



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum,  
losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum,  
telmisartanum i valsartanum we wskazaniach:  
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
finansowania leków zawierających daną substancję  
czynną we wskazaniach innych niż wymienione  
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.4221.6.2021  
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.21.2018)

Data ukończenia: 14.06.2021r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. Leczenie renoprotekcyjne, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek i niewydolność serca w populacji pediatrycznej .....</b>	<b>8</b>
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.2. Podsumowanie.....	14
<b>4. Źródła.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>19</b>
5.1. Wykaz leków zawierających benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	26

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2021 poz. 523) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.21.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 344/2018 (dot. benazeprilum); nr 345/2018 (dot. ramiprilum); nr 346/2018 (dot. candesartanum cilexetilum); nr 347/2018 (dot. losartanum); nr 348/2018 (dot. telmisartanum); nr 349/2018 (dot. valsartanum); nr 350/2018 (dot. enalaprilum); nr 351/2018 (dot. quinaprilum); nr 352/2018 (dot. spironolactonum) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanych substancji czynnych w nw. wskazaniach:

Substancja czynna	Wskazania
<b>benazeprilum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>candesartanum cilexetilum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>enalaprilum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>losartanum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>quinaprilum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia</li> </ul>
<b>ramiprilum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>spironolactonum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>telmisartanum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>
<b>valsartanum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.</li> </ul>

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 29.05.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2018 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego,*
  - *Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej,*
  - *Polskie Towarzystwo Kardiologiczne,*
- europejskie i międzynarodowe:
  - *National Institute for Health and Care Excellence,*
  - *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network,*
  - *European Society of Cardiology,*
  - *The International Society for Heart and Lung Transplantation,*
  - *European Society of Hypertension,*
  - *International Society of Nephrology,*
  - *Canadian Cardiovascular Society,*
  - *Kidney Disease Improving Global Outcomes.*

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *chronic kidney disease children, heart failure children, hypertension children*. Poszukiwano jedynie wytycznych, w których opisywano zalecenia kliniczne dla populacji pediatrycznej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>PTNT 2019 Polska</p>	<p><u>Nadciśnienie tętnicze u dzieci</u></p> <p>Ogólne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży</p> <p>Ogólne zasady i wskazania do leczenia NT u dzieci i młodzieży opierają się na analizie stopnia zaawansowania choroby, jej charakteru (NT pierwotne/wtórne) oraz towarzyszących powikłań narządowych i schorzeń. Zaleca się monitorowanie i modyfikację leczenia na podstawie pomiaru ABPM.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze w przewlekłej chorobie nerek</p> <p>Lekami pierwszego rzutu dla dzieci z PChN są leki hamujące układ RAA, czyli <b>ACE-I</b> i/lub <b>ARB</b>. W wieloośrodkowych badaniach prospektywnych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo <b>ACE-I</b> jako leków hipotensyjnych i renoprotekcyjnych (ramipril, enalapril), a w badaniach jednoośrodkowych <b>ARB</b> (<b>losartan</b>). W badaniach obserwacyjnych wykazano ponadto lepszą kontrolę NT u dzieci leczonych preparatami hamującymi układ RAA w stosunku do innych grup leków. Leki te nie są zalecane jedynie u chorych z bardzo niskim GFR (&lt;15–20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z uwagi na ryzyko istotnego pogorszenia czynności nerek i/lub hiperkaliemii. Podwójna terapia łącząca leki z grupy <b>ACE-I</b> z <b>ARB</b> może nasilić ich działanie hipotensyjne oraz obniżające białkomocz. Niemniej leczenie to nie jest obecnie zalecane bez dodatkowych wskazań (działanie antyproteinuryczne) z powodu obaw o bezpieczeństwo ich łącznego stosowania. Inhibitory reniny zostały poddane badaniom klinicznym u dzieci, ale nie oceniano ich efektu renoprotekcyjnego i nadal nie są dopuszczone do stosowania w tej grupie wiekowej. Osiągnięcie docelowego ciśnienia tętniczego u chorych z PChN wymaga na ogół terapii wielolekowej. Rekomenduje się indywidualizację doboru kolejnych leków hipotensyjnych u dzieci w zależności od ich sytuacji klinicznej. Zalecaną grupą leków II rzutu u dzieci z PChN są β-adrenolityki ze względu na ich dodatkowy wpływ na układ RAA, zmniejszenie napędu adrenergicznego oraz ograniczenie białkomoczu. Diuretyki są wskazane w przypadku retencji płynów, co ma miejsce na ogół u dzieci z GFR poniżej 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U dzieci z dużym białkomoczem lub niskim GFR leki te często wymagają zwiększenia dawki w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Diuretyki tiazydowe/tiazydopochodne wykazują skuteczność jedynie u pacjentów z GFR powyżej 30–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego, uprzednio stosowane jako leki I rzutu u dzieci z PChN, obecnie używane są jako leki dodatkowe ze względu na ich działanie nasilające hiperfiltrację i białkomocz. Jednak w skojarzeniu z lekami blokującymi RAA ten negatywny efekt nie występuje lub jest mniejszy.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze u chorych dializowanych</p> <p>W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają dhp blokery kanału wapniowego, <b>ACE-I</b> i <b>ARB</b>. Nie ma jednoznacznie określonych zaleceń dotyczących wyboru leku. Należy jednak pamiętać o hiperkaliemii towarzyszącej leczeniu preparatami z dwóch ostatnich grup leków.</p> <p>Leczenie nadciśnienia naczyniowo-nerkowego</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Docelowym i przyczynowym leczeniem tej postaci NT jest leczenie zabiegowe usuwające przyczynę choroby. Leczenie farmakologiczne, chociaż umożliwi osiągnięcie przynajmniej częściowej kontroli CT, nie pozwala na powrót do zdrowia. U pacjentów z chorobą Takayasu za leczenie przyczynowe należy uznać stosowanie preparatów immunosupresyjnych, a leczenie hipotensyjne, w tym zabiegowe, skierowane jest na powikłania choroby.</p> <p>Leczenie nadciśnienia tętniczego u dzieci po operacji koarktacji aorty</p> <p>W badaniach pediatrycznych wykazano skuteczność hipotensyjną <b>ACE-I (ramipril)</b>, ARB (kandesartan) i <math>\beta</math>-adrenolityków (metoprololu). Zalecane jest (AHA) rozpoczynanie leczenia od <b>ARB</b> lub <b>ACE-I</b> i <math>\beta</math>-adrenolityku jako leków I rzutu. U chorych z koarktacją aorty eksperci rekomendują rutynowe wykonywanie badania ABPM raz w roku i próby wysiłkowej co 2 lata. Nieprawidłowe wyniki tych badań są wskazaniem do leczenia farmakologicznego i diagnostyki ewentualnej rekoarktacji. U pacjentów z koarktacją aorty i współistnieniem dwupłatkowej zastawki aortalnej monitoring musi dotyczyć dodatkowo oceny anatomii i ewentualnej dysfunkcji zastawki aortalnej oraz stopnia poszerzenia aorty wstępującej. U tych pacjentów leczenie NT powinno być szczególnie agresywne.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze monogenowe</p> <p>Rozpoznanie określonej postaci choroby na ogół pozwala wdrożyć leczenie celowane na główne zaburzenia prowadzące do NT. Diagnostyka i leczenie tych postaci NT powinny być prowadzone w ośrodkach referencyjnych mających możliwość diagnostyki molekularnej.</p> <p>Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego</p> <p>Podstawowe znaczenie ma leczenie niefarmakologiczne składające się zarówno z modyfikacji dietetycznych, jak i aktywności fizycznej. Leczenie farmakologiczne należy rozważyć u dzieci z NT pierwotnym 1. stopnia, u których pomimo 6–12-miesięcznej próby leczenia niefarmakologicznego nie uzyskano efektów. Leczenie farmakologiczne jest natomiast wskazane u dzieci z NT pierwotnym 2. stopnia i/lub z uszkodzeniem narządowym. Ze względu na towarzyszące zaburzenia metaboliczne i mechanizm działania (wzrost obwodowego oporu naczyniowego) nie zaleca się stosowania <math>\beta</math>-adrenolityków i diuretyków jako leków I i II rzutu. Lekami preferowanymi są <b>ACE-I</b>, <b>ARB</b> i dhp blokery kanału wapniowego. U dziewcząt po okresie dojrzewania niestosujących antykoncepcji zamiast leków blokujących układ RAA można zalecić nowe leki <math>\beta</math>-adrenolityczne o działaniu naczyniorozszerzającym, które nie mają niekorzystnych działań metabolicznych i zwiększających obwodowy opór naczyniowy, oraz dhp blokery kanału wapniowego.</p> <p>Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą</p> <p>Leczenie NT u młodych pacjentów z cukrzycą powinno obejmować modyfikację stylu życia, prawidłowe wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz terapię farmakologiczną. Lekami rekomendowanymi u dzieci i młodzieży z NT i cukrzycą są <b>ACE-I</b>, natomiast w przypadku ich nietolerancji stosuje się ARB. Leczenie hipotensyjne u dzieci z cukrzycą jest równoznaczne z leczeniem renoprotekcyjnym i opiera się na podobnych zasadach. Leczenie przy użyciu <b>ACE-I</b> u młodzieży wiąże się z wieloletnią terapią, co może wywołać wiele efektów niepożądanych, takich jak kaszel, hiperkaliemia, bóle głowy, impotencja oraz ryzyko odczynów pseudoalergicznym. Należy także pamiętać o możliwych i poważnych komplikacjach dla płodu, co jest istotnym potencjalnym problemem podczas terapii nastoletnich dziewczyn. U jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą typu 2 monoterapia z zastosowaniem <b>ACE-I</b> lub <b>ARB</b> jest nieskuteczna. Chorzy ci wymagają terapii skojarzonej (lekami drugiego rzutu są dhp antagoniści wapnia, a następnie <math>\beta</math>-adrenolityki o działaniu wazo dylatacyjnym i ewentualnie diuretyki tiazydopodobne). U jednej trzeciej pacjentów z cukrzycą typu 2 monoterapia z zastosowaniem <b>ACE-I</b> lub <b>ARB</b> jest nieskuteczna. Chorzy ci wymagają terapii skojarzonej (lekami drugiego rzutu są dhp antagoniści wapnia, a następnie <math>\beta</math>-adrenolityki o działaniu wazo dylatacyjnym i ewentualnie diuretyki tiazydopodobne).</p>
<p><b>HCGC 2020</b> Konflikt interesów: autorzy rekomendacji zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Nadciśnienie tętnicze u dzieci</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leczenie powinno się zaczynać monoterapią.       <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Zalecane opcje monoterapii to:           <ol style="list-style-type: none"> <li>i. <b>Inhibitor ACE</b> (klasa C);</li> <li>ii. <b>ARB</b> (klasa C); lub</li> <li>iii. Długo działająca dihydropirydyna CCB (klasa D).</li> </ol> </li> <li>b. Alternatywną opcją jest <math>\beta</math>-bloker (klasa D), chociaż jest preferowany w mniejszym stopniu ze względu na profil skutków ubocznych u dzieci.</li> <li>c. Jeśli pojawiają się działania niepożądane, należy podać inny lek z powyższej grupy</li> </ol> </li> <li>2. Jeśli cele BP nie są osiągnięte przy monoterapii standardową dawką przez 6 miesięcy, to pacjenci powinni być kierowani do specjalistów w dziedzinie NT u dzieci (klasa D).</li> <li>3. Inhibitory ACE (klasa C) i ARB (klasa D) nie są zalecane jako leki pierwszego rzutu u pacjentów rasy czarnej, <math>\beta</math>-blokery nie są zalecane jako leki pierwszego rzutu u dzieci z astmą lub cukrzycą (typ 1 lub typ 2) oraz u wyczynowych sportowców (klasa D).</li> </ol> <p><i>Klasy rekomendacji</i></p> <p><i>Klasa C - oparte na badaniach, które miały: niższe poziomy trafności wewnętrznej i/lub precyzji, lub badaniach, w których raportowano niewalidowane punkty końcowe o charakterze surogatów, lub badaniach obserwacyjnych nierandomizowanych</i></p> <p><i>Klasa D - oparte wyłącznie na opinii ekspertów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<b>KDIGO 2021</b> <i>Konflikt interesów: część autorów rekomendacji zadeklarowała konflikt interesów</i>	<u>Nadciśnienie tętnicze u dzieci z PChN</u> <b>ACEi</b> lub <b>ARB</b> jest terapią pierwszego rzutu w przypadku wysokiego BP u dzieci z PChN. Leki te obniżają białkomocz i są zwykle dobrze tolerowane, ale niosą ze sobą ryzyko hiperkaliemii i są szkodliwe dla płodu u kobiet w ciąży.

ABPM - ang. ambulatory blood pressure monitoring - ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi, ACEi - ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors - inhibitory konwertazy angiotensyny, AHA - American Heart Association, ARB - ang. angiotensin receptor blockers - antagoniści receptora angiotensyny, BP - ang. blood pressure - ciśnienie krwi, HCGC - Hypertension Canada Guidelines Committee, KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes, NT - nadciśnienie tętnicze, PChN - przewlekła choroba nerek, PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, RAA - renina-angiotensyna-aldosteron

Odnaleziono nowe wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci (PTNT 2019 [o różnej etiologii, w tym PChN] i HCGC 2020) oraz KDIGO 2021 dotyczące leczenia NT u dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Wszystkie wytyczne wskazują na ACEi i ARB jako jedną z podstawowych form terapii. W poprzednim opracowaniu stosowanie ACEi i ARB również było zalecane we wszystkich odnalezionych wytycznych.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Leczenie renoprotekcyjne, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek i niewydolność serca w populacji pediatrycznej

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analicyści Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających benazepryl, kandesartan, enalapryl, losartan, chinapryl, ramipryl, spironolakton, telmisartan oraz walsartan we wskazaniach wymienionych w tabeli poniżej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 31.05.2021 – 1.06.2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 30.11.2018, tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.21.2018.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy:

Kryteria włączenia:

**Populacja:**

Populacja	Interwencja
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Benazepryl</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Kandesartan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Enalapryl</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Losartan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Chinapryl</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Ramipryl</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Spironolakton</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Telmisartan</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>	<b>Walsartan</b>

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne badań RCT lub obserwacyjnych z grupą kontrolną, badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

Kryteria wyłączenia

**Populacja:** zdrowi ochotnicy

**Interwencja:** inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.

**Komparator:** inny niż zdefiniowany w kryterium włączenia.

**Punkty końcowe:** ocena farmakokinetyki, czy mechanizmu działania w analizowanej populacji pacjentów.



**Typ badań:** publikacje niespełniające kryteriów włączenia, w tym brak dostępu do pełnych tekstów, abstrakty oraz postery konferencyjne.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 badania pierwotne opublikowane po 2018 r.:

**Mathur 2020** - badanie RCT porównujące enalapryl z placebo u niemowlaków z pojedynczą komorą serca

**Gross 2020** - badanie RCT porównujące ramipryl z placebo u dzieci z zespołem Alporta

**Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Mathur 2020</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie wieloośrodkowe (10 ośrodków w USA i Kanadzie, w latach 2003-2007)</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepione,</li> <li>- obserwacja do 14 mc-a życia dziecka</li> <li>- interwencja</li> </ul> <p>Grupa A: enalapryl 0,1 mg/kg/d zwiększane do 0,38 mg/kg/d (mediana), podzielone na 2 dawki podawane co 12 h</p> <p>Grupa B: placebo</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek <math>\leq 45</math> dni</li> <li>2. Wiek <math>&gt; 1</math> tydzień, jeśli urodziło się w 35 tygodniu ciąży</li> <li>3. Pojedyncza komora serca</li> <li>4. Stabilny układowy i płucny przepływ krwi</li> <li>5. Planowane górne zespolenie żyły głównej górnej z tętnicą płucną (operacja dwukierunkowego zespolenia Glenna lub operacja hemi-Fontana)</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Masa urodzeniowa <math>\leq 2,5</math> kg, jeśli wiek ciążowy wynosi <math>\geq 38</math> tygodni; masa urodzeniowa <math>&lt; 5</math>. percentyla dla wieku ciążowego, jeśli wiek ciążowy wynosi 35-37 tygodni</li> <li>2. <math>&lt; 35</math> tygodni ciąży</li> <li>3. Diagnostyka anatomiczna atrezji płucnej z nienaruszoną przegrodą komorową</li> <li>4. <math>&lt; 3</math> dni po paliatywnym zabiegu kardiochirurgicznym, jeśli został wykonany</li> <li>5. Układowe wysycenie tlenem <math>&lt; 65\%</math></li> <li>6. Obecne mechaniczne wspomaganie wentylacji</li> <li>7. Obecne dożylnie wsparcie inotropowe</li> <li>8. Kreatynina <math>&gt; 1,0</math> mg/dl</li> <li>9. Bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1000</math> komórek/ml</li> <li>10. Chromosomalny lub rozpoznawalny zespół fenotypowy wrodzonych wad pozasercowych związanych z zaburzeniami wzrostu (np. trisomia 21, zespół Noonana, zespół Turnera)</li> <li>11. Wcześniejsze stosowanie ACEi przez 7 kolejnych dni</li> <li>12. Brak możliwości powrotu na wizytę kontrolną z powodu odległości od ośrodka klinicznego.</li> </ol> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 115 Grupa B: 115</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciśnienie krwi (BP)</li> <li>- bezpieczeństwo,</li> <li>- działania niepożądane</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gross 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Niemieckie Ministerstwo Edukacji i Badań, Sanofi-Aventis Niemcy (zapewnienie nieodpłatnych dostaw leków)</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe (4 ośrodki w Niemczech, w latach 2012-2018),</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- planowane podawanie leku i obserwacja przez 3 do 6 lat</li> <li>- interwencja</li> </ul> <p>Grupa A: ramipril, doustnie, (1 mg/m<sup>2</sup> zwiększane do docelowej dawki maksymalnej 6 mg/m<sup>2</sup>)</p> <p>Grupa B: placebo</p> <p>Dodatkowo, przeprowadzono dodatkową analizę skuteczności praktycznej (<i>real-world data</i>) ramiprylu. Pacjentów przyjmujących ramipril open-label porównywano z grupą nieleczonych pacjentów z USA.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 24 m-ce – 18 lat</li> <li>- rozpoznanie zespołu Alporta na podstawie biopsji nerki i/lub badania genetycznego</li> <li>- prawidłowa czynność nerek (eGFR &gt; 90 ml/min).</li> </ul> <p>Aby zakwalifikować się do randomizacji, dzieci musiały być: wcześniej nieleczone ACEi i być w stadium 0 lub I choroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>Dzieci wcześniej leczone ACEi, dzieci w II stadium choroby lub dzieci, których: przedstawiciele prawni, odmówili randomizacji, mogły być włączone do ramienia open-label.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 11 Grupa B: 9 Grupa open-label: 42 Grupa nieleczonych pacjentów z USA: 28</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezpieczeństwo - częstość występowania działań niepożądanych przed progresją choroby</li> <li>- skuteczność — czas do progresji choroby.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezpieczeństwo - działania niepożądane leku w okresie leczenia</li> <li>- skuteczność - albuminuria podczas stosowania leku.</li> </ul>

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Mathur 2020

##### Metodyka badania

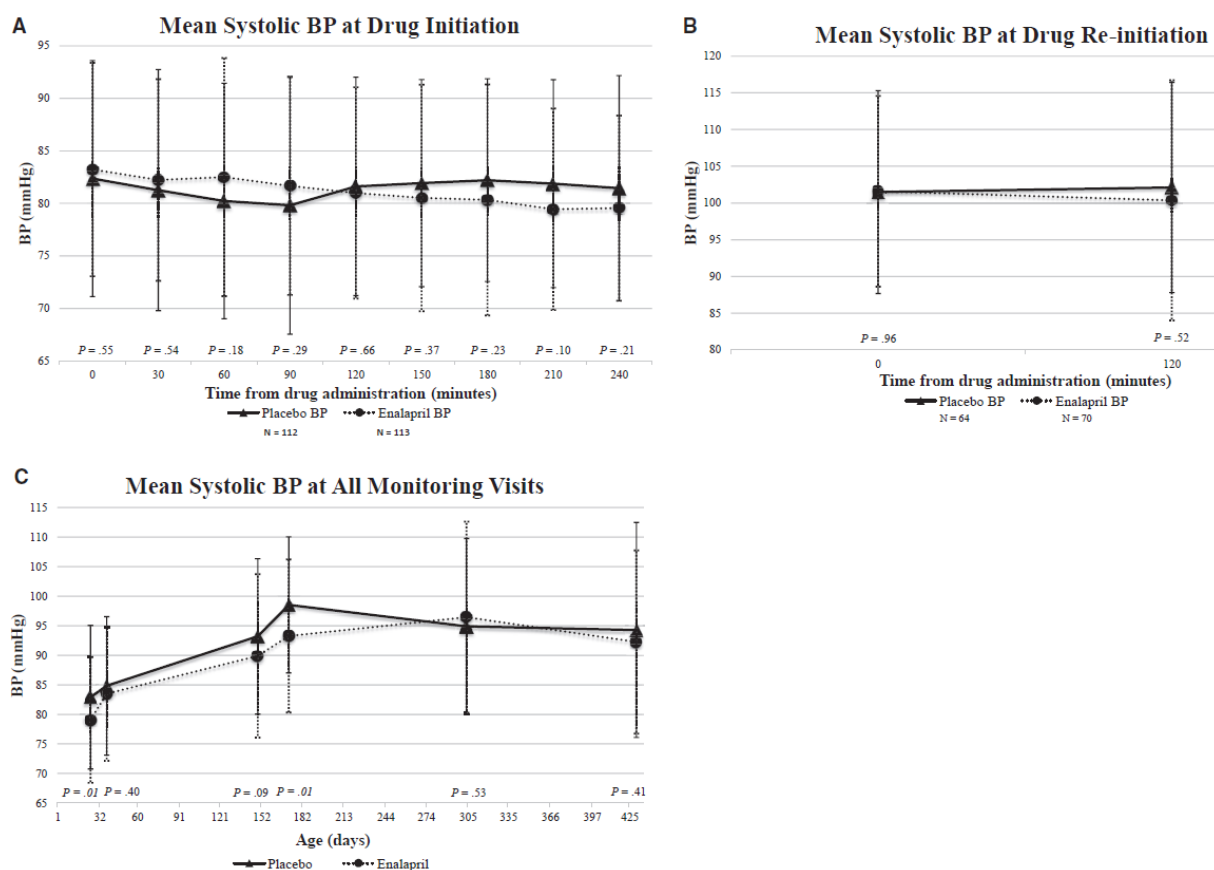
Do badania włączono 230 pacjentów leczonych między 2003 a 2007 rokiem w 10 ośrodkach na terenie USA i Kanady. 115 pacjentów z pojedynczą komorą serca zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej enalapryl i 45 do grupy placebo. Między grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów wyjściowych za wyjątkiem wieku ciążowego, który był wyższy w grupie enalaprylu (mediana 39 w porównaniu do 38 tygodni w grupie placebo, p=0,01). 24 pacjentów z grupy przyjmującej enalapryl i 21 pacjentów z grupy przyjmującej placebo wycofało się z badania. Wśród 185 pacjentów, którzy ukończyli badanie 20 niemowląt otrzymujących enalapryl i 33 niemowląt z grupy placebo przerwało przyjmowanie leku przed ostatnią wizytą.

##### Wyniki

Nie było istotnych statystycznie różnic między interwencją a placebo w ciągu 240 minutowego okresowego monitorowania ciśnienia skurczowego po rozpoczęciu podawania leku, 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia oraz przed operacją Glenna.

Ciśnienie skurczowe było istotnie statystycznie niższe w grupie enalaprylu po 3 dniach (mediana, IQR 3-5 dni) od rozpoczęcia leczenia (79±11 mmHg) w porównaniu z grupą placebo (83±12 mmHg), p=0,01. Po operacji Glenna grupa przyjmująca enalapryl rozpoczęła ponowne przyjmowanie leku w wieku 167 dni (mediana, IQR 144-193 dni). Enalapryl był przyjmowany w dawce 0,29 mg/kg/d (mediana, IQR 0,2-0,39 mg/kg/d) podzielonej na 2 dawki przyjmowane co 12 h. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w ciśnieniu skurczowym w 120 minucie po ponownym rozpoczęciu przyjmowania leku. U pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi było mniejsze niż 70 mmHg w 120 minut po ponownym włączeniu badanego leku, sprawdzano ciśnienie krwi ponownie po 240 minutach. W podgrupie pacjentów, którzy wymagali dalszego monitorowania po 240 minutach, skurczowe ciśnienie krwi było niższe w grupie enalaprylu (92±12 mmHg, n = 23) w porównaniu z grupą placebo (100±14 mmHg, n=30), p=0,02.

Ciśnienie krwi było istotnie statystycznie niższe (93±13 mmHg) w grupie enalaprylu 5 dni (mediana, IQR 4-8 dni) po wznowieniu leczenia po operacji Glenna w porównaniu z grupą placebo (99±12 mmHg), p=0,01. Ciśnienie krwi podczas wizyt w 10- i 14-miesiącu nie różniło się istotnie statystycznie między grupami. Wyniki dotyczące pomiarów średniego ciśnienia skurczowego krwi przedstawiono na Rysunek 1. **Średnie skurczowe ciśnienie krwi: A - rozpoczęcie przyjmowania badanego leku; B - po wznowieniu przyjmowania badanego leku po operacji Glenna; C - podczas wszystkich wizyt w trakcie badania. BP – blood pressure - ciśnienie krwi, (badanie Mathur 2020)**



Rysunek 1. Średnie skurczowe ciśnienie krwi: A - rozpoczęcie przyjmowania badanego leku; B - po wznowieniu przyjmowania badanego leku po operacji Glenna; C - podczas wszystkich wizyt w trakcie badania. BP – blood pressure - ciśnienie krwi, (badanie Mathur 2020)

Średnie stężenie kreatyniny i ANC (ang. absolute neutrophil count - bezwzględna liczba neutrofilii) nie różniło się istotnie statystycznie między grupami w większości badanych punktach czasowych. W średniej wieku 37 dni stężenie kreatyniny było istotnie statystycznie wyższe w grupie enalaprylu w porównaniu z grupą placebo ( $0,44 \pm 0,16$  mg/dl vs  $0,40 \pm 0,1$  mg/dl,  $p=0,05$ ). W grupie enalaprylu ANC była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą placebo w średnim wieku 173 dni ( $5630$  komórek/ $\text{mm}^3$ , IQR 4075-8107 vs  $4792$  komórek/ $\text{mm}^3$ , IQR 3149-6478,  $p=0,007$ ). W Tabeli 3 przedstawiono wyniki średniego stężenia kreatyniny i potasu w surowicy oraz bezwzględnej liczby neutrofilii.

Tabela 3. Średnie stężenie kreatyniny i potasu w surowicy oraz bezwzględna liczba neutrofilii, (badanie Mathur 2020)

Mean age, d	Mean creatinine, mg/dL			Mean potassium, mM/L			Median ANC, cells/ $\text{mm}^3$		
	Placebo	Enalapril	P value	Placebo	Enalapril	P value	Placebo	Enalapril	P value
22	$0.46 \pm 0.15$	$0.46 \pm 0.13$	.89*	$4.61 \pm 0.91$	$4.54 \pm 0.85$	.54*	7056	6721	.22†
25	$0.44 \pm 0.12$	$0.46 \pm 0.13$	.26*	$4.99 \pm 0.72$	$5.11 \pm 0.76$	.23*	5449	5892	.68†
37	$0.40 \pm 0.11$	$0.44 \pm 0.16$	.05*	$5.07 \pm 0.79$	$5.11 \pm 0.69$	.66*	4295	4470	.46†
149	$0.33 \pm 0.10$	$0.35 \pm 0.09$	.14*	$4.63 \pm 0.71$	$4.63 \pm 0.75$	1*	2746	3105	.07†
173	$0.32 \pm 0.09$	$0.34 \pm 0.10$	.15*	$4.63 \pm 0.64$	$4.80 \pm 0.72$	.16*	4792	5630	.007†
430	$0.35 \pm 0.11$	$0.39 \pm 0.47$	.53*	$4.63 \pm 0.45$	$4.55 \pm 0.57$	.37*	3285	3854	.33†

Bold values denote statistically significant P values.

\*Indicates P value calculated by the Student t test.

†Indicates P value calculated by the Mann-Whitney U test.

## Bezpieczeństwo

Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, ich liczba była wysoka w obu grupach. W Tabeli 4 przedstawiono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badanych grupach.

**Tabela 4. Zdarzenia niepożądane (badanie Mathur 2020)**

Characteristics	Placebo (N = 115)	Enalapril (N = 115)	P value
Adverse events	87%	88%	.84*
Number of adverse events	389	423	
Serious adverse events	77%	76%	.88*
Number of serious adverse events	208	220	
Cardiac, nonarrhythmia	23 (11%)	37 (17%)	.09*
Cardiac, arrhythmia	6 (3%)	6 (3%)	.92*
Respiratory	51 (25%)	43 (20%)	.21*
Infectious	44 (21%)	55 (25%)	.35*
Vascular	27 (13%)	30 (14%)	.84*
Gastrointestinal	26 (13%)	25 (11%)	.72*
Neurologic	5 (2%)	4 (2%)	.67*
Other	26 (13%)	20 (9%)	.26*
Hypotension	8 (7%)	17 (15%)	.06*
Hyperkalemia	57 (50%)	65 (57%)	.29*
Renal dysfunction	0 (0%)	3 (3%)	.25†
Neutropenia	18 (16%)	14 (12%)	.58*
Death	12 (10%)	12 (10%)	1*
Transplant	4 (3%)	3 (3%)	1†

\*Indicates P value calculated by  $\chi^2$  analysis.

†Indicates P value calculated by the Fisher exact test.

### Wnioski autorów badania

Inhibitory ACE mają akceptowalny profil bezpieczeństwa u niemowląt ze złożoną wrodzoną wadą serca, które stanowią szczególnie delikatną populację pacjentów. Ponadto szybkie zwiększanie dawki wydaje się możliwe i bezpieczne przy odpowiednim monitorowaniu hemodynamicznym i biochemicznym.

### **Gross 2020**

#### Metodyka badania

Badanie odbyło się w 14 ośrodkach w Niemczech. Do badania z randomizacją włączono 22 dzieci z zespołem Alporta (12 do grupy przyjmującej ramipril i 10 do grupy placebo). Dodatkowo 44 dzieci otrzymywały ramipril open-label i dane tej grupy były porównywane z danymi pochodzącymi z rejestru 28 nieleczonych dzieci z USA.

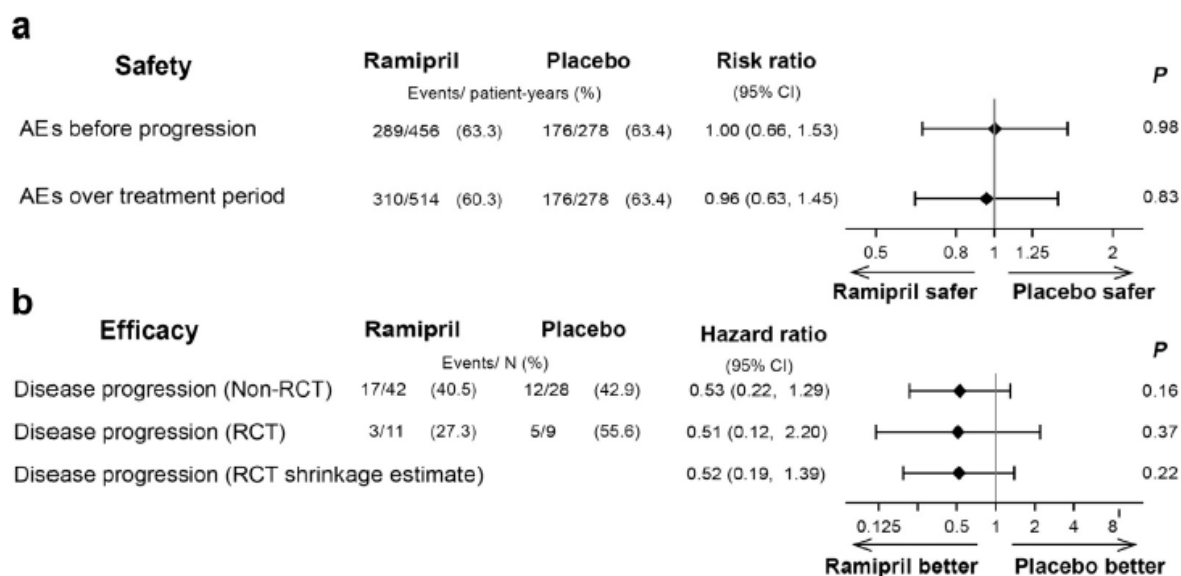
#### Wyniki

Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie badanych punktów końcowych:

- bezpieczeństwo - częstość występowania działań niepożądanych przed progresją choroby,
- skuteczność - czas do progresji choroby,
- bezpieczeństwo - działania niepożądane leku w okresie leczenia.

Nachylenie progresji albuminurii podczas stosowania leku (punkt końcowy dotyczący skuteczności – albuminuria podczas stosowania leku) jest według autorów badania mniejsze w grupie ramiprylu niż w grupie placebo. Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było podwojenie lub potrojenie albuminurii (zdefiniowane jako progresja choroby) u zrandomizowanych pacjentów. Dlatego każdy znaczący wzrost albuminurii prowadził do odślepienia pacjenta i przedwczesnego zakończenia krzywej indywidualnej pacjenta (ponieważ pacjent przechodził do grupy ramiprylu open label). W związku z tym fakt, że tempo progresji było dwukrotnie wyższe w grupie placebo, uniemożliwiało wykazanie większych różnic w progresji albuminurii.

Rysunek 2 przedstawia wyniki porównania bezpieczeństwa stosowania ramiprylu (częstość występowania działań niepożądanych przed progresją choroby, działania niepożądane leku w okresie leczenia) oraz skuteczności - czas do progresji choroby z uwzględnieniem ramion RCT i ramienia open-label oraz populacji nieleczonych pacjentów z USA.



Rysunek 2. Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprilu, (a) bezpieczeństwo - częstość występowania działań niepożądanych przed progresją choroby, - bezpieczeństwo - działania niepożądane leku w okresie leczenia, (b) skuteczność - czas do progresji choroby przy uwzględnieniu populacji nierandomizowanej i randomizowanej (badanie Gross 2020)

W Tabeli 5 przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z progresją choroby, zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń o szczególnym znaczeniu. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

Tabela 5. Liczba pacjentów z progresją choroby, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane i zdarzenia o szczególnym znaczeniu (badanie Gross 2020)

Events	EARLY PRO-TTECT Alport trial					
	Placebo (n = 9)		Ramipril (n = 11)		Open (n = 42)	
Patients with disease progression, n (%)	5	(55.6)	3	(27.3)	17	(40.5)
Median time before progression, yr (IQR)	3.5	(2.1–4.0)	3.6	(0.5–4.4)		
Total time on Ramipril, yr		11.1 <sup>a</sup>		41.7		163.6
Median time on initial treatment, yr (IQR)	3.5	(2.1–4.0)	4.0	(3.5–4.5)	4.0	(3.5–4.6)
Median follow-up, yr (IQR)	4.1	(4.0–5.1)	4.1	(3.6–4.5)	4.0	(3.5–4.6)
Patients with ≥1 AE, n (%)	9	(100.0)	11	(100.0)	42	(100.0)
AEs before progression, n (patient-years)	176	(277.5)	289	(456.2)		
AE event rate before progression, no. events/patient-years (95% CI)	0.631	(0.45–0.88)	0.63	(0.49–0.82)		
AE rate ratio for ramipril vs. placebo before progression (95% CI)			1.00	(0.66–1.53)		
AEs over treatment period, n (patient-years)	176	(277.5)	310	(514.1)	835	(1372.1)
AE event rate during treatment period, no. events/patient-years	0.631	(0.45–0.88)	0.603	(0.47–0.78)		
AE rate ratio for ramipril vs. placebo during treatment period (95% CI)			0.96	(0.63–1.45)		
Total no. of serious AEs	4	(44.4)	7	(63.6)	13	(31)
Other (planned hospital admission, idiopathic paresis, fatigue)	2	(22.2)	1	(9.1)	3	(7.1)
Infection (causing hospital admission)	0	(0)	3	(27.3)	4	(9.5)
Epilepsy	2	(22.2)	1	(9.1)	0	(0)
Trauma, fracture, or accident (causing hospital admission)	0	(0)	1	(9.1)	4	(9.5)
Low blood glucose (asymptomatic)	0	(0)	1	(9.1)	0	(0)
Acute renal failure	0	(0)	0	(0)	1	(2.4)
Dry cough	0	(0)	0	(0)	1	(2.4)
Other events of special interest						
Hyperkalemia	0	(0)	0	(0)	2	(4.8)
Macrohematuria	2	(22.2)	4	(36.4)	3	(7.1)
AEs of severe intensity (without hospital admission): neuroborreliosis, tonsillitis, sinusitis, gastric pain	0	(0)	1	(9.1)	3	(7.1)
Smoker, n (%)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Deaths, n (%)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Malignancies, n (%)	0	(0)	0	(0)	0	(0)

CI, confidence interval; EARLY PRO-TTECT Alport, Early Prospective Therapy European Community Trial Alport; IQR, interquartile range.

<sup>a</sup>Randomized patients receiving placebo and showing disease progression were unblinded and started on open-label ramipril.

Data summarize the number of patients with disease progression in the EARLY PRO-TTECT Alport trial. In addition, time before disease progression for efficacy analysis, long-term follow-up, the high number of AEs for safety analysis, and serious AEs are listed.

### Wnioski autorów badania

Leczenie ramiprylem mające na celu ochronę przed uszkodzeniem nerek u skąpoobjawowych dzieci z zespołem Alporta w wieku 2 lat i starszych jest bezpieczne. W przyszłych zaleceniach dotyczących leczenia powinno się dokładnie rozważyć, czy leczenie renoprotekcyjne należy rozpocząć u dzieci z zespołem Alporta już w stadium mikrohematurii, nawet przed wystąpieniem mikroalbuminurii. Niniejsze badanie dostarcza bardzo ważnych dowodów na podjęcie tej decyzji.

## 3.2. Podsumowanie

### Podsumowanie najważniejszych wyników

#### **Badanie Mathura 2020**

Nie było istotnych statystycznie różnic między interwencją a placebo w ciągu 240 minutowego okresowego monitorowania ciśnienia skurczowego po rozpoczęciu podawania leku, 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia oraz przed operacją Glenna.

Ciśnienie skurczowe było istotnie statystycznie niższe w grupie enalaprylu po 3 dniach (mediana, IQR 3-5 dni) od rozpoczęcia leczenia ( $79 \pm 11$  mmHg) w porównaniu z grupą placebo ( $83 \pm 12$  mmHg),  $p=0,01$ . Po operacji Glenna grupa przyjmująca enalapryl rozpoczęła ponowne przyjmowanie leku w wieku 167 dni (mediana, IQR 144-193 dni). Enalapryl był przyjmowany w dawce  $0,29$  mg/kg/d (mediana, IQR  $0,2-0,39$  mg/kg/d) podzielonej na 2 dawki przyjmowane co 12 h. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w ciśnieniu skurczowym w 120 minucie po ponownym rozpoczęciu przyjmowania leku. U pacjentów, u których skurczowe ciśnienie krwi było mniejsze niż  $70$  mmHg w 120 minut po ponownym włączeniu badanego leku, sprawdzano ciśnienie krwi ponownie po 240 minutach. W podgrupie pacjentów, którzy wymagali dalszego monitorowania po 240 minutach, skurczowe ciśnienie krwi było niższe w grupie enalaprylu ( $92 \pm 12$  mmHg,  $n = 23$ ) w porównaniu z grupą placebo ( $100 \pm 14$  mmHg,  $n=30$ ),  $p=0,02$ .

Ciśnienie krwi było istotnie statystycznie niższe ( $93 \pm 13$  mmHg) w grupie enalaprylu 5 dni (mediana, IQR 4-8 dni) po wznowieniu leczenia po operacji Glenna w porównaniu z grupą placebo ( $99 \pm 12$  mmHg),  $p=0,01$ . Ciśnienie krwi podczas wizyt w 10- i 14-miesiącu nie różniło się istotnie statystycznie między grupami.

Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.

#### **Badanie Gross 2020**

Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie badanych punktów końcowych:

- bezpieczeństwo - częstość występowania działań niepożądanych przed progresją choroby,
- skuteczność - czas do progresji choroby,
- bezpieczeństwo - działania niepożądane leku w okresie leczenia.

Nachylenie progresji albuminurii podczas stosowania leku (punkt końcowy dotyczący skuteczności – albuminuria podczas stosowania leku) jest według autorów badania mniejsze w grupie ramiprylu niż w grupie placebo. Równorzędnym pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było podwojenie lub potrojenie albuminurii (zdefiniowane jako progresja choroby) u zrandomizowanych pacjentów. Dlatego każdy znaczący wzrost albuminurii prowadził do odślepienia pacjenta i przedwczesnego zakończenia krzywej indywidualnej pacjenta (ponieważ pacjent przechodził do grupy ramiprylu open label). W związku z tym fakt, że tempo progresji było dwukrotnie wyższe w grupie placebo, uniemożliwił wykazanie większych różnic w progresji albuminurii.

Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.

### Ograniczenia analizy klinicznej

W niniejszym przeglądzie odnaleziono badania jedynie dla dwóch leków: enalaprylu i ramiprylu.

Badanie Mathur 2020 dotyczyło populacji dzieci z pojedynczą komorą serca. Badanie to dotyczyło zatem wskazania: *niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia*. Badanie to cechowało się kilkoma ograniczeniami wymienionymi przez jego autorów. Tylko 57% pacjentów z grupy leczonej enalaprylem osiągnęło docelową dawkę  $0,4$  mg/kg/d i mogło to mieć wpływ na wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Dysfunkcję nerek zdefiniowano jako kreatyninę  $\geq 1,0$  mg/dl, co mogło zaniżyć częstość występowania nefrotoksyczności w badanej populacji noworodków. W analizie nie uwzględniono jednoczesnego stosowania innych leków związanych z nefrotoksycznością lub innymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi. Ważnym ograniczeniem badania były również wysokie liczby pacjentów przerywających leczenie i utraty z obserwacji (lost to follow-up).

Badanie Gross 2020 dotyczyło leczenia ramiprylem dzieci z zespołem Alporta, choroby prowadzącej do przewlekłej niewydolności nerek. Badanie to dotyczyło zatem wskazania: *leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia*. Było to badanie RCT jednak liczba zrandomizowanych pacjentów była niska (12 w grupie ramiprylu i 10 w grupie placebo). Autorzy badania przeprowadzili dodatkowe analizy statystyczne, włączając pacjentów przyjmujących ramipryl open-label oraz wykorzystując dane nieleczonych pacjentów z USA. Stanowi to ograniczenie analizy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla substancji: benazeprilum, candesartanum cilexetilum, losartanum, quinaprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum w żadnym z wnioskowanych wskazań. Nie odnaleziono również opracowań dla substancji:

- enalapryl, we wskazaniach: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia, leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia;
- ramipryl - przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia.

#### Porównanie z wynikami z poprzedniego opracowania

W poprzednim opracowaniu odnaleziono badania dotyczące następujących leków w pojedynczych wskazaniach:

*Enalapril we wskazaniu: niewydolność serca inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 rż*

*Losartan we wskazaniu: leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż w ChPL – u dzieci do 18 rż*

*Quinapril we wskazaniu: leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 rż*

W opisanym w poprzednim opracowaniu badaniu analizowano działanie kardioprotekcyjne enalaprylu vs placebo. W populacji dzieci leczonych antracyklinami obserwowano podobną wartość LVEF między grupami na początku badania, jednak po 6 miesiącach obserwacji zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą wartość w zakresie LVEF w grupie leczonej enalaprylem w porównaniu do placebo. Poziom biomarkerów cTnI oraz proBNP był istotnie statystycznie niższy w grupie enalaprylu niż w grupie placebo po 6 miesiącach obserwacji. W badaniu tym nie oceniano bezpieczeństwa.

## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Gross 2020** Gross, O, B Tonshoff, LT Weber, L Pape, K Latta, H Fehrenbach, B Lange-Sperandio, i in. „A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome”. *Kidney international*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.015>.
- Mathur 2020** Mathur, K, DT Hsu, JM Lamour, i SI Aydin. „Safety of Enalapril in Infants: data from the Pediatric Heart Network Infant Single Ventricle Trial”. *Journal of pediatrics* 227 (2020): 218-223. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.058>.

### Rekomendacje kliniczne

- PTNT 2019** Tykarski, Andrzej, Krzysztof J. Filipiak, Andrzej Januszewicz, Mieczysław Litwin, Krzysztof Narkiewicz, Aleksander Prejbisz, Danuta Ostalska-Nowicka, Krystyna Widecka, i Katarzyna Kostka-Jeziorny. „Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2019 rok”. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 5, nr 1 (2019): 1–86.
- HCGC 2020** Rabi, Doreen M., Kerry A. McBrien, Ruth Sapir-Pichhadze, Meranda Nakhla, Sofia B. Ahmed, Sandra M. Dumanski, Sonia Butalia, i in. „Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children”. *The Canadian Journal of Cardiology* 36, nr 5 (maj 2020): 596–624. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.086>.
- KDIGO 2021** Cheung, Alfred K., Tara I. Chang, William C. Cushman, Susan L. Furth, Fan Fan Hou, Joachim H. Ix, Gregory A. Knoll, i in. „KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease”. *Kidney International* 99, nr 3 (1 marzec 2021): S1–87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.

### Pozostałe publikacje

- Opinia RP 344/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej benazeprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 345/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 345/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej ramiprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 346/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 346/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej candesartanum cilexetilum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 347/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 347/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej losartanum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 348/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 348/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej telmisartanum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 349/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 349/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej valsartanum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 350/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 350/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej enalaprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 351/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 351/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej quinaprilum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- Opinia RP 352/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 352/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnej spironolactonum we wskazaniach pozarejestacyjnych
- OT.4321.21.2018** Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach innych niż określone w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Data ukończenia: 13 grudnia 2018 r.

### Strony internetowe (dostęp: 10.06.2021 r.)

- Benazeprilum** [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Lotensin\\_tabl\\_powl\\_10\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lotensin_tabl_powl_10_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Lotensin\\_tabl\\_powl\\_20\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lotensin_tabl_powl_20_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Lotensin\\_tabl\\_powl\\_5\\_mg\\_1188.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lotensin_tabl_powl_5_mg_1188.pdf)
- Candesartanum cilexetili** [http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Karbis\\_tabl\\_16\\_mg\\_IR\\_363\\_18.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Karbis_tabl_16_mg_IR_363_18.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Karbis\\_tabl\\_32\\_mg\\_IR\\_63\\_19.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Karbis_tabl_32_mg_IR_63_19.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Karbis\\_tabl\\_8\\_mg\\_IR\\_362\\_18.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Karbis_tabl_8_mg_IR_362_18.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/57\\_Carzap\\_32mg\\_tabl\\_IR\\_271\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/57_Carzap_32mg_tabl_IR_271_20.pdf)
- Enalaprilum** [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Enarenal\\_tabl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Enarenal_tabl_10mg.pdf)
- Losartanum** [http://leki.urpl.gov.pl/files/35\\_Losartan\\_Genoptim\\_x2.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/35_Losartan_Genoptim_x2.pdf)



---

	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Cozaar_tabl_powl_50_mg_6744.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Cozaar_tabl_powl_50_mg_6744.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lakea_tabl_powl_50_mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lakea_tabl_powl_50_mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lorista_tabl_powl_100_mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lorista_tabl_powl_100_mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Losartic_tabl_powl_50_mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Losartic_tabl_powl_50_mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lozap_50_tabl_powl_50_mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Lozap_50_tabl_powl_50_mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Presartan_tabl_powl_50_mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Presartan_tabl_powl_50_mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Xartan_tabl_powl_50_mg_4811.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Xartan_tabl_powl_50_mg_4811.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Losartan_Krka_tabl_powl_50_mg_19856.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Losartan_Krka_tabl_powl_50_mg_19856.pdf</a>
<b>Quinaprilum</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/40_PULSAREN.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/40_PULSAREN.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Accupro_10_tabl_powl_10_mg_7070.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Accupro_10_tabl_powl_10_mg_7070.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Acurenal_tabl_powl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Acurenal_tabl_powl_10mg.pdf</a>
<b>Ramiprilum</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/35_Ampril_10_IR_477_16.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/35_Ampril_10_IR_477_16.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Tritace_10_IR.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Tritace_10_IR.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ampril_5_mg_tabletki_tabl_5mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ampril_5_mg_tabletki_tabl_5mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apo_Rami_tabl_10_mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Apo_Rami_tabl_10_mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Axtil_tabl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Axtil_tabl_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Piramil_10_mg_tabl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Piramil_10_mg_tabl_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Polpril_kaps_tw_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Polpril_kaps_tw_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Polpril_kaps_tw_5mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Polpril_kaps_tw_5mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramipril_Krka_tabl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramipril_Krka_tabl_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramistad_10_tabl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramistad_10_tabl_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramistad_2_5_tabl_2_5mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramistad_2_5_tabl_2_5mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramistad_5_tabl_5mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Ramistad_5_tabl_5mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Tritace_10_tabl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Tritace_10_tabl_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Vivace_10_mg_tabl_10mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Vivace_10_mg_tabl_10mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Ivipril_tabl_10_mg_19917.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Ivipril_tabl_10_mg_19917.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Ramipril_Aurovitas_tabl_2_5_mg_23916.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Ramipril_Aurovitas_tabl_2_5_mg_23916.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ramve_10mg_kaps_tw.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ramve_10mg_kaps_tw.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ramve_2_5mg_kaps_tw.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ramve_2_5mg_kaps_tw.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ramve_5mg_kaps_tw.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/49_Ramve_5mg_kaps_tw.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/54_Ramipril_Genoptim.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/54_Ramipril_Genoptim.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/56_Polpril_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/56_Polpril_tabl.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/56_Ramikor_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/56_Ramikor_tabl.pdf</a>
<b>Spironolactonum</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Finospir_tabl_100mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Finospir_tabl_100mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Spironol_100_tabl_powl_100mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Spironol_100_tabl_powl_100mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Spironol_tabl_25mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Spironol_tabl_25mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Verospiron_kaps_tw_100mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Verospiron_kaps_tw_100mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Verospiron_tabl_25mg.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Verospiron_tabl_25mg.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/46_Spironol.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/46_Spironol.pdf</a>
<b>Telmisartan</b>	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Telmisartan_Mylan_40_80.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Telmisartan_Mylan_40_80.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/37_Polsart_40_80_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/37_Polsart_40_80_tabl.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/37_Tolura_CEN.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/37_Tolura_CEN.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Telmisartanum_123ratio_40mg_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Telmisartanum_123ratio_40mg_tabl.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Telmisartanum_123ratio_80mg_tabl.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/40_Telmisartanum_123ratio_80mg_tabl.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/42_Telmabax.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/42_Telmabax.pdf</a>
	<a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/42_TelmisartanEGIS.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/42_TelmisartanEGIS.pdf</a>

---

[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Micardis.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Micardis.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Pritor\\_tabl\\_40mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Pritor_tabl_40mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/44\\_Actelsar\\_tabl\\_40\\_mg\\_18505.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Actelsar_tabl_40_mg_18505.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/46\\_TelmisartanOrion\\_40mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/46_TelmisartanOrion_40mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/46\\_TelmisartanOrion\\_80mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/46_TelmisartanOrion_80mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/46\\_Tezeo.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/46_Tezeo.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/46\\_Tolura.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/46_Tolura.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Telmizek\\_tabl\\_40\\_mg\\_18628.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Telmizek_tabl_40_mg_18628.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/48\\_Telmisartan\\_Bluefish\\_tabl\\_40mg\\_25092.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/48_Telmisartan_Bluefish_tabl_40mg_25092.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/48\\_Telmisartan\\_Genoptim\\_tabl\\_40mg\\_25037.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/48_Telmisartan_Genoptim_tabl_40mg_25037.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/57\\_Telmisartan\\_Sandoz\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/57_Telmisartan_Sandoz_tabl.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/57\\_Telmix\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/57_Telmix_tabl.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/57\\_Telmix\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/57_Telmix_tabl.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/57\\_Zanacodar\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/57_Zanacodar_tabl.pdf)  
**Valsartanum**  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/32\\_Awalone\\_80\\_160.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Awalone_80_160.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/32\\_Ivisart.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/32_Ivisart.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/34\\_Axudan\\_tabl\\_powl\\_160mg\\_IR.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Axudan_tabl_powl_160mg_IR.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/34\\_Axudan\\_tabl\\_powl\\_160mg\\_IR.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Axudan_tabl_powl_160mg_IR.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/34\\_Axudan\\_tabl\\_powl\\_80mg\\_IR.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Axudan_tabl_powl_80mg_IR.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/34\\_Valorion\\_tabl\\_powl\\_80mg\\_160mg\\_320mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/34_Valorion_tabl_powl_80mg_160mg_320mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/35\\_Valsartan\\_Genoptim\\_tabl\\_powl\\_80mg\\_160mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/35_Valsartan_Genoptim_tabl_powl_80mg_160mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/41\\_Valsacor\\_320mg\\_tabl\\_powl\\_IR.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/41_Valsacor_320mg_tabl_powl_IR.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Axudan\\_tabl\\_powl\\_160mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Axudan_tabl_powl_160mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Bespres\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Bespres_tabl_powl_160_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Bespres\\_tabl\\_powl\\_80\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Bespres_tabl_powl_80_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Diovan\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg\\_9292.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Diovan_tabl_powl_160_mg_9292.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Tensart\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Tensart_tabl_powl_160_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Tensart\\_tabl\\_powl\\_80\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Tensart_tabl_powl_80_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Valsacor\\_160\\_mg\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Valsacor_160_mg_tabl_powl_160_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Valsacor\\_80\\_mg\\_tabl\\_powl\\_80\\_mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Valsacor_80_mg_tabl_powl_80_mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/44\\_Valsartan\\_Aurovitas\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg\\_24276.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/44_Valsartan_Aurovitas_tabl_powl_160_mg_24276.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/45\\_Avasart\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg\\_16610.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Avasart_tabl_powl_160_mg_16610.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/45\\_Avasart\\_tabl\\_powl\\_80\\_mg\\_16609.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Avasart_tabl_powl_80_mg_16609.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/45\\_Vanatex\\_tabl\\_powl\\_160\\_mg\\_17633.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/45_Vanatex_tabl_powl_160_mg_17633.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/47\\_Dipper\\_Mono\\_tabl\\_powl\\_320\\_mg\\_17787.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/47_Dipper_Mono_tabl_powl_320_mg_17787.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/53\\_Valtap.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/53_Valtap.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/54\\_Valsartan\\_Medical\\_Valley\\_160mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/54_Valsartan_Medical_Valley_160mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/54\\_Valsartan\\_Medical\\_Valley\\_80mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/54_Valsartan_Medical_Valley_80mg.pdf)  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/56\\_Valzek\\_tabl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/56_Valzek_tabl.pdf)

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 6. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 21 kwietnia 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>38.0, Antagoniści aldosteronu - spironolakton</b>								
<b>Spironolactonum</b>								
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: <1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory								
Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990965977	16,31	17,13	21,77	21,13	30%	6,98
Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990965861	15,12	15,88	20,00	17,61	30%	7,67
Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990965854	7,02	7,37	8,94	5,28	30%	5,24
Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	05909990965885	27,43	28,80	35,23	35,22	30%	10,58
Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990965878	9,18	9,64	12,50	10,57	30%	5,10
Spironol, tabl., 25 mg	100 szt.	05909990110223	18,63	19,56	23,68	17,61	30%	11,35
Spironol, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990110216	5,24	5,50	6,55	3,52	30%	4,09
Spironol, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909991244651	8,10	8,51	11,37	10,57	30%	3,97
Spironol, tabl. powł., 50 mg	60 szt.	05909991244668	16,20	17,01	21,65	21,13	30%	6,86
Spironol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	05909990673124	9,99	10,49	14,09	14,09	30%	4,23
Verospiron, kaps. twarde, 100 mg	30 szt.	05909990488513	15,66	16,44	21,08	21,08	30%	6,32
Verospiron, tabl., 25 mg	20 szt.	05909990117215	5,24	5,50	6,55	3,52	30%	4,09
Verospiron, kaps. twarde, 50 mg	30 szt.	05909990488414	8,95	9,40	12,26	10,57	30%	4,86
<b>44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone</b>								
<b>Benazeprilum</b>								
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia								
Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990118915	18,52	19,45	21,48	6,60	ryczałt	18,86
Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990119011	26,46	27,78	31,33	13,21	ryczałt	26,08
Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990118816	13,82	14,51	15,54	3,30	ryczałt	15,44
<b>Enalaprilum</b>								
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia								
Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990015030	4,26	4,47	6,12	5,31	ryczałt	4,01
Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990015054	8,37	8,79	11,76	10,62	ryczałt	7,54
Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990020836	7,88	8,27	11,24	10,62	ryczałt	7,02
Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990020829	14,58	15,31	20,10	20,10	ryczałt	12,80
Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990014934	2,91	3,06	3,88	2,65	ryczałt	3,88

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990014958	5,31	5,58	7,23	5,31	ryczałt	5,12
<b>Quinaprilum</b>								
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia								
Accupro 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990707010	10,80	11,34	12,44	3,54	ryczałt	12,10
Accupro 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990707119	17,16	18,02	20,17	7,08	ryczałt	17,36
Accupro 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)	05909991080129	26,29	27,60	31,15	13,21	ryczałt	25,90
Accupro 5, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 tabl.)	05909990706914	8,10	8,51	9,06	1,77	ryczałt	9,06
Acurenal, tabl. powl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125516	11,02	11,57	12,67	3,54	ryczałt	12,33
Acurenal, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125615	15,12	15,88	18,02	7,08	ryczałt	15,21
Acurenal, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990953882	25,26	26,52	30,21	14,15	ryczałt	24,59
Acurenal, tabl. powl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991125417	8,05	8,45	9,00	1,77	ryczałt	9,00
Pulsaren 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991165710	12,80	13,44	15,58	7,08	ryczałt	12,77
<b>Ramiprilum</b>								
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia								
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991340766	10,10	10,61	15,40	15,40	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991308971	11,34	11,91	16,70	16,70	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571468	12,31	12,93	17,72	17,72	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990571475	24,84	26,08	33,51	33,51	ryczałt	25,60
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990571499	6,16	6,47	9,44	9,44	ryczałt	6,40
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990571505	12,42	13,04	17,83	17,83	ryczałt	12,80
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653379	14,29	15,00	19,57	19,57	ryczałt	11,95
Apo-Rami, tabl., 2.5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653355	3,60	3,78	5,32	4,95	ryczałt	3,57
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990653362	7,19	7,55	10,35	9,91	ryczałt	6,41
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337989	15,97	16,77	21,56	21,23	ryczałt	13,13
Axtil, tabl., 2.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337958	4,00	4,20	5,85	5,31	ryczałt	3,74
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337972	7,93	8,33	11,30	10,62	ryczałt	7,08
Ivipril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990962020	12,42	13,04	17,61	17,61	ryczałt	11,95
Ivipril, tabl., 2.5 mg	28 szt.	05909990961955	3,10	3,26	4,80	4,80	ryczałt	3,20
Ivipril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990961986	6,16	6,47	9,27	9,27	ryczałt	5,97
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990661756	14,04	14,74	19,31	19,31	ryczałt	11,95
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991344603	10,10	10,61	15,40	15,40	ryczałt	12,80

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg	30 szt.	05909991369910	12,96	13,61	18,40	18,40	ryczałt	12,80
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990212170	4,81	5,05	6,70	5,31	ryczałt	4,59
Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg	30 szt.	05909991369903	7,18	7,54	10,51	10,51	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990212248	7,56	7,94	10,91	10,62	ryczałt	6,69
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990924653	14,71	15,45	20,02	19,81	ryczałt	12,16
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694655	15,97	16,77	21,34	19,81	ryczałt	13,48
Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	05909990924608	3,67	3,85	5,38	4,95	ryczałt	3,63
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990924646	7,35	7,72	10,52	9,91	ryczałt	6,58
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694631	7,87	8,26	11,06	9,91	ryczałt	7,12
Ramikor, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909991093334	10,10	10,61	15,18	15,18	ryczałt	11,95
Ramikor, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	05909991093280	2,65	2,78	4,32	4,32	ryczałt	3,20
Ramikor, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991093303	5,08	5,33	8,14	8,14	ryczałt	5,97
Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991326012	14,90	15,65	20,44	20,44	ryczałt	12,80
Ramipril Aurovitas, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909991325893	3,80	3,99	5,64	5,31	ryczałt	3,53
Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991325954	7,45	7,82	10,79	10,62	ryczałt	6,57
Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991316655	11,88	12,47	17,04	17,04	ryczałt	11,95
Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991316464	5,94	6,24	9,04	9,04	ryczałt	5,97
Ramipril Krka, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991070540	12,31	12,93	17,50	17,50	ryczałt	11,95
Ramipril Krka, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991070441	6,16	6,47	9,27	9,27	ryczałt	5,97
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017461	10,15	10,66	15,23	15,23	ryczałt	11,95
Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017447	2,75	2,89	4,43	4,43	ryczałt	3,20
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990017454	5,56	5,84	8,64	8,64	ryczałt	5,97
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909990047987	13,82	14,51	19,09	19,09	ryczałt	11,95
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg	28 szt.	05909990047949	3,46	3,63	5,17	4,95	ryczałt	3,42
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt.	05909990047963	6,91	7,26	10,06	9,91	ryczałt	6,12
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414153	13,48	14,15	18,72	18,72	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	13,59	14,27	18,84	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402006	13,59	14,27	18,84	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427153	13,59	14,27	18,84	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991401566	13,61	14,29	18,86	18,86	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990916016	15,98	16,78	21,35	19,81	ryczałt	13,49
Tritace 10, tabletki, 10 mg	28 tabl.	05909991367084	13,66	14,34	18,91	18,91	ryczałt	11,95
Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478217	7,37	7,74	9,28	4,95	ryczałt	7,53
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990478316	9,83	10,32	13,12	9,91	ryczałt	9,18
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427276	14,15	14,86	19,43	19,43	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610532	15,66	16,44	21,23	21,23	ryczałt	12,80
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991004392	46,66	48,99	58,42	58,42	ryczałt	38,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610440	3,89	4,08	5,73	5,31	ryczałt	3,62
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	05909991004378	11,66	12,24	16,21	15,92	ryczałt	9,89
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991427252	7,01	7,36	10,15	9,91	ryczałt	6,21
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990610495	7,78	8,17	11,13	10,62	ryczałt	6,91
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	23,33	24,50	30,71	30,71	ryczałt	19,20
<b>45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone</b>								
<b>Candesartanum cilexetili</b>								
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia								
Carzap, tabletki, 32 mg	30 szt.	05909991438876	32,85	34,49	41,43	38,61	30%	14,40
Karbis, tabletki, 16 mg	28 szt.	05909991389468	15,34	16,11	20,36	18,02	30%	7,75
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	05909991392475	16,58	17,41	21,66	18,02	30%	9,05
Karbis, tabletki, 16 mg	56 szt.	05909991389475	30,67	32,20	38,82	36,04	30%	13,59
Karbis, tabl., 16 mg	56 szt.	05909991392482	33,16	34,82	41,45	36,04	30%	16,22
Karbis, tabletki, 32 mg	28 szt.	05909991389512	30,67	32,20	38,82	36,04	30%	13,59
Karbis, tabl., 32 mg	28 szt.	05909991395100	33,16	34,82	41,45	36,04	30%	16,22
Karbis, tabletki, 8 mg	28 szt.	05909991389420	7,67	8,05	10,62	9,01	30%	4,31
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	05909991390242	8,29	8,70	11,27	9,01	30%	4,96
Karbis, tabletki, 8 mg	56 szt.	05909991389437	15,34	16,11	20,36	18,02	30%	7,75
Karbis, tabl., 8 mg	56 szt.	05909991390259	16,58	17,41	21,66	18,02	30%	9,05
Ranacand, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990801350	22,57	23,70	27,95	18,02	30%	15,34
Ranacand, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990801367	11,29	11,85	14,42	9,01	30%	8,11
<b>Losartanum</b>								
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia								
Cozaar, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990674411	10,84	11,38	13,95	9,01	30%	7,64
Lakea, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991108212	10,80	11,34	14,05	9,65	30%	7,30
Lorista, tabl. powł., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990638659	20,41	21,43	25,68	18,02	30%	13,07
Lorista, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990818914	10,21	10,72	13,29	9,01	30%	6,98
Lorista, tabl. powł., 50 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	05909990649112	20,41	21,43	25,68	18,02	30%	13,07
Lorista, tabl. powł., 50 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	05909990649129	25,92	27,22	32,82	27,03	30%	13,90
Losacor, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991055110	11,56	12,14	14,85	9,65	30%	8,10
Losagen, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990639885	6,48	6,80	9,37	9,01	30%	3,06
Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 100 mg	28 tabl.	05909991297060	10,69	11,22	15,47	15,47	30%	4,64
Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 50 mg	28 tabl.	05909991296940	5,35	5,62	8,19	8,19	30%	2,46
Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990956654	10,80	11,34	14,05	9,65	30%	7,30

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Losartic, tabl. powł., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990621439	10,26	10,77	13,34	9,01	30%	7,03
Lozap 50, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990573905	11,79	12,38	15,09	9,65	30%	8,34
Presartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990724345	8,37	8,79	11,50	9,65	30%	4,75
Xartan, tabl. powł., 50 mg	30 szt.	05909990481118	18,68	19,61	22,32	9,65	30%	15,57
<b>Telmisartan</b>								
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia								
Telmix, tabl., 40 mg	56 szt.	05909990974887	20,17	21,18	25,43	18,02	30%	12,82
Telmix, tabl., 80 mg	56 szt.	05909990974993	40,35	42,37	49,00	36,04	30%	23,77
Actelsar, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990891832	10,21	10,72	13,29	9,01	30%	6,98
Actelsar, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990891863	20,41	21,43	25,68	18,02	30%	13,07
Micardis, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990440726	20,43	21,45	24,02	9,01	30%	17,71
Micardis, tabl., 80 mg	14 szt.	05909990440818	17,83	18,72	21,29	9,01	30%	14,98
Micardis, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990440825	27,11	28,47	32,72	18,02	30%	20,11
Polsart, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990936670	13,21	13,87	16,44	9,01	30%	10,13
Polsart, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990936700	26,42	27,74	32,00	18,02	30%	19,39
Pritor, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990463428	15,47	16,24	18,81	9,01	30%	12,50
Pritor, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990463527	19,74	20,73	24,98	18,02	30%	12,37
Telmabax, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991060220	8,91	9,36	11,93	9,01	30%	5,62
Telmabax, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991060268	17,82	18,71	22,96	18,02	30%	10,35
Telmisartan Bluefish, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991391713	8,10	8,51	11,08	9,01	30%	4,77
Telmisartan Bluefish, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991391720	16,42	17,24	21,49	18,02	30%	8,88
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991036768	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909991229801	17,01	17,86	22,11	18,02	30%	9,50
Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909991036867	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Telmisartan Genoptim, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991388003	9,15	9,61	12,18	9,01	30%	5,87
Telmisartan Genoptim, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991388034	18,30	19,22	23,47	18,02	30%	10,86
Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991018429	8,64	9,07	11,64	9,01	30%	5,33
Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg	28 tabl.	05909991018436	17,17	18,03	22,28	18,02	30%	9,67
Telmisartan Orion, tabletki, 40 mg	28 szt.	05909991367329	8,37	8,79	11,36	9,01	30%	5,05
Telmisartan Orion, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991367374	16,74	17,58	21,83	18,02	30%	9,22
Telmisartanum 123ratio / Telmisartanum Teva B.V., tabl., 40 mg	28 szt.	05909990821839	9,45	9,92	12,50	9,01	30%	6,19
Telmisartanum 123ratio / Telmisartanum Teva B.V., tabl., 80 mg	28 szt.	05909990821792	18,36	19,28	23,53	18,02	30%	10,92
Telmix, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990974863	12,31	12,93	15,50	9,01	30%	9,19
Telmix, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990974979	24,62	25,85	30,11	18,02	30%	17,50
Telmizek, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990902002	12,94	13,59	16,16	9,01	30%	9,85
Telmizek, tabletki, 80 mg	28 szt.	05909991361969	16,42	17,24	21,49	18,02	30%	8,88
Telmizek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990902095	25,88	27,17	31,42	18,02	30%	18,81
Tezeo, tabl., 40 mg	28 szt.	05909991423551	7,99	8,39	10,96	9,01	30%	4,65

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tezeo, tabl., 40 mg	28 tabl.	05909990818082	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991423568	15,98	16,78	21,03	18,02	30%	8,42
Tezeo, tabl., 40 mg	56 szt.	05909991086626	19,71	20,70	24,95	18,02	30%	12,34
Tezeo, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991423575	15,98	16,78	21,03	18,02	30%	8,42
Tezeo, tabl., 80 mg	28 tabl.	05909990818150	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991423582	30,89	32,43	39,06	36,04	30%	13,83
Tezeo, tabl., 80 mg	56 szt.	05909991086633	39,42	41,39	48,02	36,04	30%	22,79
Tolura, tabl., 40 mg	56 tabl.	05909997077628	25,22	26,48	30,73	18,02	30%	18,12
Tolura, tabl., 40 mg	84 szt.	05909997077635	30,29	31,80	37,40	27,03	30%	18,48
Tolura, tabl., 80 mg	56 tabl.	05909997077697	50,44	52,96	59,59	36,04	30%	34,36
Tolura, tabl., 80 mg	84 szt.	05909997077703	60,59	63,62	72,25	54,06	30%	34,41
Tolura 40 mg tabletki, tabl. powl., 40 mg	28 tabl.	05909997077604	11,02	11,57	14,14	9,01	30%	7,83
Tolura 80 mg tabletki, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	05909997077673	22,04	23,14	27,39	18,02	30%	14,78
Toptelmi, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990840472	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
Toptelmi, tabl., 40 mg	56 szt.	05909990840489	15,11	15,87	20,12	18,02	30%	7,51
Toptelmi, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990840557	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Toptelmi, tabl., 80 mg	56 szt.	05909990840564	30,22	31,73	38,36	36,04	30%	13,13
Zanacodar, tabl., 40 mg	28 szt.	05909990941841	8,48	8,90	11,47	9,01	30%	5,16
Zanacodar, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990941926	16,96	17,81	22,06	18,02	30%	9,45
<b>Valsartanum</b>								
Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia								
Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990773763	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990773695	10,25	10,76	13,33	9,01	30%	7,02
Awalone, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909990688739	15,01	15,76	20,01	18,02	30%	7,40
Awalone, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909990688548	7,51	7,89	10,46	9,01	30%	4,15
Axudan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991230395	13,93	14,63	18,88	18,02	30%	6,27
Axudan, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991253912	14,31	15,03	19,28	18,02	30%	6,67
Axudan, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991253226	7,40	7,77	10,34	9,01	30%	4,03
Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751877	20,20	21,21	25,46	18,02	30%	12,85
Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751594	10,10	10,61	13,18	9,01	30%	6,87
Diovan, tabl. powl., 160 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	05909990929238	14,58	15,31	17,88	9,01	30%	11,57
Diovan, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990929214	28,84	30,28	34,53	18,02	30%	21,92
Diovan, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990929115	18,90	19,85	22,42	9,01	30%	16,11
Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990831067	21,60	22,68	26,93	18,02	30%	14,32
Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	05909990831081	32,29	33,90	40,53	36,04	30%	15,30
Dipper - Mono, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990831159	37,80	39,69	46,32	36,04	30%	21,09
Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990830961	10,80	11,34	13,91	9,01	30%	7,60



Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Dipper - Mono, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	05909990830985	15,71	16,50	20,75	18,02	30%	8,14
Ivisart, tabl., 80 mg	28 szt.	05909990685981	7,69	8,07	10,64	9,01	30%	4,33
Tensart, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990682065	18,82	19,76	24,01	18,02	30%	11,40
Tensart, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990681877	10,26	10,77	13,34	9,01	30%	7,03
Valorion, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991299590	15,01	15,76	20,01	18,02	30%	7,40
Valorion, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991299583	7,51	7,89	10,46	9,01	30%	4,15
Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg	60 szt.	05909990818983	44,44	46,66	53,59	38,61	30%	26,56
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074969	20,74	21,78	26,03	18,02	30%	13,42
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 160 mg	90 szt.	05909990818990	64,80	68,04	76,97	57,92	30%	36,43
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	05909991216306	28,30	29,72	36,35	36,04	30%	11,12
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg	28 szt.	05909990779147	41,47	43,54	50,16	36,04	30%	24,93
Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg	60 szt.	05909990818853	22,23	23,34	27,79	19,31	30%	14,27
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074945	10,37	10,89	13,46	9,01	30%	7,15
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 80 mg	90 szt.	05909990818860	32,40	34,02	39,84	28,96	30%	19,57
Valsartan Aurovitas, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991345815	13,82	14,51	18,77	18,02	30%	6,16
Valsartan Aurovitas, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991345785	6,91	7,26	9,83	9,01	30%	3,52
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	28 tabl.	05909991266455	14,99	15,74	19,99	18,02	30%	7,38
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 160 mg	56 tabl.	05909991266479	29,98	31,48	38,11	36,04	30%	12,88
Valsartan Genoptim, tabletki powlekane, 80 mg	28 tabl.	05909991266387	7,50	7,88	10,45	9,01	30%	4,14
Valsartan Medical Valley, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909991282608	11,88	12,47	16,72	16,72	30%	5,02
Valsartan Medical Valley, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909991282455	5,94	6,24	8,81	8,81	30%	2,64
Valtap, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909990804580	12,10	12,71	16,96	16,96	30%	5,09
Valtap, tabl. powł., 160 mg	56 szt.	05909991088118	24,19	25,40	32,03	32,03	30%	9,61
Valtap, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909990804542	6,21	6,52	9,09	9,01	30%	2,78
Valtap, tabl. powł., 80 mg	56 szt.	05909991088101	12,42	13,04	17,29	17,29	30%	5,19
Valzek, tabl., 160 mg	28 szt.	05909991202330	18,36	19,28	23,53	18,02	30%	10,92
Valzek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991202286	9,18	9,64	12,21	9,01	30%	5,90
Vanatex, tabl. powł., 160 mg	28 szt.	05909990827480	20,74	21,78	26,03	18,02	30%	13,42
Vanatex, tabl. powł., 80 mg	28 szt.	05909990827459	10,37	10,89	13,46	9,01	30%	7,15

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#25	Search: #20 and #24	177
#24	Search: #21 or #22 or #23	5,091,265
#23	Search: (((randomized[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract])) OR (trial[Title/Abstract])) OR (control*[Title/Abstract])	4,967,995
#22	Search: "Controlled Clinical Trial" [Publication Type] Sort by: Most Recent	622,677
#21	Search: "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] Sort by: Most Recent	533,366
#20	Search: #11 and #18 Filters: from 2018/11/30 - 2021/5/31	428
#19	Search: #11 and #18	3,708
#18	Search: #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	5,676,536
#17	Search: ((Teenager*) OR (Youth*)) OR (Teen*)	132,280
#16	Search: (((((((child) OR (children)) OR (childhood)) OR (adolescen*)) OR (paediatr*)) OR (pediatr*)) OR (young*)) OR (newborn*)) OR (neonate*)) OR (infant*)	5,659,705
#15	Search: "Adolescent"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,093,740
#14	Search: "Child, Preschool"[Mesh] Sort by: Most Recent	943,530
#13	Search: "Child"[Mesh] Sort by: Most Recent	1,971,431
#12	Search: "Infant"[Mesh] Sort by: Most Recent	1,169,929
#11	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	36,624
#10	Search: (((((((Benazepril[Title/Abstract]) OR (candesartan cilexetil[Title/Abstract])) OR (enalapril[Title/Abstract])) OR (losartan[Title/Abstract])) OR (Quinapril[Title/Abstract])) OR (ramipril[Title/Abstract])) OR (spironolactone[Title/Abstract])) OR (Telmisartan[Title/Abstract])) OR (Valsartan[Title/Abstract])	29,414
#9	Search: "Valsartan"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,452
#8	Search: "Telmisartan"[Mesh] Sort by: Most Recent	1,734
#7	Search: "Spironolactone"[Mesh] Sort by: Most Recent	6,879
#6	Search: "Ramipril"[Mesh] Sort by: Most Recent	2,064
#5	Search: "Quinapril"[Mesh] Sort by: Most Recent	632
#4	Search: "Losartan"[Mesh] Sort by: Most Recent	6,849
#3	Search: "Enalapril"[Mesh] Sort by: Most Recent	6,735
#2	Search: "candesartan cilexetil" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	601
#1	Search: "benazepril" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	577

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 31.05.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp benazepril/	3266
2	candesartan cilexetil.mp.	824
3	exp enalapril/	20639
4	exp losartan/	23398
5	exp quinapril/	2879
6	exp ramipril/	13988
7	exp spironolactone/	24027
8	exp telmisartan/	8236
9	exp valsartan/	12610

10	benazepril.ab,kw,ti.	895
11	"candesartan cilexetil".ab,kw,ti.	816
12	Enalapril.ab,kw,ti.	6335
13	Losartan.ab,kw,ti.	12020
14	Quinapril.ab,kw,ti.	701
15	Ramipril.ab,kw,ti.	3409
16	Spironolactone.ab,kw,ti.	7414
17	Telmisartan.ab,kw,ti.	3927
18	Valsartan.ab,kw,ti.	6988
19	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	81867
20	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	37651
21	19 or 20	86372
22	Infant.ab,kw,ti.	170781
23	Child.ab,kw,ti.	407819
24	(child or children or childhood or adolescen* or paediatr* or pediater* or young* or newborn* or neonate*).mp. or infant*.ab,kw,ti. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	3965543
25	21 and 24	8259
26	randomized.ab,kw,ti.	769061
27	"random*".ab,kw,ti.	1542253
28	trial.ab,kw,ti.	868259
29	"control*".ab,kw,ti.	4609235
30	26 or 27 or 28 or 29	5670146
31	25 and 30	2046
32	limit 31 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2018 -Current")	275

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 1.06.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Enalaprilat] explode all trees	160
#2	MeSH descriptor: [Losartan] explode all trees	1265
#3	MeSH descriptor: [Quinapril] explode all trees	198
#4	MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees	616
#5	MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees	975
#6	MeSH descriptor: [Telmisartan] explode all trees	547
#7	MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees	879
#8	(benazepril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	426
#9	("candesartan cilexetil"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	402
#10	(Enalapril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3246
#11	(Losartan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2556
#12	(Quinapril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	367
#13	(Ramipril):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1351
#14	(Spironolactone):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2110
#15	(Telmisartan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1308

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#16	(Valsartan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2299
#17	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12442
#18	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	32816
#19	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	57420
#20	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	30102
#21	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	105819
#22	(child*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	164455
#23	(adolescen*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141105
#24	(paediatr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7202
#25	(pediatr*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30970
#26	(young*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	124108
#27	(newborn*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28489
#28	(neonate*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8720
#29	(infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	63405
#30	(Teenager*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	995
#31	(Youth*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7913
#32	(Teen*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2895
#33	#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32	366379
#34	#17 and #33 with Cochrane Library publication date Between Nov 2018 and Jun 2021, in Cochrane Reviews, Trials	275