



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

***Amiloridum + hydrochlorothiazidum***  
we wskazaniu pozarejestracyjnym:  
**przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia**

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

Raport nr: OT.422.1.45.2024  
(Aneks do opracowania nr: OT.4221.3.2021)

Data ukończenia: 26 września 2024 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022r., poz.902 ) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art.. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 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 2022 r., poz. 902) 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).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GFR</b>	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NS</b>	zespół nerczycowy (ang. nephrotic syndrome)
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PTNFD</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>10</b>
3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia .....	10
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	10
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	10
3.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	11
<b>4. Źródła.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Załączniki.....</b>	<b>15</b>
5.1. Wykaz leków zawierających <i>amiloridum</i> + <i>hydrochlorothiazidum</i> finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	15
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	15
5.3. Pozostałe załączniki .....	18

## 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4221.3.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano:

- pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 157/2021<sup>1</sup> z dnia 2 listopada 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancje czynne *amiloridum* + *hydrochlorothiazidum* w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.

Opinię uzasadniono następująco: „W swojej poprzedniej Opinii nr 341/2018 Rada uznała za zasadne finansowanie *amiloridum* + *hydrochlorothiazidum* we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. W aktualizacji raportu, stanowiącego podstawę poprzedniej decyzji, nie wskazano żadnych nowych badań oceniających skuteczność *amiloridu* w kombinacji z *hydrochlorotiazidem* w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u dzieci do 18 roku. Wytyczne amerykańskie (HFHS 2019), brytyjskiego NICE (2021), międzynarodowego KDIGO (2021) oraz polskiego PTNT (2019) nie wymieniają połączenia *amiloridu* z *hydrochlorotiazidem* (w Polsce preparat *Tialorid*) w leczeniu PChN. Lek ten może mieć zastosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, ale jest przeciwwskazany w GFR poniżej 30 ml/min i ma wiele działań niepożądanych. *Tialorid* jest użyteczny w niektórych tubulopatiach u dzieci, np. w zespole *Barttera*, bo zmniejsza nadmierną objętość oddawanego moczu. Określenie PChN dotyczy każdego uszkodzenia nerek, czynnościowego lub anatomicznego, które trwa ponad 3 miesiące i ma znaczenie kliniczne. Definicja obejmuje więc także tubulopatie. Rada uznaje tym samym za zasadne podtrzymanie poprzednio wydanej Opinii”.

Szczegółowy wykaz leków zawierających oceniane substancje 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.

---

<sup>1</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U\\_49\\_288\\_02112021\\_o\\_157\\_amiloridum\\_i\\_hydrochlorothiazidum\\_off-label\\_cykl\\_zacz.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/off/2021/ORP/U_49_288_02112021_o_157_amiloridum_i_hydrochlorothiazidum_off-label_cykl_zacz.pdf) (dostęp: 16.09.2024)

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 16-17.09.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej (PTNefD)*, *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)*;
- zagraniczne: *Medline via PubMed*, *Embase via Ovid*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *The European Society for Paediatric Urology*, *National Kidney Foundation*, *The European Society for Paediatric Nephrology*, *American Society of Nephrology*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *The European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet-ESPN)*
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *amiloride*, *hydrochlorothiazide*, *diuretics*, *wytyczne*, *zalecenia*, *rekomendacje*, *konsensus*, *stanowisko*, *leczenie*, *guideline*, *management*, *recommendation*, *consensus*, *statement*, *treatment* (w połączeniu z nazwą schorzenia, odpowiednio, po polsku lub po angielsku).

W ramach niniejszej aktualizacji dokonano weryfikacji aktualności rekomendacji opisanych w raporcie OT.4221.3.2021 (PTNT 2019, KDIGO 2021, HFHS 2019, NICE 2021).

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania na temat zastosowania *amiloridum* + *hydrochlorothiazidum* w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), odnaleziono trzy dodatkowe publikacje: PTNFD 2022, ERKNet-ESPN 2021 oraz KDIGO 2024.

Nie odnaleziono informacji w wytycznych na temat zastosowania amiloridu w połączeniu z hydrochlorotiazidem we wnioskowanym wskazaniu.

W ramach odnalezionych wytycznych klinicznych Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej z 2022 roku wymienia się hydrochlorotiazyd jako opcję leczenia zespołu nerczycowego u dzieci. Amilorid w połączeniu z furosemidem również stanowi opcję leczenia w zespole nerczycowym. PTNFD wskazuje również na zastosowanie diuretyków, których należą wnioskowane produkty lecznicze, w terapii nadciśnienia tętniczego (związanego z PChN). W wytycznych PTNT w ramach schematów leczenia dzieci i młodzieży z NT w przewlekłej chorobie nerek wskazuje się skuteczność diuretyków w przypadku retencji płynów (GFR poniżej 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Z kolei diuretyki tiazydowe/tiazydopochodne wykazują skuteczność jedynie u pacjentów z GFR powyżej 30–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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
PTNFD 2022	<p><b><u>Zespół nerczycowy:</u></b>            Pacjenci z normo-/hiperwolemią, umiarkowanymi obrzękami i prawidłowym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego mogą wymagać doustnych leków moczopędnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• furosemidu w dawce 1-3 mg/kg/d w 3-4 dawkach;</li> <li>• <b>hydrochlorotiazidu</b> w dawce 1-2 mg/kg/d w 2-4 dawkach;</li> <li>• spironolaktonu w dawce 1-4 mg/kg/d w 2-4 dawkach.</li> </ul> <p>Dawki furosemidu u pacjentów z NS muszą być wyższe niż dawki standardowe ze względu na hypoalbuminemię, która poprzez wtórne zwiększenie objętości dystrybucji pozanaczyniowej zmniejsza stężenie leku we krwi, a tym samym wydzielanie furosemidu do światła kanalika proksymalnego, gdzie wywierane jest działanie blokujące wchłanianie zwrotne sodu. W przypadku niezadowolających wyników po doustnym diuretyku pętlowym zaleca się podawanie furosemidu we wlewie dożylnym.</p> <p>Alternatywą dla powyższej terapii może być połączenie furosemidu z lekiem moczopędnym, który hamuje wchłanianie sodu w kanalikule zbiorczym, np. <b>amilorydem</b>, który jest inhibitorem kanału sodowego ENaC.</p> <p><b><u>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z podwyższonym ciśnieniem tętniczym:</u></b>            Podobnie jak u osób dorosłych, u dzieci i młodzieży stosuje się leki z wszystkich podstawowych grup:</p>

- inhibitory konwertazy angiotensyny (IKA)
- leki blokujące receptor dla angiotensyny (AT1R),
- antagonistów wapnia,
- beta-adrenolityki,
- **diuretyki**

Tabela 23				
Leki stosowane w celu leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci wg Fergusona [49]				
Klasa	Lek	Początkowa dawka dobową (d. = dobę) lub pojedyncza (/dawka)	Dawkowanie	Maksymalna dawka dobową (d. = dobę)* lub pojedyncza (/dawka)
Antagoniści receptora aldosteronu	Eplerenon	25 mg/d.	1–2×/d.	100 mg/d.
	Spironolakton	1 mg/kg/d.	1–2×/d.	3,3 mg/kg/d aż do 100 mg/d.
Antagoniści receptora angiotensyny	Kandesartan	1–6 lat: 0,2 mg/kg/d. 6–17 lat: < 50 kg 4–8 mg 1 ×/d. > 50 kg 8–16 mg 1 ×/d.	1 ×/d.	1–6 lat: 0,4 mg/kg/d. 6–17 lat: <50 kg 16 mg dziennie > 50 kg 32 mg dziennie
	Losartan	0,75 mg/kg/d. (aż do 50 mg 1 ×/d.)	1 ×/d.	1,4 mg/kg/d. (max 100 mg 1 ×/d.)
	Olmesartan	20–35 kg: 10 mg 1 ×/d. ≥ 35 kg: 20 mg 1 ×/d.	1 ×/d.	20–35 kg: 20 mg 1 ×/d. ≥ 35 kg: 40 mg 1 ×/d.
	Walsartan	< 6 lat: 5–10 mg/d. 6–17 lat: 1,3 mg/kg/d. (aż do 40 mg 1 ×/d.)	1 ×/d.	< 6 lat: 80 mg 1 ×/d. 6–17 lat: 2,7 mg/kg/d. (aż do 160 mg 1 ×/d.)
Inhibitory konwertazy angiotensyny	Benazepril	0,2 mg/kg/d. (aż do 10 mg/d.)	1 ×/d.	0,6 mg/kg/d. (aż do 40 mg/d.)
	Kaptopril	0,3–0,5 mg/kg/dawkę	2–3 ×/d.	0,6 mg/kg/d. (aż do 450 mg/d.)
	Enalapril	0,08 mg/kg/d.	1–2 ×/d.	0,6 mg/kg/d. (aż do 40 mg/d.)
	Fosinopril	0,1 mg/kg/d. (aż do 10 mg/d.)	1 ×/d.	0,6 mg/kg/d. (aż do 40 mg/d.)
	Lisinopril	0,07 mg/kg/d. (aż do 5 mg/d.)	1 ×/d.	0,6 mg/kg/d. (aż do 40 mg/d.)
	Chinapril	5–10 mg/d.	1 ×/d.	80 mg/d.
α- i β-antagoniści	Karwedilol	0,1 mg/kg/dawkę (aż do 6,25 mg 2 ×/d.)	2 ×/d.	0,5 mg/kg/dawkę aż do 25 mg 2 ×/d.
	Labetalol	2–3 mg/kg/d.	2 ×/d.	10–12 mg/kg/d. (aż do 1,2 g/d.)
β-antagoniści	Atenolol	0,5–1 mg/kg/d.	1 ×/d.	2 mg/kg/d. aż do 100 mg/d.
	Bisoprolol/HCTZ	2,5/6,25 mg dziennie	1 ×/d.	10/6,25 mg/d.
	Metoprolol	1–2 mg/kg/d.	2 ×/d.	6 mg/kg/d. (aż do 200 mg/d.)
	Propranolol	1 mg/kg/d.	2–4 ×/d.	8 mg/kg/d. (aż do 640 mg/d.)
Antagoniści wapnia	Amlodipina	0,06 mg/kg/d.	1 ×/d.	0,3 mg/kg/d. (aż do 10 mg/d.)
	Felodipina	2,5 mg/d.	1 ×/d.	10 mg/d.
	Isradipina	0,05–0,15 mg/kg/dawkę	3–4 ×/d.	0,8 mg/kg/d. aż do 20 mg/d.
	Nifedipina o przedłużonym uwalnianiu	0,25–0,5 mg/kg/d.	1–2 ×/d.	3 mg/kg/d. (aż do 120 mg/d.)
Ośrodkowy α-adrenolityk	Klonidina	5–20 mcg**/kg/d.	1–2 ×/d.	25 mcg**/kg/d. (aż do 0,9 mg/d.)
Diuretyki	Amilorid	5–10 mg/d.	1 ×/d.	20 mg/d.
	Chlortalidon	0,3 mg/kg/d.	1 ×/d.	2 mg/kg/d. (aż do 50 mg/d.)
	Furosemid	0,5–2 mg/kg/dawkę	1–2 ×/d.	6 mg/kg/d.
	HTZ	0,5–1 mg/kg/d.	1 ×/d.	3 mg/kg/d. (aż do 50 mg/d.)
Wazodylatatory	Hydralazyna	0,25 mg/kg/dawkę	3–4 ×/d.	7,5 mg/kg/d. (aż do 200 mg/d.)
	Minoxidil	0,1–0,2 mg/kg/d.	2–3 ×/d.	1 mg/kg/d. (aż do 50 mg/d.)

\*nie przekraczać maksymalnych dawek dobowych dla dorosłych; \*\*mcg — mikrogramy

Rysunek 1. Leki stosowane w celu leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci [PTNFD 2022]

*Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano*

PTNT  
2019

**Wytyczne PTNT dotyczą postępowania w nadciśnieniu tętniczym.**

**Rekomendowane strategie leczenia nadciśnienia w PChN u dzieci i młodzieży:**

- Lekami pierwszego rzutu dla dzieci z PChN są leki hamujące układ RAA, czyli ACE-I i/lub ARB. Wynika to z patomechanizmu NT w PChN oraz z publikowanych badań klinicznych i obserwacyjnych u dzieci. W wieloośrodkowych badaniach prospektywnych udowodniono skuteczność i bezpieczeństwo ACE-I jako leków hipotensyjnych i renoprotekcyjnych (ramipril, enalapril), a w badaniach jednośrodkowych ARB (losartan). 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 (< 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 ACE-I z ARB 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.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecaną grupą leków II rzutu u dzieci z PChN są b-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>.</li> <li>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.</li> </ul> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
ERKNet-ESPN 2021	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia wrodzonego zespołu nerczycowego:</b> <u>Zalecenia dotyczące stosowania leków moczopędnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli podawane są wlewy albumin, sugerujemy podanie dawki furosemidu (0,5-2mg/kg) pod koniec każdego wlewu, chyba że u pacjenta występuje znaczna hipowolemia i/lub hiponatremia.</li> <li>Zalecamy stosowanie leków moczopędnych u pacjentów z objawami przeciążenia płynami wewnątrznaczyniowymi (o czym świadczy dobra perfuzja obwodowa i wysokie ciśnienie krwi w połączeniu z obrzękiem) i zachowaną czynnością nerek.</li> <li>Zaleca się stosowanie furosemidu (0,5-2 mg/kg na dawkę, dożylnie lub doustnie do sześciu razy na dobę; maksymalnie 10 mg/kg na dobę) w zależności od stopnia obrzęku i osiągniętej diurezy, chyba że pacjent ma dowody na hipowolemię wewnątrznaczyniową. Dawki &gt;6 mg/kg na dobę nie powinny być podawane przez okres dłuższy niż 1 tydzień. zalecamy podawanie infuzji przez 5-30 minut w celu zminimalizowania otoksyczności.</li> </ul> <p>Jeśli preferowany jest diuretyk oszczędzający potas, zalecamy inhibitory nabłonkowego kanału sodowego (eNaC), takie jak <b>amiloryd</b>, zamiast inhibitorów mineralokortykosteroidów, takich jak spironolakton.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i></p>
KDIGO 2021/KDIGO 2024	<p><b>Wytyczne kliniczne KDIGO dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w PChN</b> <u>Nadciśnienie w przewlekłej chorobie nerek</u></p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą inhibitorów RAS (ACEi lub ARB) u chorych z wysokim nadciśnieniem, przewlekłą chorobą nerek oraz wysoką albuminurią (1B). bez stwierdzonej cukrzycy.</p> <p>W przypadku stwierdzonej cukrzycy oraz średniej do poważnej albuminurii – rozpoczęcie terapii od inhibitorów RAS (1B).</p> <p>Należy unikać skojarzenia inhibitorów RAS z inhibitorami reniny.</p> <p><b>Kontrola ciśnienia krwi u dzieci z PChN</b></p> <p>U dzieci z PChN średnie 24-godzinne ciśnienie tętnicze powinno być obniżone do &lt;50 percentyla zgodnym z wiekiem, płcią oraz wzrostem (2C). W ramach pierwszej linii leczenia należy stosować ACEi lub ARB – leki te pozwalają obniżyć białkomocz – lecz należy obserwować w razie nastąpienia hiperkalemii.</p> <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p>1 – silna rekomendacja; 2 – słaba (autorzy sugerują stosowanie); A – wysoki poziom dowodów - jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest bliski oszacowania efektu; B – średni poziom dowodów – rzeczywisty efekt prawdopodobnie jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny; C – niski poziom dowodów – rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu; D – bardzo niski poziom dowodów - oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdziwego efektu.</p>
HSHF 2019	<p><b>Wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w PChN</b> <u>Cukrzycowa choroba nerek</u></p> <p>Leczenie skupia się na redukcji czynników ryzyka, aby zapobiec progresji cukrzycowej choroby nerek zmiana trybu życia, tj. dieta niskosodowa, rzucenie palenia wyrobów tytoniowych, ćwiczenia. W ramach zredukowania proteinurii zaleca się stosowanie ACEI oraz ARB, w monoterapii lub w skojarzeniu. Zaznacza się również możliwość stosowania nie-dihydropirydynowych blokerów kanałów wapnia, inhibitory reniny lub antagonistów receptora aldosteronu.</p> <p><b>Nadciśnienie w PChN</b></p> <p>W ramach leczenia farmakologicznego zaleca się stosowanie ACEI oraz ARB.</p>



<b>JNC 7 COMPELLING INDICATIONS HYPERTENSION TREATMENT</b>	
<b>Indication</b>	<b>Treatment</b>
Chronic kidney disease	ACEI, ARB
Diabetes mellitus	ACEI, ARB, BB, CCB*
Heart failure	ACEI, ARB, BB, ARA, thiazide
High CAD risk	ACEI, thiazide, BB, CCB*
Post-MI	ACEI, BB, ARA
Primary stroke prevention	ARB (losartan, LIFE Trial)
Secondary stroke prevention	ACEI

**Abbreviations:** ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blocker; CCB, calcium channel blocker; ARA, aldosterone receptor antagonist (epleronone, spironolactone).  
\*Selection of a non-dihydropyridine CCB is preferred in CKD patients with proteinuria.

**Rysunek 2. Wskazania do leczenia nadciśnienia tętniczego [HSHF 2019]**

**Proteinuria w PChN**  
Zaleca się stosowanie RAS, ACEI oraz ARB.

**Anemia w PChN**  
Zaleca się suplementację żelaza oraz leków stymulujących erytropoezę.

**Zaburzenia mineralne oraz kostne w PChN**  
W celu zapobiegania powikłaniom spowodowanych zaburzeniami mineralnymi oraz kostnymi zaleca się suplementację witaminy D, ergokalcysterolem oraz cholekalcysterolem.

**Dyslipidemia w PChN**  
W ramach pierwszej linii zaleca się stosowanie statyn, następnie do terapii można dodać ezetymib. W sytuacji gdzie występują przeciwwskazania do stosowania statyn zaleca się podawanie sekwestrantów kwasu żółciowego z niacyną.

*Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano*

---

**NICE 2021**

**Wytyczne kliniczne NICE: Diagnostyka i postępowanie w PChN**

**Nadciśnienie w przewlekłej chorobie nerek**  
W przypadku stosunku albuminy do kreatyniny (ACR) wynoszącego powyżej 30 mg/mmol należy stosować ARB lub inhibitory ACE (stosowane w najwyższej tolerowanej dawce).

**Proteinuria**  
ARB lub inhibitory ACE jeśli AR  $\geq$  70 mg/mmol

**Proteinuria + Cukrzycowa choroba nerek**  
Zaleca się stosowanie ARB lub inhibitory ACE (stosowane w najwyższej tolerowanej dawce), w przypadku gdy ACR wynosi więcej niż 3 mg/mmol.

**Anemia w przewlekłej chorobie nerek**  
Zaleca się stosowanie leków pobudzających erytropoezę (ESA), biorąc pod uwagę czy pacjent jest dializowany, drogę podania, dostęp do poszczególnych ESA. Dodatkowo należy zaoferować suplementację żelaza, aby osiągnąć poziom hipochromicznych erytrocytów niższy niż 6%.

**Hipofosfatemia w PChN 4 i 5 stopnia**  
Zaleca się stosowanie leków wapniowych wiążących fosforany.

**Zaburzenia mineralne oraz kostne w PChN**  
W celu zapobiegania powikłaniom spowodowanych zaburzeniami mineralnymi oraz kostnymi zaleca się suplementację ergokalcysterolem lub cholekalcysterolem. Jeżeli utrzymuje się niski poziom witaminy D należy do terapii dodać alfakalcidol lub kalcitriol, jeżeli GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

*Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano*

Skróty: NS – zespół nerczycowy (ang. nephrotic syndrome); PChN – przewlekła choroba nerek; NT – nadciśnienie tętnicze; GFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate); ACR – albumina/kreatynina w moczu; ARB – antagonisty receptora angiotensyny; ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny; ESA – erytropoetyczny środek stymulujący; eNaC – kanał sodowy nabłonkowy; IKA – inhibitory konwertazy angiotensyny; RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron; RAS – inhibitory reniny;

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji wykonali przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających skojarzenie substancji leczniczych – amiloridu i hydrochlorotiazidu w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.09.2024 w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via OVID) i Cochrane.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** Populacja dzieci do 18 roku życia z przewlekłą chorobą nerek.

**Interwencja:** Substancje czynne *amiloridum + hydrochlorothiazidum*.

**Komparator:** Bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *amiloridum + hydrochlorothiazidum* w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania nierandomizowane, jednoramienne, badania obserwacyjne, opisy przypadków.

**Inne:** Publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu/abstraktu.

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

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono m.in. opis przypadku Trutin i Škorić 2022<sup>2</sup>, w którym scharakteryzowano przypadek ośmiomiesięcznego niemowlęcia płci męskiej z makrohemiurią, hiperkalciurią, albuminurią i lewostronną kamicą nerkową, leczonego hydrochlorotiazidem i cytrynianem potasu. Ponadto odnaleziono badanie RCT Bovée i wsp. 2020<sup>3</sup>, w którym dokonano porównania diety ograniczającej sód z kombinacją hydrochlorotiazidu i amiloridu u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3 lub G4 i nadciśnieniem.

Z uwagi na niezgodność odnalezionych publikacji z kryteriami włączenia (tj. zdefiniowaną populacją/interwencją), odstąpiono od przedstawienia wyników w.w. badań.

Podsumowując, nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, na temat stosowania amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazidem wśród pacjentów pediatrycznych z przewlekłą chorobą nerek, które zostałyby opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4221.3.2021.

##### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Z uwagi na brak zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność amiloridu w kombinacji z hydrochlorotiazidem w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dzieci do 18 roku życia nie przedstawiono wyników dla tej kombinacji substancji w ocenianym wskazaniu.

---

<sup>2</sup> Trutin, I., & Škorić, I. (2022). An infant with idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis associated with CYP24A1 enzyme polymorphism: A case report. *Acta clinica Croatica*, 60(3), 544–547. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.27> (dostęp 17.09.2024)

<sup>3</sup> Bovée, D. M., Visser, W. J., Middel, I., De Mik–van Egmond, A., Greupink, R., Masereeuw, R., ... & Hoorn, E. J. (2020). A randomized trial of distal diuretics versus dietary sodium restriction for hypertension in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(3), 650–662. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019090905> (dostęp 17.09.2024)

### 3.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Tialorid** (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.12.2013 r.)

- Działania niepożądane:**

Objawy niepożądane występujące po zastosowaniu leku Tialorid są związane z jego działaniem moczopędnym, terapią tiazydami lub z zasadniczą chorobą i mogą być następujące (potwierdzone klinicznie):

**Tabela 2. Działania niepożądane wynikające ze stosowania leku Tialorid**

Częstość <sup>4</sup>	Działania niepożądane	
Nieznana	Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia, agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
Nieznana	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkaliemia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie, dna, hiperglikemia
Nieznana	Zaburzenia psychiczne	bezsenna, nerwowość, zaburzenia pamięci, depresja, senność
Nieznana	Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, osłupienie, niepokój ruchowy
Nieznana	Zaburzenia oka	przemijające zaburzenia widzenia
Nieznana	Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe	arytmie, tachykardia, zwiększenie toksyczności glikozydów naparstnicy, niedociśnienie, również ortostatyczne, choroba niedokrwienności serca
Bardzo rzadko	Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność, kaszel, zatkanie nosa
Nieznana	Zaburzenia żołądka i jelit	brak łaknienia, zaburzenie smaku, nudności, wymioty, skurcze, biegunka, zaparcia, bóle żołądka, krwawienia, uczucie pełności w jamie brzusznej, pragnienie, suchość w jamie ustnej, czkawka, zapalenie trzustki
Nieznana	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, zaczerwienienie twarzy, obfite pocenie się, reakcje nadwrażliwości na światło
Nieznana	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bóle kończyn, kurcze mięśni, bóle stawów, bóle w klatce piersiowej i bóle pleców
Nieznana	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	impotencja, zaburzenia w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, nietrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, w tym niewydolność nerek
Nieznana	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia, osłabienie, znużenie, złe samopoczucie, gorączka, omdlenia

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Lek może wywołać hiperkaliemię, która może być przyczyną groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Hiperkaliemia występuje częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, u chorych na cukrzycę oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Wskazana jest kontrola stężenia potasu w surowicy krwi u wszystkich pacjentów leczonych preparatem Tialorid, szczególnie na początku leczenia i po ustaleniu odpowiedniej dawki leku. W przypadku wystąpienia hiperkaliemii, należy odstawić Tialorid i w razie konieczności podjąć działanie zmniejszające stężenie potasu. Choć po zastosowaniu preparatu Tialorid istnieje mniejsze niebezpieczeństwo wystąpienia zaburzeń elektrolitowych (hiponatremia, zasadowica hipochloremiczna, hipokaliemia, hipomagnezemia), wskazana jest kontrola równowagi wodno-elektrolitowej. Taką kontrolę zaleca się szczególnie wtedy, kiedy u pacjenta wystąpią wymioty i (lub) jeśli otrzymuje on parenteralnie płyny. Następujące objawy wskazują na zaburzenia równowagi elektrolitowej: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, drgawki, dezorientacja, bóle i skurcze mięśni, nużliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia, nudności, wymioty. Hipokaliemia może wystąpić w wyniku szybkiej diurezy, długotrwałej terapii i ciężkiej marskości wątroby. Hipokaliemia może zwiększyć wrażliwość serca na toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Hiponatremia

<sup>4</sup> Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

spowodowana lekiem przebiega najczęściej łagodnie i bezobjawowo i na jej wystąpienie narażone są szczególnie osoby w podeszłym wieku.

Tialorid należy ostrożnie stosować w następujących grupach pacjentów:

- u osób z zaburzeniami czynności nerek (stężenie azotu mocznikowego większe niż 30 mg/dl lub stężenie kreatyniny większe niż 1,5 mg/dl), ponieważ istnieje u nich niebezpieczeństwo rozwoju hiperkaliemii. Mogą również wystąpić lub nasilić się objawy mocznicy wskutek kumulacji leku.
- u osób z marskością wątroby, z współistniejącym wodobrzuszem, alkalozą metaboliczną i obrzękami, ze względu na większe ryzyko wzrostu stężenia azotu mocznikowego w surowicy krwi podczas forsowanej diurezy.
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby może wystąpić encefalopatia lub śpiączka wątrobowa.
- u osób z alergią lub astmą oskrzelową występującymi aktualnie lub w wywiadzie, ponieważ mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na lek.
- u osób z chorobą serca i płuc lub niekontrolowaną cukrzycą, ponieważ istnieje ryzyko rozwoju kwasicy oddechowej i metabolicznej; konieczna jest częsta kontrola równowagi kwasowo -zasadowej.
- Tialoridu nie należy podawać pacjentom z cukrzycą z uwagi na ryzyko rozwoju hiperkaliemii. Jeśli zachodzi konieczność zastosowania leku, przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan wydolności nerek, w celu zminimalizowania tego ryzyka. Może być konieczna odpowiednia zmiana dawek leków przeciwcukrzycowych, w tym insuliny.
- hydrochlorotiazyd zmniejsza tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą utajoną może się ujawnić postać jawna tej choroby. Hydrochlorotiazyd może podwyższać poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy krwi.
- u pacjentów chorych na dnę moczanową, gdyż lek może podwyższać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i wywołać napad dny.
- u osób z układowym toczeniem rumieniowatym, hydrochlorotiazyd może zaostrzać objawy choroby.

#### Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych uwzględnionych w duńskim krajowym rejestrze nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w przypadku narażenia na zwiększającą się łączną dawkę hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMSC mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany oraz szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek nietypowych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażenia się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ.

#### Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta.

Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka i zazwyczaj pojawiają się w ciągu kilku godzin do tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może doprowadzić do trwałej utraty wzroku.

Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu produktu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć natychmiastowe podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Tialorid i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## 4. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

<b>HFHS 2019</b>	Henry Ford Health System, Chronic Kidney Disease (CKD) Clinical Practice Recommendations for Primary Care Physicians and Healthcare Providers, A Collaborative Approach (edition 6.0), 2019
<b>KDIGO 2021</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes, CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE, 2021
<b>KDIGO 2024</b>	KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE
<b>NICE 2021</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Chronic kidney disease: assessment and management, 2021
<b>PTNT 2019</b>	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok
<b>PTNFD 2022</b>	Ziółkowska H., Bałasz-Chmielewska I., Grenda R., Musiał K., Ogarek I., Szczepańska M., Zachwieja J., Żurowska A. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z zespołem nerczycowym. Forum Nefrologiczne 2015; 8: 238–256
<b>ERKNet-ESPN 2021</b>	Boyer O. et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group 2021

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Tialorid</b>	Charakterystyka produktu Leczniczego Tialorid (5 mg + 50 mg, tabletki <i>Amiloridi hydrochloridum</i> + <i>Hydrochlorothiazidum</i> )
<b>ChPL Tialorid Mite</b>	Charakterystyka produktu Leczniczego Tialorid Mite (2,5 mg + 25 mg, tabletki <i>Amiloridi hydrochloridum</i> + <i>Hydrochlorothiazidum</i> )
<b>Ulotka Tialorid</b>	Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta Tialorid (5 mg + 50 mg, tabletki <i>Amiloridi hydrochloridum</i> + <i>Hydrochlorothiazidum</i> )

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających *amiloridum* + *hydrochlorothiazidum* finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Produkty lecznicze refundowane w ocenianych wskazaniach zgodnie z obwieszczeniem z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r<sup>5</sup>.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
<b>36.0, Leki moczopędne – tiazydowe i sulfonamidowe</b>								
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	05909990206025	6,48	7,02	10,68	10,68	30%	2,72
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	05909990373819	5,94	6,48	8,48	6,37	30%	3,42

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

### 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (17.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search: (((chronic[Title/Abstract] AND ((((((Renal Insufficiency, Chronic[Mesh] OR (renal insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal diseas*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney diseas*[Title/Abstract])))) AND ((((((Child[Mesh] OR (Adolescent[Mesh])) OR (Infant[Mesh])) OR (Pediatrics[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (pediatric*[Title/Abstract])))) AND ((Amiloride[Mesh] OR (amilorid*[Title/Abstract])) AND (Hydrochlorothiazide[Mesh] OR (hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]))))	0
#29	Search: (((chronic[Title/Abstract] AND ((((((Renal Insufficiency, Chronic[Mesh] OR (renal insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal diseas*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney diseas*[Title/Abstract])))) AND ((((((Child[Mesh] OR (Adolescent[Mesh])) OR (Infant[Mesh])) OR (Pediatrics[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (pediatric*[Title/Abstract])))) AND (Hydrochlorothiazide[Mesh] OR (hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]))	17
#28	Search: (((chronic[Title/Abstract] AND ((((((Renal Insufficiency, Chronic[Mesh] OR (renal insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal diseas*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney diseas*[Title/Abstract])))) AND ((((((Child[Mesh] OR (Adolescent[Mesh])) OR (Infant[Mesh])) OR (Pediatrics[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (pediatric*[Title/Abstract])))) AND (Amiloride[Mesh] OR (amilorid*[Title/Abstract]))	1
#27	Search: ((chronic[Title/Abstract] AND ((((((Renal Insufficiency, Chronic[Mesh] OR (renal insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal diseas*[Title/Abstract])) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract])) OR (kidney disorder*[Title/Abstract])) OR (kidney diseas*[Title/Abstract])))) AND ((((((Child[Mesh] OR (Adolescent[Mesh])) OR (Infant[Mesh])) OR (Pediatrics[Mesh])) OR (child*[Title/Abstract])) OR (infant*[Title/Abstract])) OR (adolescen*[Title/Abstract])) OR (pediatric*[Title/Abstract]))	15 928
#26	Search: (chronic[Title/Abstract] AND ((((((Renal Insufficiency, Chronic[Mesh] OR (renal insufficien*[Title/Abstract])) OR (renal disorder*[Title/Abstract])) OR (renal	128 824

<sup>5</sup> <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp 23.09.2024]

	diseas*[Title/Abstract]) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract]) OR (kidney disorder*[Title/Abstract]) OR (kidney diseas*[Title/Abstract])	
#25	Search: (((((((("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]) OR (renal insufficien*[Title/Abstract]) OR (renal disorder*[Title/Abstract]) OR (renal diseas*[Title/Abstract]) OR (kidney insufficien*[Title/Abstract]) OR (kidney disorder*[Title/Abstract]) OR (kidney diseas*[Title/Abstract])	281 327
#24	Search: chronic[Title/Abstract]	1 492 670
#23	Search: kidney diseas*[Title/Abstract]	131 608
#22	Search: kidney disorder*[Title/Abstract]	1 115
#21	Search: kidney insufficien*[Title/Abstract]	817
#20	Search: renal diseas*[Title/Abstract]	78 970
#19	Search: renal disorder*[Title/Abstract]	2 238
#18	Search: renal insufficien*[Title/Abstract]	25 973
#17	Search: "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] Sort by: Most Recent	140 565
#16	Search: (((((((("Child"[Mesh]) OR ("Adolescent"[Mesh]) OR ("Infant"[Mesh]) OR (child*[Title/Abstract]) OR (infant*[Title/Abstract]) OR (adolescenc*[Title/Abstract]) OR ("Pediatrics"[Mesh]) OR (pediatric*[Title/Abstract])	4 729 252
#15	Search: pediatric*[Title/Abstract]	424 772
#14	Search: adolescen*[Title/Abstract]	401 268
#13	Search: infant*[Title/Abstract]	525 930
#12	Search: child*[Title/Abstract]	1 772 170
#11	Search: "Pediatrics"[Mesh] Sort by: Most Recent	64 151
#10	Search: "Infant"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 286 439
#9	Search: "Adolescent"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 272 790
#8	Search: "Child"[Mesh] Sort by: Most Recent	2 225 165
#7	Search: (("Amiloride"[Mesh]) OR (amilorid*[Title/Abstract]) AND ("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) OR (hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]))	699
#6	Search: ("Hydrochlorothiazide"[Mesh]) OR (hydrochlorothiazid*[Title/Abstract])	9 659
#5	Search: ("Amiloride"[Mesh]) OR (amilorid*[Title/Abstract])	12 425
#4	Search: hydrochlorothiazid*[Title/Abstract]	7 430
#3	Search: amilorid*[Title/Abstract]	10 717
#2	Search: "Amiloride"[Mesh] Sort by: Most Recent	7 621
#1	Search: "Hydrochlorothiazide"[Mesh] Sort by: Most Recent	7 116

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (17.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp child/	2 851 500
2	exp adolescent/	1 719 845
3	exp chronic kidney failure/	160 029
4	"renal insufficien*".ab,kw,ti.	31 289
5	renal disorder.ab,kw,ti.	886
6	"renal diseas*".ab,kw,ti.	111 084
7	"kidney diseas*".ab,kw,ti.	194 008
8	"kidney fail*".ab,kw,ti.	19 839
9	"renal fail*".ab,kw,ti.	129 626
10	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	420 341
11	chronic.ab,kw,ti.	1 949 222
12	10 and 11	198 835
13	3 or 12	258 078



14	"chronic nephropat*".ab,kw,ti.	688
15	13 or 14	258 375
16	exp amiloride/	13 049
17	exp hydrochlorothiazide plus triamterene/ or hydrochlorothiazide plus triamterene plus verapamil/	637
18	"amilorid*".ab,kw,ti.	10 866
19	"hydrochlorothiazid*".ab,kw,ti.	8 541
20	16 or 18	16 369
21	17 or 19	9 096
22	20 and 21	608
23	15 and 20	283
24	15 and 21	317
25	15 and 22	21

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (17.09.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82 724
2	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138 127
3	("Child"):ti,ab,kw	192 985
4	(pediatric):ti,ab,kw	44 095
5	(infant):ti,ab,kw	65 640
6	(newborn):ti,ab,kw	35 635
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	330 804
8	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	9 801
9	(renal insufficien*):ti,ab,kw	8 740
10	(renal disorder*):ti,ab,kw	4 958
11	(renal diseas*):ti,ab,kw	34 935
12	(kidney insufficien*):ti,ab,kw	7 079
13	(kidney disorder*):ti,ab,kw	5 047
14	(kidney diseas*):ti,ab,kw	38 005
15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	57 963
16	(chronic):ti,ab,kw	192 516
17	#15 AND #16	23 976
18	#7 AND #17	1 871
19	MeSH descriptor: [Hydrochlorothiazide] explode all trees	2 405
20	MeSH descriptor: [Amiloride] explode all trees	360
21	(amilorid*):ti,ab,kw	738
22	(hydrochlorothiazid*):ti,ab,kw	4 166
23	#19 OR #22	4 209
24	#20 OR #21	738
25	#23 AND #24	350
26	#18 AND #23	6
27	#18 AND #24	1
28	#18 AND #25	1

### 5.3. Pozostałe załączniki

- Załącznik 1. Raport nr AOTMiT-OT-434-34/2015 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- Załącznik 2. Raport nr OT.4321.29.2018 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- Załącznik 3. Raport nr OT.4221.3.2021 Amiloridum + Hydrochlorothiazidum we wskazaniu przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniu innym niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
- Załącznik 4. Opinia Rady Przejrzystości nr 157/2021 z dnia 2 listopada 2021 roku w sprawie refundacji leków zawierających substancje czynne amiloridum + hydrochlorothiazidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia.