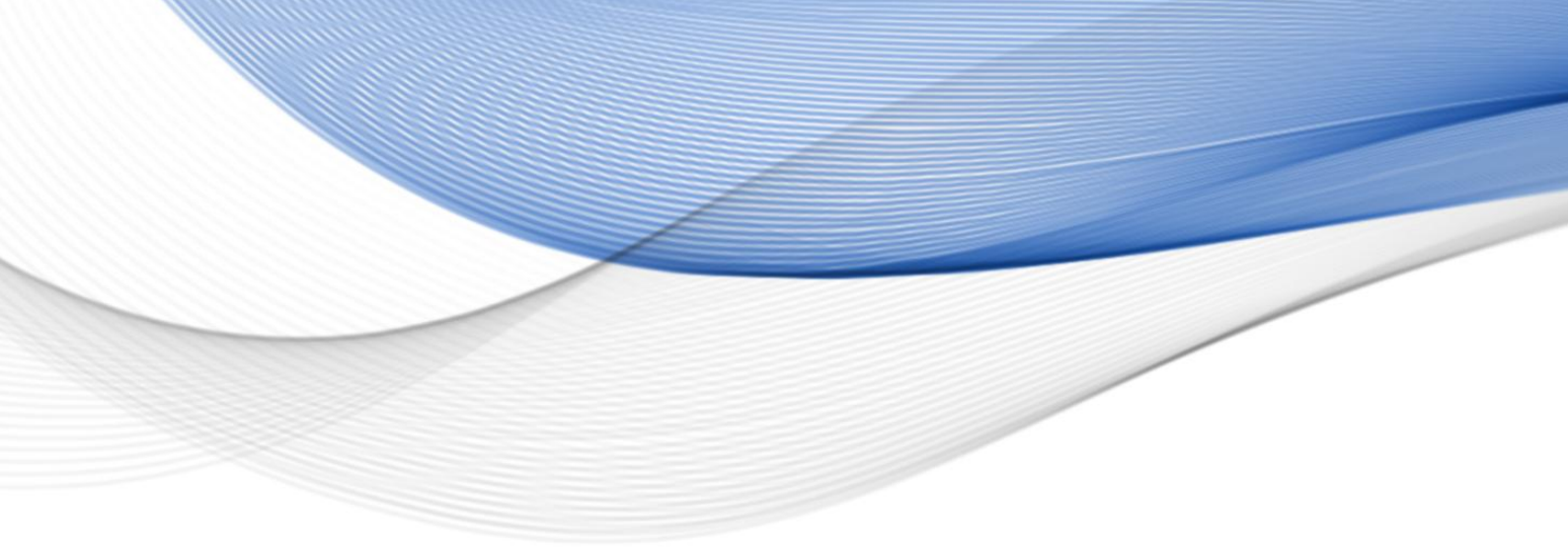




Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo- naczyniowymi

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, luty 2026

Autorzy

[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]
[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

EGIS Polska Sp. z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45D
02-146 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez EGIS Polska Sp. z o.o.



Wykaz skrótów i akronimów

AANP	Amerykańskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Praktyków (ang. American Association of Nurse Practitioners)
AAPA	Amerykańska Akademia Asystentów Lekarzy (ang. American Academy of Physician Associates)
ABC	Stowarzyszenie Czarnych Kardiologów (ang. Association of Black Cardiologists)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologii (ang. American College of Cardiology)
ACCP	Amerykańskie Kolegium Lekarzy Klatki Piersiowej (ang. American College of Chest Physicians)
ACEI / ACE	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
ACSM	Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Sportowej (ang. American College of Sports Medicine)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. American Heart Association)
AGS	Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (ang. American Geriatrics Society)
ARB	Bloker receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin II Receptor Blocker)
ARNI	Inhibitor neprylizyny i antagonist receptoru angiotensyny (ang. Angiotensin Receptor)
ATI	Receptor angiotensyny typu I (ang. Angiotensin Type I Receptor)
BB	Beta-bloker / beta-adrenolityk (ang. Beta-Blocker)
B-NR	Nierandomizowane badania (ang. Non-Randomized Evidence)
B-R	Randomizowane badania (ang. Randomized Evidence)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
BP	Ciepłnienie tętnicze (ang. Blood Pressure)
CAC	Wapniowy wskaźnik wieńcowy (ang. Coronary Artery Calcium)
CCB	Bloker kanału wapniowego (ang. Calcium Channel Blocker)
CKD	Przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)
CT	Ciepłnienie tętnicze (ang. Blood Pressure)
CVD	Choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. Cardiovascular Disease)
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. Disability Adjusted Life Years)
DBP	Ciepłnienie rozkurczowe (ang. Diastolic Blood Pressure)
DHP	Dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego (ang. Dihydropyridine Calcium Channel Blocker)
EF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. Ejection Fraction)
EKG	Elektrokardiografia (ang. Electrocardiography)
EO	Opinia ekspertów (ang. Expert Opinion)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. European Society of Hypertension)

eGFR	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate)
HbA1C	Hemoglobina glikowana (ang. Glycated Hemoglobin)
HBPM	Domowy pomiar ciśnienia tętniczego (ang. Home Blood Pressure Monitoring)
HCG	Kanadyjskie wytyczne nadciśnienia (ang. Hypertension Canada Guidelines)
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości (ang. High-Density Lipoprotein)
HF	Niewydolność serca (ang. Heart Failure)
HFrEF	Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction)
HMOD	Powikłania narządowe związane z nadciśnieniem tętniczym (ang. Hypertension-Mediated Organ Damage)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ISH	Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. International Society of Hypertension)
LD	Niska jakość danych (ang. Low Data Quality)
LDL	Lipoproteina niskiej gęstości (ang. Low-Density Lipoprotein)
Lp(a)	Lipoproteina(a) (ang. Lipoprotein(a))
mmHg	Milimetry słupa rtęci (ang. Millimeters of Mercury)
MRA	Antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. Mineralocorticoid Receptor Antagonist)
MZ	Ministerstwo Zdrowia (ang. Ministry of Health)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (ang. National Health Fund)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. National Institute for Health and Care Excellence)
NT	Nadciśnienie tętnicze (ang. Hypertension)
OZW	Ostry zespół wieńcowy (ang. Acute Coronary Syndrome)
PBS	Program refundacyjny leków (ang. Pharmaceutical Benefits Scheme)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
PREVENT	Kalkulator ryzyka sercowo-naczyniowego PREVENT (ang. Pooled Cohort Risk Equations for Preventive Cardiovascular Risk Assessment)
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. Polish Society of Hypertension)
PZW	Przewlekły zespół wieńcowy (ang. Chronic Coronary Syndrome)
RAA / RAAS	Układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone System)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. Randomized Controlled Trial)
SBP	Ciśnienie skurczowe (ang. Systolic Blood Pressure)
SCORE2 / SCORE2	Skale ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE2 / SCORE2-Older Persons (ang. Systematic COronary Risk Evaluation 2)
SGLT2i	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor)
SPC	Preparat złożony w jednej tabletkie (ang. Single Pill Combination)
TIA	Przemijający napad niedokrwienny (ang. Transient Ischemic Attack)
TSH	Hormon tyreotropowy (ang. Thyroid-Stimulating Hormone)

T/TL diuretic	Diuretyk tiazydowy / tiazydopodobny (ang. Thiazide / Thiazide-like Diuretic)
UACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (ang. Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products)
USG	Ultrasonografia (ang. Ultrasonography)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
YLD	Lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. Years Lived with Disability)
YLL	Lata utracone życia (ang. Years of Life Lost)

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	2
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.2 Etiologia i patogenezę	12
2.3 Rozpoznawanie	13
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	18
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	22
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	25
2.8 Wybór populacji docelowej	40
3 Interwencja	41
3.1 Charakterystyka interwencji	41
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	42
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	43
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	43
3.1.4 Mechanizm działania	45
3.1.5 Przeciwwskazania	45
3.1.6 Przedawkowanie	46
3.1.7 Działania niepożądane	47
3.1.8 Kompetencje personelu medycznego	52
3.2 Status refundacyjny w Polsce	52
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Ladinorm®	52
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Ladinorm®	56
3.5 Rekomendacje refundacyjne	57
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	57
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	57
4 Technologie opcjonalne	59
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	59
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	60
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	61
4.3.1 Ramipryl	61
4.3.2 Bisoprolol	68
5 Efekty zdrowotne	74
6 Rodzaj i jakość dowodów	77

7	Podsumowanie	78
	Aneks 1. Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	80
	Spis rysunków.....	118
	Spis tabel	119
	Bibliografia	120

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczęciu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Problem zdrowotny

Nadciśnienie tętnicze to choroba charakteryzująca się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym o wartości 140/90 mm Hg lub więcej. Patofizjologia nadciśnienia obejmuje złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi i behawioralnymi, genami, sieciami hormonalnymi i wieloma układami narządów (nerkowym, sercowo-naczyniowym i ośrodkowym układem nerwowym). Ponadto zaangażowane są mechanizmy naczyniowe i immunologiczne. 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.

Epidemiologia

W 2024 roku na świecie szacowano, że 1,4 miliarda dorosłych w wieku od 30 do 79 lat cierpiało na nadciśnienie tętnicze, co stanowi około 33% populacji w tej grupie wiekowej. Nadciśnienie tętnicze stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na całym świecie. Polska należy do krajów o stosunkowo wysokim odsetku chorych na nadciśnienie tętnicze. 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).

W 2023 roku w Polsce zarejestrowano 10,37 mln chorych na nadciśnienie tętnicze oraz 1 282,40 tys. nowych chorych.

Metody leczenia

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

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

- **Inhibitory konwertazy angiotensyny;**
- antagoniści receptora ATI dla angiotensyny 11 (inaczej sartany);
- antagoniści wapnia;
- diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe;

- **beta adrenolityki.**

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

Natomiast beta adrenolityki są skuteczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz zaburzeniami rytmu serca. Leki o wyższej beta₁-selektywności cechują się korzystniejszym profilem działań niepożądanych i dodatkowo poprawiają rokowanie u chorych z HFrEF.

Połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny (ramipryl), jednego z leków podstawowej trójki zalecanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z beta-blokerem (bisoprolol) stanowi optymalną kombinację terapeutyczną u pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) lub zaburzeniami rytmu serca. Takie skojarzenie pozwala na skuteczniejszą kontrolę ciśnienia tętniczego, poprawia rokowanie oraz zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

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

Sytuacja refundacyjna

Preparat Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ (Obwieszczenie z dnia 18.12.2025), w chwili obecnej, w Polsce refundowane są preparaty zawierające sam ramipryl oraz sam bisoprolol.

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 lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:
 - u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach;

- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi preparat złożony z dwóch substancji (jedna tabletką) o składzie identycznym, jak preparat Ladinorm®:
 - Ramipryl/bisoprolol, 5 mg /5 mg,
 - Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/10 mg,
 - Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/5 mg,
 - Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/10 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+ bisoprolol, 5 mg + 5 mg,

- Ramipryl+ bisoprolol, 5 mg + 10 mg,
- Ramipryl+ bisoprolol, 10 mg + 5 mg,
- Ramipryl+ bisoprolol, 10 mg + 10 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 analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych preparatu Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego),

u dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania połączenia ramiprylu i bisoprololu 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.

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ma nadciśnienie samoistne lub pierwotne, którego dokładna przyczyna pozostaje nieznana, podczas gdy około 10% ma nadciśnienie wtórne, z możliwą do zidentyfikowania przyczyną (niektóre badania wskazują, że częstość występowania nadciśnienia wtórnego może być znacznie wyższa, dzięki nowoczesnym systematycznym badaniom przesiewowym) [ESC 2024].

W Tab. 1 przedstawiono klasyfikację nadciśnienia tętniczego, opartą na pomiarach ciśnienia tętniczego prowadzonych w gabinecie lekarskim [ESC 2024].

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.

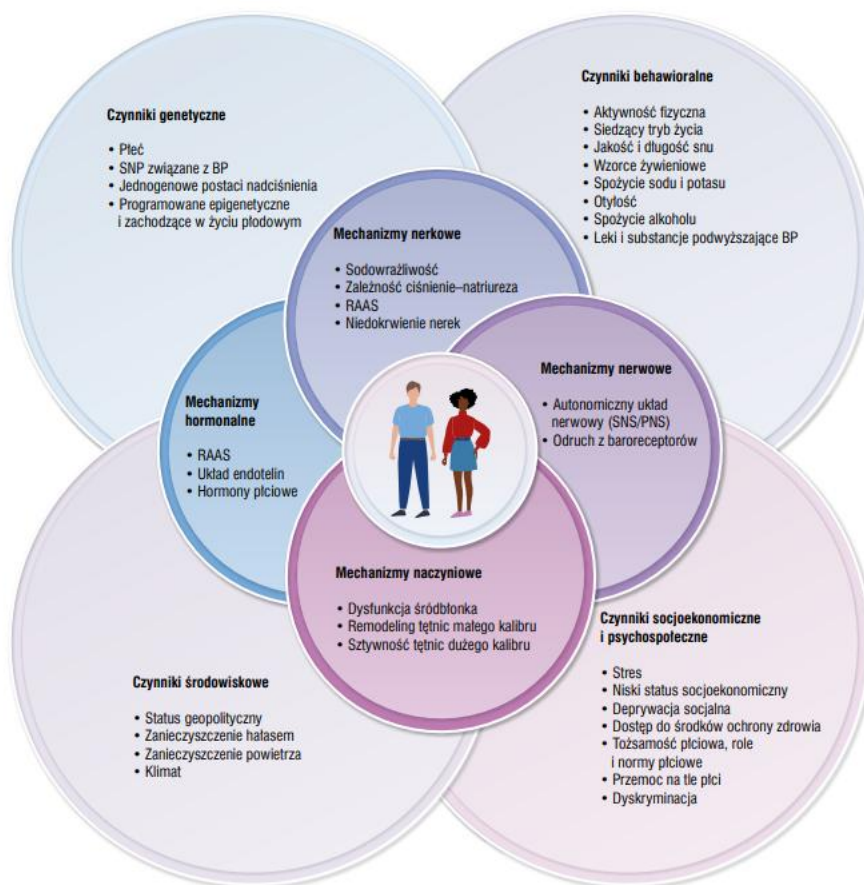
Kategoria	Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]
Optymalne	<120	<70
Podwyższone	120-139	70-89
Nadciśnienie tętnicze	≥140	≥90

Źródło: ESC 2024

2.2 Etiologia i patogeneza

Patofizjologia nadciśnienia obejmuje złożone interakcje między czynnikami środowiskowymi i behawioralnymi, genami, sieciami hormonalnymi i wieloma układami narządów (nerkowym, sercowo-naczyniowym i ośrodkowym układem nerwowym). Ponadto zaangażowane są mechanizmy naczyniowe i immunologiczne. Dysregulacja tych procesów prowadzi do nadciśnienia tętniczego, które, jeśli nie jest kontrolowane, może prowadzić do uszkodzenia narządów zależnego od nadciśnienia i niekorzystnych zdarzeń związanych z chorobami układu sercowo-naczyniowego [ESC 2024].

Rys. 1. Patofizjologia podwyższonego ciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego.



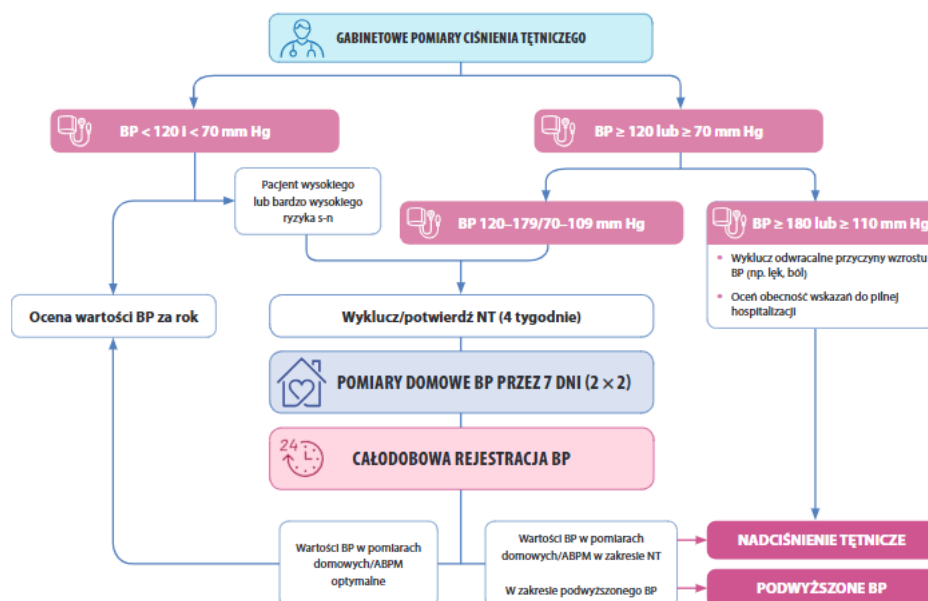
Źródło: ESC 2024

2.3 Rozpoznawanie

Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się na podstawie:

- wiarygodnego wywiadu wskazującego na podwyższone BP lub stosowania terapii hipotensyjnej;
- wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach domowych;
- wartości ciśnienia tętniczego w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego;
- wartości ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych potwierdzonych w pomiarach domowych/ ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego lub gdy BP wynosi $\geq 180/110$ mm Hg po wykluczeniu odwracalnych przyczyn [PTNT 2024].

Rys. 2. Zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].



Źródło: PTNT 2024

Ponieważ BP wzrasta przez całe życie, a tempo jego wzrostu zależy od wielu czynników, to u każdej dorosłej osoby pomiar BP (gabinetowy lub domowy) powinien być wykonany co najmniej raz w roku. Osoby z podwyższonym BP, które nie są leczone hipotensyjnie, powinny mierzyć BP co 3-miesiące. U nich również warto rozważyć coroczne, 7-dniowe pomiary domowe, aby uzyskać dokładniejszy obraz zmian BP. Z kolei NT ukryte (zamaskowane) to sytuacja, w której BP mieści się w zakresie wartości optymalnych lub podwyższonych w pomiarach gabinetowych, ale wartości w pomiarach domowych lub w ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego wskazują na NT. Taki stan powinien być traktowany jak NT i wymaga zastosowania odpowiednich zasad leczenia [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. 2 zestawiono badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 2. 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 dogłowych • 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*); HbA_{1c} - 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

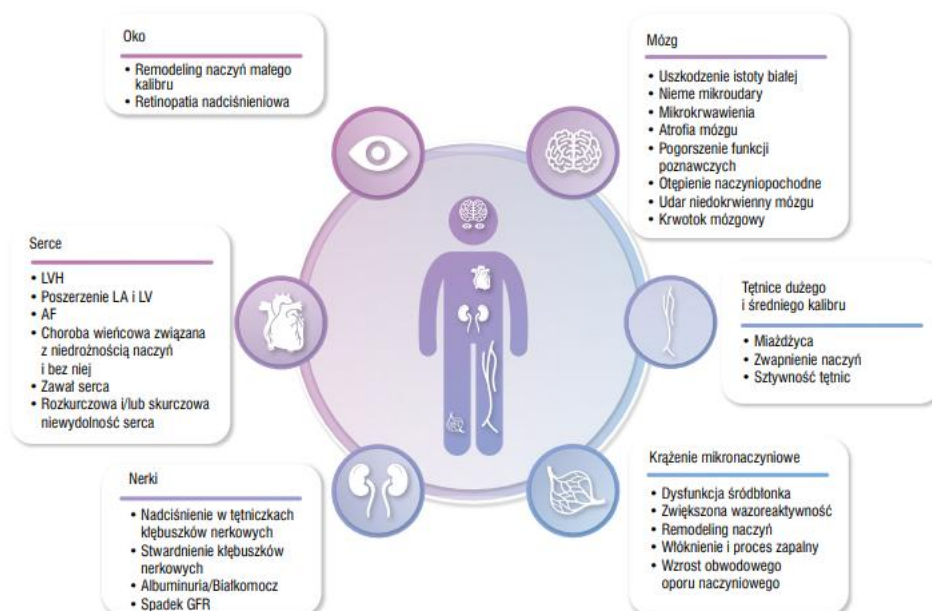
Nadciśnienie jest chorobą przeważnie bezobjawową, która jest zwykle wykrywana poprzez systematyczne lub oportunistyczne badania przesiewowe w placówkach opieki zdrowotnej [ESC 2024].

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].

Rys. 3. Powikłania związane z nadciśnieniem tętniczym.



Źródło: ESC 2024

Wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg lub rozkurczowego o 10 mm Hg powyżej 115/75 mm Hg podwaja ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia [Swedish Council on Health Technology Assessment 2004].

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. 3 podsumowano czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.

Tab. 3. 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 • Skurczone 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 • Lipoproteina(a) - Lp(a) • Kwas moczowy • Powikłania ciążowe • Poronienia, poród przedwczesny, nadciśnienie ciążowe, cukrzyca ciążowa • Wczesna menopauza • Kruchosć, ograniczenia funkcjonalne, zależność • Czynniki psychospołeczne i socjoekonomiczne • Migracja	• Oporne nadciśnienie tętnicze • Zaburzenia snu (w tym OSA) • POChP • Dna moczanna • 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/m² i >95 g/m² przy indeksacji do BSA) • Umiarkowana albuminuria 30-300 mg/24h lub UACR 30-300 mg/g • CKD - stadium 3 eGFR 30-59 ml/min/1,73 m² • Wskaźnik kostka-ramię <0,9 • Zaawansowana retinopatia • Krwotoki, wysięki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	• Choroba mózgowo-naczyniowa (Udar niedokrwienny, krwotoczny, TIA) • Choroba wieńcowa (Zawał, dławica, rewaskularyzacja) • Płytko 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 m²

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
	- Narażenie środowiskowe - Zanieczyszczenie powietrza, hałas			

CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego; eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej; 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

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

W 2024 roku na świecie szacowano, że 1,4 miliarda dorosłych w wieku od 30 do 79 lat cierpiało na nadciśnienie tętnicze, co stanowi około 33% populacji w tej grupie wiekowej. Aż dwie trzecie osób zmagających się z tą chorobą mieszka w krajach o niskich i średnich dochodach. Pomimo tak dużej liczby chorych, około 600 milionów dorosłych (44%) nie jest świadomych, że cierpi na nadciśnienie. Z kolei u około 630 milionów osób (również 44%) schorzenie zostało zdiagnozowane i jest leczone, jednak tylko u 320 milionów dorosłych (23%) udaje się utrzymać ciśnienie krwi pod kontrolą. Nadciśnienie tętnicze stanowi jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na całym świecie. [WHO 2025].

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego różni się w zależności od regionu świata oraz poziomu dochodów poszczególnych krajów. Najwyższy odsetek osób z nadciśnieniem odnotowano w Regionie Śródziemnomorskim (38%), natomiast najniższy w Regionie Zachodniego Pacyfiku (29%) [WHO 2025].

Liczba dorosłych cierpiących na nadciśnienie wzrosła z 650 milionów w 1990 roku do 1,4 miliarda w 2024 roku, przy czym wzrost ten dotyczył głównie krajów o niskich i średnich dochodach. Główną przyczyną tego zjawiska jest zwiększająca się liczba osób starszych w tych państwach [WHO 2025].

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 Risk]. 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. 4.

Tab. 4. 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%
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

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].

W zestawieniach NFZ możemy odnaleźć dane dla „Epidemiologii rejestrowanej nadciśnienia tętniczego” w latach 2018-2023. W zestawieniu tym, odnajdziemy informacje na temat chorobowości oraz zachorowalności łącznej, ale również w podziale na województwa oraz grupę wiekową [NFZ 2023].

W 2023 roku w Polsce zarejestrowano 10,37 mln chorych na nadciśnienie tętnicze co daje współczynnik chorobowości rejestrowanej na poziomie 275,65/1000 mieszkańców. Na przestrzeni tych 6 lat, liczba chorych z nadciśnieniem tętniczym znacząco wzrosła [NFZ 2023].

Tab. 5. Chorobowość rejestrowana.

Rok	Chorobowość rejestrowana (w mln)	Współczynnik chorobowości rejestrowanej w przeliczeniu na 1 tys. ludności
2018	6,89	179,46
2019	8,57	223,20
2020	9,38	245,20
2021	9,99	262,26
2022	10,11	267,57
2023	10,37	275,65

Źródło: NFZ 2023

W 2023 roku w Polsce zarejestrowano 1 282,40 tys. nowych chorych z nadciśnieniem tętniczym, co daje współczynnik zachorowalności rejestrowanej na poziomie 34,07/1000 mieszkańców. Na przestrzeni tych 6 lat, liczba nowych chorych z nadciśnieniem tętniczym znacząco wzrosła [NFZ 2023].

Tab. 6. Chorobowość rejestrowana.

Rok	Zachorowalność rejestrowana (w tys.)	Współczynnik zachorowalności rejestrowanej w przeliczeniu na 1 tys. ludności
2018	913,39	23,78
2019	1 028,69	26,80
2020	882,41	23,06
2021	966,24	25,37
2022	1 041,17	27,57
2023	1 282,40	34,07

Źródło: NFZ 2023

W publikacji Cegłowska 2024 przedstawiono zapadalność i rozpowszechnienie zarejestrowanego nadciśnienia tętniczego w Polsce w latach 2018-2022. Liczba zarejestrowanych przypadków nadciśnienia tętniczego w analizowanym okresie wahała się od 10,9 do 11 milionów. Częstość występowania wynosiła odpowiednio 34,4%, 34,8%, 34,9%, 35,2% i 35,2% wśród dorosłych w latach 2018, 2019, 2020, 2021 i 2022.

Tab. 7. Zapadalność i rozpowszechnienie zarejestrowanego nadciśnienia tętniczego w Polsce.

Rok	Liczba przypadków - ogółem (95% CI)	Mężczyźni	Kobiety	Zapadalność na 100 000 - ogółem (95% CI)	Mężczyźni	Kobiety	Rozpowszechnienie na 100 000 - ogółem (95% CI)	Mężczyźni	Kobiety
2018	10 846 299 (10 840 720- 10 851 879)	4 796 134 (4 792 362- 4 799 907)	6 050 165 (6 046 064- 6 054 266)	1140,9 (1137,4- 1144,4)	1235,9 (1230,7- 1241,1)	1051,9 (1047,2- 1056,5)	28 237,4 (28 222,8-28 251,9)	25 810,8 (25 790,5- 25 831,1)	30 511,3 (30 490,6-30 532)
2019	10 984 132 (10 978 532- 10 989 733)	4 888 030 (4 884 235- 4 891 826)	6 096 102 (6 091 993- 6 100 211)	1158,3 (1154,8- 1161,8)	1263,1 (1257,9- 1268,4)	1060,1 (1055,4- 1064,7)	28 617,5 (28 602,9-28 632,1)	26 326,4 (26 305,2- 26 346,8)	30 764,3 (30 743,5-30 785)
2020	10 955 074 (10 949 482- 10 960 667)	4 886 339 (4 882 547- 4 890 132)	6 068 735 (6 064 634- 6 072 837)	888,3 (885,3- 891,4)	945,1 (940,9- 949,7)	835,1 (831,1- 839,3)	28 629,5 (28 614,9-28 644,1)	26 409,4 (26 389-26 429,9)	30 787,9 (30 768,2-30 728,7)
2021	10 919 292 (10 913 716- 10 924 869)	4 884 996 (4 881 211- 4 888 782)	6 034 296 (6 030 210- 6 038 383)	973,7 (970,5- 976,9)	1036,6 (1031,8- 1041,4)	914,9 (910,5- 919,2)	28 804,9 (28 790,2-28 819,7)	26 660,6 (26 639,2- 26 681,2)	30 811,1 (30 790,3-30 832)
2022	10 901 819 (10 896 248- 10 907 391)	4 888 734 (4 884 950- 4 892 519)	6 013 085 (6 009 004- 6 017 166)	873,8 (870,8- 876,9)	906,6 (902,1-911)	843,2 (839,1- 847,4)	28 829,9 (28 805,2-28 834,7)	26 742,0 (26 721,3- 26 762,7)	30 763,4 (30 742,5-30 784,3)

Źródło: Ceglowska 2024

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. 8 przedstawiono wartości wskaźników DALY, YLL oraz YLD raportowane na stronie GBD dla 2023 roku [GBD 2023]. Na stronie GBD nadciśnienie tętnicze wyrażono jako chorobę nadciśnieniową serca (ang. *hypertensive heart disease*). W 2023 roku, w Polsce, nadciśnienie tętnicze związane było z utratą 202 740,98 DALY.

Tab. 8. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.

Region	Wartość DALY	Wartość YLL	Wartość YLD
Cały świat	28 404 437,96	27 326 230,84	1 078 207,12
Polska	202 740,98	191 450,66	11 290,32

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*).

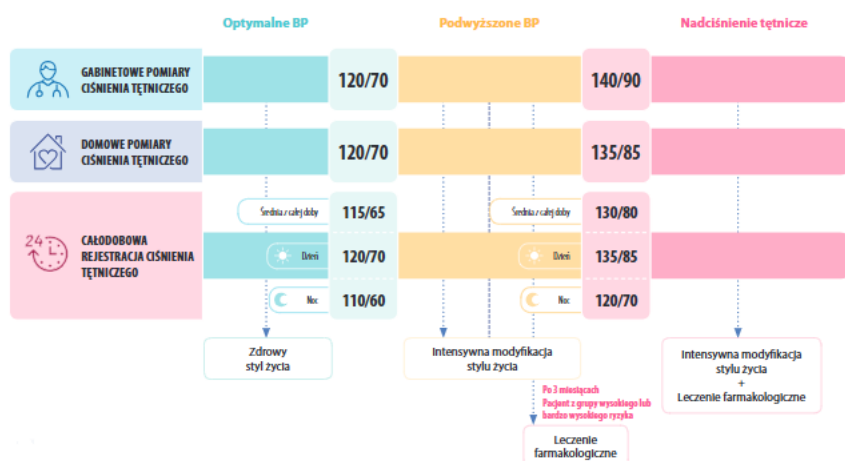
W badaniu przeprowadzonym w 1999 roku w ramach programu PENT, którego celem była ocena całkowitych kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce, oszacowano, że roczne obciążenie ekonomiczne związane z tą chorobą wynosi około 14 miliardów złotych. Struktura tych kosztów przedstawia się następująco: 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 nefarmakologiczne oraz leczenie farmakologiczne [PTNT 2024].

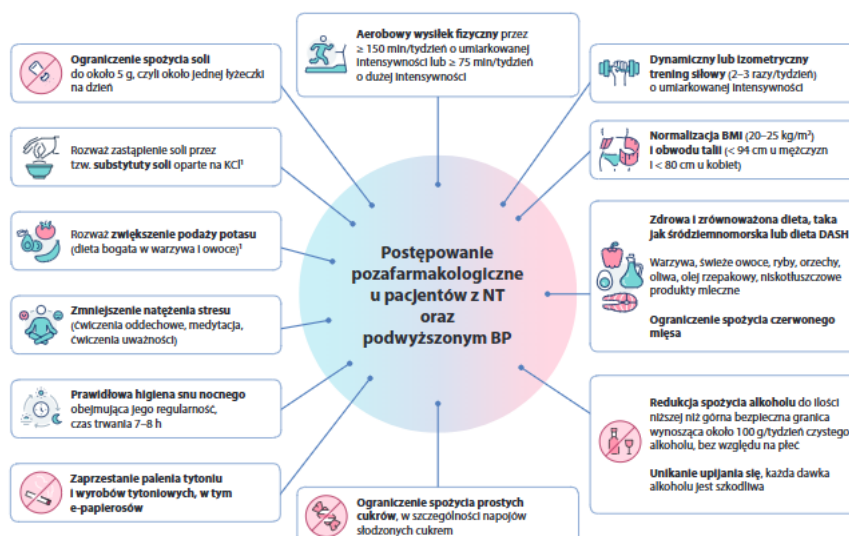
Rys. 4. Rozpoczęcie terapii nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].



Leczenie nefarmakologiczne

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. 5. 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].

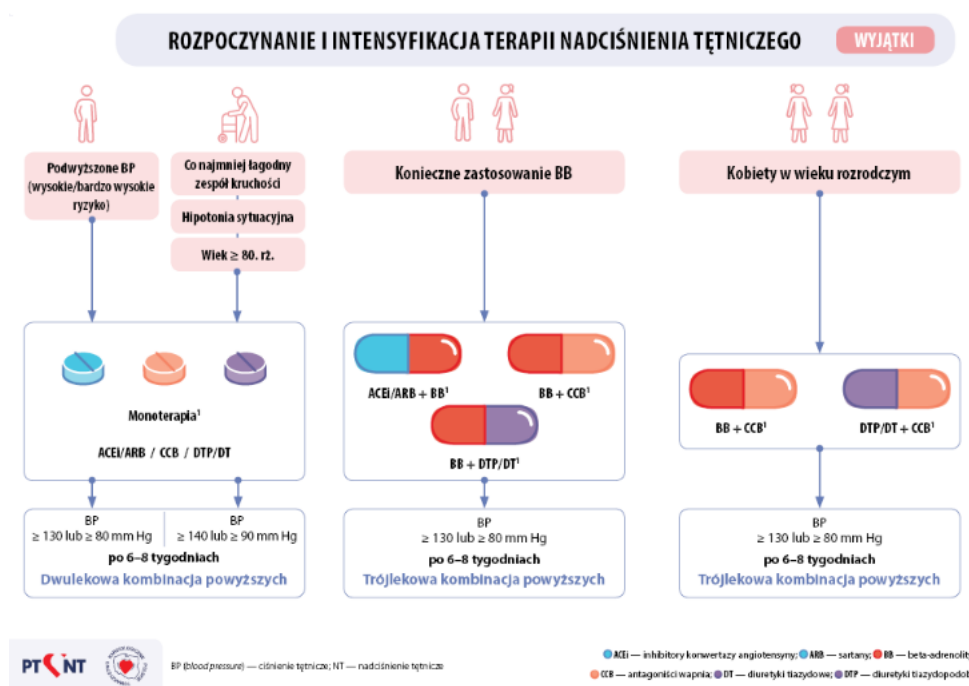
Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to:

- **Inhibitory konwertazy angiotensyny;**
- antagoniści receptora ATI dla angiotensyny 11 (inaczej sartany);
- antagoniści wapnia;
- diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe;
- **beta adrenolityki.**

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

Natomiast beta adrenolityki są skuteczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza u pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową oraz zaburzeniami rytmu serca. Leki o wyższej beta₁-selektywności cechują się korzystniejszym profilem działań niepożądanych i dodatkowo poprawiają rokowanie u chorych z HFrEF [PTNT 2024].

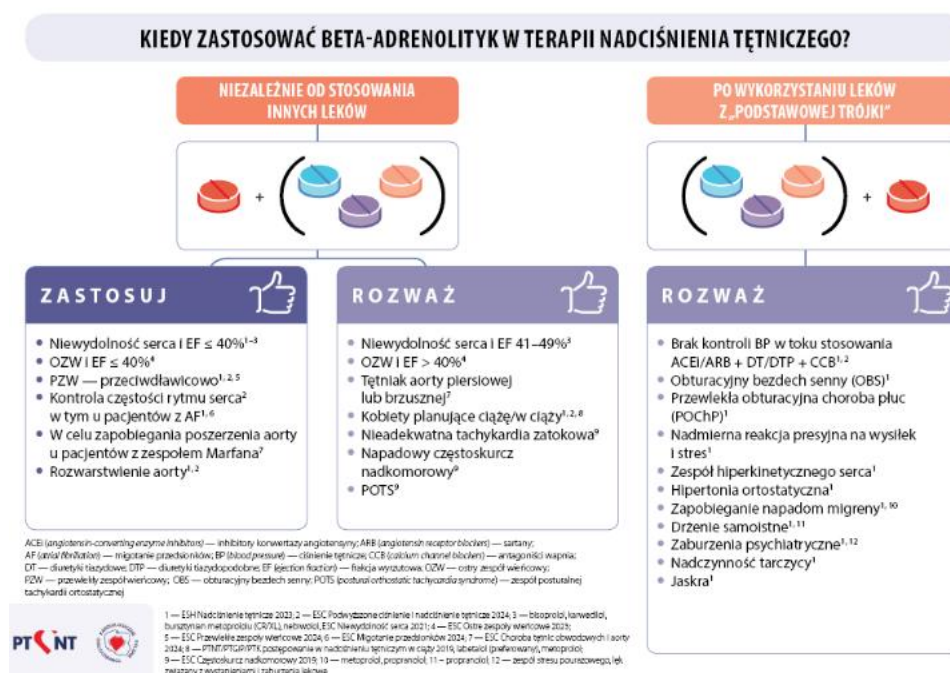
Rys. 6. Strategia terapii nadciśnienia tętniczego.



Źródło: PTNT 2024

Połączenie inhibitora konwertazy angiotensyny, jednego z leków podstawowej trójki zalecanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego, z beta-blokerem stanowi optymalną kombinację terapeutyczną u pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) lub zaburzeniami rytmu serca. Takie skojarzenie pozwala na skuteczniejszą kontrolę ciśnienia tętniczego, poprawia rokowanie oraz zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Rys. 7. Zastosowanie beta-blokerów w terapii nadciśnienia tętniczego.



Źródło: PTNT 2024

Stosowanie odpowiednio dobranych skojarzeń dwóch lub trzech leków, zwłaszcza w postaci SPC, pozwala kontrolować BP u większości pacjentów. Algorytm leczenia oparty na SPC jest efektywny, lepiej tolerowany, sprzyja dobrej współpracy pacjenta i zapewnia szybkie osiągnięcie docelowych wartości BP. Obniża to ryzyko sercowo-naczyniowe, co jest kluczowym celem terapii NT [PTNT 2024].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.11.2025. 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 American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), American Association of Nurse Practitioners (AANP), American Academy of Physician Associates (AAPA), Association of Black Cardiologists (ABC), American College of Clinical Pharmacy (ACCP), American College of Preventive

Medicine (ACPM), American Geriatrics Society (AGS), American Medical Association (AMA), American Society for Preventive Cardiology (ASPC), National Medical Association (NMA), Preventive Cardiovascular Nurses Association (PCNA), Society of General Internal Medicine (SGIM) z 2025 roku [AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM 2025];

- 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 (2025 *Hypertension Canada Guidelines*) z 2025 roku [HCG 2025];
- międzynarodowe wytyczne ISH (*International Society of Hypertension*) [ISH 2020].

Tab. 9. 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 niefarmakologiczne Polega na wdrożeniu zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zmniejszenie natężania stresu, prawidłowa higiena snu, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz wyrobów tytoniowych i zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej. Leczenie farmakologiczne Grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to: • Inhibitory konwertazy angiotensyny; • antagoniści receptora ATI dla angiotensyny 11 (inaczej sartany); • antagoniści wapnia; • diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe; • beta adrenolityki Trzy pierwsze grupy (tzw. podstawowa trójka) są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Zaleca się rozpoczynać terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC (ang. <i>Single Pill Combination</i>). 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. <u>Wyróżniono dwa główne obszary stosowania beta-adrenolityków.</u> Pierwszy z nich to sytuacje, w których lek ten można włączyć niezależnie od stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych. W tej grupie wyróżniono dwa poziomy decyzji: „zastosuj” i „rozważ”. Beta-adrenolityki należy zastosować, gdy pacjent ma niewydolność serca z frakcją wyrzutową lewej komory (EF) równą lub mniejszą niż 40%, ostry zespół wieńcowy (OZW) z $EF \leq 40\%$, przewlekły zespół wieńcowy (PZW) lub gdy konieczna jest kontrola rytmu serca, np. u pacjentów z migotaniem przedsionków. Leki te powinno się także stosować w celu zapobiegania poszerzeniu aorty u osób z zespołem Marfana oraz w przypadku rozwarstwienia aorty. Z kolei beta-adrenolityki warto rozważyć u pacjentów z niewydolnością serca i EF w zakresie 41-49%, z OZW i EF powyżej 40%, przy obecności tętniaka aorty piersiowej lub brzusznej, u kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży (jeśli istnieją wskazania), a także w przypadku nieadekwatnej tachykardii zatokowej, napadowych częstoskurczów nadkomorowych czy zespołu POTS (posturalnej tachykardii ortostatycznej). Drugi obszar odnosi się do sytuacji, gdy beta-adrenolityk należy włączyć po wykorzystaniu leków z tzw. „podstawowej trójki”, czyli połączenia inhibitora ACE lub ARB, diuretyku tiazydowego lub tiazydopodobnego oraz antagonisty kanału wapniowego (CCB). W tym przypadku lek można rozważyć, gdy mimo stosowania tej kombinacji ciśnienie tętnicze nadal nie jest dobrze kontrolowane. Dodatkowymi wskazaniami mogą być: obturacyjny bezdech senny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadmierna reakcja presyjna na wysiłek lub stres, zespół hiperkinetyczny serca, hipotonia ortostatyczna, migrena wymagająca profilaktyki, drżenie samoistne, zaburzenia lękowe lub inne psychiatryczne, nadczynność tarczycy oraz jaskra.
HCG 2025	Leczenie 1. Zdrowy styl życia zalecany jest wszystkim dorosłym osobom z nadciśnieniem tętniczym. <i>Zalecenie silne, wysoka jakość dowodów</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2. Rozpoczęcie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego zaleca się u dorosłych z ciśnieniem krwi $\geq 140/90$ mm Hg oraz u dorosłych z ciśnieniem skurczowym 130-139 mm Hg, jeśli mają wysokie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. <i>Zalecenie silne, wysoka jakość dowodów</i> 3. Leczenie, obejmujące zmiany stylu życia z farmakoterapią lub bez niej, zaleca się dorosłym z nadciśnieniem tętniczym w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia skurczowego < 130 mm Hg, o ile leczenie jest dobrze tolerowane. <i>Zalecenie silne, wysoka jakość dowodów</i> 4. U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym wymagających farmakoterapii zaleca się rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej w małych dawkach (najlepiej w formie jednej tabletki zawierającej kombinację leków), obejmującej dwa leki z trzech następujących, uzupełniających się klas: • inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensyny II (ARB), • tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne, • długo działające dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB). <i>Zalecenie silne, umiarkowana jakość dowodów</i> 5. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje powyżej wartości docelowych mimo terapii dwulekowej, zaleca się terapię trójkową obejmującą: • inhibitor ACE lub ARB, • tiazydowy lub tiazydopodobny diuretyk, • długo działający dihydropirydynowy CCB. <i>Zalecenie silne, umiarkowana jakość dowodów</i> 6. Jeśli ciśnienie krwi pozostaje powyżej wartości docelowych mimo terapii trójkowej (ACEI lub ARB + tiazydowy lub tiazydopodobny diuretyk + długo działający dihydropirydynowy CCB) w maksymalnie tolerowanych dawkach, sugeruje się dodanie spironolaktonu. <i>Zalecenie warunkowe, umiarkowana jakość dowodów</i> 7. Ze względu na mniej korzystny stosunek korzyści do ryzyka, β-blokery nie są zalecane jako leczenie pierwszego wyboru w nadciśnieniu tętniczym, chyba że istnieje konkretne wskazanie kliniczne, takie jak: • niewydolność serca, • dławica piersiowa, • stan po zawale mięśnia sercowego, • konieczność kontroli częstości lub rytmu serca. <i>Siła zalecenia</i> <i>Silne</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Pożądane efekty lub konsekwencje interwencji wyraźnie przeważają nad jej niepożądanymi efektami lub konsekwencjami.</i> <i>Warunkowe</i> <i>Pożądane efekty lub konsekwencje interwencji prawdopodobnie przeważają nad jej niepożądanymi efektami lub konsekwencjami.</i> <i>Jakość dowodów naukowych</i> <i>Wysoka</i> <i>Wysokie zaufanie, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu interwencji.</i> <i>Umiarkowana</i> <i>Rzeczywisty efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że różni się w istotnym stopniu.</i> <i>Niska</i> <i>Rzeczywisty efekt może znacząco różnić się od oszacowanego efektu.</i> <i>Bardzo niska</i> <i>Rzeczywisty efekt prawdopodobnie znacznie różni się od oszacowanego efektu.</i>
ESH 2024 (Europa) Zatwierdzone przez <i>European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Renal Association (ERA), and International Society of Hypertension (ISH)</i>	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 nadciśnieniu tętniczemu 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 niefarmakologiczne Polega na wdrożeniu zmian stylu życia tj. normalizacja masy ciała, zmniejszenie natężania stresu, zachowanie odpowiedniej diety, zwiększenie spożycia warzyw i owoców, ograniczenie spożycia alkoholu i soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz wyrobów tytoniowych, zwiększenie systematycznej aktywności fizycznej oraz unikanie ekspozycji na hałas oraz zanieczyszczenie powietrza.

	Leczenie farmakologiczne <u>Ogólna strategia u pacjentów z nadciśnieniem</u> • Dawkowanie raz dziennie (preferowane rano) • Preferuj SPC (preparaty złożone w jednej tabletkie) 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 słabi i/lub w podeszłym wieku • Krok 1: Terapia dwuskładnikowa Rozpocznij terapię skojarzoną (dwoma lekami) u większości pacjentów ACEI lub ARB + CCB lub diuretyk tiazydowy¹ 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% pacjentów² • Krok 3: Dodaj kolejne leki Prawdziwe oporne nadciśnienie³ - do 5% pacjentów Rozważ konsultację z lekarzem specjalistą, jeśli nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia ¹Użycie diuretyków: Rozważ przejście na diuretyk pętlowy, jeśli eGFR wynosi 30-45 ml/min/1,73 m². Jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m² - 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 ²Kontrolowane ciśnienie krwi: Gdy <140/90 mmHg ³Prawdziwe 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 m² 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 m² <u>W niewydolności serca:</u> • ARNI • SGLT2i <u>W przewlekłej chorobie nerek:</u> • SGLT2i • Finerenon (nie łączyć z innymi MRA) Terapia obniżająca ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową Podstawą terapii jest połączenie: ACEi (inhibitor konwertazy angiotensyny) lub ARB (antagonista receptora angiotensyny II, jeśli ACEi nie jest tolerowany) + beta-adrenolityk (BB) Dawkę tych leków należy zwiększać do pełnej, jeśli są dobrze tolerowane. • Dalsze postępowanie w zależności od obecności dławicy piersiowej: ○ U pacjentów z dławicą piersiową: Dołącz dihydropirydynowy antagonistę kanału wapniowego (DHP-CCB) (np. amlodipina, felodypina). Zwiększaj dawkę do pełnej, jeśli jest dobrze tolerowana. ○ U pacjentów bez dławicy piersiowej: Dołącz DHP-CCB lub tiazydowy/tiazydopodobny diuretyk (T/TL diuretic) (np. hydrochlorotiazyd, indapamid, chlortalidon). Również zwiększaj dawkę do pełnej, jeśli leczenie jest dobrze tolerowane. Terapia obniżająca ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków • Jeśli częstość akcji serca ≥ 80 uderzeń/min (bpm): ○ ACEi lub ARB + beta-adrenolityk (BB) (zwiększyć do pełnej dawki, jeśli dobrze tolerowane) • Jeśli częstość akcji serca < 80 bpm: ○ ACEi lub ARB + długo działający dihydropirydynowy CCB (DHP-CCB) lub tiazydowy / tiazydopodobny diuretyk (T/TL Diuretic) (zwiększyć do pełnej dawki, jeśli dobrze tolerowane)
--	--

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Dla pacjentów z HR $\geq$ 80 bpm: - ACEI lub ARB + BB + DHP-CCB lub T/TL Diuretic (zwiększyć do pełnej dawki, jeśli dobrze tolerowane) - Dla pacjentów z HR $<$ 80 bpm: - ACEI lub ARB + DHP-CCB + T/TL Diuretic (zwiększyć do pełnej dawki, jeśli dobrze tolerowane) - Dodanie kolejnych leków.
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 $\geq$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 $\geq$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 nefarmakologiczne - 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 (tiazyny 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).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• 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 $\geq 140/90$ 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 tabletkie (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).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Klasy</i> <i>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</i> <i>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</i> <i>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</i> <i>Poziomy</i> <i>Poziom A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</i> <i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</i>
AHA/ACC/AANP/ AAPA/ABC/ACCP/ ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/ SGIM 2025	• U wszystkich dorosłych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego obniżającego ciśnienie, gdy średnie ciśnienie skurczowe (SBP) ≥ 140 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, poziom A.</i> • U wszystkich dorosłych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie ciśnienie rozkurczowe (DBP) ≥ 90 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i klinicznie jawną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie SBP ≥ 130 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i kliniczną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie DBP ≥ 80 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom C-LD.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD, ale z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek (CKD) lub zwiększonym krótkoterminowym ryzykiem CVD (tj. szacowane 10-letnie ryzyko CVD $\geq 7,5\%$ według kalkulatora PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie SBP ≥ 130 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów CVD i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD, ale z cukrzycą, CKD lub zwiększonym 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 7,5\%$ (wg PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy średnie DBP ≥ 80 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka incydentów CVD i śmiertelności całkowitej. <i>Klasa 1, Poziom C-LD.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD i z 10-letnim ryzykiem CVD $< 7,5\%$ (wg PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, jeśli średnie SBP utrzymuje się ≥ 130 mm Hg po 3-6 miesiącach modyfikacji stylu życia, w celu zapobiegania uszkodzeniu narządów docelowych i dalszemu wzrostowi ciśnienia. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez klinicznej CVD i z 10-letnim ryzykiem CVD $< 7,5\%$ (wg PREVENT), zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, jeśli średnie DBP ≥ 80 mm Hg po 3-6 miesiącach modyfikacji stylu życia, w celu zapobiegania uszkodzeniu narządów docelowych i dalszemu wzrostowi ciśnienia. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych rozpoczynających leczenie nadciśnienia tętniczego zaleca się stosowanie tiazydowych diuretyków, długo działających dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego (CCB) oraz inhibitorów ACE lub ARB jako leków pierwszego rzutu w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym. <i>Klasa 1, Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem 2. stopnia (SBP ≥ 140 mm Hg i DBP ≥ 90 mm Hg) zaleca się rozpoczęcie leczenia dwoma lekami pierwszego rzutu z różnych klas, najlepiej w postaci jednej tabletki złożonej (SPC), w celu poprawy kontroli ciśnienia i przestrzegania zaleceń. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem 1. stopnia (SBP 130-139 mm Hg i DBP 80-89 mm Hg) rozsądne jest rozpoczęcie leczenia jednym lekiem pierwszego rzutu, z możliwością stopniowego zwiększania dawki i dodawania kolejnych leków w razie potrzeby w celu osiągnięcia kontroli ciśnienia. <i>Klasa 2a, Poziom C-EO.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• U dorosłych z nadciśnieniem nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE, ARB i/lub inhibitora reniny, ze względu na potencjalne ryzyko działań niepożądanych. <i>Klasa 3 (szkodliwość), Poziom A.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem zaleca się stosowanie leków raz dziennie, a nie kilka razy dziennie, w celu poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem stosowanie preparatów złożonych (SPC) w celu zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek jest skuteczne w poprawie przestrzegania leczenia. <i>Klasa 1, Poziom B-R.</i> • U dorosłych z nadciśnieniem stosowanie środków przypominających o przyjmowaniu leków oraz interwencji edukacyjnych lub samokontroli może być pomocne w poprawie przestrzegania leczenia. <i>Klasa 2a, Poziom B-R.</i> • B-blokery nie są zalecane jako leki pierwszego wyboru, chyba że pacjent ma chorobę wieńcową (CHD) lub niewydolność serca (HF). Są one preferowane u pacjentów z chorobami obturacyjnymi dróg oddechowych, gdy istnieje konieczność zastosowania B-blokera. Bisoprolol i metoprolol bursztynian (succinate) są preferowanymi lekami u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Należy unikać nagłego odstawienia B-blokera. <i>Klasy</i> <i>Klasa I (silna) – Pozytywna rekomendacja</i> <i>Klasa IIa (umiarkowana) – Stosowanie danej terapii jest rozsądne</i> <i>Klasa IIb (słaba) – Można rozważyć zastosowanie danej terapii</i> <i>Klasa III (brak korzyści) – Nie jest rekomendowana</i> <i>Klasa III (szkodliwa) – Potencjalnie szkodliwa</i> <i>Poziomy</i> <i>Poziom A – Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</i> <i>Poziom B-R – Dowody umiarkowanej jakości, dane pochodzące z ≥1 randomizowanej próby klinicznej lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości</i> <i>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</i> <i>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</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Poziom C-EO – Opinia ekspertów wydana na podstawie doświadczenia klinicznego</i>
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 werapamil). 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/1,73m² 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 (<i>ang. essential</i>) - minimalne standardy opieki. Optymalne (<i>ang. optimal</i>) - opieka oparta na dowodach.
WHO HT 2021	Docelowe ciśnienie tętnicze Poniżej 140/90 mm Hg. (Silne zalecenie; dowody o umiarkowanej jakości). Leczenie farmakologiczne

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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). Uwagi dotyczące wdrożenia: Preferowane są leki przeciwnadciśnieniowe o przedłużonym działaniu. Przykłady wskazań do rozważenia konkretnych leków obejmują leki moczopędne lub blokery kanału wapniowego u pacjentów powyżej 65. roku życia lub pochodzenia afrykańskiego, beta-blokery w chorobie niedokrwiennej serca, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)/anty-arbitra u pacjentów z ciężką białkomoczem, cukrzycą, niewydolnością serca lub chorobą nerek. 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). <i>Poziom dowodów</i> <i>Wysoki – Jesteśmy pewni, że rzeczywisty efekt jest bliski oszacowanemu efektowi.</i> <i>Umiarkowany – Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znaczny różny).</i> <i>Niski – Nasza pewność co do oszacowanego efektu jest ograniczona (Prawdziwy efekt może zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).</i> <i>Bardzo niski – Mamy bardzo małą pewność co do oszacowanego efektu (Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zasadniczo różnić się od oszacowanego efektu).</i> <i>Siła rekomendacji</i> <i>Silna rekomendacja to taka, co do której członkowie opracowujący wytyczne mają pewność, że pożądane skutki stosowania się do zaleceń przeważają nad skutkami niepożądanymi.</i> <i>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.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
-----------------------------------	---------------------------

ACEI - Inhibitor konwertazy angiotensyny (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor), ARB - Bloker receptora angiotensyny II (Angiotensin II Receptor Blocker), ATI - Receptor angiotensyny typu I (Angiotensin Type I Receptor), ARNI - Inhibitor neprylizyny i antagonist receptora angiotensyny (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor), BB - Beta-adrenolityk / beta-bloker (Beta-Blocker), CCB - Bloker kanału wapniowego (Calcium Channel Blocker), DHP-CCB - Dihydropirydynowy bloker kanału wapniowego (Dihydropyridine Calcium Channel Blocker), DBP - Ciśnienie rozkurczowe (Diastolic Blood Pressure), SBP - Ciśnienie skurczowe (Systolic Blood Pressure), CT - Ciśnienie tętnicze (Blood Pressure - BP), CVD - Choroba sercowo-naczyniowa (Cardiovascular Disease), CKD - Przewlekła choroba nerek (Chronic Kidney Disease), HF - Niewydolność serca (Heart Failure), HFrEF - Niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction), EF - Frakcja wyrzutowa lewej komory (Ejection Fraction), OZW - Ostry zespół wieńcowy (Acute Coronary Syndrome - ACS), PZW - Przewlekły zespół wieńcowy (Chronic Coronary Syndrome - CCS), SPC - Preparat złożony w jednej tabletkie (Single Pill Combination), SGLT2i - Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor), MRA - Antagonista receptora mineralokortykoidowego (Mineralocorticoid Receptor Antagonist), RAAS - Układ renina-angiotensyna-aldosteron (Renin-Angiotensin-Aldosterone System), eGFR - Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (Estimated Glomerular Filtration Rate), ABPM - Ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego (Ambulatory Blood Pressure Monitoring), HBPM - Domowy pomiar ciśnienia tętniczego (Home Blood Pressure Monitoring), LD - Niska jakość danych (Low Data Quality), EO - Opinia ekspertów (Expert Opinion), B-R - Randomizowane badania (Randomized Evidence), B-NR - Nierandomizowane badania (Non-Randomized Evidence), PREVENT - Kalkulator ryzyka sercowo-naczyniowego PREVENT (Pooled Cohort Risk Equations for Preventive Cardiovascular Risk Assessment), T/TL diuretic - Diuretyk tiazydowy / tiazydopodobny (Thiazide / Thiazide-like Diuretic), ISH - Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (International Society of Hypertension), ESH - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (European Society of Hypertension), ESC - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (European Society of Cardiology), PTNT - Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (Polish Society of Hypertension), HCG - Kanadyjskie wytyczne nadciśnienia (Hypertension Canada Guidelines), AHA - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (American Heart Association), ACC - Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (American College of Cardiology), AANP - Amerykańskie Stowarzyszenie Pielęgniarek Praktyków (American Association of Nurse Practitioners), AAPA - Amerykańska Akademia Asystentów Lekarzy (American Academy of Physician Associates), ABC - Stowarzyszenie Czarnych Kardiologów (Association of Black Cardiologists), ACCP - Amerykańskie Kolegium Lekarzy Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians), ACPM - Amerykańskie Kolegium Medycyny Prewencyjnej (American College of Preventive Medicine), AGS - Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (American Geriatrics Society), AMA - Amerykańskie Stowarzyszenie Medyczne (American Medical Association), ASPC - Amerykańskie Towarzystwo Kardiologii Prewencyjnej (American Society for Preventive Cardiology), NMA - Krajowe Stowarzyszenie Medyczne (National Medical Association), PCNA - Stowarzyszenie Pielęgniarek ds. Prewencji Chorób Sercowo-Naczyniowych (Preventive Cardiovascular Nurses Association), SGIM - Stowarzyszenie Lekarzy Medycyny Wewnętrznej (Society of General Internal Medicine), WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization), EFIM - Europejska Federacja Medycyny Wewnętrznej (European Federation of Internal Medicine), ERA - Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (European Renal Association), AF - Migotanie przedsionków (Atrial Fibrillation), POTS - Zespół tachykardii posturalnej ortostatycznej (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome), CHD - Choroba wieńcowa (Coronary Heart Disease), HR - Częstość akcji serca (Heart Rate), T2DM - Cukrzyca typu 2 (Type 2 Diabetes Mellitus).

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). **Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)**, blokery receptora angiotensyny (ARB), diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i długo działające

dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego (CCB) należą do podstawowej „trójki” leków pierwszego wyboru stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego i są rekomendowane jako kluczowy element terapii skojarzonej od początku leczenia.

Beta-blokery mają w aktualnych wytycznych znaczące, ale ukierunkowane miejsce: nie są już rekomendowane jako uniwersalny lek pierwszego rzutu u wszystkich chorych z nadciśnieniem, lecz zachowują ważne, wyraźne wskazania do stosowania w określonych populacjach i sytuacjach klinicznych. Wyrażna zgoda dotyczy stosowania beta-blokera u chorych z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, po ostrym zespole wieńcowym, u pacjentów z dławicą piersiową wymagających kontroli objawów oraz tam, gdzie konieczna jest kontrola częstości lub rytmu serca (np. migotanie przedsionków). W tych wskazaniach beta-blokery pozostają lekiem pierwszego wyboru.

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 lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

3 Interwencja

Preparat Ladinorm® został zarejestrowany na drodze Procedury Zdecentralizowanej (DCP, rejestracja równoległa w kilku krajach Unii Europejskiej). Preparat Ladinorm® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 07.10.2024.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące preparatu Ladinorm®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Ladinorm®].

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ladinorm®, 5 mg/5 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198385 Ladinorm®, 5 mg/10 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198446 Ladinorm®, 10 mg/5 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198507 Ladinorm®, 10 mg/10 mg, 30 kapsułek, EAN: 05995327198569
Kod ATC	C09BX05
Substancja czynna	ramipryl i bisoprolol
Wnioskowane wskazanie	Terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: • u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawału mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.
Dawkowanie	1 kapsułka na dobę
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ramipryl

	Ramiprylat, aktywny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w aktywną substancję o działaniu obkurczającym naczynia, angiotensynę II, a także rozkład aktywnej substancji rozszerzającej naczynia, bradykininy. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u osób z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej (afrokaraibskiej) (zwykle z nadciśnieniem niskoreninowym) niż u osób innych ras. Bisoprolol Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym receptory beta-1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta-2 w mięśniach 16 gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych i receptorów beta-2 uczestniczących w regulacji metabolizmu. Dlatego generalnie uważa się, że bisoprolol nie ma wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2. Jego selektywność względem receptorów beta-1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych..
--	---

Źródło: ChPL Ladinorm®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 11. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	07.10.2024, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: • u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.
Status leku sierocego	Nie

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową jest to 1 kapsułka o odpowiedniej mocy.

Ladinorm nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia.

Przed zmianą leczenia na Ladinorm® pacjenci powinni być dobrze kontrolowani na stałych dawkach leków wchodzących w skład produktu złożonego, podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów. Pacjenci powinni być stabilni na takich samych dawkach bisoprololu i ramiprylu podawanych z taką samą częstością przez co najmniej 4 tygodnie. Dawkę produktu leczniczego Ladinorm® należy ustalić na podstawie dawek leków wchodzących w skład tego produktu złożonego, stosowanych w momencie zmiany leczenia. Rozpoczynanie leczenia lub zmianę dawkowania, jeśli to konieczne, należy przeprowadzać za pomocą oddzielnych produktów każdej substancji czynnej produktu złożonego i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można rozpocząć leczenie produktem złożonym o odpowiedniej mocy.

Z powodu zawartości bisoprololu leczenia nie należy przerywać nagle, szczególnie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Nagłe odstawienie leku może prowadzić do nagłego pogorszenia stanu pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Aby określić optymalną dawkę początkową i podtrzymującą u chorych z zaburzeniami czynności nerek należy dobierać oddzielnie dawkę ramiprylu i oddzielnie dawkę bisoprololu.

Dawkę dobową u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy ustalić na podstawie klirensu kreatyniny

Ramipryl:

- Jeśli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg;
- Jeśli klirens kreatyniny wynosi 10-60 ml/min, maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg;
- U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych hemodializami: ramipryl jest w niewielkim stopniu usuwany podczas dializy; maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.

Ramipryl należy podawać kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Bisoprolol:

- U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zazwyczaj nie jest konieczna modyfikacja dawki bisoprololu.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) maksymalna dawka bisoprololu wynosi 10 mg na dobę.
- Doświadczenie w stosowaniu bisoprololu u pacjentów dializowanych jest ograniczone; nie ma jednak dowodów na to, aby konieczna była zmiana schematu dawkowania.

Zaburzenia czynności wątroby

Ladinorm® nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, gdyż u takich pacjentów maksymalna zalecana dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg.

Osoby w podeszłym wieku

Początkowe dawki ramiprylu powinny być mniejsze, a późniejsze zwiększanie dawki powinno odbywać się wolniej z powodu większego prawdopodobieństwa występowania działań niepożądanych, szczególnie u osób w bardzo zaawansowanym wieku i ogólnie słabych. Nie jest konieczna modyfikacja dawki bisoprololu. Zwiększanie dawki, jeśli to konieczne, należy przeprowadzać za pomocą oddzielnych produktów każdej substancji czynnej produktu złożonego i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można rozpocząć leczenie produktem złożonym o odpowiedniej mocy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Ladinorm® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ladinorm® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Do podawania doustnego. Produkt leczniczy Ladinorm® należy przyjmować w jednej dawce dobowej, rano, z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułki należy połykać w całości i popijać płynem. Kapsułek nie należy żuć ani rozgryzać.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, inhibitory ACE, inne produkty złożone, kod ATC: C09BX05

Mechanizm działania

Ramipryl

Ramiprylat, aktywny metabolit proleku - ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: enzym konwertujący angiotensynę; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w aktywną substancję o działaniu obkurczającym naczynia, angiotensynę II, a także rozkład aktywnej substancji rozszerzającej naczynia, bradykininy. Zmniejszone powstawanie angiotensyny II i zahamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. W związku z tym, że angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była słabsza u osób z nadciśnieniem tętniczym rasy czarnej (afrokaraibskiej) (zwykle z nadciśnieniem niskoreninowym) niż u osób innych ras.

Bisoprolol

Bisoprolol jest wysoce selektywnym lekiem blokującym receptory beta-1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta-2 w mięśniach 16 gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych i receptorów beta-2 uczestniczących w regulacji metabolizmu. Dlatego generalnie uważa się, że bisoprolol nie ma wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta-2. Jego selektywność względem receptorów beta-1 wykracza daleko poza zakres dawek terapeutycznych..

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol, ramipryl lub jakiegokolwiek inny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ang. *Angiotensin Converting Enzyme*; ACE), lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (wrodzony, idiopatyczny lub związany z przyjęciem inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor antagonist*; AIIA)).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem/walsartanem.
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym.
- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną czynną nerkę.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Hipotonia lub niestabilność hemodynamiczna.

- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Ostra niewydolność serca lub epizody niewydolności serca wymagające dożylnego podawania leków inotropowych.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Objawowa bradykardia.
- Objawowa hipotonia.
- Ciężka astma oskrzelowa.
- Ciężkie postaci choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.

3.1.6 Przedawkowanie

Brak informacji na temat przedawkowania produktu leczniczego Ladinorm® u ludzi.

Ramipryl

Objawy

Objawy związane z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą obejmować nadmierną wazodylatację (z wyraźną hipotonią, wstrząsem), bradykardię, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Leczenie

Pacjent musi być starannie obserwowany, a leczenie powinno być objawowe i podtrzymujące. Zalecane postępowanie obejmuje detoksykację (płukanie żołądka, podanie adsorbentów) i wyrównywanie zaburzeń hemodynamicznych między innymi poprzez podawanie agonistów receptorów alfa-1adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu, jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia poprzez hemodializę.

Bisoprolol

Objawy

Do najczęstszych objawów występujących po przedawkowaniu beta-adrenolityku należą: bradykardia, hipotonia, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (maksymalna dawka 2000 mg) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) chorobą wieńcową, u których wystąpiły bradykardia i (lub) hipotonia; wszyscy pacjenci wyzdrowieli. Istnieje duża zmienność

międzyosobnicza w zakresie wrażliwości na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu, a pacjenci z niewydolnością serca prawdopodobnie wykazują bardzo dużą wrażliwość.

Leczenie

Jeśli dojdzie do przedawkowania, leczenie bisoprololem należy przerwać i zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe. Ograniczone dane wskazują, że bisoprolol niemal zupełnie nie poddaje się dializie. Biorąc pod uwagę oczekiwane działania farmakologiczne i zalecenia dla innych leków betaadrenolitycznych, w klinicznie uzasadnionych przypadkach należy rozważyć następujące postępowanie:

- **Bradykardia:** Należy podać dożylnie atropinę. Jeśli odpowiedź jest niewystarczająca, można ostrożnie podać izoprenalinę lub inny lek o dodatnim działaniu chronotropowym. W niektórych sytuacjach konieczna może być przezżylna implantacja stymulatora serca.
- **Hipotonia:** Należy podawać dożylnie płyny i leki wazopresyjne. Przydatne może być dożylne podanie glukagonu.
- **Blok przedsionkowo-komorowy (II lub III stopnia):** Pacjentów należy starannie monitorować i leczyć izoprenalina we wlewie dożylnym lub przezżylną implantacją stymulatora.
- **Zaostrzenie niewydolności serca:** Należy podawać dożylnie leki moczopędne, leki o działaniu inotropowo dodatnim, leki rozszerzające naczynia.
- **Skurcz oskrzeli:** Należy zastosować leki rozszerzające oskrzela, takie jak izoprenalinę, beta-2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.
- **Hipoglikemia:** Należy podać dożylnie glukozę.

3.1.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W profilu bezpieczeństwa ramiprylu wymienić należy uporczywy suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem. Ciężkie działania niepożądane to: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza. Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to: zawroty głowy, ból głowy, marznięcie kończyn, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia i zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 12. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Ladinorm®.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Bisoprol
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	
	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	
	Nieznana	zmniejszenie stężenia sodu we krwi	
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	obniżenie nastroju, lęk, nerwowość, niepokój ruchowy, zaburzenia snu, w tym senność	depresja, zaburzenia snu
	Rzadko	stan splątania	koszmary senne, omamy
	Nieznana	zaburzenia uwagi	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy, zawroty głowy	zawroty głowy*, ból głowy*
	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku	
	Rzadko	drżenie, zaburzenia równowagi	omdlenie

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Bisoprol
	Nieznana	niedokrwienie mózgu, w tym udar niedokrwieny i przemijający napad niedokrwieny, zaburzenia sprawności psychoruchowej, uczucie pieczenia, zaburzenia węchu	
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
	Rzadko	zapalenie spojówek	zmniejszone wytwarzanie łez (do uwzględnienia, jeśli pacjent używa soczewek kontaktowych)
	Bardzo rzadko		zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne	zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe	zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, nasilenie obecnej wcześniej niewydolności serca,** bradykardia***
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia	uczucie marnięcia lub drętwienia kończyn
	Niezbyt często	nagłe zaczerwienienie twarzy	hipotonia
	Rzadko	zwężenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych	
	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	skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub wywiadem obturacyjnej choroby płuc
	Rzadko		alergiczny nieżyt nosa

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Bisoprol
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, zaburzenia trawienia, dyskomfort w jamie brzusznej, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	dolegliwości żołądkowojelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (przypadki zakończone zgonem zgłaszano sporadycznie podczas stosowania inhibitorów ACE), podwyższenie aktywności enzymów trzustkowych, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego, ból w nadbrzuchu, w tym zapalenie błony śluzowej żołądka, zaparcia, suchość w jamie ustnej	
	Rzadko	zapalenie języka	
	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	zapalenie wątroby
	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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Bisoprol
	Rzadko	złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska	reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd skóry, zaczerwienienie, wysypka i obrzęk naczynioruchowy
	Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło	łysienie, leki beta-adrenolityczne mogą indukować lub nasilać łuszczycę, lub indukować wysypkę łuszczycopodobną
	Nieznana	martwica toksyczno- rozplywna 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	osłabienie i skurcze mięśni
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	
	Rzadko		zaburzenia erekcji
	Nieznana	ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	ból w klatce piersiowej, zmęczenie	zmęczenie*
	Niezbyt często	gorączka	osłabienie**
	Rzadko	osłabienie	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Ramipryl	Bisoprol
Badania diagnostyczne	Rzadko		zwiększenie stężenia trójglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT)

*Objawy te występują szczególnie na początku leczenia. Zwykle mają łagodne nasilenie i często ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

**Te zdarzenia niepożądane występują często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

***Te zdarzenia niepożądane występują bardzo często u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

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 Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol) nie był dotąd i nie jest obecnie refundowany w Polsce.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Ladinorm®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Ladinorm® ze środków publicznych, jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego:

zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Wnioskowane jest objęcie refundacją 4 prezentacji leku Ladinorm®:

- Ladinorm®, 5 mg/5 mg, 30 kapsułek,
- Ladinorm®, 5 mg/10 mg, 30 kapsułek,
- Ladinorm®, 10 mg/5 mg, 30 kapsułek,
- Ladinorm®, 10 mg/10 mg, 30 kapsułek.

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

Alternatywnie, założono refundację wnioskowanych preparatów Ladinorm® w ramach:

- istniejącej grupy limitowej 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego. Włączenie leku do grupy limitowej 40.0 może być uzasadnione gdyż w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej jest dostępny bisoprolol. W tym przypadku oszacowanie DDD w opakowaniu opiera się na bisoprololu.
- nowej grupy limitowej. Włączenie leku do nowej grupy limitowej może być uzasadnione, gdyż w ramach żadnej grupy limitowej nie są dostępne leki, które również są połączeniem inhibitora konwertazy angiotensyny i leku beta-adrenolitycznego. W tym przypadku oszacowanie DDD w opakowaniu opiera się w pierwszym wariancie na ramiprylu, a w drugim na bisoprololu.

Koszt miesięcznej terapii preparatem Ladinorm®, nie spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2026 roku ustalono na 4 806 PLN. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, substancje czynne wchodzące w skład preparatu Ladinorm®, 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. 240,30 PLN. W związku z powyższym, preparat Ladinorm® kwalifikuje się do odpłatności 30%. 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 Ladinorm, Ustawa refundacyjna 2011].

Zestawienie cen leku Ladinorm® przedstawiono w Tab. 13, Tab. 14, Tab. 15, Tab. 16.

Tab. 13. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.

Kategoria	Ladinorm®, 5 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 5 mg/10 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/10 mg x 30 kapsułek
Cena zbytu netto [PLN]				
Urzędowa cena zbytu [PLN]				
Cena hurtowa brutto [PLN]				
Cena detaliczna [PLN]				
Wysokość limitu finansowania [PLN]				
Odpłatność (%)				
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]				
Koszt NFZ [PLN]				

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 14. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 40.0.

Kategoria	Ladinorm®, 5 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 5 mg/10 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/10 mg x 30 kapsułek
Cena zbytu netto [PLN]				
Urzędowa cena zbytu [PLN]				
Cena hurtowa brutto [PLN]				
Cena detaliczna [PLN]				
Wysokość limitu finansowania [PLN]				
Odpłatność (%)				
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]				
Koszt NFZ [PLN]				

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 15. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w nowej grupie limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.

Kategoria	Ladinorm®, 5 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 5 mg/10 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/10 mg x 30 kapsułek
Cena zbytu netto [PLN]				
Urzędowa cena zbytu [PLN]				
Cena hurtowa brutto [PLN]				
Cena detaliczna [PLN]				
Wysokość limitu finansowania [PLN]				
Odpłatność (%)				
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]				
Koszt NFZ [PLN]				

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Tab. 16. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w nowej grupie limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu.

Kategoria	Ladinorm®, 5 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 5 mg/10 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/5 mg x 30 kapsułek	Ladinorm®, 10 mg/10 mg x 30 kapsułek
Cena zbytu netto [PLN]				
Urzędowa cena zbytu [PLN]				
Cena hurtowa brutto [PLN]				
Cena detaliczna [PLN]				
Wysokość limitu finansowania [PLN]				
Odpłatność (%)				
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]				
Koszt NFZ [PLN]				

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia.

Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	5 mg/5 mg x 30 kapsułek:
------------------------------	--

	• 5 mg/10 mg x 30 kapsulek: • 10 mg/5 mg x 30 kapsulek: • 10 mg/10 mg x 30 kapsulek:
Kategoria dostępności refundacyjnej	Refundacja apteczna, katalog A
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Refundacja w ramach 44.0 grupy limitowej (alternatywnie nowa grupa limitowa lub grupa 40.0)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla preparatu Ladinorm®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku Ladinorm® ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej, jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją Ladinorm® 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 innej substancji.

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 Ladinorm® 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 Ladinorm®, zgodnie z powyższym nie jest odpowiednikiem żadnego refundowanego obecnie leku ze względu na inne substancje czynne (brak połączenia ramiprylu oraz bisoprololu).

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 Ladinorm® lub innego preparatu złożonego, zawierającego ramipryl/bisoprolol, 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 beta bloкера.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatów złożonych zawierających dwie substancje czynne: ramipryl i bisoprolol. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 03.11.2025):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.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.cda-amc.ca/>

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla ramiprylu/bisoprololu we wnioskowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2023	Leczenie pacjentów z niektórymi przewlekłymi chorobami serca i wysokim ciśnieniem krwi, u których choroby te są dobrze kontrolowane przez skojarzenie ramiprylu i bisoprololu	Pozytywna EMA zaleca dopuszczenie leku Rambis (ramipryl/bisoprolol) do obrotu w UE. Agencja uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Rambis przewyższają ryzyko.

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 Ladinorm® może być stosowany u dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach. W związku z tym przyjęto, że jedynym odpowiednim komparatorem dla leku Ladinorm® będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i bisoprololu w dwóch oddzielnych tabletkach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym obwieszczeniu MZ (obwieszczenie z dnia 18.12.2025) w Polsce refundowane są preparaty zawierające sam ramipryl oraz sam bisoprolol.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
Ramipryl i bisoprolol podawane w dwóch osobnych preparatach (wszystkie substancje są aktualnie refundowane) w dawkach jak w produkcie Ladinorm®, tj.: • Ramipryl 5 mg + bisoprolol 5 mg; • Ramipryl 5 mg + bisoprolol 10 mg; • Ramipryl 10 mg + bisoprolol 5 mg; • Ramipryl 10 mg + bisoprolol 10 mg.	Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, uwzględniono, że komparatorem dla ocenianego leku będzie leczenie polegające na jednoczesnym podawaniu ramiprylu i bisoprololu w dwóch oddzielnych tabletkach. W ramach niniejszej analizy uwzględniono preparaty, które zostaną najprawdopodobniej zastąpione przez produkt Ladinorm®.

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 Ladinorm® (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 ramiprylu 5 mg i 10 mg oraz bisoprololu 5 mg i 10 mg.

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

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Ramipryl

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla ramiprylu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku ApoRami® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę amlodypiny [ChPL ApoRami].

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – ramipryl.

Nazwa handlowa, postać i dawka	ApoRami®, tabletki 5 mg i 10 mg
Kod ATC	C09AA05
Substancja czynna	ramipryl
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 niedokrwienności 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. • Jawną nefropatią cukrzycową rozpoznaną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. • Jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznaną 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 niedokrwienność 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.
 - Jawną nefropatią cukrzycową rozpoznaną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.
 - Jawną nefropatią kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa rozpoznaną 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.

Dawka początkowa

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, zwykle, 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- AIIIRA).
- 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 łóżyska 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 ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\,000$ 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. 21. 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
	Nieznana	niewydolność szpiku kostnego, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, zwiększenie miana przeciwciał przeciwciałowych
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	zwiększenie stężenia potasu we krwi
	Niezbyt często	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu
	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
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie
	Rzadko	zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	zaburzenia słuchu, szumy uszne

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia serca	Niezbyt często	niedokrwienie mięśnia sercowego, w tym dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, kołatanie serca, obrzęki obwodowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia
	Niezbyt często	nagle zaczerwienienie twarzy
	Rzadko	zwiększenie naczyń krwionośnych, hipoperfuzja, zapalenie naczyń krwionośnych
	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
	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
	Nieznana	aftowe zapalenie jamy ustnej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej
	Rzadko	żółtaczka cholestatyczna, uszkodzenie hepatocytów
	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	złuszczone zapalenie skóry, pokrzywka, oddzielanie się paznokcia od łożyska
	Bardzo rzadko	reakcja nadwrażliwości na światło
	Nieznana	martwica toksyczno- rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, zaostrenie łuszczycy, łuszczycopodobne zapalenie skóry, pęcherzykowata lub liszajowata osutka, łysienie
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	Często	kurcze mięśni, ból mięśni
	Niezbyt często	ból stawów

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Zdarzenie niepożądane
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
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

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 Bisoprolol

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dla bisoprololu, które opracowano na podstawie ChPL dla leku Corectin® – preparat znajdujący się na liście refundacyjnej. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę bisoprololu [ChPL Corectin].

Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – bisoprolol.

Nazwa handlowa, postać i dawka	Corectin®, tabletki 5 mg; 10 mg
Kod ATC	C07AB07
Substancja czynna	bisoprolol
Wskazanie	- Nadciśnienie tętnicze - Dławica piersiowa - Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabioną czynnością skurczową lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnic
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 5 mg bisoprololu jeden raz na dobę.
Droga podania	Podanie doustne

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bisoprolol jest wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego selektywność względem receptorów beta1-adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny. Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego. Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza. Bisoprolol osiąga maksimum działania 3-4 godziny po podaniu doustnym. Ze względu na okres półtrwania w surowicy wynoszący 10-12 godzin, jego działanie utrzymuje się przez ponad 24 godziny, co umożliwia podawanie leku raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia.
--	--

Źródło: ChPL Corectin

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

- Nadciśnienie tętnicze
- Dławica piersiowa
- Leczenie stabilnej, przewlekłej niewydolności serca z osłabioną czynnością skurczową lewej komory, w skojarzeniu z inhibitorami ACE i lekami moczopędnymi oraz, w razie konieczności, z glikozydami naparstnic.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 5 mg bisoprololu jeden raz na dobę.

W łagodniejszych postaciach nadciśnienia tętniczego (ciśnienie rozkurczowe do 105 mmHg) właściwe może się okazać podawanie 2,5 mg jeden raz na dobę.

W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 10 mg jeden raz na dobę.

Dalsze zwiększanie dawki jest uzasadnione tylko w wyjątkowych przypadkach.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 20 mg jeden raz na dobę.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze beta-adrenolityki Kod ATC: C07AB07

Mechanizm działania

Bisoprolol jest wybiórczym lekiem blokującym receptory beta1-adrenergiczne, pozbawionym wewnętrznego działania agonistycznego i znaczącego działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie niewielkie powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń krwionośnych oraz do receptorów beta2 związanych z regulacją metabolizmu. Dlatego na ogół bisoprolol nie wpływa na opór oskrzelowy i efekty metaboliczne zależne od receptorów beta2. Jego selektywność względem receptorów beta1-adrenergicznych wykracza daleko poza zakres terapeutyczny.

Bisoprolol nie ma wyraźnego ujemnego działania inotropowego.

Jako mechanizm leżący u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków wymienia się między innymi hamowanie aktywności reninowej osocza.

Bisoprolol osiąga maksimum działania 3-4 godziny po podaniu doustnym. Ze względu na okres półtrwania w surowicy wynoszący 10-12 godzin, jego działanie utrzymuje się przez ponad 24 godziny, co umożliwia podawanie leku raz na dobę. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe bisoprololu jest na ogół osiągane po 2 tygodniach leczenia.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostra niewydolność serca lub incydenty dekomensacji niewydolności serca, wymagające dożylnego stosowania leków o działaniu inotropowym dodatnim.
- Wstrząs kardiogeny.
- Blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia (bez stymulatora serca).
- Zespół chorego węzła zatokowego.
- Blok zatokowo-predsionkowy.
- Bradykardia (z czynnością serca poniżej 50 skurczów/min przed rozpoczęciem leczenia).
- Niedociśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg).
- Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc.
- Późne stadium choroby zarostowej tętnic obwodowych lub zespołu Raynauda.
- Nieleczony guz chromochłonny rdzenia nadnerczy.
- Kwasica metaboliczna.
- Jednoczesne stosowanie floktafeniny lub sultoprydu.

4.3.2.5 Przedawkowanie

Objawy

Najczęściej występujące objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie, skurcz oskrzeli, ostra niewydolność serca i hipoglikemia. Dotychczas zgłoszono kilka przypadków przedawkowania bisoprololu (największe - 2000 mg) u pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym i (lub) dławicą piersiową. U takich pacjentów występowała bradykardia i niedociśnienie. U wszystkich pacjentów objawy przedawkowania ustąpiły. Istnieje znaczna osobnicza zmienność w reakcji na pojedynczą dużą dawkę bisoprololu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania leku

Ogólnie, w przypadku, gdy dojdzie do przedawkowania, należy przerwać leczenie bisoprololem i rozpocząć leczenie podtrzymujące i objawowe. Z ograniczonych danych wynika, że bisoprolol tylko w niewielkim stopniu można usunąć za pomocą dializy.

Na podstawie spodziewanych działań farmakologicznych oraz zaleceń dotyczących innych beta-adrenolityków, w razie istnienia wymienionych klinicznych wskazań powinno się zastosować następujące ogólne środki:

- Bradykardia: należy podać dożylnie atropinę. W przypadku braku odpowiedniej reakcji można ostrożnie podać orcyprenalinę lub inny środek wywierający dodatnie działanie chronotropowe. U niektórych pacjentów może okazać się konieczne tymczasowe zastosowanie rozrusznika serca.
- Niedociśnienie: należy dożylnie uzupełnić płyny oraz podać środki wazopresyjne. Również pomocne może okazać się dożylnie zastosowanie glukagonu.
- Blok przedsionkowo-komorowy (drugiego lub trzeciego stopnia): należy dokładnie monitorować pacjentów i podać orcyprenalinę we wlewie dożylnym. W razie konieczności należy tymczasowo zastosować rozrusznik serca.
- Ostre pogorszenie niewydolności serca: należy podać dożylnie leki moczopędne, leki działające dodatnio inotropowo oraz rozszerzające naczynia.
- Skurcz oskrzeli: należy podać leki rozszerzające oskrzela, takie jak orcyprenalina, beta2-sympatykomimetyki i (lub) aminofilinę.
- Hipoglikemia: należy podać dożylnie glukozę.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, zaburzenia snu

Rzadko: koszmary nocne, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy*, ból głowy*

Rzadko: omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: zmniejszone wydzielanie łez (istotne, jeśli pacjent nosi soczewki kontaktowe)

Bardzo rzadko: zapalenie spojówek

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zaburzenia słuchu

Zaburzenia serca

Bardzo często: zwolnienie czynności serca (bradykardia)

Często: nasilenie istniejącej niewydolności serca

Niezbyt często: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowokomorowy)

Zaburzenia naczyniowe

Często: uczucie zimna lub drętwienia kończyn, choroba Raynauda, nasilenie istniejącego chromania przestankowego

Niezbyt często: niedociśnienie, szczególnie podczas zmiany pozycji z leżącej na stojącą (niedociśnienie ortostatyczne)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie

Rzadko: alergiczny nieżyt nosa (zapalenie błony śluzowej nosa)

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcje alergiczne (swędzenie, przejściowe nagłe zaczerwienienie twarzy, wysypka)

Bardzo rzadko: łysienie. Beta-adrenolityki mogą wywołać lub nasilać objawy łuszczycy lub wywoływać łuszczycopodobną wysypkę.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: osłabienie mięśni, bolesne kurcze mięśni, zwyrodnienie stawów

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia potencji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie*, osłabienie (astenia)

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT)

*Objawy te występują głównie na początku leczenia. Zwykle są łagodne i ustępują w ciągu 1-2 tygodni.

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 $\geq$ 20 mm Hg i/lub DBP $\geq$ 10 mm Hg) [EMA 2016].

Wnioskowane wskazanie dotyczy stosowania leku Ladinorm® jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub

- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego).

U dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

W związku z powyższym ważnym aspektem oceny wnioskowanego leku jest również uwzględnienie parametrów farmakokinetycznych dotyczących biorównoważności stosowania połączenia ramiprylu i bisoprololu w jednej tabletce oraz ramiprylu i bisoprololu 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. C_{max} (ang. *maximum plasma concentration*) – maksymalne stężenie w osoczu lub maksymalna ekspozycja oraz T_{max} (ang. *time until C_{max} is reached*) – czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, to parametry, które zależą od szybkości wchłaniania.

Ponadto, 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/ bisoprolol podawane w jednej tabletkie 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/ bisoprololu w jednej tabletkie 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 Ladinorm® (ramipryl/bisoprolol), jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego),

u dorosłych pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Analizy przeprowadzono w porównaniu do terapii ramiprylu i bisoprololu podawanymi jednocześnie w takich 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. 23.

Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: • u pacjentów z jawną klinicznie chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycowym (choroba wieńcowa lub udar mózgu, lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszanie śmiertelności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z klinicznymi objawami niewydolności serca przy rozpoczynaniu leczenia po upływie >48 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego). U pacjentów, u których odpowiednią kontrolę ciśnienia tętniczego zapewniały podawane jednocześnie ramipryl i bisoprolol w analogicznych dawkach.

Kryterium	Charakterystyka
Interwencja (I)	Dwuskładnikowy preparat złożony w postaci jednej tabletki o składzie identycznym jak preparat Ladinorm®: • Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/5 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 5 mg/10 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/5 mg, • Ramipryl/bisoprolol, 10 mg/10 mg.
Komparator (C)	Ramipryl i bisoprolol podawane w dwóch osobnych preparatach w dawkach jak w produkcie Ladinorm®: • Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 5 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 5 mg + 10 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 5 mg, • Ramipryl + bisoprolol, 10 mg + 10 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. 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. 24. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych refundowanych ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoprolol fumarate	Corectin 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991066529	2024-07-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 1 rok 6 miesięcy - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	12,94	13,98	14,82	20,89	20,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	5,76
Bisoprolol fumarate	Corectin 5, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991066420	2024-07-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 1 rok 6 miesięcy - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,47	6,99	7,53	11,21	11,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	2,88

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Bisoprololi fumaras	Bicard ef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	059099911 97049	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	15,60	16,85	17,86	23,93	23,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	5,76
Bisoprololi fumaras	Bicard ef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	059099911 97056	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	23,40	25,27	26,78	34,39	34,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	8,64
Bisoprololi fumaras	Bicard ef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	059099911 97070	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,80	8,42	8,96	12,64	12,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	2,88

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoprololi fumaras	Bicard ef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	059099911 97063	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,70	12,64	13,39	18,31	18,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	4,32
Bisoprololi fumaras	Bisoprolol VP, tabl., 10 mg	30 szt.	059099911 52017	2025-07-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,40	6,91	7,45	11,13	11,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Bisoprolol VP, tabl., 5 mg	30 szt.	059099911 51911	2025-07-01 - dla kolumny N, 2023-09-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,20	3,46	4,00	6,07	6,07	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Bisoprololi fumaras	Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991015114	2025-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,15	7,72	8,26	11,94	11,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991015015	2025-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,33	4,68	5,22	7,29	6,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,91
Bisoprololi fumaras	Coronol 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990633852	2025-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,24	6,74	7,28	10,96	10,96	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Bisoprololi fumaras	Coronall 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909990633869	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	13,60	14,69	15,57	21,64	21,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	6,40
Bisoprololi fumaras	Coronall 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990633791	2025-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,54	3,82	4,36	6,43	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Coronall 5, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990633807	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,80	7,34	7,88	11,56	11,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoprololi fumaras	Corsib, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991499501	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,39	6,90	7,44	11,12	11,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Corsib, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991499600	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,19	3,45	3,99	6,06	6,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991097523	2025-07-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,54	9,22	9,77	13,45	13,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,49

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	059099910 97554	2025-07-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	17,08	18,45	19,55	25,62	25,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	6,40
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	059099910 97400	2025-07-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,27	4,61	5,15	7,22	6,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,84
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	059099910 97448	2025-07-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,54	9,22	9,77	13,45	13,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,49

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913 08971	2025-10-01 - 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	9,28	10,02	10,63	16,31	16,31	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
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913 40766	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	ApoRam, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991326012	2025-10-01 - dla kolumny N, 2025-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,80	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
Ramiprilum	ApoRam, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991325954	2025-10-01 - dla kolumny N, 2025-10-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,90	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	059099906 61756	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
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	059099914 77813	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,95	9,67	10,25	15,93	15,93	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913 69910	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
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	059099914 43016	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	059099913 69903	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
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	059099913 38268	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,55	7,07	7,61	11,02	11,02	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	059099914 79305	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,55	7,07	7,61	11,02	11,02	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
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	059099914 40787	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	059099906 94655	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
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	84 szt.	059030606 25358	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	Ramico r, tabl. powł., 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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Ramipril, tabl. powł., 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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,39	13,38	14,18	19,58	19,58	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 52100	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
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 58348	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,45	13,45	14,26	19,66	19,66	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	11,95

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 01566	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,45	13,45	14,26	19,66	19,66	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	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099915 61475	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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 47540	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
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 27153	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 63403	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
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	059099915 54750	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	059099914 82398	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - 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
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	059099914 80448	2026-01-01 - dla kolumny N, 2026-01-01 - 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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	059099914 80523	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
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	059099904 78316	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 47939	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
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 61973	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	059099914 27276	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
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	059099906 10532	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	059099910 04392	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 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	38,40
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	059099914 27252	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	059099914 47953	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
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	059099914 61959	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

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ramiprilum	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
Ramiprilum	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

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoprololi fumaras	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990633791	2025-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,54	3,82	4,36	6,43	6,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909990633807	2023-01-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,87	7,42	7,96	11,64	11,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Corsib, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991499501	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,39	6,90	7,44	11,12	11,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczenia biorcy
Bisoprololi fumaras	Corsib, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991499600	2024-04-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	3,19	3,45	3,99	6,06	6,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991097523	2025-07-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,54	9,22	9,77	13,45	13,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,49
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991097554	2025-07-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	17,08	18,45	19,55	25,62	25,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	6,40

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie 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 pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	059099910 97400	2025-07-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	4,27	4,61	5,15	7,22	6,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,84
Bisoprololi fumaras	Sobyco r, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	059099910 97448	2025-07-01 - dla kolumny N, 2023-01-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 3 lata - dla kolumny O	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,54	9,22	9,77	13,45	13,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia	ryczałt	3,49

Spis rysunków

Rys. 1. Patofizjologia podwyższonego ciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego.	13
Rys. 2. Zasady rozpoznania nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].....	14
Rys. 3. Powikłania związane z nadciśnieniem tętniczym.	16
Rys. 4. Rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [PTNT 2024].....	22
Rys. 5. Zalecenia pozafarmakologiczne (dotyczące modyfikacji trybu życia) [PTNT 2024].....	23
Rys. 6. Strategia terapii nadciśnienia tętniczego.	24
Rys. 7. Zastosowanie beta-blokerów w terapii nadciśnienia tętniczego.....	25

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego.	12
Tab. 2. Badania diagnostyczne wykonywane u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego.	15
Tab. 3. Czynniki wpływające na ryzyko sercowo-naczyniowe u osób z nadciśnieniem tętniczym.	17
Tab. 4. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce – wyniki przeprowadzonych badań epidemiologicznych.	19
Tab. 5. Chorobowość rejestrowana.	20
Tab. 6. Chorobowość rejestrowana.	20
Tab. 7. Zapadalność i rozpowszechnienie zarejestrowanego nadciśnienia tętniczego w Polsce.	21
Tab. 8. Wartość wskaźnika DALY/YLL/YLD dla nadciśnienia tętniczego.	21
Tab. 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	26
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	41
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	42
Tab. 12. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL Ladinorm®.	48
Tab. 13. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 44.0.	54
Tab. 14. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w ramach grupy limitowej 40.0.	54
Tab. 15. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w nowej grupie limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie ramiprylu.	55
Tab. 16. Ceny preparatu Ladinorm® - refundacja wnioskowanych preparatów w nowej grupie limitowej - oszacowanie DDD w opakowaniu na podstawie bisoprololu.	55
Tab. 17. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	55
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla ramiprylu/bisoprololu we wnioskowanym wskazaniu.	58
Tab. 19. Zestawienie wybranych komparatorów.	59
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – ramipryl.	61
Tab. 21. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – ChPL ApoRami®.	64
Tab. 22. Charakterystyka komparatorów – bisoprolol.	68
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	78
Tab. 24. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych refundowanych ze środków publicznych (NFZ).	80

Bibliografia

- AEK Ladinorm** Ramipryl/bisoprolol (Ladinorm®) w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2025.
- AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline 2025** 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines
- 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.
- Cegłowska 2024** Cegłowska U, Burzyńska M, Prejbisz A, Stępińska J, Gellert R, Pinkas J, Jankowski P. Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland. Pol Arch Intern Med. 2024 Jun 27;134(6):16746.
- ChPL ApoRami** Charakterystyka Produktu Leczniczego ApoRami®
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2025.11.04.
- ChPL Corectin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Corectin®
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
dostęp online: 2025.11.04.
- ChPL Ladinorm** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ladinorm®
<https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> dostęp online: 2025.11.04.
- 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: 2025.11.04.
- EMA 2016** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension. European Medicines Agency, 2016. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-06/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-ema.pdf>, dostęp online: 2025.05.16.
- ESC 2024** McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, Christodorescu RM, Daskalopoulou SS, Ferro CJ, Gerds 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, Muijsan ML, Tsioufis K, de Pinho RM, Albin 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, Járαι 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.

GBD 2023	https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/ , dostęp online: 2025.11.04.
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. <i>Lancet</i> 1998;351:1755-62.
HCG 2025	Hypertension Canada guideline for the diagnosis and treatment of hypertension in adults in primary care.
ISH 2020	Information and resources related to the 2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines. https://ish-world.com/global-hypertension-practice-guidelines/ , dostęp online 2025.11.04
Małyшко 2019	Małyшко 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. <i>European Heart Journal Supplements</i> 21.
NCD Risc	NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) https://ncdrisc.org/data-downloads-blood-pressure.html , dostęp online: 2025.11.04
NICE 2023	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/referral/rambis-article-294-referral-ema-recommends-authorisation-rambis-ramipril-bisoprolol-eu_pl.pdf dostęp online: 2025.11.04
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ o zdrowiu – nadciśnienie tętnicze. Warszawa, maj 2019.
NFZ 2023	Epidemiologia rejestrowana nadciśnienia tętniczego. <i>Ezdrowie, zestawienia</i> . 2023.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.
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. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2012, 81, 2, 145-151.
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: 2025.11.04.
Rozporządzenie RM 2025	ROZPORZĄDZENIE RADY MINISTRÓW z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r.
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.
Swedish Council on Health	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448011/ , dostęp online: 2025.11.04.

**Technology
Assessment 2004**

- 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 2025** <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>, dostęp online: 2025.11.04.
- WHO DALY** <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158> dostęp online: 2025.11.04.
- 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: 2025.11.04.
- 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.