Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, lipiec 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Konsultanci

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Zamawiający

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Ul. Bobrowiecka 6,
00-728 Warszawa, Polska

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

HealthQuest

Wykaz skrótów i akronimów

ACC	*American College of Cardiology*
ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*)
AEK	Analiza efektywności klinicznej
AHA	*American Heart Association*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ARB	antagoniści receptora angiotensynowego (ang. angi*otensin receptor blockers*)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)
BP	Ciśnienie tętnicze (ang. *Blood pressure*)
CCB	antagoniści kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*)
CT	ciśnienie tętnicze
CV	sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*)
DBP	ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. *diastolic blood pressure*)
DCP	procedura zdecentralizowana (ang. *decentralized procedure*)
dhp	dihydropirydynowy
eGFR	szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	elektrokardiografia
ESC	*European Society of Cardiology*
ESH	*European Society of Hypertension*
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
HAS	*Haute Autorité de Santé*
HbA1C	Hemoglobina glikowana
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*)
HMOD	powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ISH	*International Society of Hypertension*
LDL	lipoproteina niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NT	nadciśnienie tętnicze
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*)
PBS	*Pharmaceutical Benefits Scheme*

PLN	polski złoty
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc.
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAS	układ renina-angiotensyna
RP	Rada Przejrzystości
SBP	ciśnienie skurczowe krwi (ang. *systolic blood pressure*)
SPC	lek złożony (ang. *single pill combination*)
TIA	incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio).
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)
YLD	liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*)
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*)

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów **2**

Streszczenie **6**

1 Cel analizy **9**

2 Problem zdrowotny **10**

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 10

2.2 Etiologia i patogeneza 10

2.3 Rozpoznawanie 12

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 13

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 15

2.6 Aktualne postępowanie medyczne 18

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 21

2.8 Wybór populacji docelowej 30

3 Interwencja **31**

3.1 Charakterystyka interwencji 31

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 32

3.1.2 Zarejestrowane wskazania 32

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania 32

3.1.4 Mechanizm działania 33

3.1.5 Przeciwwskazania 34

3.1.6 Przedawkowanie 34

3.1.7 Działania niepożądane 35

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego 41

3.2 Status refundacyjny w Polsce 41

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Polpril Plus® 41

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Polpril Plus® 43

3.5 Rekomendacje refundacyjne 43

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 43

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych 43

4 Technologie opcjonalne **45**

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania 45

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce 46

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów 47

4.3.1 Ramipril 47

4.3.2 Indapamid 55

5 Efekty zdrowotne **60**

6 Rodzaj i jakość dowodów **62**

7 Podsumowanie **63**
Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce **65**
Spis rysunków **83**
Spis tabel **84**
Bibliografia **85**

Streszczenie

Cel

Celem dokumentu jest zdefiniowanie zakresu analizy HTA przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych preparatu Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Problem zdrowotny

Nadciśnieniem tętniczym (NT) określa się ciśnienie skurczowe ≥140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥90 mm Hg. Przyjmuje się, że patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa i w jej rozwoju bierze udział wiele powiązanych ze sobą układów i mechanizmów. Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przez wiele lat przebiega bezobjawowo. Charakterystyczne objawy przedmiotowe i podmiotowe pojawiają się dopiero w momencie występowania powikłań narządowych, będących następstwem wysokich wartości ciśnienia. Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Nadciśnienie tętnicze wiąże się również z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo. Ponadto, w wielu badaniach zaobserwowano, że jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, tj. z przeprowadzonych badań wynika, że jakość życia chorych na pierwotne nadciśnienie tętnicze (zarówno leczonych, jak i nieleczonych) jest niższa o około 10-20% względem osób zdrowych [Klocek 2010, Zygmuntowicz 2011].

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze zaliczane jest do głównych problemów zdrowotnych, społecznych oraz ekonomicznych na całym świecie, w tym również w Polsce. Liczba osób z nadciśnieniem tętniczym rośnie, tj. jak podają dane WHO, wzrosła z około 600 milionów w 1980 roku do około miliarda w 2008 roku i prognozuje się, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji całego globu wzrośnie do 29,2% [Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004]. Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997–2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior).

Metody leczenia

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie niefarmakologiczne (zmianę stylu życia) oraz leczenie farmakologiczne.

Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II (ARB);
- antagoniści wapnia (CCB. blokery kanałów wapniowych);
- diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne;
- beta adrenolityki.

Trzy pierwsze grupy są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zaleca się rozpoczynać terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC (ang. *Single Pill Combination*).

Dwie główne strategie skojarzenia to:

- ACEI lub ARB z CCB
- ACEI lub ARB z diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym;

Wnioskowaną interwencje stanowi preparat dwulekowy, w którego skład wchodzi: inhibitor konwertazy angiotensyny (ramipryl) oraz diuretyk tiazydopodobny (indapamid), a więc połączenie wymieniane wytycznych jako preferowane.

Sytuacja refundacyjna

Preparat Polpril Plus® (ramipryl/indapamid) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 17.06.2025), w chwili obecnej, w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego refundowane są preparaty proste (pojedyncze substancje), preparaty złożone z dwóch substancji oraz z trzech substancji.

Wszystkie substancje czynne wchodzące w skład leku Polpril Plus® są aktualnie refundowane w Polce jako osobne preparaty.

Schemat PICO(S)

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi preparat złożony z dwóch substancji (jedna tabletka) o składzie identycznym, jak preparat Polpril Plus®:
    - Ramipryl/indapamid, 5 mg + 1,25 mg,
    - Ramipryl/indapamid, 5 mg + 2,5 mg,
    - Ramipryl/indapamid, 10 mg + 1,25 mg,
    - Ramipryl/indapamid, 10 mg + 2,5 mg.
- (C) komparatory, do których należy: terapia prowadzona jednocześnie w dwóch tabletkach, z których jedna zawiera jedną substancję czynną, a druga pozostałą substancję czynną z uwzględnieniem następujących substancji i dawek:
    - Ramipryl+indapamid, 5 mg + 1,5 mg,
    - Ramipryl+indapamid, 5 mg + 2,5 mg,
    - Ramipryl+indapamid, 10 mg + 1,5 mg,
    - Ramipryl+indapamid, 10 mg + 2,5 mg.
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
    - z zakresu skuteczności klinicznej:
        - zmianę wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
        - odpowiedź na leczenie;
    - parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii;
    - jakość życia;
    - z zakresu analizy bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane;
- (S) typ badań, tj.:
    - badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane;

- efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej;
- opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

1 Cel analizy

Celem dokumentu jest zdefiniowanie zakresu analizy HTA przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych preparatu Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. W ramach analizy przygotowany zostanie jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia ramiprylu i indapamidu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- punkty końcowe (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych;
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie tętnicze to choroba charakteryzująca się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym o wartości 140/90 mm Hg lub więcej. Chorobę tę rozpoznaje się na podstawie kilkukrotnych pomiarów ciśnienia krwi, wykonywanych zazwyczaj w kilkudniowych lub kilkutygodniowych odstępach. W zależności od przyczyny wywołującej wzrost ciśnienia tętniczego, chorych dzieli się na dwie grupy:

- u zdecydowanej większości pacjentów (ponad 90%) występuje tzw. nadciśnienie pierwotne, inaczej zwane samoistnym, co oznacza, że przyczyna nadciśnienia jest złożona i jeszcze nie w pełni poznana – wskazuje się na udział genów, środowiska, diety, stresu i stylu życia (ICD10- I10);
- u 5–10% chorych na nadciśnienie tętnicze stwierdza się tzw. nadciśnienie wtórne, zwane też objawowym. U tych chorych podwyższone ciśnienie tętnicze jest tylko objawem innej choroby, dotyczącej najczęściej nerek, dużych tętnic lub zaburzeń czynności gruczołów wydzielających substancje regulujące wysokość ciśnienia krwi (np. choroby tarczycy, przytarczyc, nadnerczy). Właściwie przeprowadzone badania umożliwiają wykrycie i usunięcie przyczyny wywołującej wzrost ciśnienia krwi, a tym samym wyleczenie i trwałe uzyskanie prawidłowego ciśnienia tętniczego (ICD10- I15) [Wiercińska 2022].

Poniżej przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego, opartą na pomiarach ciśnienia tętniczego prowadzonych w gabinecie lekarskim [PTNT 2024]:

- optymalne BP: poniżej 120 i poniżej 70 mm Hg;
- podwyższone BP: od 120 do 139 i/lub od 70 do 89 mm Hg;
- NT: 140 i/lub 90 mm Hg lub więcej.

2.2 Etiologia i patogeneza

Patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego (NT) ma charakter **wieloczynnikowy**. W jego rozwoju uczestniczy szereg wzajemnie powiązanych mechanizmów i układów regulujących ciśnienie tętnicze krwi [Kopczyński 2011; Szczeklik 2022]. Uważa się, że główną rolę odgrywają **uwarunkowania genetyczne oraz czynniki środowiskowe**, które zaburzają prawidłowe funkcjonowanie układów odpowiedzialnych za homeostazę naczyniową.

Główne czynniki patogenetyczne [Kopczyński 2011; Szczeklik 2022]:

- Czynniki genetyczne

Ciśnienie tętnicze jest cechą poligenową – zależną od działania wielu genów, z których każdy wywiera niewielki wpływ na fenotyp. Do genów związanych z predyspozycją do rozwoju NT należą m.in. geny kodujące elementy układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA).

- Układy regulacyjne ciśnienia tętniczego

- Układ RAA - kluczowy mechanizm w patogenezie NT [Pizoń 2011]. Angiotensyna II i aldosteron wpływają na naczynia krwionośne (zwężenie), retencję sodu i wody, aktywację współczulną, remodeling sercowo-naczyniowy.
- Układ współczulny, który odpowiada za krótkoterminowe i długoterminowe regulowanie ciśnienia krwi. Nadaktywność układu współczulnego powoduje wzrost pojemności minutowej serca, skurcz naczyń (wzrost oporu obwodowego), zwiększenie wolemii i aktywację RAA.
- Peptydy natriuretyczne, których niedobór może sprzyjać rozwojowi NT. W warunkach prawidłowych działają przeciwnadciśnieniowo, m.in. poprzez rozszerzenie naczyń, zwiększenie diurezy i natriurezy, hamowanie działania angiotensyny II, aldosteronu i układu współczulnego.
- Substancje śródbłonkowe, w tym rozszerzające naczynia: tlenek azotu (NO), prostacyklina (PGI_2) oraz kurczące naczynia: endoteliny. Zaburzona równowaga między tymi substancjami (zwłaszcza niedobór NO) prowadzi do wzrostu napięcia naczyniowego i rozwoju nadciśnienia.

- Czynniki środowiskowe [Kopczyński 2011; Szczeklik 2022]
  - Niepoddające się modyfikacji:
    - Wiek – NT częściej występuje u osób starszych.
    - Płeć – u kobiet w wieku przedmenopauzanym NT występuje rzadziej niż u mężczyzn a wieku pomenopauzalnym częściej niż u mężczyzn.
    - Rasa/pochodzenie etniczne – osoby czarnoskóre mają wyższe ryzyko NT.
  - Poddające się modyfikacji:
    - Otyłość – związana z insulinoopornością, dyslipidemią, wzrostem LDL i spadkiem HDL.
    - Nadmierne spożycie soli – chlorek sodu powoduje retencję wody, zwiększenie objętości osocza i ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.
    - Niedobory potasu, wapnia i witamin w diecie.
    - Cukrzyca i insulinooporność.
    - Dyslipidemia.
    - Mała aktywność fizyczna – siedzący tryb życia sprzyja NT; aktywność obniża ciśnienie i ryzyko powikłań.
    - Palenie tytoniu.
    - Nadmierne spożycie alkoholu i kofeiny.
    - Stres przewlekły – zwiększa aktywację układu współczulnego i sprzyja utrwalaniu NT.

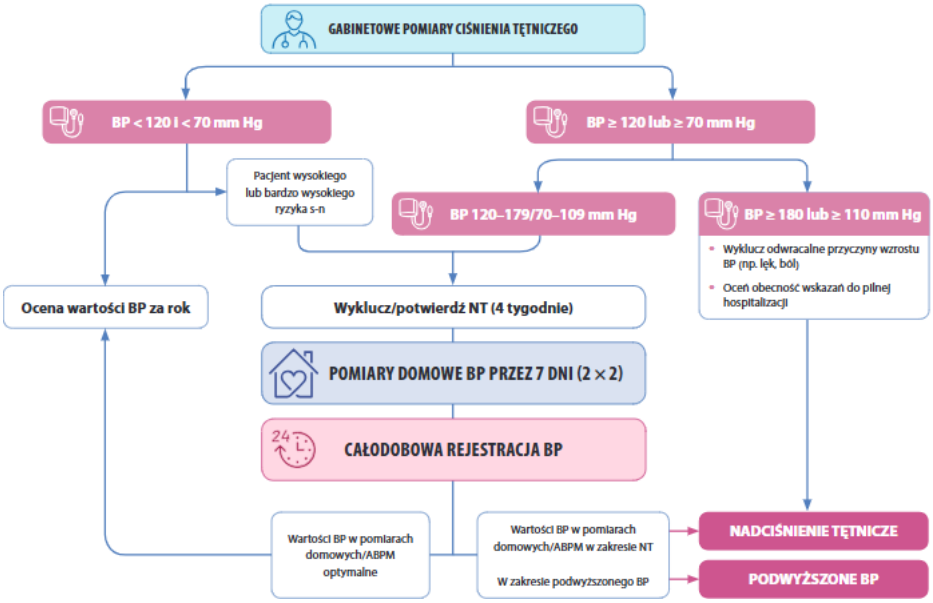
2.3 Rozpoznawanie

Postępowanie diagnostyczne obejmuje [Szczeklik 2022]:

1. potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia tętniczego;
2. ustalenie przyczyny nadciśnienia tętniczego (pierwotne czy wtórne);
3. ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i chorób towarzyszących.

W celu ustalenia wysokości ciśnienia tętniczego wykorzystuje się pomiary kliniczne, pomiary wykonane samodzielnie przez pacjenta oraz automatyczne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Przesiewowe badania, mające na celu wykrycie nieprawidłowości w zakresie wartości ciśnienia tętniczego, powinno się wykonywać ≥1x/rok u wszystkich dorosłych [Szczeklik 2022].

Rys. 1. Zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].



Badania diagnostyczne rekomendowane u chorych na NT można podzielić na [PTNT 2024]:

- podstawowe — konieczne do wykonania u każdego chorego z NT oraz należy je powtarzać w zależności od wskazań;
- rozszerzone — wykonywane u niektórych chorych w celu pogłębienia diagnostyki NT.

W Tab. 1 zestawiano badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 1. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.

Badania podstawowe (wszyscy chorzy na NT)		Badania rozszerzone (w zależności od wskazań)	
Schorzenie	**Badania**	**Schorzenie**	**Badania**
HMOD	badanie EKG		badanie echokardiograficzne
Ocena metaboliczna	BMI, obwód talii glukoza na czczo, HbA_1c, OGTT lipidogram kwas moczowy	Ocena uszkodzenia narządowego i/lub ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie indywidualnych wskazań)	badanie dopplerowskie tętnic dogłowowych CAC/angio-TK tętnic wieńcowych NT-proBNP lipoproteina (a)
Ocena funkcji nerek i elektolitów	kreatynina, eGFR badanie ogólne moczu albuminuria sód, potas	Badania w kierunku wtórnych postaci NT	USG nerek i badanie dopplerowskie tętnic nerkowych Aldosteron + renina po pionizacji poligrafia/polisomnografia
Inne	morfologia TSH		ocena prędkości fali tętna, wskaźnik kostka-ramię badanie dna oka

HMOD – powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*); EKG – Elektrokardiografia; TSH - hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*); wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); HbA1C - Hemoglobina glikowana; OGTT - Doustny test tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*); eGFR - szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; USG – ultrasonografia.

Źródło: PTNT 2024

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Nadciśnienie tętnicze w większości przypadków przebiega przez wiele lat bezobjawowo, co sprawia, że nie ma charakterystycznego obrazu klinicznego tej choroby [Szczeklik 2022].

Do najczęściej zgłaszanych objawów należą:

- ból głowy – zwykle o charakterze pulsującym,
- zaburzenia snu,
- łatwe męczenie się.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe o większym nasileniu pojawiają się zazwyczaj dopiero w momencie wystąpienia powikłań narządowych, będących konsekwencją utrzymujących się wysokich wartości ciśnienia tętniczego [Mirczak 2014].

Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Pierwotne nadciśnienie tętnicze może mieć zróżnicowany przebieg kliniczny. U części pacjentów od początku przyjmuje charakter utrwalony i szybko prowadzi do powikłań narządowych, natomiast u innych może pozostawać długo bez takich następstw [Szczeklik 2022].

W przypadku rozwoju powikłań, nadciśnienie tętnicze może prowadzić do:

- przerostu lewej komory serca i niewydolności serca,
- przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych oraz kończyn dolnych,
- zwiększenia sztywności naczyń,
- zawału mięśnia sercowego,
- udaru mózgu,
- pogorszenia funkcji nerek, prowadzącego do ich niewydolności,
- rozwarstwienia aorty,
- zmian w naczyniach siatkówki [Szczeklik 2022].

Dodatkowo, nadciśnienie tętnicze istotnie zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Każdy wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg wiąże się z około dwukrotnym wzrostem ryzyka zgonu [Szczeklik 2022].

Nadciśnieniu tętniczemu najczęściej towarzyszą inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, które występując łącznie potęgują swój wpływ na poziom ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego też, jak podkreślono w wytycznych ESH, określenie całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (tj. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego w określonym czasie) jest ważnym elementem procesu stratyfikacji ryzyka u osób z nadciśnieniem tętniczym [ESH 2024]. Stosowanych jest wiele systemów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. W europejskich wytycznych, dotyczących zapobiegania chorobom układu sercowo-naczyniowego, zaleca się wykorzystanie skali oceny ryzyka wieńcowego — *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE2 i SCORE2-OP) [ESH 2024].

W Tab. 2 podsumowano czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 2. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Podstawowe czynniki SCORE2 / SCORE2-OP	Czynniki ustalone i sugerowane (nowe)	Dodatkowe stany kliniczne i choroby współistniejące	Uszkodzenia narządowe zależne od NT (HMOD)	Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa lub nerek
Płeć (Mężczyźni > Kobiety) Wiek Skurczowe ciśnienie tętnicze Palenie tytoniu (Obecnie lub w przeszłości Cholesterol) nie-HDL	Wywiad rodzinny lub rodzicielski nadciśnienia w młodym wieku Osobisty wywiad nadciśnienia złośliwego Wywiad rodzinny CVD o wczesnym początku (Mężczyźni <55 r.ż., Kobiety <65 r.ż.) Spoczynkowa częstość akcji serca >80/min Niska masa urodzeniowa Siedzący tryb życia Nadwaga / otyłość Cukrzyca Dyslipidemia	Oporne nadciśnienie tętnicze Zaburzenia snu (w tym OSA) POChP Dna moczanowa Choroby zapalne przewlekłe Metaboliczne stłuszczenie wątroby Przewlekłe infekcje (w tym COVID-19) Migrena Zespoły depresyjne Zaburzenia erekcji	Zwiększona sztywność dużych tętnic Różnica ciśnień (ciśnienie tętna) ≥60 mm Hg u osób starszych Prędkość fali tętna >10 m/s u osób w średnim wieku Płytki miażdżycowe (bez zwężenia hemodynamicznego) w obrazowaniu EKG: przerost lewej komory Sokolow-Lyon >35 mm, R w aVL ≥11 mm, Cornell >2440 mm*ms lub >28 mm (mężczyźni) / >20 mm (kobiety) Echo serca: LVH Mężczyźni >50 g/m^2.^{7}; Kobiety >47 g/m^2.^{7} (lub: >115 g/m^2 i >95 g/m^2 przy indeksacji do BSA)	Choroba mózgowo-naczyniowa (Udar niedokrwienny, krwotoczny, TIA) Choroba wieńcowa (Zawał, dławica, rewaskularyzacja) Płytka miażdżycowa ze zwężeniem hemodynamicznym Niewydolność serca Choroba tętnic obwodowych Migotanie przedsionków Ciężka albuminuria >300 mg/24h lub UACR >300 mg/g CKD stadium 4 i 5 eGFR <30 ml/min/1,73 m^2

Podstawowe czynniki SCORE2 / SCORE2-OP	Czynniki ustalone i sugerowane (nowe)	Dodatkowe stany kliniczne i choroby współistniejące	Uszkodzenia narządowe zależne od NT (HMOD)	Rozpoznana choroba sercowo-naczyniowa lub nerek
	Lipoproteina(a) – Lp(a) Kwas moczowy Powikłania ciążowe Poronienia, poród przedwczesny, nadciśnienie ciążowe, cukrzyca ciążowa Wczesna menopauza Kruchość, ograniczenia funkcjonalne, zależność Czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne Migracja Narażenie środowiskowe Zanieczyszczenie powietrza, hałas		Umiarkowana albuminuria 30–300 mg/24h lub UACR 30–300 mg/g CKD – stadium 3 eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2 Wskaźnik kostka–ramię <0,9 Zaawansowana retinopatia Krwotoki, wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	

CKD — przewlekła choroba nerek; CVD — choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowe; EKG — elektrokardiografia; HDL — lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); TIA — incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego; POChP – Przewlekła obturacyjna choroba płuc; EKG – Elektrokardiografia; UACR - Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. *Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio*).

Źródło: ESH 2024

Nawet niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego przyczynia się do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz zgonu [Szczeklik 2022].

Jakość życia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

W licznych badaniach wykazano, że osoby chorujące na nadciśnienie tętnicze mają niższą jakość życia w porównaniu ze zdrową populacją. Z analiz wynika, że jakość życia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym — zarówno leczonych, jak i nieleczonych — jest średnio o 10–20% niższa niż u osób zdrowych [Klocek 2010, Zygmuntowicz 2011]. Obniżona jakość życia dotyczy przede wszystkim takich obszarów, jak funkcjonowanie fizyczne, aktywność zależna od stanu zdrowia, poziom energii życiowej oraz ogólna ocena stanu zdrowia [Zygmuntowicz 2011].

Badanie przeprowadzone przez Raskeliene w 2009 roku wykazało, że różnice w jakości życia między pacjentami z nadciśnieniem a osobami zdrowymi ulegają zatarciu w przypadku skutecznego leczenia choroby. Z kolei u pacjentów leczonych nieskutecznie, oprócz wcześniej wymienionych obszarów, odnotowano również niższą jakość życia w sferze emocjonalnej [Raskeliene 2009, Zygmuntowicz 2011].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze stanowi jedno z kluczowych wyzwań zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych na świecie, w tym również w Polsce. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), problem ten dotyczy niemal 1 miliarda osób powyżej 25. roku życia [Baszczuk 2014]. Liczba chorych systematycznie rośnie — według WHO, w 1980 roku wynosiła

około 600 milionów, natomiast w 2008 roku już około 1 miliarda. Prognozy wskazują, że do 2025 roku częstość występowania nadciśnienia tętniczego na świecie wzrośnie do 29,2%, co będzie oznaczać, że choroba ta dotknie około 1,65 miliarda osób [Baszczuk 2014, WHO 2013, Kearney 2004].

Występowanie nadciśnienia tętniczego różni się w zależności od regionu geograficznego. Z danych WHO wynika, że najczęściej występuje ono w Afryce, gdzie dotyczy około 46% populacji, natomiast najniższy odsetek chorych odnotowuje się na kontynentach amerykańskich — około 35% [Baszczuk 2014, WHO 2013].

Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze [Baszczuk 2014]. W Polsce przeprowadzono kilka badań epidemiologicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego [NFZ 2019]:

- Pol-MONICA przeprowadzone w latach 1983/84, 1987/88 oraz 1992/93 — pierwsze standaryzowane badania epidemiologiczne koordynowane przez WHO;
- NATPOL I (1994 r.), NATPOL II (1997 r.), NATPOL III PLUS (2002 r.);
- WOBASZ (2003–2005);
- NATPOL 2011;
- PolSenior [Zdrojewski 2012];
- WOBASZ II (2013-2014);
- praca Małyszko 2019, w której opublikowano wyniki badania przeprowadzonego w 2017 roku w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (*May Measurement Month 2017*—MMM2017) [Małyszko 2019].

Według danych *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) w 2019 roku odsetek dorosłych osób z nadciśnieniem tętniczym w Polsce wynosił 42,67% wśród mężczyzn oraz 30,6% wśród kobiet [NCD Risc]. Według wybranych polskich badań epidemiologicznych, przeprowadzonych w latach 1997–2017, nadciśnienie tętnicze występuje u od 29% (NATPOL PLUS) do 45% (WOBASZ II) dorosłej populacji oraz nawet u 76% osób w wieku 65 r.ż. i powyżej (PolSenior) [NFZ 2019] — patrz Tab. 3.

Tab. 3. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.

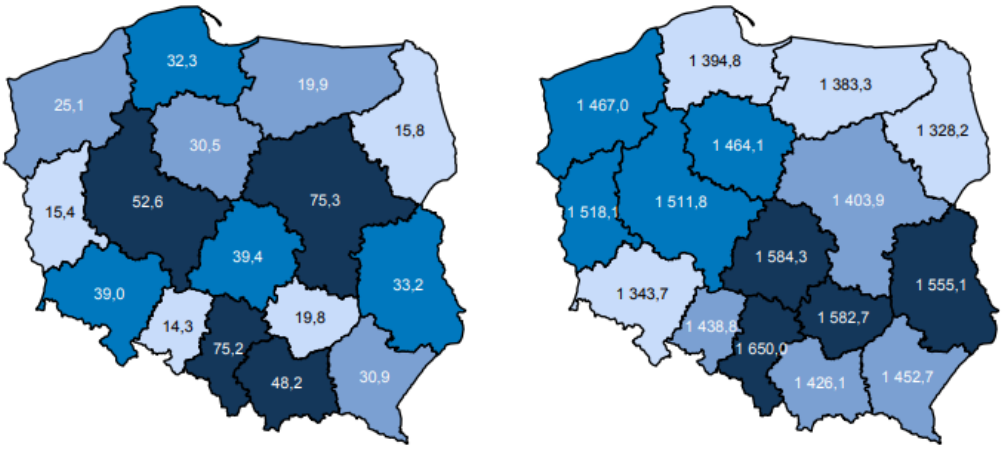
Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego
Pol-MONICA	1987-1988 oraz 1992-1993	389 z Warszawy	45-64	41%
		322 z Tarnobrzegu	45-64	42%
NATPOL II	1997	1664	18-91	44%
NATPOL III PLUS	2002	3051	18-94	29-36%

Badanie	Rok badania	Wielkość próby	Wiek respondentów	Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego
WOBASZ	2003-2005	14755	20-74	37%
NATPOL 2011	2011	2413	18-79	33%
PolSenior	2012	4929	65+	76%
WOBASZ II	2013-2014	6163	19-99	45%
MMM2017	2017	5843	18+	35%

Źródło: NFZ 2019, Baszczuk 2014

Według danych opublikowanych w ramach Map potrzeb zdrowotnych, zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z grupy 'Nadciśnienie tętnicze' w roku 2016 wyniosła 567,0 tys. przypadków w Polsce, natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej wynosił 1,5 tys. na 100 tys. mieszkańców [MPZ 2018]. Na Rys. 2 przedstawiono zapadalność rejestrowaną na nadciśnienie tętnicze w 2016 roku w podziale na województwa zamieszkania pacjenta (lewa grafika) oraz w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców (prawa grafika). Nie zidentyfikowano nowszych danych z zakresu zapadalności na nadciśnienie tętnicze wśród mieszkańców z Polski (w najnowszych dostępnych danych z zakresu map potrzeb zdrowotnych za rok 2019, nie raportowano danych dotyczących zapadalności na nadciśnienie tętnicze).

Rys. 2. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej dla nadciśnienia tętniczego w poszczególnych województwach w Polsce (bezwzględne wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności).



Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie NFZ, w 2018 roku w Polsce: 9,9 mln dorosłych osób miało nadciśnienie tętnicze, współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych osób wynosił 292 [NFZ 2019].

Obciążenie chorobą

W celu określenia obciążenia nadciśnieniem tętniczym wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku

doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. DALY wyrażone jest jako suma YLL oraz YLD. Miara YLL — liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*), odpowiada liczbie zgonów pomnożonej przez standardową oczekiwaną długość życia w wieku, w którym nastąpił zgon. Natomiast miara YLD — liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*), bierze pod uwagę liczbę nowych przypadków w określonym czasie pomnożoną przez przeciętny czas trwania choroby oraz współczynnik określający nasilenie choroby (w skali od 0 — pełne zdrowie, do 1 — zgon) [WHO DALY].

W Tab. 4 przedstawiono wartości wskaźników DALY, YLL oraz YLD raportowane na stronie WHO dla 2021 roku [WHO DALY 2021]. Na stronie WHO nadciśnienie tętnicze wyrażono jako chorobę nadciśnieniową serca (ang. *hypertensive heart disease*). W 2021 roku, w Polsce, nadciśnienie tętnicze związane było z utratą 192,9 tys. DALY.

Tab. 4. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.

Region	Wartość DALY	Wartość YLL	Wartość YLD
Cały świat	27 206 tys.	26 205 tys.	1 001 tys.
Polska	192,9 tys.	182 tys.	10,9 tys.

DALY — lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*); YLD — liczba lat przeżytych w niepełnosprawności (ang. *years lost due to disability*); YLL — liczba utraconych lat życia (ang. *years of life lost*).

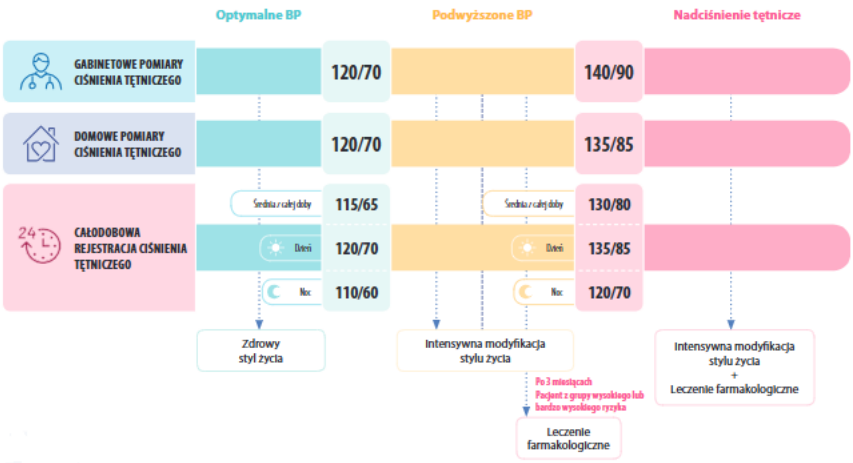
W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku w ramach programu PENT, którego celem była ocena całkowitych kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, oszacowano, że roczne obciążenie ekonomiczne związane z tą chorobą wynosi około 14 miliardów złotych. Struktura tych kosztów przedstawia się następująco: 30,8% stanowią wydatki na konsultacje lekarskie, 26,6% to straty wynikające z utraconej produktywności, 21% przypada na koszty hospitalizacji, 11,4% na badania laboratoryjne, a 10,2% stanowią wydatki na leki [Paczkowska 2012].

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Obniżenie ciśnienia tętniczego jest kluczowym działaniem, które znacząco zmniejsza ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Z tego powodu ważne jest, aby nie zwlekać z rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego u osób z potwierdzonym ciśnieniem krwi powyżej 140/90 mm Hg [PTNT 2024].

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje leczenie niefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne [PTNT 2024].

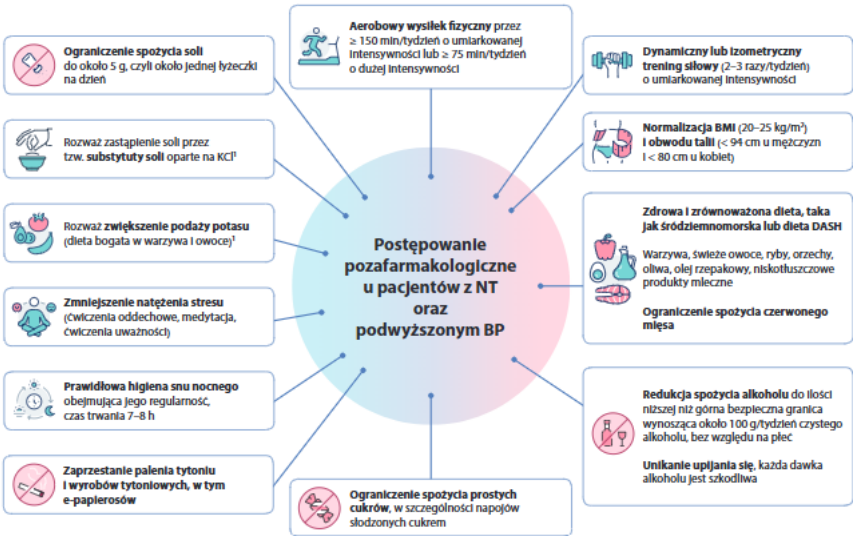
Rys. 3. Rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].



Leczenie niefarmakologiczne

Postępowanie pozafarmakologiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest kluczowym elementem terapii. Stanowi podstawę prewencji rozwoju nadciśnienia tętniczego u osób z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Pomaga zmniejszyć ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawia rokowanie oraz jakość życia [PTNT 2024].

Rys. 4. Zalecenia pozafarmakologiczne (dotyczące modyfikacji trybu życia) [PTNT 2024].



Leczenie farmakologiczne

Niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego wszyscy pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym powinni podjąć działania pozafarmakologiczne służące obniżeniu ciśnienia tętniczego. Jednocześnie należy wprowadzić farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także rozważyć ją u osób z ciśnieniem tętniczym utrzymującym się w granicach 130–139/80–89 mm

Hg i obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po 3 miesiącach niefarmakologicznego postępowania [PTNT 2024].

Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to:

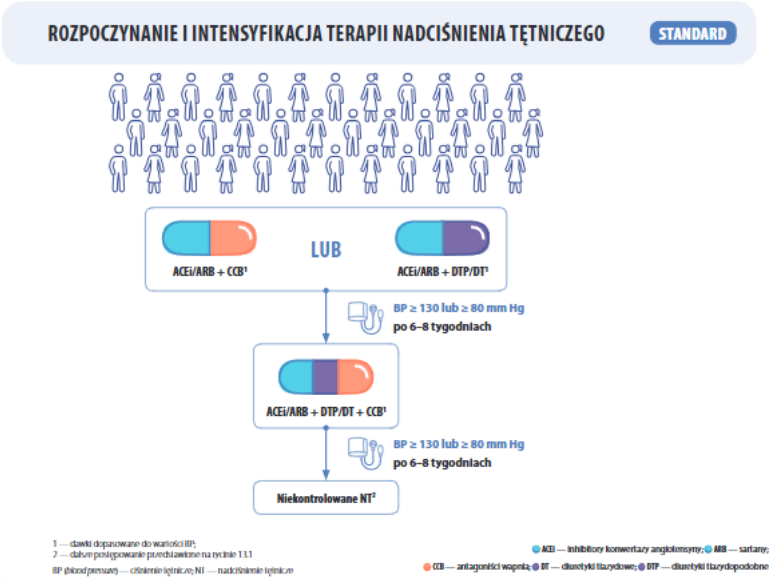
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II (ARB);
- antagoniści wapnia (CCB. blokery kanałów wapniowych);
- diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne;
- beta adrenolityki.

Trzy pierwsze grupy są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego [PTNT 2024].

Leki skojarzone

Większość leków hipotensyjnych stosowanych w monoterapii obniża ciśnienie tętnicze o mniej niż 20/10 mm Hg i to tylko u około połowy pacjentów. Z tego powodu większość osób z nadciśnieniem tetniczym wymaga leczenia skojarzonego. Ze względu na ograniczoną skuteczność monoterapii zaleca się rozpoczynać terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC (ang. *Single Pill Combination*). Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie ogólnym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchości lub bez nadciśnienia tętniczego, ale z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, u których decyzja o rozpoczęciu terapii hipotensyjnej, w tym o jej intensywności, powinna być indywidualna, na podstawie profilu ryzyka i tolerancji leczenia. Dwie główne strategie skojarzenia to: ACEI lub ARB z CCB lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. W razie potrzeby dodaje się trzeci lek. [PTNT 2024].

Rys. 5.Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [PTNT 2024].



W ramach podstawowego algorytmu terapii NT zaproponowano dwa podejścia do wyboru intensyfikacji dawek leków hipotensyjnych. Pierwsze polega na rozpoczynaniu od mniejszych dawek skojarzenia dwóch leków, zwiększeniu ich do maksymalnych dawek, a następnie dodaniu trzeciego leku. Drugie zakłada rozpoczęcie terapii od małych dawek dwóch leków przejście do trzech leków w małych dawkach. Na podstawie praktycznego podejścia w codziennej praktyce zaleca się:

- stosowanie SPC na każdym etapie terapii;
- dobieranie dawek do wartości ciśnienia tętniczego pacjenta i kierowanie się zasadą, w myśl której dodanie kolejnego leku jest skuteczniejsze niż zwiększanie dawek już stosowanych leków;
- unikanie zwiększania dawek leków takich jak CCB, gdyż może to zwiększać ryzyko działał niepożądanych;
- wykorzystanie korzyści ze zwiększana dawek DTP/DT w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia diuretycznego, zwłaszcza indapamldu i chlortalldonu;
- stosowanie pełnych dawek ACEi/ARB, zwłaszcza u pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowym na tle miażdżycy lub PChN, zgodnie z danymi z dużych badał klinicznych [PTNT 2024].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.05.2025. Poszukiwano wytycznych klinicznych, opisujących postępowanie w nadciśnieniu tętniczym.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego:

- polskie wytyczne PTNT (Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego) z 2024 roku [PTNT 2024];
- europejskie wytyczne ESH (*European Society of Hypertension*) z 2024 roku dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym [ESH 2024];
- europejskie wytyczne ESC (*European Society of Cardiology*) z 2024 roku dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym [ESC 2024];
- amerykańskie wytyczne ACC (*American College of Cardiology*) i AHA (*American Heart Association*) z 2017 roku [ACC/AHA 2017];
- brytyjskie wytyczne NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) z 2019 roku, zaktualizowane w 2023 roku [NICE 2023];
- wytyczne dla farmakologicznego leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych (*WHO Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*) z 2021 roku [WHO HT 2021];
- kanadyjskie wytyczne (2020 *Hypertension Canada Guidelines*) z 2020 roku [HCG 2020];
- międzynarodowe wytyczne ISH (*International Society of Hypertension*) [ISH 2020].

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT 2024 (Polska)	**Docelowe ciśnienie tętnicze** Zaleca się osiągnięcie wartości CT poniżej 130/80 mm Hg. **Wskazania do terapii hipotensyjnej** Niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego wszyscy pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym powinni podjąć działania pozafarmakologiczne służące obniżeniu ciśnienia tętniczego. Jednocześnie należy wprowadzić farmakoterapię hipotensyjną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także rozważyć ją u osób z ciśnieniem tętniczym utrzymującym się w granicach 130–139/80–89 mm Hg i obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po 3 miesiącach niefarmakologicznego postępowania **Leczenie farmakologiczne** Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to: • Inhibitory konwertazy angiotensyny/antagoniści receptora ATI dla angiotensyny II; • antagoniści wapnia; • diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe; • beta adrenolityki Trzy pierwsze grupy są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaleca się rozpoczynać terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w **postaci SPC (ang. *Single Pill Combination*)**. Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie ogólnym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchości lub bez nadciśnienia tętniczego, ale z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, u których decyzja o rozpoczęciu terapii hipotensyjnej, w tym o jej intensywności, powinna być indywidualna, na podstawie profilu ryzyka i tolerancji leczenia. Dwie główne strategie skojarzenia to **ACEI** lub ARB z CCB lub **diuretykiem tiazydopodobnym**; W razie potrzeby dodaje się trzeci lek.
HCG 2020	**Docelowe ciśnienie tętnicze** SBP < 140 mm Hg (stopień A) DBP < 90 mm Hg (stopień A) **Wskazania do leczenia farmakologicznego** 1. Leczenie przeciwnadciśnieniowe **powinno być zalecane** w przypadku średniego DBP wynoszącego 100 mm Hg (stopień A; cel ustalonego przy użyciu OBPM) lub średniego SBP wynoszącego 160 mm Hg (stopień A; cel ustalony przy użyciu OBPM) u pacjentów bez makronaczyniowych uszkodzeń narządów docelowych lub innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. 2. Leczenie przeciwnadciśnieniowe **należy zdecydowanie rozważyć** w przypadku średnich odczytów DBP 90 mm Hg (stopień A) lub dla średniego SBP 140 mm Hg (stopień B dla 140-160 mm Hg; stopień A dla > 160 mm Hg; wartości docelowe ustalone przy użyciu OBPM) w obecności makronaczyniowego uszkodzenia narządu docelowego lub innych niezależnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

	3. W przypadku pacjentów wysokiego ryzyka, w wieku 50 lat lub starszych z SBP na poziomie 130 mm Hg, należy rozważyć intensywne leczenie w celu osiągnięcia SBP < 120 mm Hg. Intensywne leczenie powinno opierać się na pomiarach AOBP. Zaleca się selekcję pacjentów do intensywnego leczenia i należy zachować ostrożność w niektórych grupach wysokiego ryzyka (stopień B). **Leczenie farmakologiczne** 1. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), blokery receptora angiotensyny (ARB), blokery kanału wapniowego (CCB) i dłużej działające diuretyki tiazydopodobne są nadal zalecane jako skuteczne leczenie pierwszego rzutu u wszystkich z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. 2. Beta-blokery mogą być bezpiecznie stosowane jako terapia pierwszego rzutu u młodszych pacjentów tylko z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. 3. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie kombinacji **pojedynczej tabletki (SPC)** w celu poprawy skuteczności, wydajności i tolerancji leczenia. 4. Monoterapia lub **SPC**. Zalecane opcje monoterapii obejmują diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne (przy czym preferowane są diuretyki o dłuższym czasie działania), beta-blokery, inhibitory ACE, ARB lub długo działające CCB. Zalecane SPC obejmują kombinacje inhibitora ACE z CCB, ARB z CCB lub inhibitor ACE/ARB z lekiem moczopędnym (należy rozważyć statyny u wybranych pacjentów). *Stopnie* *A - zalecenia dotyczące interwencji są oparte na randomizowanych badaniach (lub systematycznych przeglądach badań) o wysokim poziomie wiarygodności wewnętrznej i precyzji statystycznej, dla których wyniki badań mogą być bezpośrednio zastosowane do pacjentów ze względu na podobną charakterystykę kliniczną i znaczenie kliniczne wyników badania.* *B – zalecenia są oparte na badaniach z randomizacją, przeglądach systematycznych lub analizach podgrup badań z randomizacją, które mają mniejszą precyzję lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań z powodu różnych populacji lub raportowania zwalidowanych pośrednich surogatów, a nie klinicznie ważnych wyników.* *C – zalecenia są oparte na badaniach, które mają niższy poziom wewnętrznej ważności i/lub precyzji lub badania, dla których nie zatwierdzono wyników zastępczych lub wyniki nierandomizowanych badań obserwacyjnych.* *D - zalecenia opierają się wyłącznie na opinii ekspertów.*
ESH 2024 (Europa) Zatwierdzone przez *European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Renal Association (ERA), and International Society of Hypertension (ISH)*	**Docelowe ciśnienie tętnicze:** U wszystkich pacjentów zaleca się, jako pierwszoplanowy cel terapii, obniżenie wartości CT do <140/80 mm Hg, a przy dobrej tolerancji leczenia, wartości CT powinny być obniżone do 130/80 mm Hg lub niższej u większości pacjentów.

	Wskazania do terapii hipotensyjnej Wykazano, że zmiana stylu życia jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także może mieć dodatkowe korzyści, takie jak zdrowie i zmniejszenie ryzyka innych chorób przewlekłych. Jest ważna w zapobieganiu nadciśnienia tętniczego i może samodzielnie kontrolować ciśnienie krwi u części pacjentów, tj. u pacjentów z lekko podwyższonym nadciśnieniem tętniczym stopnia 1 ze skurczowym ciśnieniem krwi (SBP) i rozkurczowym ciśnieniem krwi (DBP) <150/95 mmHg i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Jednak większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym powinna być leczona za pomocą kombinacji zmiany stylu życia i leczenia farmakologicznego.
	Leczenie farmakologiczne
	<u>Ogólna strategia u pacjentów z nadciśnieniem</u>
	• Dawkowanie raz dziennie (preferowane rano)\
	• **Preferuj SPC (preparaty złożone w jednej tabletce) na każdym etapie**
	• Rozpocznij monoterapię tylko u wybranych pacjentów:
	  ○ Nadciśnienie niskiego ryzyka i ciśnienie krwi <150/95 mmHg lub
	  ○ wysokie prawidłowe ciśnienie krwi i bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe lub
	  ○ pacjenci wyniszczeni i/lub w podeszłym wieku
	• Krok 1: Terapia dwuskładnikowa
	  ◦ Rozpocznij terapię skojarzoną (dwoma lekami) u większości pacjentów **ACEI** lub ARB + CCB lub **diuretyk tiazydowy**[1]
	  ○ Zwiększaj do dawek maksymalnych (jeśli tolerowane) Uzyskanie kontroli ciśnienia u ok. 60% pacjentów
	• Krok 2: Terapia trójskładnikowa
	  ○ ACEI lub ARB + CCB + diuretyk tiazydowy
	  ○ Zwiększaj do dawek maksymalnych (jeśli tolerowane)
	  ◦ Uzyskanie kontroli ciśnienia u ok. 90% pacjentów[2]
	• Krok 3: Dodaj kolejne leki
	• Prawdziwe oporne nadciśnienie[3] – do 5% pacjentów
	• Rozważ konsultację z lekarzem specjalistą, jeśli nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia
	[1]Użycie diuretyków:
	Rozważ przejście na diuretyk pętlowy, jeśli eGFR wynosi 30-45 ml/min/1,73 m^2. Jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 – stosuj diuretyk pętlowy; rozważ połączenie z chlortalidonem lub innym diuretykiem tiazydowym.
	Beta-blokery:
	Stosuj zgodnie ze wskazaniami lub jako monoterapia, lub na każdym etapie terapii skojarzonej
	[2]Kontrolowane ciśnienie krwi:
	Gdy <140/90 mmHg
	[3]Prawdziwe oporne nadciśnienie:
	SBP ≥140 mmHg lub DBP ≥90 mmHg pomimo
	• zastosowano maksymalne zalecane i tolerowane dawki kombinacji trzech leków składającej się z blokera RAS (ACEi lub ARB), CCB i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego
	• niewystarczająca kontrola ciśnienia krwi została potwierdzona przez ABPM lub HBPM, jeśli ABPM nie jest wykonalne

	• wykluczono różne przyczyny nadciśnienia rzekomoopornego (szczególnie słabe przestrzeganie zaleceń lekarskich) i nadciśnienia wtórnego. **Dodatkowe terapie:** <u>Przy prawdziwym opornym nadciśnieniu:</u> • Spironolakton (preferowany) lub inny antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA); ostrożność przy eGFR <45 ml/min/1,73 m^2 lub potasie >4,5 mmol/l • Beta-bloker lub alfa-1-bloker lub lek działający ośrodkowo • Bezpośredni wazodylatator (niezalecany) • Denerwacja nerek, jeśli eGFR >40 ml/min/1,73 m^2 <u>W niewydolności serca:</u> • ARNI • SGLT2i <u>W przewlekłej chorobie nerek:</u> • SGLT2i • Finerenon (nie łączyć z innymi MRA)
ESC 2024 (Europa)	**Docelowe ciśnienie tętnicze** Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się, aby u większości dorosłych pacjentów wartości ciśnienia skurczowego wynosiły 120–129 mmHg, pod warunkiem, że leczenie jest dobrze tolerowane (klasa I, poziom A). **Wskazania do terapii hipotensyjnej** • U dorosłych z podwyższonym ciśnieniem krwi ≥130/80 mmHg i wystarczająco wysokim ryzykiem CVD, po 3 miesiącach interwencji w stylu życia, zalecane jest obniżenie ciśnienia krwi za pomocą leczenia farmakologicznego (klasa I, poziom A). • Zaleca się, aby u pacjentów z nadciśnieniem i potwierdzonym ciśnieniem krwi ≥140/90 mmHg, niezależnie od ryzyka CVD, niezwłocznie rozpocząć zmianę stylu życia i leczenie farmakologiczne obniżające ciśnienie krwi w celu zmniejszenia ryzyka CVD (klasa I, poziom A). **Leczenie niefarmakologiczne** • Redukcję spożycia sodu (klasa I, poziom A). • Zwiększenie spożycia potasu (klasa I, poziom A). • Regularną aktywność fizyczną (klasa I, poziom A). • Ograniczenie spożycia alkoholu (klasa I, poziom B). • Unikanie napojów słodzonych cukrem (klasa I, poziom B). • Utrzymanie prawidłowej masy ciała (klasa I, poziom A). • Zaprzestanie palenia tytoniu (klasa I, poziom A). **Leczenie farmakologiczne** • Spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi inhibitory **ACE**, ARB, dihydropirydynowe CCB i **leki moczopędne** (tiazydy i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia ciśnienia krwi (klasa I, poziom A).

	• Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A). • Zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich (klasa I, poziom B). • Biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze ≥140/90 mmHg) jako terapia początkowa. Preferowane skojarzenia to bloker RAS (inhibitor **ACE** lub ARB) z dihydropirydynowym CCB lub **lekiem moczopędnym**. Wyjątki do rozważenia obejmują pacjentów w wieku ≥85 lat, osoby z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym, umiarkowaną do ciężkiej kruchością lub podwyższonym ciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze skurczowe 120–139 mmHg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe 70–89 mmHg) ze wskazaniem do leczenia (klasa I, poziom B). • U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie obniżające ciśnienie krwi zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego w **postaci pojedynczej tabletki** (klasa I, poziom B). • Jeśli ciśnienia tętniczego nie da się kontrolować za pomocą terapii skojarzonej dwoma lekami, zaleca się zwiększenie dawki do terapii skojarzonej trzema lekami, zwykle blokerem RAS z dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w pojedynczej tabletce (klasa I, poziom B). • Jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B). • Jeżeli nie można kontrolować ciśnienia tętniczego za pomocą skojarzenia trzech leków i u pacjentów, u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie beta-blokera, jeżeli nie było to wcześniej wskazane, a następnie centralnie działający lek obniżający ciśnienie tętnicze, alfa-bloker, hydralazynę lub lek moczopędny oszczędzający potas (klasa IIa, poziom B). • Nie zaleca się łączenia dwóch blokerów RAS (inhibitora ACE i ARB) (klasa III, poziom A). *Klasy* *Klasa I — Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne — jest zalecane/jest wskazane; potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko* *Klasa II — Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; niepewność dotycząca stosunku korzyści do ryzyka* *Klasa III — Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe — nie zaleca się; potencjalne ryzyko przewyższa potencjalne korzyści*

	Poziomy *Poziom A — Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz* *Poziom B — Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych* *Poziom C — Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów*
ACC/AHA 2017	**Docelowe ciśnienie tętnicze** Ciśnienie ≤130/80 mm Hg. **Wskazania do terapii hipotensyjnej** • Pacjentów z NT 1. stopnia, u których 10-letnie ryzyko ASCVD jest <10%, należy leczyć niefarmakologicznie i powtórzyć ocenę CT w ciągu 3-6 miesięcy (klasa I, poziom B-R); • Pacjentom z NT 1. stopnia, u których 10-letnie ryzyko ASCVD jest ≥10%, oraz pacjentom z NT 2. stopnia, należy wprowadzić leczenie hipotensyjne (w przypadku pacjentów z NT 2. stopnia należy zastosować leczenie skojarzone z dwóch środków przeciwnadciśnieniowych różnej klasy), w połączeniu z leczeniem niefarmakologicznym i powtórzyć ocenę CT w ciągu 1 miesiąca (klasa I, poziom B-R); • W przypadku pacjentów z bardzo wysokim CT (≥180/110 mm Hg), należy niezwłocznie wprowadzić leczenie hipotensyjne (klasa I, poziom B-R). **Leczenie niefarmakologiczne** • Utrata masy ciała, odpowiednia dieta, ograniczenie spożycia soli i alkoholu, suplementacja potasu, zwiększona aktywność fizyczna (klasa I, poziom A). **Leczenie farmakologiczne** • Do leków 1-go rzutu, stosowanych w leczeniu NT, zalicza się: diuretyki tiazydowe, CCB, inhibitory ACE lub ARB (klasa I, poziom A); • Pacjentom z NT 2. stopnia zalecane jest leczenie skojarzone z dwóch środków przeciwnadciśnieniowych różnej klasy (klasa I, poziom CE-O); • Stosowanie monoterapii uzasadnione jest u osób z NT 1. stopnia i docelowym CT <130/80 mm Hg (klasa II A, poziom CE-O); • Dawkowanie leków przeciwnadciśnieniowych raz dziennie, a nie wiele razy dziennie, jest korzystne dla poprawy przestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej (klasa I, poziom B-R); • **Stosowanie tabletek złożonych (jedna tabletka zawierająca kilka substancji), względem stosowania kilku tabletek, jest przydatne w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapii przeciwnadciśnieniowej** (klasa IIa, poziom B-NR). *Klasy* *Klasa I (silna) — Pozytywna rekomendacja* *Klasa IIa (umiarkowana) — Stosowanie danej terapii jest rozsądne* *Klasa IIb (słaba) — Można rozważyć zastosowanie danej terapii* *Klasa III (brak korzyści) — Nie jest rekomendowana* *Klasa III (szkodliwa) — Potencjalnie szkodliwa* *Poziomy*

	Poziom A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz *Poziom B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości* *Poziom B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań* *Poziom C-LD — Dowody pochodzą z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki* *Poziom C-EO — Opinia ekspertów wydana na podstawie doświadczenia klinicznego*
NICE 2023 (Wielka Brytania)	**Docelowe ciśnienie tętnicze** Poniżej 140/90 mm Hg w przypadku pacjentów <80 roku życia oraz 150/90 mm Hg w przypadku pacjentów w wieku ≥80 lat. **Wskazania do terapii hipotensyjnej** • Leczenie hipotensyjne powinno zostać zaproponowane wszystkim pacjentom z NT 2. stopnia oraz części pacjentów z NT 1. stopnia. **Leczenie niefarmakologiczne** Odpowiednia dieta, regularny wysiłek fizyczny, ograniczenie spożycia alkoholu oraz soli, zaprzestanie palenia tytoniu. **Leczenie farmakologiczne** • W I linii u osób z cukrzycą typu II (w dowolnym wieku i o dowolnym pochodzeniu) i u osób poniżej 55. roku życia (poza osobami pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego) zaleca się leczenie z wykorzystaniem inhibitorów ACE lub ARB. U osób starszych lub pochodzenia afrykańskiego lub karaibskiego, należy zastosować lek z grupy CCB lub, jeśli nie jest on tolerowany — diuretyk tiazydowy. • W II linii (w przypadku braku uzyskania kontroli ciśnienia przy zastosowaniu leków z I linii) zaleca się terapię złożoną z dwóch leków, tj. leków należących do grupy ACE lub ARB z lekami z grupy CCB lub diuretykiem tiazydowym. • Jeśli leczenie II linii nie przynosi zadowalających efektów, w III linii zaleca się terapie złożoną z **trzech leków, tj. leki należące do grupy ACE lub ARB + leki z grupy CCB + diuretyk tiazydowy**. • W przypadku niewystarczającej kontroli NT przy użyciu **terapii trójlekowej**, NT należy zaklasyfikować jako oporne. Pacjentom z opornym NT należy rozważyć dodanie 4 leku przeciwnadciśnieniowego (spironolakton w niskiej dawce w przypadku pacjentów z poziomem potasu ≤4,5 mmol/l lub alfa-bloker lub beta-bloker w przypadku pacjentów z poziomem potasu >4,5 mmol/l). • W przypadku gdy nadciśnienie pozostaje niekontrolowane pomimo przyjmowania 4 leków, należy zasięgnąć porady specjalisty.
ISH 2020	**Leczenie farmakologiczne** Należy rozważyć zastosowanie beta-blokerów na każdym etapie leczenia, jeśli istnieją konkretne wskazania do ich stosowania, np. niewydolność serca, dławica piersiowa, stan po zawale serca, migotanie przedsionków lub młodsze kobiety w ciąży lub planujące ciążę. **Kluczowe:** • Należy stosować wszystkie dostępne leki o możliwie największej liczbie idealnych cech.

	• Używaj bezpłatnych kombinacji, jeśli SPC nie są dostępne lub są niedostępne. • Jeśli diuretyki tiazydowe nie są dostępne, należy stosować diuretyki tiazydopodobne. • Stosować leki alternatywne do DHP-CCB, jeśli nie są one dostępne lub nie są tolerowane (tj. leki inne niż DHP-CCB: diltiazem lub weramapil). **Optymalne:** Krok 1: lek dwuskładnikowy w niskiej dawce (A+C [a,b,c]). Krok 2: lek dwuskładnikowy w pełnej dawce (A+C [a,b]). **Krok 3: lek trójskładnikowy (A+C+D).** Krok 4 (oporne nadciśnienie): lek trójskładnikowy + spironolakton lub inny lek (A+C+D+spironolakton (12,5-50 mg)[d] [a] należy rozważyć monoterapię u osób w przypadku niskiego ryzyka nadciśnienia 1. stopnia lub u pacjentów w podeszłym wieku (≥80 lat) lub z niewydolnością serca. [b] należy rozważyć A+D u pacjentów po udarze, w podeszłym wieku, z rozpoczynającą się niewydolnością serca lub nietolerancją CCB. [c] należy rozważyć A+C lub C+D u pacjentów czarnoskórych. [d] należy być ostrożnym ze spironolaktonem lub innymi lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, gdy szacowany GFR<45 ml/min/1,73m^2 lub K^+>4,5 mmol/l. A - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE inhibitor) lub antagoniści receptora angiotensyny (ARB). C - pochodne dihydropirydyny – blokery kanałów wapniowych (DHP-CCB). D – diuretyk tiazydowy. Kluczowe (*ang. essential*) – minimalne standardy opieki. Optymalne (*ang. optimal*) - opieka oparta na dowodach.
WHO HT 2021	**Docelowe ciśnienie tętnicze** Poniżej 140/90 mm Hg. (Silne zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości). **Leczenie farmakologiczne** W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego WHO zaleca stosowanie leków należących do jednej z następujących trzech klas farmakologicznych leków przeciwnadciśnieniowych: 1. leki tiazydowe i tiazydopodobne, 2. inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)/blokery receptora angiotensyny (ARB), 3. długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB). (Silne zalecenie; dowody o wysokiej jakości). W przypadku osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających leczenia farmakologicznego **WHO sugeruje terapię skojarzoną, najlepiej kombinacją jednej tabletki** (w celu poprawy przestrzegania zaleceń i trwałości leczenia) jako leczenie początkowe. (Zalecenie warunkowe; dowody umiarkowanej jakości). *Poziom dowodów* *Wysoki — Jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.* *Umiarkowany — Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znaczny różny).*

	Niski — Nasza pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona (Prawdziwy efekt może zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu). *Bardzo niski — Mamy bardzo małą pewność co do oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).* *Siła rekomendacji* *Silna rekomendacja to taka, co do której członkowie opracowujący wytyczne mają pewność, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń przeważają nad skutkami niepożądanymi.* *Słaba lub warunkowa rekomendacja to taka, w przypadku której członkowie opracowujący wytyczne stwierdzili, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń prawdopodobnie przewyższają skutki niepożądane, ale nie byli do końca pewni tych kompromisów.*

ACC — *American College of Cardiology*; ACE — inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); AHA — *American Heart Association*; ARB — antagoniści receptora angiotensynowego (ang. *angiotensin receptor blockers*); ASCVD — miażdżyca układu sercowo-naczyniowego (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); CCB — antagoniści kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*); CKD – przewlekła choroba nerek (*ang. chronic kidney disease*) CT — ciśnienie tętnicze; CV — sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); dhp — dihydropirydynowy; ESC — *European Society of Cardiology*; ESH — *European Society of Hypertension*; GDMT – Terapia medyczna zgodna z wytycznymi (*ang. Guideline-directed medical therapy*); HMOD — powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*); NICE — *National Institute for Health and Care Excellence*; NT — nadciśnienie tętnicze; PTNT — Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego; RAS — układ renina–angiotensyna; SPC — lek złożony (ang. *single pill combination*).

Zgodnie z nowym algorytmem leczenia nadciśnienia tętniczego, we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych, podkreślono, że leczenie pacjentów z NT należy rozpoczynać od terapii skojarzonej (jedynie w nielicznych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia od monoterapii). Wśród preferowanych połączeń dwulekowych w zidentyfikowanych wytycznych wymieniono połączenie: ACEI z diuretykiem tiazydopodobnym; — substancje wchodzące w skład preparatu będącego przedmiotem niniejszego wniosku. W wytycznych zwrócono szczególną uwagę na korzyści płynące ze stosowania SPC, tj. jednej tabletki zawierającej kilka substancji. Podkreślono, że ze względu na swoje liczne korzyści, tj. możliwość uproszczenia schematu leczenia poprzez zastosowanie mniejszej liczby tabletek, poprawę przestrzegania zaleceń terapeutycznych, silniejszy efekt hipotensyjny przy mniejszych dawkach poszczególnych leków, a co za tym idzie również lepsza tolerancja (mniej objawów niepożądanych), SPC jest formą preferowaną w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

2.8 Wybór populacji docelowej

Wnioskowane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym i obejmuje dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

3 Interwencja

Preparat Polpril Plus® został zarejestrowany na drodze Procedury Zdecentralizowanej (DCP, rejestracja równolegle w kilku krajach Unii Europejskiej).

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Polpril Plus®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 6 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Polpril Plus ®].

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka — opakowanie — kod EAN	Polpril Plus®, 5 mg + 1,25 mg, 28 kapsułek, EAN: 5903060630239 Polpril Plus®, 5 mg + 2,5 mg, 28 kapsułek, EAN: 5903060630253 Polpril Plus®, 10 mg + 1,25 mg, 28 kapsułek, EAN: 5903060630277 Polpril Plus®, 10 mg + 2,5 mg, 28 kapsułek, EAN: 5903060630291
Kod ATC	C09BA05
Substancja czynna	ramipryl i indapamid
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
Dawkowanie	1 kapsułka na dobę
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dotyczące ramiprylu Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras. Dotyczące indapamidu Indapamid jest pochodną sulfonamidu z pierścieniem indolowym, farmakologicznie powiązaną z diuretykami tiazydowymi, która działa poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w segmencie rozcieńczenia korowego. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem, a w mniejszym stopniu także potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Źródło: ChPL Polpril Plus®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 7. przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.02.2025, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Polpril Plus® jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dobowa to jedna kapsułka o podanej mocy. Skojarzenie leków o ustalonej dawce nie jest odpowiednie w leczeniu początkowym. Przed zmianą na Polpril Plus® pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stabilnych dawek produktów zawierających pojedyncze substancje czynne przyjmowane w tym samym czasie. Dawkę leku Polpril Plus® należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych leku w momencie zmiany leczenia. Jeśli zmiana dawkowania jest wymagana dla którejkolwiek z substancji czynnych w produkcie złożonym leku z jakiegokolwiek powodu (np. powiązana nowo zdiagnozowana choroba, zmiana stanu pacjenta lub z powodu interakcji lekowej), w celu ustalenia dawkowania należy określić odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W przypadku ciężkich zaburzeń wątroby leczenie jest przeciwwskazane. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek W przypadku ciężkich zaburzeń nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiedniej dawki poszczególnych substancji czynnych. U pacjentów z

klirensem kreatyniny większym lub równym 60 ml/min nie jest wymagana modyfikacja dawki. Podstawowa kontrola lekarska będzie obejmować częste oznaczanie stężenia kreatyniny i potasu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Leczenie należy rozpocząć po ocenie zmian ciśnienia krwi i czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania ramiprylu i indapamidu u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania

Podanie doustne. Polpril Plus® może być stosowany raz na dobę, najlepiej rano z odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) i leki moczopędne, kod ATC: C09BA05

Polpril Plus® to połączenie ramiprylu, inhibitora konwertazy angiotensyny, i indapamidu, diuretyku chlorosulfamoilowego. Jego właściwości farmakologiczne wynikają z właściwości każdego ze składników przyjmowanych oddzielnie, oprócz tych wynikających z addytywnego działania synergicznego obu produktów w połączeniu.

Mechanizm działania

Dotyczące ramiprylu
Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras.

Dotyczące indapamidu

Indapamid jest pochodną sulfonamidu z pierścieniem indolowym, farmakologicznie powiązaną z diuretykami tiazydowymi, która działa poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w segmencie rozcieńczenia korowego. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków z moczem, a w mniejszym stopniu także potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób produkcję moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub inne inhibitory ACE, lub inne sulfonamidy, lub naktórąkolwiek substancję pomocniczą;
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub spowodowany wcześniejszym obrzękiem naczynioruchowym podczas stosowania inhibitorów ACE lub AIIRA)
- Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej w jednej czynnej nerce
- Drugi i trzeci trymestr ciąży
- Laktacja
- Polpril Plus® nie może być stosowany u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lub niestabilnością hemodynamiczną
- Jednoczesne stosowanie Polpril Plus® z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m^2)
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylu z walsartanem. Nie wolno rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po 36 godzinach od ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
- Encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Hipokaliemia.

Ze względu na brak wystarczającego doświadczenia terapeutycznego, Polpril Plus® nie powinien być stosowany u:

- pacjentów dializowanych
- pacjentów z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.

3.1.6 Przedawkowanie

Objawy

Dotyczące ramiprylu

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek.

Dotyczące indapamidu

Nie stwierdzono toksycznego działania indapamidu w dawce do 40 mg, czyli około 16-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia wynikają z zaburzenia

równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, skurcze, zawroty głowy, senność, splątanie, wielomocz, skąpomocz aż do bezmoczu (w wyniku hipowolemii).

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy jak najszybciej wykonać płukanie żołądka i (lub) podać węgiel aktywny, a także przywrócić równowagę wodno-elektrolitową w warunkach szpitalnych. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa1-adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane, które obserwowano w przypadku ramiprylu lub indapamidu w monoterapii, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi leku Polpril Plus®.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Ramipryl

Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane hipotonią. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia/agranulocytoza.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Indapamid

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych indapamidu należą: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób ze skłonnością do alergii i reakcji astmatycznych oraz wysypki plamkowo-grudkowe.

Podsumowanie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych jest uszeregowana zgodnie z następującą konwencją: często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 8. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych — ChPL Polpril Plus ®.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
Zaburzenia krwi	Niezbyt często	eozynofilia	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
i układu chłonnego	Rzadko	zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi	
	Bardzo rzadko		trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna
	Nieznana	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych	
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zwiększenie stężenia potasu we krwi	hipokaliemia
	Niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu	hiponatremia
	Rzadko		hipochloremia, hipomagnezemia
	Bardzo rzadko		hiperkalcemia
	Nieznana	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	
	Rzadko	stan splątania	
	Nieznana	zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy, zawroty głowy	
	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
	Rzadko	drżenie, zaburzenia równowagi	zawroty głowy, uczucie zmęczenia, bóle głowy, parestezje
	Nieznana	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	zapalenie spojówek	
	Nieznana		nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne	
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	
	Bardzo rzadko		zaburzenia rytmu serca
	Nieznana		*torsade de pointes* (potencjalnie śmiertelne)
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	
	Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie twarzy	
	Rzadko	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	Bardzo rzadko		Niedociśnienie tętnicze
	Nieznana	objaw Raynauda	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli,	
		zapalenie zatok przynosowych, duszność	
	Niezbyt często	skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, obrzęk błony śluzowej nosa	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (przypadki zakończone zgonem zgłaszano sporadycznie podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	wymioty
	Rzadko	zapalenie języka	nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko		zapalenie trzustki
	Nieznana	aftowe zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej	
	Rzadko	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów	
	Bardzo rzadko		zaburzenia czynności wątroby
	Nieznana	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko zakończone zgonem)	możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby, zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa	reakcje nadwrażliwości, wysypka plamisto-grudkowa

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierne pocenie	plamica
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	
	Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło	obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, martwica toksyczna rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
	Nieznana	martwica toksyczno- rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka, łysienie	możliwość nasilenia objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	kurcze mięśni, ból mięśni	
	Niezbyt często	ból stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	
	Bardzo rzadko		niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	przemijająca impotencja, zmniejszenie libido	zaburzenia erekcji
	Nieznana	ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	
	Niezbyt często	gorączka	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Indapamid
	Rzadko	osłabienie	
Badania diagnostyczne	Nieznana		wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie, zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.

indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo ramiprylu monitorowano u 325 dzieci i nastolatków, w wieku od 2 do 16 lat, w 2 badaniach klinicznych. Podczas gdy charakter i stopień ciężkości zdarzeń niepożądanych są podobne jak w przypadku osób dorosłych, częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych jest większa u dzieci:

Częstoskurcz, przekrwienie błony śluzowej nosa i nieżyt nosa występują „często” (tj. ≥1/100 do <1/10) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „niezbyt często” (tj. ≥1/1000 do <1/100) w populacji pacjentów dorosłych.

Zapalenie spojówek występuje „często” (tj. ≥1/100 do <1/10) u pacjentów z grupy dzieci

i młodzieży oraz „rzadko” (tj. ≥1/10 000 do <1/1000) w populacji pacjentów dorosłych.

Drżenie i pokrzywka występują „niezbyt często” (tj. ≥1/1000 do <1/100) u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży oraz „rzadko” (tj. ≥1/10 000 do <1/1000) w populacji pacjentów dorosłych.

Ogólny profil bezpieczeństwa ramiprylu w przypadku pacjentów pediatrycznych nie rożni się znacząco od profilu bezpieczeństwa obserwowanego wśród osób dorosłych.

3.1.8 Kompetencje personelu medycznego

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Preparat Polpril Plus® (ramipryl/indapamid) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Polpril Plus®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Polpril Plus® ze środków publicznych, w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Wnioskowane jest objęcie refundacją 4 prezentacji leku Polpril Plus®:

- Polpril Plus®, 5 mg + 1,25 mg, 28 kapsułek,
- Polpril Plus®, 5 mg + 2,5 mg, 28 kapsułek,
- Polpril Plus®, 10 mg + 1,25 mg, 28 kapsułek,
- Polpril Plus®, 10 mg + 2,5 mg, 28 kapsułek.

Jak uzasadniono w rozdziale 3.4, w analizie uwzględniono refundację wnioskowanych preparatów Polpril Plus ® w ramach istniejącej grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.

Koszt miesięcznej terapii preparatem Polpril Plus®, nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 15 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Polpril Plus®, wymagają stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, tj. 233,30 PLN i wynosi [redacted] w przypadku prezentacji 5/1,25 mg i 5/2,5 mg oraz [redacted] w przypadku prezentacji 10/1,25 mg i 10/2,5 mg leku Polpril Plus®. W związku z powyższym, preparat Polpril Plus® kwalifikuje się do odpłatności 30%. Uwzględnienie obniżenia odpłatności przez pacjenta o 10%, jak również umieszczenie wnioskowanych

preparatów na liście 65+, nie wpływa na zmianę kategorii odpłatności, co oznacza utrzymanie odpłatności na poziomie 30%.

W związku z tym, że nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, urzędowa cena jest skalkulowana zgodnie z art. 13.3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [AEK Polpril Plus, Ustawa refundacyjna 2011].

Zestawienie cen leku Polpril Plus® przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Ceny preparatu Polpril Plus® — refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej.

Kategoria	Polpril Plus®, 5 mg + 1,25 mg x 28 tab.	Polpril Plus®, 5 mg + 2,5 mg x 28 tab.	Polpril Plus®, 10 mg + 1,25 mg x 28 tab.	Polpril Plus®, 10 mg + 2,5 mg x 28 tab.
Cena zbytu netto [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Urzędowa cena zbytu [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena hurtowa brutto [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena detaliczna [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wysokość limitu finansowania [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpłatność (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt NFZ [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; tab. — tabletki.

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	• 5 mg/1,25 mg x 28 tabletek: [redacted] • 5 mg/2,5 mg x 28 tabletek: [redacted] • 10 mg/1,25 mg x 28 tabletek: [redacted] • 10 mg/2,5 mg x 28 tabletek: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Polpril Plus®

Wnioskowane warunki objęcia refundacją Polpril Plus® obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone. Włączenie leku do grupy limitowej 44.0 jest uzasadnione gdyż w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej są dostępne leki, które również są połączeniem inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyka chlorosulfamoilowego (preparaty Indix Combi® i Noliprel Forte®).

Zgodnie z art. 15. p. 2 Ustawy Refundacyjnej, *do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
2) *podobnej skuteczności*. [Ustawa Refundacyjna 2011]

Mając na uwadze mechanizm działania oraz wyniki analizy klinicznej, lek Polpril Plus® spełnia powyższe kryteria, tym samym **kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone.**

Odpowiednik, zgodnie z art. 2 pkt 13 Ustawy Refundacyjnej [Ustawa Refundacyjna 2011] to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. **Wnioskowany lek** Polpril Plus®**, zgodnie z powyższym nie jest odpowiednikiem żadnego refundowanego obecnie leku** ze względu na inne substancje czynne (brak połączenia ramiprylu oraz indapamidu).

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania preparatu Polpril Plus® lub innego preparatu złożonego, zawierającego ramipryl/indapamid, stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Na stronie AOTMiT nie odnaleziono również rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania innego złożonego preparatu, który podobnie jak wnioskowany lek składa się z połączenia inhibitora konwertazy angiotensyny i diuretyka chlorosulfamoilowego.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatów złożonych zawierających trzy substancje czynne: ramipryl i indapamid. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 14.05.2025):

- Wielka Brytania — http://www.nice.org.uk/, http://gmmmg.nhs.uk/, https://www.york.ac.uk/crd/ oraz https://www.nihr.ac.uk

- Szkocja — http://www.scottishmedicines.org.uk
- Walia — http://www.awmsg.org/
- Irlandia — http://www.ncpe.ie/
- Francja — http://www.has-sante.fr/
- Holandia — http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy — https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia — http://www.health.gov.au oraz http://www.pbs.gov.au
- Nowa Zelandia — http://www.pharmac.health.nz
- Kanada — https://www.cadth.ca/

W toku przeszukiwania stron agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, nie odnaleziono rekomendacji, które dotyczyły preparatu złożonego z ramiprylu i indapamidu.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych — z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „*Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*” [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, preparat Polpril Plus® może być stosowany w leczeniu zastępczym u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Polpril Plus® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i indapamidu w dwóch oddzielnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 17.06.2025) w Polsce refundowane są preparaty zawierające sam ramipryl oraz sam indapamid.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
Ramipryl i indapamid podawane w dwóch osobnych preparatach (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach zbliżonych do tych w produkcie Polpril Plus®, tj.: • Ramipril 5 mg + indapamid 1,5 mg*; • Ramipril 5 mg + indapamid 2,5 mg; • Ramipril 10 mg + indapamid 1,5 mg*; • Ramipril 10 mg + indapamid 2,5 mg.	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i indapamidu w dwóch oddzielnych tabletkach. W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Polpril Plus®.

* w produkcie Polpril Plus® indapamid jest w zbliżonej dawce 1,25 mg.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

W chwili obecnej liczba technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest długa, tj. leki stosowane w NT refundowane są w ramach następujących grup:

- grupa 36.0 — leki moczopędne — tiazydowe i sulfonamidowe;
- grupa 37.0 — leki moczopędne — pętlowe;
- grupa 38.0 — antagoniści aldosteronu — spironolakton;
- grupa 39.0 — leki beta-adrenolityczne — nieselektywne — do stosowania doustnego;
- grupa 40.0 — leki beta-adrenolityczne — selektywne — do stosowania doustnego;
- grupa 41.0 — antagoniści wapnia — pochodne dihydropirydyny;
- grupa 42.0 — antagoniści wapnia — pochodne fenyloalkiloaminy — werapamil;
- grupa 43.0 — antagoniści wapnia — pochodne benzotiazepiny — diltiazem;
- grupa 44.0 — inhibitory konwertazy angiotensyny — produkty jednoskładnikowe i złożone;
- grupa 45.0 — antagoniści angiotensyny II — produkty jednoskładnikowe i złożone.

Biorąc pod uwagę wybór technologii opcjonalnej dla produktu leczniczego Polpril Plus® (patrz rozdział 4.1), w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania wszystkich leków refundowanych aktualnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a przedstawiono poziom refundacji tylko tych leków, które zostały wybrane jako komparator dla wnioskowanej interwencji, tj. preparaty ramiprilu 5 mg i 10 mg oraz indapamidu 1,5 mg i 2,5 mg.

Wykaz technologii opcjonalnych uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w aneksie 1.

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Ramipril

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla ramiprilu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku ApoRami® — preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 12 podsumowano charakterystykę amlodypiny [ChPL ApoRami].

Tab. 12. Charakterystyka komparatorów — ramipril.

Nazwa handlowa, postać i dawka	ApoRami®, tabletki 5 mg i 10 mg
Kod ATC	C09AA05
Substancja czynna	ramipril
Wskazanie	- Leczenie nadciśnienia tętniczego - Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z: • jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka - Leczenie chorób nerek: • Początkowy okres cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej rozpoznany na podstawie mikroalbuminurii. • Jawna nefropatia cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. • Jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę. - Leczenie objawowej niewydolności serca. - Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca – należy rozpocząć leczenie produktem w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.
Dawkowanie	Zaleca się dawkę początkową 2,5 mg na dobę. Zwiększanie dawki leku ApoRami® powinno następować stopniowo. Maksymalna dawka produktu ApoRami® wynosi 10 mg na dobę.
Droga podania	Podanie doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

Źródło: ChPL ApoRami

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

- Leczenie nadciśnienia tętniczego.

- Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka.

- Leczenie chorób nerek:

- Początkowy okres cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej rozpoznany na podstawie mikroalbuminurii.
- Jawna nefropatia cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.
- Jawna nefropatia kłębuszkowa o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznana na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę.

- Leczenie objawowej niewydolności serca.

- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawale serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca – należy rozpocząć leczenie produktem w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkę należy określić w sposób indywidualny zgodnie z charakterystyką pacjenta i kontroli ciśnienia tętniczego. Produkt ApoRami® może być stosowany w monoterapii lub razem z lekami hipotensyjnymi z innych grup.

<u>Dawka początkowa</u>

Zaleca się dawkę początkową 2,5 mg na dobę. Zwiększanie dawki leku ApoRami® powinno następować stopniowo. W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki

początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg zaś rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić pod nadzorem lekarskim.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawkę można podwajać w odstępie od dwóch do czterech tygodni w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dawka produktu ApoRami® wynosi 10 mg na dobę. Lek jest zwykle dawkowany raz na dobę.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, zwykłe, kod ATC C09AA05.

Mechanizm działania

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ramipryl lub którąkolwiek z substancji pomocniczych bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II- AIIRA).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem / walsartanem. Nie należy rozpoczynać leczenia ramiprylem przed upływem 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu / walsartanu.
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym.
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.

- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ApoRami® z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m2).

4.3.1.5 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE należą: nadmierne rozszerzenie obwodowego łożyska naczyniowego (ze znacznym obniżeniem ciśnienia tętniczego, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia elektrolitowe oraz niewydolność nerek.

Postępowanie

Pacjenci powinni być ściśle monitorowani, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensinamide). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil działań niepożądanych ramiprylu obejmuje uporczywy suchy kaszel i reakcje wywołane hipotonią. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia i (lub) agranulocytoza.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określa się przy użyciu następujących kryteriów: Bardzo częste (≥ 1/10); częste (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt częste (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadkie (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości kolejne działania niepożądane uszeregowano według zmniejszającej się ciężkości.

Tab. 13. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych — ChPL ApoRami®

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	eozynofilia
	Rzadko	zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutropenia lub agranulocytoza), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby płytek krwi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
	Bardzo rzadko	
	Nieznana	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zwiększenie stężenia potasu we krwi
	Niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu
	Rzadko	
	Bardzo rzadko	
	Nieznana	zmniejszenie stężenia sodu we krwi
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność
	Rzadko	stan splątania
	Nieznana	zaburzenia uwagi
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy, zawroty głowy
	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku
	Rzadko	drżenie, zaburzenia równowagi
	Nieznana	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwienny i przemijający napad niedokrwienny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie
	Rzadko	zapalenie spojówek
	Nieznana	
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe
	Bardzo rzadko	
	Nieznana	
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia
	Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie twarzy
	Rzadko	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych
	Bardzo rzadko	
	Nieznana	objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	nieproduktywny, drażniący kaszel, zapalenie oskrzeli,
		zapalenie zatok przynosowych, duszność
	Niezbyt często	skurcz oskrzeli, w tym zaostrzenie astmy, obrzęk błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (przypadki zakończone zgonem zgłaszano sporadycznie podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuszu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej
	Rzadko	zapalenie języka
	Bardzo rzadko	
	Nieznana	aftowe zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej
	Rzadko	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów
	Bardzo rzadko	
	Nieznana	ostra niewydolność wątroby, cholestatyczne lub cytolityczne zapalenie wątroby (bardzo rzadko zakończone zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, zwłaszcza plamisto-grudkowa
	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, niedrożność dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego może w wyjątkowych przypadkach doprowadzić do zgonu, świąd, nadmierne pocenie
	Rzadko	złuszczające zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
	Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło
	Nieznana	martwica toksyczno- rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrzenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Często	kurcze mięśni, ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, zwiększone wydalanie moczu, nasilenie wcześniej występującego białkomoczu, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	przemijająca impotencja, zmniejszenie libido
	Nieznana	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie
	Niezbyt często	gorączka
	Rzadko	osłabienie
Badania diagnostyczne	Nieznana	

Dzieci i młodzież Profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu był oceniany w dwóch badaniach klinicznych z udziałem 325 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 16 lat. Chociaż nie stwierdzono żadnych istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pod względem rodzaju i nasilenia działań niepożądanych pomiędzy pacjentami pediatrycznymi, a pacjentami dorosłymi, jednak następujące działania niepożądane występowały częściej u dzieci i młodzieży:

- Tachykardia, przekrwienie błony śluzowej nosa i katar występowały często (≥ 1/100 do < 1/10) u dzieci i młodzieży i niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100) u pacjentów dorosłych.
- Zapalenie spojówek występowało często (≥ 1/100 do < 1/10) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) u pacjentów dorosłych.
- Drżenie i pokrzywka występowały niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100) u dzieci i młodzieży, natomiast rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) u pacjentów dorosłych.

Całkowity profil bezpieczeństwa stosowania ramiprylu u dzieci i młodzieży jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

4.3.1.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

4.3.2 Indapamid

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla indapamidu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Indapen® — preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 12 podsumowano charakterystykę indapamidu [ChPL Indapen].

Tab. 14. Charakterystyka komparatorów — indapamid.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Indapen®, tabletki 1,5 mg; 2,5 mg
Kod ATC	C03BA11
Substancja czynna	indapamid
Wskazanie	Nadciśnienie tętnicze samoistne.
Dawkowanie	1 tabletka na dobę, najlepiej rano.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Indapamid jest nietiazydowym sulfonamidem zawierającym pierścień indolowy. Jest stosowany jako lek moczopędny.

Źródło: ChPL Indapen

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Nadciśnienie tętnicze samoistne.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli

Doustnie 1 tabletka na dobę, rano. Działanie produktu Indapen rozwija się stopniowo, maksymalne zmniejszenie ciśnienia może wystąpić dopiero po kilku miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 2,5 mg produktu Indapen® na dobę, nie spowoduje to dalszego obniżenia ciśnienia krwi, natomiast działanie

moczopędne może się nasilić. Jeżeli stosowanie 1 tabletki na dobę produktu Indapen® nie obniży wystarczająco ciśnienia tętniczego, lekarz może zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe. Indapen może być stosowany z lekami beta-adrenolitycznymi, inhibitorami ACE, metyldopą, klonidyną i innymi lekami blokującymi receptory adrenergiczne. Nie zalecane jest stosowanie produktu Indapen z lekami moczopędnymi, które mogą powodować hipokaliemię. Nie występuje zjawisko nadciśnienia „z odbicia" po odstawieniu produktu Indapen®.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu jest przeciwwskazane. Tiazydowe leki moczopędne i inne leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku oceniając stężenie kreatyniny w osoczu należy uwzględnić wiek, masę ciała i płeć. U pacjentów w podeszłym wieku można stosować produkt Indapen®, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby stosowanie produktu jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, kod ATC: C03BA11

Indapamid jest nietiazydowym sulfonamidem zawierającym pierścień indolowy. Jest stosowany jako lek moczopędny. Stosowany w dawce 2,5 mg na dobę indapamid obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem. Badania zależności skuteczności od dawki wykazały, że przy dawce 2,5 mg na dobę działanie obniżające ciśnienie jest maksymalne a działanie moczopędne jest subkliniczne.

Indapamid w dawce 2,5 mg na dobę redukuje nadreaktywność naczyń na adrenalinę u pacjentów z nadciśnieniem i zmniejsza całkowity opór obwodowy oraz opór tętniczkowy. W działaniu obniżającym ciśnienie bierze udział pozanerkowy mechanizm, na co wskazuje utrzymujący się efekt hipotensyjny u pacjentów z nadciśnieniem pozbawionych czynności nerek.

Naczyniowy mechanizm działania indapamidu obejmuje:

- zmniejszenie kurczliwości mięśni gładkich naczyń poprzez wpływ na transport (głównie wapnia);

- rozszerzenie naczyń dzięki pobudzeniu syntezy prostaglandyny PGE_2 oraz rozszerzającej naczynia i hamującej agregację płytek krwi prostacykliny PGI_2;
- nasilenie działania rozszerzającego naczynia bradykininy.

Produkt leczniczy obniża ciśnienie stopniowo.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:

- zmniejsza przerost lewej komory serca;
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: trójglicerydów, cholesterolu LDL oraz cholesterolu HDL;
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm glukozy, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę. Normalizację ciśnienia tętniczego i znaczne zmniejszenie mikroalbuminurii obserwowano po długotrwałym stosowaniu indapamidu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę.

Stosowanie indapamidu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze (lekami betaadrenolitycznymi, lekami blokującymi kanał wapniowy, inhibitorami konwertazy angiotensyny) skutkuje zwiększoną kontrolą nadciśnienia ze zwiększonym odsetkiem odpowiedzi na leczenie w porównaniu do tych badanych, którzy byli poddawani terapii jednym lekiem.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na indapamid, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężka niewydolność nerek (bezmocz).
- Encefalopatia wątrobowa i ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Hipokaliemia.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Nie stwierdzono toksycznego działania indapamidu w dawce do 40 mg, czyli około 16-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia wynikają z zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, skurcze mięśniowe, zawroty głowy, senność, splątanie, wielomocz, skąpomocz aż do bezmoczu (w wyniku hipowolemii). W przypadku przedawkowania należy jak najszybciej wykonać płukanie żołądka lub podać węgiel aktywny, a także przywrócić równowagę wodno-elektrolitową w warunkach szpitalnych.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Większość klinicznych i laboratoryjnych objawów niepożądanych zależy od dawki.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych, oraz wysypki plamkowo-grudkowe. Leki moczopędne działające

podobnie do tiazydów, w tym indapamid, mogą spowodować następujące działania niepożądane, z przedstawioną częstością: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do < 1/10); niezbyt częste (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadkie (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadkie (< 1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipokaliemia.

Niezbyt często: hiponatremia.

Rzadko: hipochloremia, hipomagnezemia.

Bardzo rzadko: hiperkalcemia.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: zawroty głowy, uczucie zmęczenia, bóle głowy, parestezje.

Częstość nieznana: omdlenie.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze.

Częstość nieznana: torsade de pointes (potencjalnie śmiertelne).

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: wymioty.

Rzadko: nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.

Częstość nieznana: możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby; zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u pacjentów skłonnych do alergii oraz reakcji astmatycznych.

Często: wysypki plamkowo-grudkowe.

Niezbyt często: plamica.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona.

Częstość nieznana: możliwość nasilenia objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego. Odnotowano przypadki nadwrażliwości na światło.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: niewydolność nerek.

Zaburzenia układ rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia erekcji.

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie; zwiększone stężenie glukozy i kwasu moczowego we krwi podczas leczenia: celowość stosowania tych leków moczopędnych u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą należy szczególnie ostrożnie rozważyć; zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Opis wybranych działań niepożądanych Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l obserwowano u 10% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.

- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l obserwowano u 25% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

4.3.2.7 Kompetencje personelu medycznego

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych, uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej, kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*), to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty oceniające śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również częstość występowania incydentów zawału, udaru, należą do najistotniejszych punktów końcowych, które powinny być brane pod uwagę w przypadku oceny terapii nadciśnienia tętniczego. Jednak, ze względu na krótki horyzont czasowy badań (od 3 do 5 lat) oraz fakt, że nie mają zastosowania w codziennej praktyce klinicznej, najczęściej nie są uwzględniane w badaniach prowadzonych w grupie pacjentów z NT [Hansson 1998]. Jak podkreślono w publikacji Hansson 1998, ze względu na brak możliwości oceny twardych punktów końcowych, w badaniach dotyczących NT bardzo często uwzględniane są surogatowe punkty końcowe, do których należy między innymi pomiar ciśnienia krwi — najczęściej stosowany surogatowy punkt końcowy, łatwy do zmierzenia i oceny w rutynowej praktyce klinicznej oraz stanowiący silny wskaźnik ryzyka sercowo-naczyniowego.

Również w wytycznych EMA, dotyczących projektowania badań klinicznych dla produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, podkreślono, że redukcja nadciśnienia tętniczego jest ważnym surogatowym punktem końcowym umożliwiającym ocenę, czy główny cel (tj. zapobieganie śmiertelności i chorobowości związanej z wysokim CT) leczenia nadciśnienia można osiągnąć za pomocą stosowania danego środka hipotensyjnego [EMA 2016]. Do innych wtórnych punktów końcowych wymienionych w wytycznych EMA należy odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów z normalizacją CT tj. redukcja SBP <140 mm Hg i DBP <90 mm Hg i/lub redukcja SBP ≥20 mm Hg i/lub DBP ≥10 mm Hg) [EMA 2016].

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Polpril Plus® w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. W związku z powyższym ważnym aspektem oceny wnioskowanego leku jest również uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania połączenia ramiprylu i

indapamidu w jednej tabletce oraz ramiprylu i indapamidu w 2 osobnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EMA, dotyczącymi projektowania badań z zakresu biorównoważności, dwa produkty lecznicze zawierające tę samą substancję czynną uważa się za biorównoważne, jeżeli ich dostępność biologiczna po podaniu w tej samej dawce molowej jest zasadniczo podobna w odniesieniu do skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania [EMA 2010].

W badaniach biorównoważności do oceny szybkości i stopnia wchłaniania porównywanych substancji zazwyczaj wykorzystuje się krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu. Wybrane parametry farmakokinetyczne oraz ustalone granice akceptacji umożliwiają podjęcie ostatecznej decyzji o biorównoważności badanych produktów. AUC (ang. *area under the curve*), pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu, odzwierciedla stopień ekspozycji na porównywane substancje. Cmax (ang. *maximum plasma concentration*) — maksymalne stężenie w osoczu lub maksymalna ekspozycja oraz Tmax (ang. *time until Cmax is reached*) — czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, to parametry, które zależą od szybkości wchłaniania.

Ponadto, jak wykazano w rozdziale 2.4, jakość życia chorych na nadciśnienie tętnicze jest gorsza względem zdrowych osób, powyższy aspekt powinien również zostać uwzględniony w zakresie ocenianych efektów leczenia.

W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ocenianymi punktami końcowymi będą:

- w zakresie skuteczności:
    - zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego);
    - odpowiedź na leczenie;
- parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii;
- jakość życia;
- w zakresie bezpieczeństwa:
    - wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*). Poszukiwano badań, w których wnioskowaną interwencję tj. ramipryl/indapamid podawane w jednej tabletce porównano z powyżej wymienionymi substancjami stosowanymi w postaci dwóch tabletek. Poszukiwano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku identyfikacji takich dowodów poszukiwano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Do przeglądu opracowań wtórnych włączano badania noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury.

W zakresie analizy efektywności praktycznej uwzględniono badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie ramiprylu/indapamidu w jednej tabletce w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dwuskładnikowego preparatu złożonego Polpril Plus® (ramipryl/indapamid), stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych. Analizy przeprowadzono w porównaniu do terapii ramiprylu i indapamidu podawanymi jednocześnie w zbliżonych dawkach co we wnioskowanym preparacie, ale w postaci dwóch oddzielnych preparatów. Cel analizy obejmował również ocenę aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej, poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz ocenę wpływu na budżet, związanego z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą ramiprylu i indapamidu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
Interwencja (I)	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Polpril Plus®: • Ramipryl/indapamid, 5 mg + 1,25 mg, • Ramipryl/indapamid, 5 mg + 2,5 mg, • Ramipryl/indapamid, 10 mg + 1,25 mg, • Ramipryl/indapamid, 10 mg + 2,5 mg.
Komparator (C)	Ramipryl i indapamid podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach zbliżonych do tych w produkcie Polpril Plus®: • Ramipryl + indapamid, 5 mg + 1,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 5 mg + 2,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 10 mg + 1,5 mg, • Ramipryl + indapamid, 10 mg + 2,5 mg.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • zmiana ciśnienia tętniczego (skurczowego oraz rozkurczowego); • odpowiedź na leczenie. Parametry farmakokinetyczne umożliwiające ocenę biorównoważności porównywanych terapii. Jakość życia. W zakresie bezpieczeństwa: • wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w zidentyfikowanych badaniach klinicznych.
Typ badań (S)	Badania pierwotne: prospektywne, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

Kryterium	Charakterystyka
	Opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury. Efektywność praktyczna: badania (prospektywne, retrospektywne, obserwacyjne, wielo- lub jednoramienne) lub rejestry przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej.

Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Tab. 16. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych refundowanych ze środków publicznych (NFZ).

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczne identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990571499	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,60	6,05	6,59	10,00	10,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt.	05909990571505	2025-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,48	12,40	13,14	18,82	18,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991325954	2022-09-01 - dla kolumny N, 2022-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,90	7,45	7,99	11,40	11,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczne identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990337972	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,30	7,88	8,42	11,83	11,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991369903	2025-07-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,50	7,02	7,56	10,97	10,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991440787	2024-01-01 - dla kolumny N, 2024-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,64	7,17	7,71	11,12	11,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991338268	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,65	7,18	7,72	11,13	11,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991479305	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,65	7,18	7,72	11,13	11,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990212248	2024-10-01 - dla kolumny N, 2024-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,00	7,56	8,10	11,51	11,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,76
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990924646	2024-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,81	7,35	7,89	11,10	11,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,37
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694631	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,29	7,87	8,41	11,62	11,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,84

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Polpril, tabl., 5 mg	84 szt.	05903060625341	2024-07-01 - dla kolumny N, 2024-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	20,43	22,06	23,39	30,39	30,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	16,13
Ramicor, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991093303	2024-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	4,70	5,08	5,62	8,83	8,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991316464	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,50	5,94	6,48	9,69	9,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991482398	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991480448	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991480523	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991526535	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990478316	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,30	8,96	9,50	12,71	11,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	7,58

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczne identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991427252	2024-01-01 - dla kolumny N, 2024-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,39	6,90	7,44	10,65	10,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991447953	2024-10-01 - dla kolumny N, 2024-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,40	6,91	7,45	10,66	10,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991461959	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,45	6,97	7,51	10,72	10,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	5,97
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990610495	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,10	7,67	8,21	11,62	11,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	6,40

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	2024-01-01 - dla kolumny N, 2024-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,54	23,26	24,66	31,91	31,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	19,20
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991340766	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,29	10,03	10,64	16,32	16,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991308971	2022-09-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,32	10,07	10,67	16,35	16,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990571468	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,20	12,10	12,82	18,50	18,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990571475	2025-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,96	24,80	26,29	34,81	34,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	25,60
ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991326012	2022-09-01 - dla kolumny N, 2022-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,80	14,90	15,80	21,48	21,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990337989	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,60	15,77	16,72	22,40	22,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990661756	2024-10-01 - dla kolumny N, 2024-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,00	14,04	14,88	20,28	20,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	10,76

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991369910	2025-07-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,99	9,71	10,29	15,97	15,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991443016	2024-01-01 - dla kolumny N, 2024-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,20	9,94	10,53	16,21	16,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991344603	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,29	10,03	10,64	16,32	16,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991477813	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,00	10,80	11,45	17,13	17,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990654703	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	29,18	31,51	33,40	41,92	41,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	23,04
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990924653	2024-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,62	14,71	15,60	21,00	21,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	10,76
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694655	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,79	15,97	16,93	22,33	22,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	10,87
Polpril, tabl., 10 mg	84 szt.	05903060625358	2024-07-01 - dla kolumny N, 2024-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	40,86	44,13	46,77	56,95	56,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	32,26

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramicor, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991093334	2024-04-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,35	10,10	10,70	16,10	16,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991316655	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,00	11,88	12,59	17,99	17,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991452100	2023-03-01 - dla kolumny N, 2023-03-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,40	13,39	14,19	19,59	19,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447540	2024-10-01 - dla kolumny N, 2024-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427153	2023-11-01 - dla kolumny N, 2023-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991458348	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991561475	2025-07-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991463403	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,55	13,55	14,36	19,76	19,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991401566	2022-11-01 - dla kolumny N, 2022-11-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,60	13,61	14,43	19,83	19,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991554750	2025-07-01 - dla kolumny N, 2025-07-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,60	13,61	14,43	19,83	19,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990916016	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,00	15,12	16,03	21,43	21,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447939	2024-10-01 - dla kolumny N, 2024-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,80	13,82	14,66	20,06	20,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991461973	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,90	13,93	14,76	20,16	20,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427276	2024-01-01 - dla kolumny N, 2024-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,95	13,99	14,83	20,23	20,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990610532	2025-01-01 - dla kolumny N, 2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,20	15,34	16,25	21,93	21,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	12,80

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejści a w życie decyzji	Okres obowiązywani a decyzji	Grupa limitowa	Cena zbyt u netto	Urzędow a cena zbytu	Cena hurtow a brutto	Cena detaliczn a	Wysokość limitu finansowani a	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnyc h objętych refundacją	Poziom odpłatnośc i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorc y
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991004392	2024-01-01 - dla kolumny N, 2024-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	43,08	46,53	49,31	59,83	59,83	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	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	ryczałt	38,40
Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990975815	2024-07-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	7,65	8,26	8,80	11,63	9,23	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990975815
Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt.	05909991276621	2024-07-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	11,88	12,83	13,60	18,45	18,45	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Diuresin SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt.	05909991276621
Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990799398	2024-04-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	4,40	4,75	5,29	8,12	8,12	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990799398

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejści a w życie decyzji	Okres obowiązywani a decyzji	Grupa limitowa	Cena zbyt u netto	Urzędow a cena zbytu	Cena hurtow a brutto	Cena detaliczn a	Wysokość limitu finansowani a	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnyc h objętych refundacją	Poziom odpłatnośc i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorc y
Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990665907	2024-04-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	7,64	8,25	8,79	11,62	9,23	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990665907
Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909991025014	2024-04-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	4,66	5,03	5,57	8,40	8,40	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909991025014
Indix SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	90 szt.	05908289660401	2024-07-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	13,98	15,10	16,01	22,52	22,52	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Indix SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	90 szt.	05908289660401
Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990770182	2025-01-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,63	6,08	6,62	9,45	9,23	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990770182

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczni e identyfikujący produkt	Termin wejści a w życie decyzji	Okres obowiązywani a decyzji	Grupa limitowa	Cena zbyt u netto	Urzędow a cena zbytu	Cena hurtow a brutto	Cena detaliczn a	Wysokość limitu finansowani a	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnyc h objętych refundacją	Poziom odpłatnośc i	Wysokość dopłaty świadczeniobiorc y
Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990424801	2025-01-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	4,51	4,87	5,41	8,24	8,24	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990424801
Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt.	05909990424849	2025-01-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	9,02	9,74	10,32	15,17	15,17	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Rawel SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	60 szt.	05909990424849
Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990734993	2025-01-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	4,47	4,83	5,37	8,20	8,20	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt.	05909990734993
Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990738212	2024-07-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	9,39	10,14	10,75	13,58	9,23	We wszystkich zarejestrowanyc h wskazaniach na dzień wydania decyzji	Tertensif SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 1.5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990738212

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznaczne identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Indapen, tabl. powl., 2.5 mg	20 szt.	05909990863013	2024-04-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	5,99	6,47	7,01	10,10	10,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	2,73
Indapres, tabl. powl., 2.5 mg	30 szt.	05909990223121	2024-04-01	3 lata	36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	7,50	8,10	8,64	12,92	12,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	3,49

Spis rysunków

Rys. 1. Zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024]..... 12

Rys. 2. Wskaźnik zapadalności rejestrowanej dla nadciśnienia tętniczego w poszczególnych województwach w Polsce (bezwzględne wartości w tys. pacjentów i na 100 tys. ludności)..... 17

Rys. 3. Rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024]..... 19

Rys. 4. Zalecenia pozafarmakologiczne (dotyczące modyfikacji trybu życia) [PTNT 2024]..... 19

Rys. 5.Algorytm farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [PTNT 2024]..... 20

Spis tabel

Tab. 1. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. 13

Tab. 2. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym. 14

Tab. 3. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce — wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych. 16

Tab. 4. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego. 18

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej 22

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 31

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego..... 32

Tab. 8. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych — ChPL Polpril Plus ®..... 35

Tab. 9. Ceny preparatu Polpril Plus® — refundacja w ramach istniejącej grupy limitowej. 42

Tab. 10. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania. 42

Tab. 11. Zestawienie wybranych komparatorów. 45

Tab. 12. Charakterystyka komparatorów — ramipril..... 47

Tab. 13. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych — ChPL ApoRami®..... 50

Tab. 14. Charakterystyka komparatorów — indapamid..... 55

Tab. 15. Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... 63

Tab. 16. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych refundowanych ze środków publicznych (NFZ). .....**Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.**

Bibliografia

ACC/AHA 2017 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324.

AEK Polpril Plus Ramipryl/indapamid (Polpril Plus®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2025.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

Baszczuk 2014 Baszczuk A, Kopczyński Z, Musialik K. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego na świecie i w Polsce. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2014;5(4):141-147.

ChPL ApoRami Charakterystyka Produktu Leczniczego ApoRami ®
https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public
dostęp online: 2025.05.16.

ChPL Indapen Charakterystyka Produktu Leczniczego Indapen®
https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public
dostęp online: 2025.05.16.

ChPL Polpril Plus Charakterystyka Produktu Leczniczego Polpril Plus®
https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public dostęp online: 2025.05.16.

EMA 2010 European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medicines Agency, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/investigation-bioequivalence-scientific-guideline, dostęp online: 2025.05.16.

EMA 2016 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. European Medicines Agency, 2016.

ESC 2024 McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerdts E, Hanssen H, Harris J, Lauder L, McManus RJ, Molloy GJ, Rahimi K, Regitz-Zagrosek V, Rossi GP, Sandset EC, Scheenaerts B, Staessen JA, Uchmanowicz I, Volterrani M, Touyz RM; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018.

ESH 2024 Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, de Pinho RM, Albini FL, Boivin JM, Doumas M, Nemcsik J, Rodilla E, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Agnelli G, Benetos A, Hitij JB, Cífková R, Cornelissen V, Danser AHJ, Delles C, Huelgas RG, Járai Z, Palatini P, Pathak A, Persu A, Polonia J, Sarafidis P, Stergiou G, Thomopoulos C, Wanner C, Weber T, Williams B, Kjeldsen SE, Mancia G. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. Eur J Intern Med. 2024 Aug;126:1-15.

Hansson 1998 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension:

principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998;351:1755–62.

HCG 2020 Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children.
https://onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2820%2930191-4
Dostęp online: 2025.05.16.

ISH 2020 Information and resources related to the 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines. https://ish-world.com/global-hypertension-practice-guidelines/, dostęp online 2023.11.13

Kawecka-Jaszcz 2007 Kawecka-Jaszcz K, Pośnik-Urbańska A, Jankowski P. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w zależności od płci w świetle badań epidemiologicznych w Polsce. Nadciśnienie tętnicze, rok 2007, tom 11, nr 5.

Kearney 2004 Kearney P.M, Whelton M, Reynolds K, Whelton P.K, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J. Hypertens. 2004; 22: 11–19.

Klocek 2010 Klocek M, Brzozowska-Kiszka M, Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K. Zmiany w jakości życia chorych na nadciśnienie tętnicze w czasie telemonitorowania domowych pomiarów ciśnienia. Nadciśnienie tętnicze rok 2010, tom 14, nr 2.

Kopczyński 2011 Kopczyński J. Ocena wpływu hiperhomocysteinemii na wybrane parametry gospodarki lipidowej i lipoproteinowej w surowicy krwi u chorych na samoistne nadciśnienie tętnicze. Rozprawa doktorska. Poznań 2011.

Lackland 2014 Lackland DT. Racial differences in hypertension: implications for high blood pressure management. Am J Med Sci. 2014 Aug;348(2):135-8.

Łazarczyk 2016 Łazarczyk M, Grabańska-Martyńska K, Cymerys M. Analiza spożycia soli kuchennej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2016, tom 7, nr 2, 84–92.

Małyszko 2019 Małyszko J, Mastej M, Banach M, Tykarski A, Narkiewicz K, Hoffman P, Jankowski P, Nowicki M.P, Tomasik T, Windak A, Olszanecka A, Motyl A, Nowak D, Skowron Ł, Tomaszewski M, Beaney T, Xia X, Nillson P, Poulter N.R, Jóźwiak J. 2019. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? —Europe. European Heart Journal Supplements 21.

Mirczak 2014 Mirczak A., Profilaktyka nadciśnienia tętniczego krwi u osób starszych [w:] Warsztaty edukacyjne seniora, red. Naukowa N.G. Pikuła, Wydawnictwo „Scriptum", Świętochłowice-Kraków 2014, s. 103-123.

MPZ 2018 Mapa potrzeb zdrowotnych 2018, mapy dla 30 grup chorób. http://mpz.mz.gov.pl/mapa/mapy/woj-kujawsko-pomorskie/#, dostęp online: 2025.05.16.

NCD Risc NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)
https://ncdrisc.org/data-downloads-blood-pressure.html, dostęp online: 2025.05.16

NFZ 2019 Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ o zdrowiu — nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019.

NICE 2023 NICE guideline. Hypertension in adults: diagnosis and management. 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/ng136, dostęp online: 2025.05.16.

Paczkowska 2012 Paczkowska A, Bryl W, Hoffmann K, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Zaprutko T, Ratajczak P. Analiza kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce. Nowiny Lekarskie 2012, 81, 2, 145–151.

Pizoń 2011 Pizoń T, Rajzer M, Kameczura T. Rola układu renina–angiotensyna–aldosteron w etiologii i patogenezie nadciśnienia tętniczego oraz jego powikłań

narządowych — co pozostało z koncepcji Laragha i Aldermana? Nadciśnienie tętnicze, rok 2011, tom.

PTNT 2024 Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w 2024 – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Polskiego Towarzystwa kardiologicznego , tom 10, nr 3-4,
strony: 53–11.
https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068, dostęp online: 2025.05.16.

Raskeliene 2009 Raskeliene V, Babarskiene MR, Macijauskiene J, Seskevicius A. Impact of duration and treatment of arterial hypertension on health-related quality of life. Medicina (Kaunas). 2009;45(5):405-11.

Rozporządzenie MZ 2023 Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Szczeklik 2022 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2022.

Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.

WHO 2013 World Health Organization. A global brief on Hypertension, Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/;jsessionid=4E36FD9133231EA017DC89D0D50A52C6?sequence=1, dostęp online: 2025.05.16.

WHO DALY https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158 dostęp online: 2025.05.16.

WHO DALY 2021 https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys dostęp online: 2025.05.15.

WHO HT 2021 Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf?sequence=1, dostęp online: 2025.05.16.

Wiercińska 2022 Medycyna praktyczna.
https://www.mp.pl/pacjent/nadcisnienie/informacje/cisnienie_nadcisnienie/58698,nadcisnienie-tetnicze Dostęp online: 2025.05.16.

Zdrojewski 2012 Zdrojewski T, Więcek A, Grodzicki T, Broda G, Bandosz P, Mossakowska M, Ślusarczyk P, Chudek J, Wizner B, Wyrzykowski B, 2012. Rozpowszechnienie, świadomość i skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego u osób powyżej 65. roku życia w Polsce, w: Mossakowska, A., Więcek, A., Błędowski, P. (Red.), PolSenior. Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia, s. 155–168.

Zygmuntowicz 2011 Zygmuntowicz M, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Jakość życia osób z nadciśnieniem tętniczym. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2011, tom 7, nr 3.