36 (2,8%)			0,31 (0,03; 3,17) 0,327	-0,06 (-0,16; 0,05) 0,300	-
	ZOF 60 mg	2/34 (5,9%)			0,69 (0,11; 4,39) 0,692	-0,02 (-0,14; 0,10) 0,689	-
	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 25 mg	4/35 (11,4%)	0,10 (0,00; 1,85) 0,121	-0,11 (-0,22; - 0,01) 0,034	8,75 (4,6; 112,6)
	ZOF 30 mg	1/36 (2,8%)			0,22 (0,02; 2,09) 0,188	-0,09 (-0,20; 0,03) 0,152	-
	ZOF 60 mg	2/34 (5,9%)			0,48 (0,08; 2,84) 0,422	-0,06 (-0,19; 0,08) 0,409	-
obrzęki obwodowe	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 12,5 mg	1/36 (2,8%)	0,32 (0,01; 8,23) 0,495	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,23) 0,495	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 60 mg	0/34 (0,0%)			0,34 (0,01; 8,71) 0,517	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
hipokalemia	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 25 mg	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 60 mg	0/34 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,47) 0,506	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
zawroty głowy	ZOF 30 mg	1/36 (2,8%)	HCTZ 12,5 mg	0/36 (0,0%)	3,08 (0,12; 78,28) 0,495	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
	ZOF 60 mg	1/34 (2,9%)			3,27 (0,13; 83,03) 0,473	0,03 (-0,03; 0,09) 0,310	-
	ZOF 30 mg	1/36 (2,8%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0,0%)	3,00 (0,12; 76,17) 0,506	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
	ZOF 60 mg	1/34 (2,9%)			3,18 (0,13; 80,79) 0,483	0,03 (-0,03; 0,09) 0,310	-
ból głowy	ZOF 60 mg	2/34 (5,9%)	HCTZ 12,5 mg	0/36 (0,0%)	5,62 (0,26; 121,33) 0,271	0,06 (-0,02; 0,14) 0,145	-
	ZOF 60 mg	2/34 (5,9%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0,0%)	5,46 (0,25; 118,06) 0,279	0,06 (-0,02; 0,14) 0,145	-
nykturia lub poliuria	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 25 mg	2/35 (5,7%)	0,18 (0,01; 3,96) 0,280	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,145	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0,0%)			0,18 (0,01; 3,96) 0,280	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,145	-
	ZOF 60 mg	0/34 (0,0%)			0,19 (0,01; 4,20) 0,296	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,145	-
ból nadbrzusza	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 25 mg	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 60 mg	0/34 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,47) 0,506	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
inne	ZOF 15 mg	0/36 (0,0%)	HCTZ 25 mg	2/36 (5,6%)	0,19 (0,01; 4,08) 0,288	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,146	-

	ZOF 30 mg	0/36 (0,0%)			0,19 (0,01; 4,08) 0,288	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,146	-
	ZOF 60 mg	0/34 (0,0%)			0,20 (0,01; 4,32) 0,305	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,146	-
Zofenopryl vs placebo (badanie Parati 2006 ZOF w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ; Malacco 2002)							
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (Parati 2006)	ZOF 15 mg	3/35 (8,6%)	HCTZ 12,5 mg	3/36 (8,3%)	1,03 (0,19; 5,49) 0,971	0,00 (-0,13; 0,13) 0,971	-
	ZOF 30 mg	0/37 (0,0%)			0,13 (0,01; 2,56) 0,179	-0,08 (-0,17; 0,01) 0,070	-
	ZOF 60 mg	4/33 (12,1%)			1,52 (0,31; 7,35) 0,605	0,04 (-0,11; 0,18) 0,605	-
	ZOF 15 mg	2/35 (5,7%)	HCTZ 25 mg	4/35 (11,4%)	0,47 (0,08; 2,75) 0,402	-0,06 (-0,19; 0,07) 0,391	-
	ZOF 30 mg	2/36 (5,6%)			0,46 (0,08; 2,67) 0,383	-0,06 (-0,19; 0,07) 0,373	-
wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane (badanie Malacco 2002)	ZOF 7,5-60 mg	2/168 (1,2%)	PLC	1/43 (2,3%)	0,51 (0,04; 5,71) 0,582	-0,01 (-0,06; 0,04) 0,643	-
hipotensja (Parati 2006)	ZOF 30 mg	1/36 (2,8%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0%)	3,00 (0,12; 76,17) 0,506	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
nadciśnienie (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0%)	3,09 (0,12; 78,41) 0,495	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
obrzęki obwodowe (Parati 2006)	ZOF 15 mg	0/35 (0%)	HCTZ 12,5 mg	1/36 (2,8%)	0,33 (0,01; 8,46) 0,506	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 30 mg	0/37 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 60 mg	0/33 (0%)			0,35 (0,01; 8,98) 0,528	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
drżenia (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0%)	3,09 (0,12; 78,41) 0,495	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
hipokalemia (Parati 2006)	ZOF 15 mg	0/35 (0%)	HCTZ 25 mg	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,23) 0,495	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0%)			0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
kaszel (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 12,5 mg	0/36 (0%)	3,17 (0,13; 80,58) 0,484	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
	ZOF 60 mg	3/33 (0%)			8,38 (0,42; 168,59) 0,165	0,09 (-0,01; 0,19) 0,069	-
ból głowy (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0%)	3,09 (0,12; 78,41) 0,495	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
nykturia lub poliuria (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 25 mg	2/35 (5,7%)	0,49 (0,04; 5,61) 0,563	-0,03 (-0,12; 0,07) 0,554	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0%)			0,19 (0,01; 4,08) 0,288	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,145	-
ból nadbrzusza (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 12,5 mg	0/36 (0%)	3,17 (0,13; 80,58) 0,484	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
	ZOF 15 mg	0/35 (0%)	HCTZ 25 mg	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,23) 0,495	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
	ZOF 30 mg	0/36 (0%)			0,32 (0,01; 8,00) 0,484	-0,03 (-0,08; 0,03) 0,310	-
astenia (Parati 2006)	ZOF 60 mg	2/33 (6,1%)	HCTZ 12,5 mg	0/36 (0%)	5,79 (0,27; 125,26) 0,263	0,06 (-0,02; 0,14) 0,145	-
	ZOF 30 mg	1/36 (2,8%)	HCTZ 25 mg	0/35 (0%)	3,00 (0,12; 76,17) 0,506	0,03 (-0,03; 0,08) 0,310	-
Inne (Parati 2006)	ZOF 15 mg	1/35 (2,9%)	HCTZ 12,5 mg	2/36 (5,6%)	0,50 (0,04; 5,78) 0,579	-0,03 (-0,12; 0,07) 0,569	-
	ZOF 30 mg	0/37 (0,0%)			0,18 (0,01; 3,97) 0,280	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,146	-
	ZOF 60 mg	0/33 (0%)			0,21 (0,01; 4,45) 0,314	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,146	-

Analiza bezpieczeństwa porównania **zofenoprylu z antagonistami wapnia** wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji, przy czym stosowanie zofenoprylu związane jest ze statystycznie

istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia obrzęku: OR=0,02, (0,00; 0,38), p=0,008 oraz RD=-0,13, (-0,18; -0,07), p<0,001.

Analiza wyników bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o dane z badania Nilsson 2007 (**porównanie zofenoprylu z lekami β-adrenolitycznymi**) wskazuje na rzadsze występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=0,41, (0,21; 0,80), p=0,009 oraz RD=-0,11, (-0,19; -0,03), p=0,007.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Leonetti 2006 (**porównanie zofenoprylu z antagonistami receptora angiotensyny II**) wykazała, że zofenopryl oraz antagoniści receptora angiotensyny II mają podobny profil bezpieczeństwa.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania Parati 2006 (**porównanie zofenoprylu z diuretykami tiazydowymi**) wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Stosowanie zofenoprylu (w dawce 15 mg q.d.) wiązało się z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do hydrochlorotiazyd (w dawce 25 mg q.d.): RD=-0,11, (-0,22; -0,01), p=0,034 (dla miary względnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy: OR=0,10, (0,00; 1,85), p=0,121). W badaniu Lacourcière 1989a nie przedstawiono uzyskanych wyników. Zamieszczono informację, że żaden z pacjentów nie wycofał się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane oraz wspomniano, że w trakcie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Malacco 2005 i Mallion 2007 (**porównanie zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE**) wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

Porównanie zofenoprylu z placebo

Wyniki badań porównujących zofenopryl i placebo wykazały podobny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Wyniki porównań dla wszystkich punktów końcowych w ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPLZofenil

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów podczas stosowania produktu leczniczego Zofenilwymieniono w poniższej tabeli (sklasyfikowano je w zależności od układu i uszeregowano w zależności od częstości występowania przyjmując następujące kryteria: bardzo często (=1/10); często (=1/100, < 1/10); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000); bardzo rzadko (= < 1/10 000).

Tabela 32 Działania niepożądane zgodnie z ChPL produktu leczniczego Zofenil

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	zawroty głowy
Niezbyt często:	uczucie zmęczenia
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	nudności i (lub) wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	kurcze mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	kaszel
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	wysypka
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy

Podczas terapii inhibitorami ACE obserwowano następujące reakcje niepożądane:

Układ krążenia. Ciężka hipotonia, występująca po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawek leku. Występuje zwłaszcza u pacjentów należących do określonych grup ryzyka. Mogą ponadto wystąpić takie

objawy jak zawroty głowy, uczucie nadmiernego osłabienia, zaburzenia widzenia, którym rzadko mogą towarzyszyć zaburzenia świadomości (omdlenia).

Po podaniu inhibitorów ACE opisywano pojedyncze przypadki przyspieszenia czynności serca - tachykardii, uczucia kołatania serca, zaburzeń rytmu, dławicy piersiowej, zawałów mięśnia sercowego, przemijających epizodów niedokrwienia mózgu i krwawień śródmózgowych.

Bardzo rzadko opisywano występowanie obrzęków obwodowych, hipotonii ortostatycznej i bólów w klatce piersiowej.

Układ mięśniowo-szkieletowy. Sporadycznie mogą wystąpić bóle i kurcze mięśni.

Układ moczowy. Może wystąpić lub nasilić się niewydolność nerek. Opisywano przypadki wystąpienia ostrej niewydolności nerek.

Układ oddechowy. Istnieją dane wskazujące, że u znacznej liczby pacjentów inhibitory ACE wywołują kaszel. Ponadto, w rzadkich przypadkach, leki te mogą powodować wystąpienie duszności, zapalenia zatok, gardła, głośni, oskrzeli oraz skurcz oskrzeli. Opisywano związek między podawaniem inhibitorów ACE a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego, który u niewielkiej liczby pacjentów obejmował twarz i tkanki jamy ustnej i gardła. W pojedynczych przypadkach obrzęk naczynioruchowy występujący w obrębie górnych dróg oddechowych był przyczyną zgonu na skutek niedrożności dróg oddechowych.

Przewód pokarmowy. Sporadycznie mogą występować nudności, bóle brzucha, niestrawność, wymioty, biegunki, zaparcia i suchość w ustach.

Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczk cholestatycznej, zapalenia wątroby, zapalenia trzustki i niedrożności jelit związanych z podawaniem inhibitorów ACE.

Skóra i przydatki skóry. Sporadycznie mogą wystąpić reakcje alergiczne i objawy nadwrażliwości takie jak wysypka, świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (toksyczna nekroliza naskórka - zespół Lyella), wykwity łuszczycopodobne oraz łysienie. Objawom tym mogą towarzyszyć gorączka, bóle mięśni, bóle stawów, eozynofilia i (lub) wzrost miana przeciwciał przeciwdrożdżowych.

Układ nerwowy. Sporadycznie wystąpić mogą bóle i zawroty głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia; rzadko depresja, zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, parestezje, zaburzenia potencji, zaburzenia równowagi, splątanie, szumy uszne, zaburzenia widzenia i zaburzenia smaku.

Wyniki badań laboratoryjnych. Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w przypadku współistnienia niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca i nadciśnienia naczyniowo - nerkowego. Zaburzenia przemijają bez specjalnego leczenia po odstawieniu produktu leczniczego. U nielicznych pacjentów opisano obniżenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby płytek krwi i leukocytów. W tej grupie były przypadki agranulocytozy i pancytopenii. Istnieją doniesienia na temat występowania niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Ponadto odnotowano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny.

Inne. Rzadko opisywano wzmożoną potliwość, zaczerwienienie skóry twarzy i zaburzenia w oddawaniu moczu.

Źródło: ChPL

FDA, URPL, EMA

Nie zidentyfikowano raportów FDA, EMA oraz raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych nadesłanych do URPL w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa dla zofenoprylu.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 33. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące wnioskowanej technologii

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Borghi 2013 <u>Źródła finansowania:</u> Menarini International Operations Luxembourg SA Laboratori Guidotti SpA Istituto Lusofarmaco d'Italia SpA	europejskie kraje, w których przeprowadzono badanie SMILE-4	zofenopryl 60 mg/d. vs. ramipryl 10 mg/d. + kwas acetylosalicylowy 100 mg/d. w obu grupach	pacjenci z dysfunkcją lewej komory po przeżytym ostrym zawałe serca analiza kosztów-efektywności miarą efektu klinicznego był zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu roku obserwacji, na podstawie badania SMILE-4	2125,45 EUR/un knięcie jednego zdarzenia (3590,09 – 3243,96 w analizie wrażliwości) <u>wniosek autorów:</u> zofenopryl jest droższy i skuteczniejszy w porównaniu z ramiprylem zofenopryl jest koszt-efektywny

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Porównanie ekonomiczne zastosowania zofenoprylu w leczeniu chorych:

- w ciągu 24h od wystąpienia objawów ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich, stabilnych hemodynamicznie, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego (część I opracowania);
- z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym (część II opracowania).

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

Roczny.

Dyskontowanie

Brak, z uwagi na roczny horyzont analizy.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty hospitalizacji (tylko w części I opracowania, dotyczącej chorych po zawałe serca) oraz koszty nabycia substancji czynnych.

Model

Wnioskodawca przedstawił dwa kalkulatory przygotowane w programie MS Excel 2010, osobno dla każdego z ocenianych wskazań. Cenę ramiprylu oszacowano jako średnią ważoną udziałami poszczególnych preparatów ramiprylu wg komunikatu DGL NFZ za okres styczeń 2012 – wrzesień 2013.

Tabela 34. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy – leczenie ostrego zawału serca

Parametr analizy	Wartość
Refundacja NFZ/DDD ramiprylu (PLN)	0,0743
Łączny koszt/DDD ramiprylu (PLN)	0,1951
Czas trwania terapii	6 tygodni

Tabela 35. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy – leczenie nadciśnienia tętniczego

Parametr analizy	Wartość
Refundacja NFZ/DDD ramiprylu (PLN)	0,0743
Łączny koszt/DDD ramiprylu (PLN)	0,1951

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenie analizy wnioskodawca wskazał przyjęcie założenia dotyczącego czasu trwania terapii, wybór ramiprylu jako jedyne komparatora, szacowanie kosztów hospitalizacji w oparciu o dane z badania SMILE 4, a także nieuwzględnienie zdarzeń klinicznych jako miar efektu i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Ponadto w analizie przyjęto upraszczające założenia dotyczące pełnego przestrzegania zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany terapii. Jako ograniczenie wymieniono także przyjęcie udziałów poszczególnych opakowań Zofenilu za danymi sprzedażowymi pochodzącymi z innych państw, a także przyjęcie dawkowania ramiprylu na podstawie publikacji Borowiec 2011.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	?	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, ale na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można stwierdzić porównywalności zofenoprylu i ramiprylu (patrz rozdział 4.4. <i>Ocena modelu wnioskodawcy</i>).
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, ale na podstawie przedstawionych dowodów naukowych nie można stwierdzić porównywalności zofenoprylu i ramiprylu (patrz rozdział 4.4. <i>Ocena modelu wnioskodawcy</i>). Dodatkowy efekt zdrowotny dotyczy zmniejszenia częstości hospitalizacji pacjentów po przebytym zawałe serca (na podstawie badania SMILE-4), a w konsekwencji zmniejszenie kosztów leczenia.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Przyjęto roczny horyzont dla analizy minimalizacji kosztów – brak uwag Agencji.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nie dotyczy	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nie dotyczy	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono.
--	-----	------------------

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedstawione przez wnioskodawcę modele sprawdzono poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów wejściowych i inspekcję użytych w arkuszu kalkulacyjnym formuł. W modelach nie zidentyfikowano błędów. Należy zaznaczyć, że modele zaprogramowano w przejrzysty sposób, który dodatkowo pozwala na łatwą zmianę dowolnego z parametrów wejściowych analizy. Ograniczenia analizy zostały zidentyfikowane poprawnie, a ich wpływ na wyniki należy omówiony.

Pewne wątpliwości budzi jednak przyjęcie założenia o równoważności terapii zofenoprylem i ramiprylem w oparciu o dwa badania kliniczne, SMILE-4 (publikacja Borghi 2012) dla zawału serca i Pasini 2007 dla nadciśnienia tętniczego. W badaniu SMILE 4 istotność statystyczną osiągnęła jedynie różnica hospitalizacji w wyniku pogorszenia LVEF >15%, co skutkuje istotną statystycznie różnicą w częstości hospitalizacji z dowolnej przyczyny sercowo-naczyniowej oraz różnicą w wystąpieniu złożonego punktu końcowego „zgon lub hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych”. Z kolei w randomizowanym badaniu Pasini 2007 porównano wartości sprzed rozpoczęcia leczenia i po 8 tygodniach leczenia, sprawozdając jednak wartości średnie i odchylenia standardowe, co pozwala na przeprowadzenie porównań międzygrupowych za pomocą testu t. Różnice między grupą przyjmującą zofenopryl i ramipryl w poziomie LDL LOOH (ng/mg białek, MD = -0,09, SD_{MD} = 0,04, *p-value* = 0,03 dla H0 o równości średnich) i 8-izoprostanów w osoczu (pg/ml, MD = -11,1, SD_{MD} = 4,57, *p-value* = 0,02 dla H0 o równości średnich) okazały się istotne statystycznie na poziomie 5%, przy pozostałych ocenianych parametrach nieistotnych statystycznie na tym poziomie.

Należy zaznaczyć, że brak istotności statystycznej (zwykle definiowane jako *p-value* >0,05), tj. brak podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej o braku różnic, nie oznacza, że wykazano brak różnic, a jedynie że nie udało się takich różnic wykazać (Altman 2005). Mówiąc inaczej „brak dowodów nie jest tożsamy z dowodem braku różnicy”. Z kolei „przyjęcie, że efekty terapii są porównywalne lub nie gorsze na podstawie braku istotności statystycznej przy hipotezie zerowej o braku różnic jest nieprawidłowe” (E9 Guideline 1998). Zatem przedstawione przez wnioskodawcę badania nie pozwalają na przyjęcie hipotezy o braku różnic między zofenoprylem i ramiprylem, co stanowi jednoznaczny przesłankę do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (Wytyczne HTA 2009). Wydaje się jednak, że wobec braku badań z hipotezami typu *equivalence* lub *non-inferiority* przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów może zostać w tym przypadku zaakceptowane. Przy interpretacji wyników analizy należy mieć jednak na uwadze powyższe ograniczenie.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Oszacowanie kosztów rocznej terapii jednego pacjenta przy [redacted] – leczenie ostrego zawału serca [PLN]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 38. Oszacowanie kosztów rocznej terapii jednego pacjenta przy [redacted] – leczenie nadciśnienia tętniczego [PLN]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Oszacowanie ceny progowej Zofenilu – leczenie ostrego zawału serca [PLN]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 40. Oszacowanie ceny progowej Zofenilu – leczenie nadciśnienia tętniczego [PLN]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy [PLN]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

--	--	--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pewne wątpliwości budzi przyjęcie założenia o równoważności terapii zofenoprylem i ramiprylem w oparciu o dwa badania kliniczne, SMILE-4 (publikacja Borghi 2012) dla zawału serca i Pasini 2007 dla nadciśnienia tętniczego, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic na poziomie 5% dla większości

ocenianych punktów końcowych. Należy zaznaczyć, że brak istotności statystycznej, tj. brak podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej o braku różnic, nie oznacza, że wykazano brak różnic, a jedynie że nie udało się takich różnic wykazać. Zatem przedstawione przez wnioskodawcę badania nie pozwalają na przyjęcie hipotezy o braku różnic między zofenoprylem i ramiprylem, co stanowi jednoznaczną przesłankę do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów (Wytyczne HTA 2009). Wydaje się jednak, że wobec braku badań z hipotezami typu *equivalence* lub *non-inferiority* przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów może zostać w tym przypadku zaakceptowane. Przy interpretacji wyników analizy należy mieć jednak na uwadze powyższe ograniczenie.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Wnioskodawca zadeklarował, że celem analizy jest ocena wpływu na budżet NFZ wprowadzenia finansowania Zofenilu (zofenoprylu) w leczeniu chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz w leczeniu chorych w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich, stabilnych hemodynamicznie, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Oszacowanie wydatków oparto na danych NFZ dotyczących refundacji jednoskładnikowych preparatów z grupy 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone” z okresu styczeń 2012 – wrzesień 2013. Natomiast wielkość populacji docelowej pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oszacowano w oparciu o liczbę ludności Polski ≥ 18 r.ż. (dane GUS z 2013 roku) i dane epidemiologiczne. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego przyjęto na poziomie 35,62% zgodnie z oszacowaniem zaprezentowanym w analizie problemu decyzyjnego (s. 14 APD). Odsetek pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym przyjęto za Szczeklik 2012 na poziomie 90%. Z kolei odsetek pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oszacowano na podstawie publikacji Szczęch 2000 i danych GUS o odsetkach płci w populacji Polski, ponieważ dane w publikacji raportowano osobno dla kobiet i mężczyzn. Odsetek pacjentów z nadciśnieniem przyjmujących inhibitory ACE wyznaczono jako średnią arytmetyczną w oparciu o publikacje Paczkowska 2012 i Wilimski 2006.

Wielkość populacji docelowej pacjentów z ostrym zawałem serca oszacowano w oparciu o dane na temat hospitalizacji dostępne w serwisie „Statystyka JGP” NFZ oraz dane na temat śmiertelności wewnątrzszpitalnej za publikacją Poloński 2007, osobno dla pacjentów ze STEMI i NSTEMI (odpowiednio 9,3 i 6,6%). Z tej publikacji pochodzą również odsetki pacjentów, którym przy wypisie ze szpitala zalecono przyjmowanie inhibitorów ACE, także w podziale na pacjentów ze STEMI i NSTEMI (odpowiednio 72 i 75%). Wnioskodawca zadeklarował, że odsetek pacjentów ze STEMI i NSTEMI wśród pacjentów z ostrym zawałem serca oszacowano na podstawie danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych (odpowiednio 62,5 i 37,5%) dla szacunkowej liczby hospitalizacji w ciągu roku w całej Polsce. Powyższych danych nie udało się jednak odnaleźć na wskazanej stronie internetowej rejestru.

Populacje obejmującą wszystkich pacjentów, u których zofenopryl może być stosowany otrzymano poprzez zsumowanie szacunków dla obydwu wnioskowanych wskazań. Podobnie otrzymano liczbę pacjentów, u których może być stosowany zofenopryl z uwzględnieniem dotychczasowej praktyki klinicznej, tj. odsetka pacjentów rzeczywiście stosujących inhibitory ACE.

Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

Horyzont czasowy

Trzy lata.

Kluczowe założenia



Koszty

Uwzględniono jedynie koszt nabycia substancji czynnych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wśród ograniczeń analizy wnioskodawca wymienił brak rozbicia na wskazania, a przez to nieuwzględnianie zmniejszonych kosztów hospitalizacji (założenie konserwatywne). Kolejnymi ograniczeniami są nieuwzględnienie zmiany podstawy limitu, wyznaczenie docelowej rocznej sprzedaży DDD w oparciu o dane pochodzące z Litwy, upraszczające założenia dotyczące dawkowania oraz przyjęcie, że zofenopryl będzie przejmował proporcjonalnie sprzedaż jednoskładnikowych produktów zawierających kaptopryl, lizynopryl lub ramipryl.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto. Uwzględniono jedynie koszt substancji czynnych. Pominięto koszty hospitalizacji, co można uznać za założenie konserwatywne – stosowanie zofenoprylu zmniejsza liczbę hospitalizacji u pacjentów z zawałem serca (na podstawie SMILE-4).
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie rozpatrywano możliwości przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na budżet NFZ wprowadzenia finansowania Zofenilu (zofenoprylu) w leczeniu chorych z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym oraz w leczeniu chorych w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich, stabilnych hemodynamicznie, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. [Redacted]

⁵⁴ Wartości ujemne oznaczają inkrementalne oszczędności. W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.



⁵⁵ Wartości ujemne oznaczają inkrementalne oszczędności. W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.

6.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Rekomendacje kliniczne omówiono szczegółowo w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 6 maja 2014 r. przeszukano strony głównych agencji HTA i organizacji działających w ochronie zdrowia z użyciem następujących słów kluczowych: *zofenopril, Bifril, Teoula, Zofepiril, Zopranol, Zofenil*. Wyszukiwanie prowadzono w języku angielskim. Nie odnaleziono żadnej rekomendacji refundacyjnej. Następnie wyszukiwanie uzupełniono o dwie rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę: negatywną rekomendację DHMA 2009 i pozytywną rekomendację HAS 2001.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
DHMA 2009	Zofenil (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i ostrego zawału serca	<u>Rekomendacja:</u> Komitet nie rekomenduje dalszej refundacji Zofenilu (zofenoprylu). <u>Uzasadnienie:</u> Zofenil nie jest koszt-efektywny w porównaniu z innymi inhibitorami ACE.
HAS 2001	Zofenil (zofenopryl) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i ostrego zawału serca	<u>Rekomendacja:</u> Komitet rekomenduje refundację Zofenilu (zofenoprylu). <u>Uzasadnienie:</u> Zofenil wykazuje porównywalne działanie terapeutyczne z innymi inhibitorami ACE.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (w tym dwie polskie) oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia ostrego zawału serca. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie inhibitorów ACE, jednak nie wymieniają konkretnych substancji czynnych. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: negatywną rekomendację DHMA 2009 i pozytywną rekomendację HAS 2001.

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Zofenilu (zofenoprylu) we wskazaniach leczenie ostrego zawału serca i nadciśnienia tętniczego - podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	nadciśnienie tętnicze	Polska	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Europa	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Kanada	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		USA	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Polska	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Anglia i Walia	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		USA	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Kolumbia Brytyjska, Kanada	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		USA	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		USA	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
	świat	+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu	
	zawał serca	Anglia i Walia	+			dotyczy STEMI, zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		USA	+			dotyczy STEMI, zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Europa	+			dotyczy STEMI, zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
		Europa	+			dotyczy NSTEMI, zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu
Europa		+			zalecane inhibitory ACE, nie wymienia zofenoprylu	
Rekomendacje refundacyjne	Dania	DHMA 2009			+	
	Francja	HAS 2001	+			

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

[REDACTED]

[REDACTED]

⁵⁶ Na podstawie komunikatu AOTM (<https://www.aotm.gov.pl/index.php?id=830>).

11. Opinie ekspertów

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Zofenilu (zofenoprylu) w leczeniu ostrego zawału serca

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Zofenopryl to ACE inhibitor posiadający grupę sulfhydrylową co zapewnia szerokie działanie kardioprotekcyjne na poziomie miokardium i śródbłonna naczyń krwionośnych. Zofenopryl został dobrze przebadany w serii różnych publikacji (projekt SMILE) u chorych ze świeżym zawałem serca. W najważniejszym, wielośrodkowym, prospektywnym, randomizowanym badaniu SMILE-4 opublikowanym w 2012 r. wykazano 30% redukcję zgonu lub hospitalizacji z powodu sercowo-naczyniowego w przypadku zastosowania zofenoprylu włączanego od pierwszego dnia zawału w połączeniu z ASA w odniesieniu do ramiprylu. Wyniki tego badania upoważniają, aby zofenopryl był refundowany w leczeniu ostrego zawału serca.	Nie ma powodów, aby zofenoprylu nie objąć refundacją w ww. wskazaniu.	ACE inhibitory mają udokumentowane korzystne działanie na przebudowę mięśnia sercowego po zawale. Wytyczne rekomendują stosowanie ACE inhibitorów w tej grupie chorych. Zofenopryl ma szczególne właściwości kardioprotekcyjne. Eliminuje wolne rodniki, zwiększa dostępność tlenu azotu przez co ma działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe. Badanie SMILE-4 pokazało, że przekłada się to w warunkach klinicznych na redukcję złożonych punktów końcowych, takich jak zgon i hospitalizacje z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego uważam, że powyższe fakty jednoznacznie wskazują, że zofenopryl powinien zostać objęty refundacją we wskazaniu „leczenie ostrego zawału serca”.
	1. Korzyści kliniczne u chorych leczonych zofenoprylem udokumentowane w cyklu randomizowanych badań klinicznych o akronimie SMILE. 2. Rekomendowane stosowanie inhibitorów ACE w leczeniu ostrego zawału serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST.	Brak.	Uważam, że finansowanie zofenoprylu ze środków publicznych jest zasadne. Stanowisko to wynika z dowodów z badań klinicznych (<i>Evidence Based Medicine</i>) oraz najnowszych rekomendacji dotyczących leczenia ostrego zawału serca.
	Wykazuje działanie w dawce 2 x 7,5 mg.	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu.	Preparat przydatny w leczeniu ostrego zawału serca.

Tabela 54. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Zofenilu (zofenoprylu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Zofenopryl został przebadany w wielu projektach klinicznych zarówno w monoterapii jak i w kombinacjach z innymi lekami. W monoterapii dawka 30-60 mg/dobę jest co najmniej tak skuteczna jak inne leki hipotensyjne, w tym atenolol, amlodypina i enalapril. Optymalne dawki leku zostały ustalone na podstawie ABPM. Zofenopryl ma korzystny profil farmakokinetyczny i rzadko powoduje objawy uboczne. Połączenie zofenoprylu z hydrochlorotyzidem wykazuje przewagę nad monoterapią. W leczeniu nadciśnienia należy podkreślić aż 6 mechanizmów hipotensyjnych. Ponadto niezależnie od efektu hipotensyjnego ma także korzystny wpływ na funkcję śródbłonna. Powinien być zatem lekiem refundowanym w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.	Nie ma powodów, aby zofenoprylu nie objąć refundacją w ww. wskazaniu.	Skuteczność zofenoprylu w odniesieniu do innych leków hipotensyjnych oraz w leczeniu skojarzonym została jednoznacznie potwierdzona. Ponadto dodatkowe działanie protekcyjne na śródbłonek naczyniowy, a także na profil lipidowy oraz dobór dawek na podstawie ABPM stawiają go wśród innych leków hipotensyjnych, które powinny być refundowane we wskazaniu „leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego”.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Udokumentowane zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonych zofenoprylem (m.in. dodatkowe analizy badań SMILE). 2. Rekomendowane stosowania inhibitorów ACE w leczeniu nadciśnienia tętniczego przez zalecenia europejskie i polskie. 	Brak.	Uważam, że finansowanie zofenoprylu ze środków publicznych jest zasadne. Stanowisko to wynika z dowodów z badań klinicznych (<i>Evidence Based Medicine</i>), udokumentowanego działania hipotensyjnego i plejotypowego leku oraz najnowszych rekomendacji dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego.
[REDACTED]	W leczeniu nadciśnienia jednorazowo podany lek nie wykazuje silnego działania hipotensyjnego.	W leczeniu nadciśnienia tętniczego preparat wykazuje krótkotrwałe i słabe działanie hipotensyjne.	Lek wykazuje dość łagodne działanie hipotensyjne.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych **Zofenil 7,5 (zofenopryl)**, 28 tabletek powlekanych 7,5 mg, EAN 5909991129330 (wniosek nr R14023481) i **Zofenil 30 (zofenopryl)**, 28 tabletek powlekanych 30 mg, EAN 5909991129439 (wniosek nr R14023482), w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, **we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach**, tj. w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich, zostały przekazane do AOTM dnia 13 marca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-16321-767/JM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) to ostry zespół wieńcowy doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia markerów martwicy (troponin sercowych) we krwi, bez świeżego uniesienia odcinka ST w EKG.

Zawał serca z uniesieniem ST (STEMI) to zespół kliniczny spowodowany zwykle ustaniem przepływu przez tętnicę wieńcową wskutek jej zamknięcia, doprowadzający do martwicy mięśnia sercowego przejawiającej się wzrostem stężenia jej markerów we krwi i przetrwałym uniesieniem odcinka ST w EKG.

Nadciśnienie tętnicze pierwotne to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które powodują zaburzenia fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w pierwotnym nie udaje się wykryć jednoznacznej przyczyny.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie medyczne wnioskodawca wskazał w przypadku populacji chorych z pierwotnym łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym: inne inhibitory ACE, a także pozostałe leki pierwszego rzutu w nadciśnieniu tętniczym, tj. diuretyki, beta-blokery, blokery kanału wapniowego i antagonisty angiotensyny II, a w przypadku pacjentów z zawałem serca: inne inhibitory ACE z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu ostrego zawału serca.

Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z zawałem mięśnia sercowego włączono 5 badań:

- trzy badania porównujące zofenopryl z placebo – badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z lizynoprylem – SMILE 2,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z ramiprylem – SMILE 4.

Wobec istnienia bezpośrednich porównań z dwoma dominującymi na rynku inhibitorami ACE, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego zofenoprylu z kaptoprylem i trandolaprylem (np. poprzez placebo).

Zofenopryl vs placebo

Podczas **pierwszego tygodnia terapii** pacjentów z ostrym zawałem serca, **wykazano istotną statystycznie różnicę** na korzyść zofenoprylu w porównaniu do placebo w zakresie:

- zapobiegania wystąpieniu niewydolności serca: OR=0,31 (0,10; 1,00), p=0,051, RD=-0,08 (-0,15; 0,00), p=0,038, NNT 13,00 (6,7; 238,2);
- zapobiegania występowaniu dławicy piersiowej: OR=0,26 (0,12; 0,59), p=0,001, RD=-0,18 (-0,29; -0,08), p<0,001, NNT 5,47 (3,5; 12,4);
- zapobiegania arytmii komorowej: OR= 0,44, (0,21; 0,95), p=0,035 i RD=-0,11, (-0,22; -0,01), p=0,030, NNT 8,76 (4,6; 90,8);

Zofenopryl w porównaniu do placebo **wiazał się z częstszym występowaniem** ostrej, odwracalnej hipotensji: OR=2,82 (1,05; 7,59), p=0,040 i RD=0,09 (0,01; 0,17), p=0,033.

Analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** dla następujących punktów końcowych:

- dorzut zawału serca OR=1,02, (0,14; 7,39), p=0,984, RD=0,00, (-0,04; 0,04), p=0,984
- zapalenie osierdzia OR=0,90, (0,33; 2,43), p=0,833, RD=-0,01, (-0,08; 0,07), p=0,833

Terapia trwająca od 6 tygodni do 12 miesięcy

Zgon ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów ze świeżym zawałem serca, którzy zmarli podczas 6-tygodniowej terapii zofenoprylem lub placebo, OR=0,77, (0,52; 1,12), p=0,172, RD=-0,02 (-0,04; 0,01), p=0,171, natomiast odsetek zgonów oceniany po 48 tygodniach od zakończenia tej terapii był istotnie statystycznie niższy w grupie wcześniej leczonych zofenoprylem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, OR=0,67, (0,49; 0,92), p=0,012, RD=-0,04, (-0,07; -0,01), p=0,011.

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo w okresie:

- 12 miesięcy: OR=0,72, (0,28; 1,87), p=0,499, RD=-0,03, (-0,11; 0,05), p=0,497,
- 6 miesięcy: OR=0,19, (0,01; 4,03), p=0,288, RD=-0,01, (-0,03; 0,00), p=0,155,

Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,61, (0,25; 1,50), p=0,28, RD=-0,02, (-0,05; 0,01), p=0,28 (przy interpretacji metaanalizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w analizowanej populacji i czasie obserwacji).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo z następujących przyczyn:

- zgon z powodu aktywności elektrycznej bez tętna OR=1,02, (0,06; 16,53), p=0,989, RD=0,00, 95% CI=(-0,03; 0,03), p=0,989,
- zgon z powodu wstrząsu kardiogenego, OR=0,33, (0,03; 3,26), p=0,345, RD=-0,02, (-0,06; 0,02), p=0,319,
- nagły zgon OR=0,50, (0,09; 2,79), p=0,430, RD=-0,02, (-0,07; 0,03), p=0,419.

Zawał serca zakończony zgonem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów otrzymujących zofenopryl i placebo, u których wystąpił:

- ponowny zawał serca zakończony zgonem OR= 0,63, (0,21; 1,94), p=0,423, RD=0,00, (-0,01; 0,01), p=0,418,
- dorzut zawału serca zakończony zgonem: OR=0,99, (0,14; 7,18), p=0,991, RD=0,00, (-0,04; 0,04), p=0,991.

Zawał serca

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami otrzymującymi zofenopryl i placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpił:

- dorzut zawału serca: OR= 0,48, (0,09; 2,71), p=0,408, RD=-0,02, (-0,07; 0,03), p=0,399,
- ponowny zawał serca:
 - 6 tygodni: OR=0,81, (0,42; 1,57), p=0,531, RD=0,00, (-0,02; 0,01), p=0,530,
 - 6 miesięcy: OR=2,01, (0,18; 22,41), p=0,570, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,562,
 - metaanaliza: OR=0,86, (0,46; 1,63), p=0,65, RD=-0,00, (-0,02; 0,01), p=0,65, należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnego czasu trwania terapii i nieco innej populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

Złożony punkt końcowy: ostra niewydolność serca lub zgon

Zofenopryl w porównaniu do placebo istotnie statystycznie **zmniejszył częstość występowania** zgonu lub ostrej niewydolności serca, OR=0,65 (0,45; 0,93), p=0,017, RD=-0,03 (-0,06; -0,01), p=0,016.

Złożony punkt końcowy: całkowite obciążenie niedokrwieniem

Zofenopryl w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejszał częstość występowania złożonego punktu końcowego całkowite obciążenie niedokrwieniem, OR=0,46, (0,28; 0,75), p=0,002, RD=-0,16, (-0,25; -0,06), p=0,001.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W grupie otrzymujących zofenopryl **wykazano istotną statystycznie redukcję** częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych względem grupy otrzymującej placebo: OR=0,32, (0,14; 0,75), p=0,008 i RD=-0,08, (-0,14; -0,02), p=0,006.

Niewydolność serca

- w grupie zofenoprylu **wykazano istotne statystycznie zmniejszenie** występowania niewydolności serca w:
 - 6-tygodniowym okresie obserwacji: OR=0,62, (0,45; 0,86), p=0,004, RD=-0,05, (-0,08; -0,02), p=0,003 i
 - 6-miesięcznym okresie obserwacji: OR=0,07, (0,00; 1,29), p=0,074, RD=-0,03, (-0,06; -0,01), p=0,013
- **nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic** w odsetku pacjentów z niewydolnością serca w 12-miesięcznej obserwacji, OR=0,65, (0,11; 4,00), p=0,644, RD=-0,01, (-0,06; 0,04), p=0,641.
- metaanaliza wykazała **istotną statystycznie redukcję** w zakresie zapobiegania niewydolności serca w grupie otrzymującej zofenopryl w porównaniu do placebo: OR= 0,59, (0,43; 0,80), p<0,001 i RD=-0,04, (-0,07; -0,02), p<0,001; należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w czasie obserwacji (od 6 tygodni do 12 miesięcy) i populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).
- w grupie otrzymującej zofenopryl w porównaniu do placebo obserwowano **zmniejszenie ryzyka w zakresie** występowania:
 - niewydolności serca łagodnej do umiarkowanej: OR=0,68, (0,47; 0,99), p=0,042,
 - ciężka niewydolności serca: OR=0,53, (0,29; 0,96), p=0,037.

Dławica piersiowa

Zofenopryl istotnie statystycznie w porównaniu do placebo **zmniejszał ryzyko wystąpienia** ataków dławicy piersiowej:

- podczas 12-miesięcznej obserwacji OR=0,41, (0,17; 0,96), p=0,041, RD=-0,11 (-0,21; -0,01), p=0,035,
- podczas testu wysiłkowego, OR=0,31, (0,11; 0,88), p=0,028, RD=-0,07, (-0,12; -0,01), p=0,020.

Przezkórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe

Wśród pacjentów ze świeżym zawałem serca, w 12-miesięcznej obserwacji **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** w odsetkach pacjentów, u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przezkórny angioplastykę wieńcową, OR=1,13, (0,41; 3,06), p=0,817, RD=0,01, (-0,07; 0,09), p=0,817.

Wśród pacjentów z przebyłym zawałem serca oceniano konieczność przeprowadzenia PTCA lub CABG. W 6 miesięcy terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia ww. zabiegów, był wyższy wśród przyjmujących placebo w porównaniu do odsetka w grupie przyjmującej zofenopryl. Wynik był **istotny statystycznie w przypadku różnicy ryzyka**, RD= -0,07, (-0,13; 0,00) p= 0,048, natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej, OR=0,48, (0,23; 1,01), p=0,053. Metaanaliza obu badań **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** w konieczności przeprowadzenia ww. zabiegów.

Hipotensja

Terapia zofenoprylem wiąże się z istotnie statystycznie:

- **częstszym występowaniem hipotensji** OR=2,10, (1,54; 2,86), p<0,001, RD=0,08, (0,05; 0,11), p<0,001 w porównaniu do placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania w porównaniu do placebo:

- ostrej hipotensji, OR=0,97, (0,14; 6,98), p=0,977, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,977
- objawowej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania, OR=1,42, (0,80; 2,51), p=0,230, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,228

- ostrej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania, OR=2,55, (0,49; 13,18), p=0,264, RD=0,00, (0,00; 0,01), p=0,249.

Dość szerokie przedziały ufności dla wartości OR uniemożliwiają wnioskowanie o różnicy pomiędzy terapiami.

Zmiany w EKG

W zakresie wpływu leczenia zofenoprylem lub placebo na wynik EKG wykazano, iż:

- średnie maksymalne obniżenie odcinka ST był istotnie statystycznie większe w grupie przyjmujących placebo, MD=-1,00 mm, (-1,26 ; -0,74), p<0,001;
- odcinek ST był obniżony istotnie statystycznie dłużej w grupie placebo, MD=-15,60 min, (-18,05 ; -13,15), p<0,001.
- podczas 24-godzinnego EKG:
 - odsetek pacjentów z obniżeniem odcinka ST **było istotnie statystycznie niższy** w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo: OR=0,42, (0,23; 0,78), p=0,006 i RD=-0,11, (-0,19; -0,04), p=0,005.
 - pacjentów z incydentem niedokrwinnym widocznym podczas EKG był **istotnie statystycznie mniejszy odsetek** wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 12% vs 26,3%, OR=0,38, (0,21; 0,68), p=0,001 i RD=-0,14, (-0,23; -0,06), p=0,001.
 - uniesienie odcinka ST podczas 24-godzinnego EKG występowało rzadziej w grupie otrzymujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 1,2% vs 4,2%, jednak różnica **ta nie była istotna statystycznie**.
- podczas EKG wykonywanego w trakcie testu wysiłkowego:
 - średnie maksymalne obniżenie odcinka ST **było większe** w grupie przyjmujących placebo: MD=-0,80 mm, (-0,96 ; -0,64), p<0,0001,
 - czas do wystąpienia niedokrwienia **był istotnie dłuższy** w porównaniu do wyniku osiągniętego w grupie placebo: MD=2,50 min, (1,83; 3,17), p<0,001.
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego, **był istotnie niższy** w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo, OR=0,49, (0,25; 0,96), p=0,037 i RD=-0,08, (-0,16; -0,01), p=0,033.
 - odsetek pacjentów z niedokrwieniem widocznym w EKG podczas testu wysiłkowego **był istotnie niższy** w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo: OR=0,48, (0,25; 0,93), p=0,029 i RD=-0,09, (-0,17; -0,01), p=0,025.

Analiza **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** pomiędzy zofenoprylem a placebo w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zdarzenia mózgowo-naczyniowe,
- arytmia podczas testu wysiłkowego,
- występowanie niewydolności serca, a także jej pogorszenie o co najmniej jeden stopień w skali NYHA,
- nadciśnienie tętnicze,
- frakcja wyrzutowa lewej komory – wartość końcowa po 6 miesiącach terapii.

Zofenopryl vs lizynopryl

Analiza skuteczności 6-tygodniowej terapii zofenoprylem i lizynoprylem **nie wykazała istotnych statystycznie różnic** w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zgon: OR=0,78, (0,40; 1,51), p=0,460, RD=-0,01, (-0,03; 0,01), p=0,458
- ostra niewydolność serca w ciągu pierwszego tygodnia terapii: OR=1,38, (0,31; 6,19), p=0,675, RD=0,00, (-0,01; 0,01), p=0,675
- ostra niewydolność serca w ciągu 6 tygodni terapii: OR=1,21, (0,64; 2,30), p=0,556, RD=0,01, (-0,02; 0,03), p=0,556
- pilna rewaskularyzacja: OR=1,03, (0,52; 2,05), p=0,926, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,926
- dorzut zawału serca: OR=1,09, (0,58; 2,03), p=0,794, RD=0,00, (-0,02; 0,03), p=0,794
- hipotensja prowadząca do przerwania leczenia: OR=0,86, (0,58; 1,28), p=0,460, RD=-0,01, (-0,05; 0,02), p=0,459
- ostra hipotensja:
 - populacja PP: OR=0,87, (0,57; 1,33), p=0,513, RD=-0,02, (-0,06; 0,03), p=0,513
 - populacja ITT: OR=0,92, (0,63; 1,36), p=0,680, RD=-0,01, (-0,05; 0,03), p=0,679

- ostra hipotensja związana z leczeniem: OR=0,67, (0,42; 1,05), p=0,077, RD=-0,03, (-0,06; 0,00), p=0,075
- dławica piersiowa: OR=1,00, (0,74; 1,36), p=0,982, RD=0,00, (-0,05; 0,05), p=0,982
- pogorszenie funkcji nerek: OR=0,96, (0,45; 2,06), p=0,910, RD=0,00, (-0,02; 0,02), p=0,910.

Zofenopryl vs ramipryl

W badaniu SMILE 4 wykazano, iż w grupie otrzymujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA występowało **istotnie statystycznie mniejsze ryzyko**:

- wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,70, (0,51; 0,96), p=0,028, RD=-0,08, (-0,15; -0,01), p=0,028,
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,64, (0,46; 0,88), p=0,007, RD=-0,09, (-0,16; -0,03), p=0,006,
- pogorszenia LVEF > 15%: OR=0,49, (0,26; 0,94), p=0,032, RD=-0,04, (-0,07; 0,00), p=0,030.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zgonu z: przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności serca, ostrego zawału serca, udaru, nagłego zgonu oraz zgonu z powodu pęknięcia mięśnia sercowego.

Analiza hospitalizacji w podziale na poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe wykazała, że odsetek pacjentów hospitalizowanych był dla wszystkich zdarzeń niższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA, w porównaniu do odsetka hospitalizowanych pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami:

- niewydolność serca: OR=0,54, (0,16; 1,88), p=0,336, RD=-0,01, (-0,03; 0,01), p=0,331
- ostry zawał: OR=0,77, (0,37; 1,63), p=0,500, RD=-0,01, (-0,04; 0,02), p=0,500
- dławica piersiowa: OR=0,87, (0,46; 1,62), p=0,654, RD=-0,01, (-0,04; 0,03), p=0,654,
- rewaskularyzacja: OR=0,73, (0,43; 1,26), p=0,264, RD=-0,02, (-0,06; 0,02), p=0,263,
- hospitalizacja z innych przyczyn: OR=0,88, (0,38; 2,02), p=0,759, RD=0,00, (-0,03; 0,02), p=0,759.

Skuteczność kliniczna w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego zastosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym włączono 13 badań porównujących zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina), lekiem β -adrenolitycznym (atenolol), antagonistami receptora angiotensyny II (kandesartan, losartan), diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd), inhibitorami ACE (enalapryl, lizynopryl, ramipryl), placebo.

Zofenopryl vs antagoniści wapnia

Porównanie zofenoprylu z antagonistami wapnia - amlodypina (Farsang 2007) wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy lekami dla punktów końcowych: normalizacja ciśnienia tętniczego, odpowiedź na leczenie, zmiany SBP i DBP.

Zofenopryl vs leki β -adrenolityczne

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z lekami β -adrenolitycznymi oparto na wynikach z trzech badań: Elijovich 1997, Nilsson 2007 oraz Pasini 2007. Należy mieć na uwadze, że wielkość populacji w badaniach Elijovich 1997 i Passini 2007 była niższa niż 50 osób, w związku z czym siła dowodów dla tych badań jest niska i tym samym wnioskowanie na podstawie ich wyników może być obarczone dość dużym błędem.

Wyniki z badania Elijovich 1997 uzyskane dla zmiany SBP (mmHg) wskazują, że zofenopryl powoduje istotną statystycznie większą redukcję SBP (mmHg), WMD=-14,72, (-28,01; -1,43), p=0,030. Wyniki te uzyskano w niewielkiej populacji (34 pacjentów) w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużym błędem. Przeprowadzona metaanaliza wyników z badania Elijovich 1997 oraz Nilsson 2007 wskazuje na tendencję do większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl, bez osiągnięcia statystycznej istotności: MD=-6,25, (-19,07; 6,57), p=0,34.

W badaniu Nilsson 2007 występował brak spójności przy raportowaniu wyników dotyczących zmiany DBP. Dla podejścia konserwatywnego wyniki dotyczące zmiany ciśnienia rozkurczowego pochodzące z ww. badania wskazują na nieistotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami. Podobnie wyniki z badania Elijovich 1997 oraz metaanaliza obu badań. W przypadku mniej konserwatywnego podejścia, tzn. uwzględnienia w obliczeniach mniejszej wartości redukcji DBP w grupie atenololu, wyniki wskazują na istotną statystycznie większą redukcję zmiany DBP w grupie zofenoprylu: MD=-2,20, (-3,53; -0,87), p=0,001.

Również metaanaliza badań wskazuje większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego przy terapii zofenoprylem: MD=-1,97, (-3,26; -0,68), p=0,003.

Stosowanie zofenoprylu wiązało się z częstszym uzyskiwaniem normalizacji ciśnienia tętniczego w porównaniu do atenololu: OR=1,99, (1,16; 3,42), p=0,013 oraz RD=0,13, (0,03; 0,23), p=0,011.

Sposób raportowania wyników w Passini 2007 (8 tygodni) uniemożliwia ich analizę statystyczną. W badaniu tym nie podano m.in. liczebności populacji, dla której przedstawiono poszczególne wyniki. W trakcie jego trwania wykazano:

- zmianę SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej - odnotowano istotne statystycznie obniżenie SBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości SBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się ze 152,8±6,7 do 126,9±8,3 i atenololu z 150,8±5,5 do 130,4±9,1;
- zmianę SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego - odnotowano istotne statystycznie obniżenie SBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości SBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się ze 138,9±5,8 do 121,8±6,1 i atenololu z 135,8±4,9 do 124,2±7,2;
- redukcję DBP (mmHg) - pomiar w pozycji siedzącej - odnotowano istotne statystycznie obniżenie DBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się z 99,2±4,1 do 82,1±5,4 i atenololu z 99,4±3,9 do 83,1±4,7;
- redukcję DBP (mmHg) - ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego - odnotowano istotne statystycznie obniżenie DBP (mmHg) pomiędzy początkiem badania a jego końcem zarówno w grupie zofenoprylu jak i atenololu (p<0,001). Wartości DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu obniżyły się z 92,3±4,9 do 78,8±4,3 i atenololu z 93,3±4,5 do 79,5±3,9;
- zmianę tętna – zastosowanie β-blokerów powodowało większą redukcję tętna niż stosowanie zofenoprylu. W grupie atenololu był to spadek z 80,3±10,3 uderzeń/min do 63,9±3,8 (p<0,001). W przypadku zofenoprylu wyniki na początku i końcu badania były bardzo podobne i wynosiły odpowiednio 76,9±10,6 uderzeń/min i 75,0±11,2.

Zofenopryl vs antagoniści receptora angiotensyny II

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistami receptora angiotensyny II oparto na wynikach dwóch badań o średniej wielkości populacji: Leonetti 2006 (236 pacjentów) i Narkiewicz 2007 (327 pacjentów). W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, **nie uzyskano wyników istotnych statystycznie**. Przeprowadzona metaanaliza wyników dla zmian ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego również nie wskazała na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (redukcja SBP (mmHg): MD=-1,05, (-3,75; 1,65), p=0,45; redukcja DBP (mmHg): MD=0,49; (-1,42; 2,40), p=0,62).

W zakresie punktu końcowego odpowiedź na leczenie w badaniu Leonetti 2006, odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, ale bez normalizacji nadciśnienia tętniczego, wyniósł 6,4% w grupie zofenoprylu oraz 2,6% w grupie kandesartanu. Odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie wyniósł 9,1% i 3,4% odpowiednio w grupie zofenoprylu i kandesartanu.

Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi oparto na wynikach z badania Lacourcière 1989a oraz Parati 2006, do których włączono odpowiednio 38 i 353 pacjentów. W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, **nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami**.

Zofenopryl vs inhibitory konwertazy angiotensyny

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z innymi inhibitorami ACE (enalaprylem, lizynoprylem i ramiprylem) oparto na wynikach 5 badań: Mallion 2007 (323 pacjentów), Napoli 2004 (96 pacjentów), Napoli 2008 (48 pacjentów), Malacco 2005 (181 pacjentów) i Pasini 2007 (45 pacjentów). Analiza wyników dla ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego sugeruje, że porównywane **interwencje wykazują podobną skuteczność**.

Zofenopryl vs placebo

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z placebo oparto na wynikach badania Malacco 2002 (211 pacjentów) oraz Parati 2006 (353 pacjentów). Analiza wyników dla najważniejszych punktów końcowych, tj.

zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego wskazuje, na korzyści uzyskane ze stosowania zofenoprylu. Zauważalna jest zależność uzyskiwanych wyników od dawki zofenoprylu, tj. im wyższa dawka leku tym większa korzyść wynikająca ze stosowania zofenoprylu.

Metaanalizy wyników dla porównania zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 25 mg q.d.) wskazują na:

- tendencję do większej redukcji SBP przez zofenopryl w dawce 15 mg q.d., bez osiągnięcia statystycznej istotności,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. w zakresie zmiany SBP: MD=-5,16, (-9,07; -1,26), p=0,010,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 15 mg q.d. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,40, (-5,63; -1,17), p=0,003,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,22, (-5,67; -0,77), p=0,01.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa stosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z ostrym zawałem serca przeprowadzono w oparciu o badania porównujące zofenopryl z placebo, lizynoprylem i ramiprylem.

Porównanie zofenoprylu z placebo nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: OR=0,97, p=0,907, RD=0,00, (-0,08; 0,07), p=0,907,
- prowadzących do przerwania badania: OR=1,31, (0,90; 1,91), p=0,157, RD=0,02, (-0,01; 0,05), p=0,156,
- związanych z układem oddechowym, układem moczowym i nerkami, zdarzeń niepożądanych metabolicznych i dotyczących układu pokarmowego, zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwionośnym i związanych z układem nerwowym.

Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią **zofenoprylem a lizynoprylem** w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,09, (0,83; 1,43), p=0,554, RD=0,02, (-0,04; 0,07), p=0,553.
- ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,11, (0,77; 1,60), p=0,572, RD=0,01, (-0,03; 0,05), p=0,572,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,03, (0,79; 1,36), p=0,803, RD=0,01, (-0,05; 0,06), p=0,803,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,44, (0,70; 2,98), p=0,320, RD=0,01, (-0,01; 0,03), p=0,318,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=0,84, (0,61; 1,16), p=0,282, RD=-0,03, (-0,07; 0,02), p=0,281,
- przerwanie leczenia: OR=0,88, (0,66; 1,17), p=0,369, RD=-0,02, (-0,08; 0,03), p=0,368.

W badaniu SMILE 2, podczas 6 tygodniowej obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 1 026 i 95 wśród przyjmujących zofenopryl oraz 947 i 85 wśród pacjentów otrzymujących lizynopryl. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Częstość zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń na pacjentorok terapii) była większa w grupie przyjmujących zofenopryl.

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią **zofenoprylem podawanym w skojarzeniu z ASA a ramiprylem podawanym w skojarzeniu z ASA** w zakresie występowania:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,05, (0,79; 1,39), p=0,754, RD=0,01, (-0,06; 0,08), p=0,754,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=1,05, (0,72; 1,54), p=0,796, RD=0,01, (-0,05; 0,06), p=0,796,
- przerwanie leczenia: OR=1,10, (0,75; 1,62), p=0,629, RD=0,01, (-0,04; 0,06), p=0,629

W badaniu SMILE 4 w dwunastomiesięcznym horyzoncie obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 395 wśród przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA (4688 pacjento-miesiący) i 389 (4584 pacjento-miesiący) wśród pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA,. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupami.

Populacja pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym

Analizę bezpieczeństwa stosowania zofenoprylu w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym przeprowadzono w oparciu o dziewięć badań porównujących zofenopryl z zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina), lekiem β -adrenolitycznym (atenolol), antagonistami receptora angiotensyny II (kandesartan, losartan), diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd), inhibitorami ACE (enalapryl, lizynopryl, ramipryl), placebo.

Analiza bezpieczeństwa porównania **zofenoprylu z antagonistami wapnia** wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji, przy czym stosowanie zofenoprylu związane jest ze statystycznie istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia obrzęku: OR=0,02, (0,00; 0,38), p=0,008 oraz RD=-0,13, (-0,18; -0,07), p<0,001.

Analiza wyników bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o dane z badania Nilsson 2007 (**porównanie zofenoprylu z lekami β -adrenolitycznymi**) wskazuje na rzadsze występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=0,41, (0,21; 0,80), p=0,009 oraz RD=-0,11, (-0,19; -0,03), p=0,007.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Leonetti 2006 (**porównanie zofenoprylu z antagonistami receptora angiotensyny II**) wykazała, że zofenopryl oraz antagoniści receptora angiotensyny II mają podobny profil bezpieczeństwa.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania Parati 2006 (**porównanie zofenoprylu z diuretykami tiazydowymi**) wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Stosowanie zofenoprylu (w dawce 15 mg q.d.) wiązało się z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do hydrochlorotiazydu (w dawce 25 mg q.d.): RD=-0,11, (-0,22; -0,01), p=0,034 (dla miary względnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy: OR=0,10, (0,00; 1,85), p=0,121). W badaniu Lacourcière 1989a nie przedstawiono uzyskanych wyników. Zamieszczono informację, że żaden z pacjentów nie wycofał się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane oraz wspomniano, że w trakcie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Malacco 2005 i Mallion 2007 (**porównanie zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE**) wykazała podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

Porównanie zofenoprylu z placebo

Wyniki badań porównujących zofenopryl i placebo wykazały podobny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Wyniki porównań dla wszystkich punktów końcowych w ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa nie wykazały różnic istotnych statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

⁵⁷ Wartości ujemne oznaczają inkrementalne oszczędności. W nawiasach kwadratowych podano wyniki scenariuszy skrajnych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej oraz finansowanie w innych krajach

Odnaleziono 11 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym (w tym dwie polskie) oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia ostrego zawału serca. Wszystkie rekomendacje zalecają stosowanie inhibitorów ACE, jednak nie wymieniają konkretnych substancji czynnych. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: negatywną rekomendację DHMA 2009 i pozytywną rekomendację HAS 2001.



⁵⁸ Na podstawie komunikatu AOTM (<https://www.aotm.gov.pl/index.php?id=830>).

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

- Altman 2005** Altman D. G., J. M. Bland, Absence of evidence is not evidence of absence, *British Medical Journal* 311, 2005, s. 485
- Baker 2009** Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. System-atic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angio-tensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med.* 2009 Dec 15;151(12):861-71.
- Borghi 2013** Borghi C., E. Ambrosioni et al., Cost-effectiveness of zofenopril in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial in-farction: A post hoc analysis of SMILE-4, *ClinicoEconomics and Outcomes Re-search* 5:1, 2013, s. 317-325
- Borowiec 2011** Borowiec L., M. Szeligowski et al., Discrepancies Between Defined Daily Doses and Actual Prescription Patterns in the Polish Setting: the ACE Inhibitors Example, *Value in Health* 14(7):0, 2011
- ChPL Zofenil** Charakterystyka Produktu Leczniczego Zofenil
- E9 Guideline 1998** ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Statistical Principles for Clinical Trials E9*, 1998
- Elijovich 1997** Elijovich, F., C. L. Laffer, et al. (1997). The Effects of Atenolol and Zofenopril on Plasma Atrial Natriuretic Peptide Are Due to Their Interactions with Target Organ Damage of Essential Hypertensive Patients. *Journal of Human Hypertension* 11(5): 313-319.
- Farsang 2007** Farsang, C. (2007). Blood Pressure Control and Response Rates with Zofenopril Compared with Amlodipine in Hypertensive Patients. *Blood pressure* 16(SUPPL. 2): 19-24.
- GUS z 2013** Główny Urząd Statystyczny, *Rocznik Demograficzny 2013*, Warszawa 2013
- Lacourcière 1989a** Lacourcière, Y. and P. Provencher (1989). Comparative Effects of Zofenopril and Hydro-chlorothiazide on Office and Ambulatory Blood Pressures in Mild to Moderate Essential Hypertension. *British Journal of Clinical Pharmacology* 27: 371-376.
- Lacourcière 1989b** Lacourcière, Y. and C. Gagné (1989). Influence of Zofenopril and Low Doses of Hydrochlo-rothiazide on Plasma Lipoproteins in Patients With Mild to Moderate Essential Hyperten-sion. *American Journal of Hypertension* 2(11 I):861-864.
- Leonetti 2006** Leonetti, G., A. Rappelli, et al. (2006). A Similar 24-H Blood Pressure Control Is Obtained by Zofenopril and Candesartan in Primary Hypertensive Patients. *Blood Pressure* 15(SUPPL. 1): 18-26.
- Malacco 2002** Malacco, E., G. Castiglioni, et al. (2002). Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essen-tial Hypertension a 24-Hour Blood Pressure-Monitoring Study. *Clinical Drug Investigation* 22(1): 9-15.
- Malacco 2005** Malacco, E., S. Piazza, et al. (2005). Zofenopril Versus Lisinopril in the Treatment of Essen-tial Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. *Clinical Drug Investigation* 25(3): 175-182.
- Mallion 2007** Mallion, J. M. (2007). An Evaluation of the Initial and Long-Term Antihypertensive Efficacy of Zofenopril Compared with Enalapril in Mild to Moderate Hypertension. *Blood pressure* 16(SUPPL. 2): 13-18.
- Napoli 2004** Napoli, C., V. Sica, et al. (2004). Sulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition In-duces Sustained Reduction of Systemic Oxidative Stress and Improves the Nitric Oxide Pathway in Patients with Essential Hypertension. *American Heart Journal* 148(1): e5.

- Napoli 2008** Cacciatore, F., G. Bruzzese, et al. (2011). Effects of Ace Inhibition on Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Damage, and Oxidative Stress in Hypertensive Patients. *Europe-an Journal of Clinical Pharmacology* 67(9): 877-883.
- Napoli 2008** Napoli, C., G. Bruzzese, et al. (2008). Long-Term Treatment with Sulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Reduces Carotid Intima-Media Thickening and Improves the Nitric Oxide/Oxidative Stress Pathways in Newly Diagnosed Patients with Mild to Moderate Primary Hypertension. *American Heart Journal* 156(6): 1154.e1-8.
- Narkiewicz 2007** Narkiewicz, K. (2007). Comparison of Home and Office Blood Pressure in Hypertensive Patients Treated with Zofenopril or Losartan. *Blood pressure* 16(SUPPL. 2): 7-12.
- Nilsson 2007** Nilsson, P. (2007). Antihypertensive Efficacy of Zofenopril Compared with Atenolol in Patients with Mild to Moderate Hypertension. *Blood pressure* 16(SUPPL. 2): 25-30.
- Omboni 2011** Omboni, S., Borghi, C. (2011). Zofenopril and Incidence of Cough: A Review of Published and Unpublished Data. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 7:459-71
- Paczkowska 2012** Paczkowska A., W. Bryl et al., Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, *Nowiny Lekarskie* 81(2), 2012, s. 145-151
- Parati 2006** Parati, G., S. Omboni, et al. (2006). Antihypertensive Efficacy of Zofenopril and Hydrochlorothiazide Combination on Ambulatory Blood Pressure. *Blood Pressure* 15(SUPPL. 1):7-17.
- Pasini 2007** Pasini A. F., U. Garbin et al., Effect of Sulfhydryl and Non-Sulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Endothelial Function in Essential Hypertensive Patients, *American Journal of Hypertension* 20(4), 2007, s. 443-450
- Pasini 2007** Pasini, A. F., U. Garbin, et al. (2007). Effect of Sulfhydryl and Non-Sulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Endothelial Function in Essential Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension* 20(4): 443-450.
- Poloński 2007** Poloński L., M. Gasior et al., Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland, *Kardiologia Polska* 65(8), 2007, s. 861-874
- SMILE** Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med.* 1995 Jan 12;332(2):80-5.
- SMILE** Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation.* *Am J Hypertens.* 1999 Jul;12(7):665-72.
- SMILE** Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006 Sep;152(3):470-7.
- SMILE** Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):665-71.
- SMILE** Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Oct;23(5):641-8.

- SMILE** Borghi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Am J Cardiol. 1996 Aug 1;78(3):317-22.
- SMILE** Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. Control Clin Trials. 1994 Jun;15(3):201-10.
- SMILE 2** Borghi, C., E. Ambrosioni, et al. (2003). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Zofenopril and Lisinopril Are Both Safe in the Treatment of Acute Myocardial Infarction. Evidence-based Cardiovascular Medicine. 2003; 7(3): 131-132.
- SMILE 2** Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J. 2003 Jan;145(1):80-7.
- SMILE 4/Borghi 2012** Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetyl-salicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). Clin Cardiol. 2012;35(7):416-23
- SMILE 4/Borghi 2012** Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S, Cicero AF, Bacchelli S, Esposti DD, Vinereanu D, Ambrosio G, Zava D; SMILE-4 Working Party. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. J Hypertens. 2013 Jun;31(6):1256-64.
- SMILE ISCHEMIA** Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. Am Heart J. 2007 Mar;153(3):445.e7-14.
- SMILE PILOT** Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. Am J Cardiol. 1991 Nov 18;68(14):1101D-110D.
- SMILE PILOT** Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. J Clin Pharmacol. 1993 Jan;33(1):40-5.
- Szczeklik 2012** Gajewski P. red., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012
- Szczeklik 2013a** Beręsewicz A., A. Undas, Etiologia i patogenezę [chorób niedokrwienych serca], w: *Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2013, s. 168-171
- Szczeklik 2013b** Budaj A., B. Bednarz, Ostry zespół wieńcowy bez uniesieni odcinka ST, w: *Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2013, s. 184-194
- Szczeklik 2013c** Budaj A., B. Bednarz, Zawał serca z uniesieniem odcinka ST, w: *Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2013, s. 196-212
- Szczeklik 2013d** Januszewicz A., A. Prejbisz, Nadciśnienie tętnicze pierwotne, w: *Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2013, s. 408-423
- Szczęch 2000** Szczech R., L. Bieniaszewski et al., Ocena częstości, świadomości i skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego wśród uczestników akcji „Mierz ciśnienie raz w roku”, *Nadciśnienie tętnicze* 4(1), 2000, s. 27-37

Wilimski 2006 Wilimski R., M. Niewada, Koszty nieskutecznego leczenia nadciśnienia tętniczego, *Arterial Hypertension* 10(6), 2006, s. 551-560

Wytyczne HTA 2009 Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*, 2009

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

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

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

[Redacted]										

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Zofenil® w leczeniu nadciśnienia tętniczego oraz w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca, Analiza problemu decyzyjnego, luty 2014
- Zal. 2. [REDACTED] Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza skuteczności klinicznej, luty 2014
- Zal. 3. [REDACTED] Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza ekonomiczna, luty 2014
- Zal. 4. [REDACTED] Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza wpływu na budżet, luty 2014
- Zal. 5. [REDACTED] Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego, Analiza racjonalizacyjna, 2014