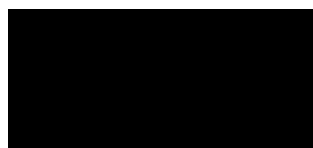




**RAMIZEK PLUS® (PRODUKT ZŁOŻONY
RAMIPRYL + BISOPROLOLU FUMARANU)
W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
I (LUB) NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
ZE WSPÓŁISTNIEJĄCYM PRZEWLEKŁYM ZESPOŁEM
WIEŃCOWYM**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, grudzień 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE POJĘĆ UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	15
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIĘNCOWEGO	17
2.3. OBJAWY I PRZEBIEG NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIĘNCOWEGO	18
2.4. DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIĘNCOWEGO	19
2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	26
2.6. ROKOWANIE W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM I WSPÓLISTNIEJĄCYCH CHOROBY SERCA	34
2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM	36
2.8. METODY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO	38
2.9. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	48
2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I WSPÓLISTNIEJĄCYMI CHOROBY SERCA, Z TYM Z CHOROBA WIĘNCOWA	51
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	52
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	59
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	59
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	61
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	63
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	63
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	64
7. BIBLIOGRAFIA	66
8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	71
9. ANEKS	73
9.1. KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHOROBY WIĘNCOWEJ WEDŁUG ICD-10	73
9.2. ROZPOZNANIE, DIAGNOSTYKA I LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE	74
9.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	100
9.4. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTTCZNYMI AOTMIT	112

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABPM	ang. <i>Ambulatory blood pressure monitoring</i> ; Automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego
ACE-I	ang. <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i> ; Inhibitory konwertazy angiotensyny
ALT	ang. <i>Alanine aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOBPM	ang. <i>Automated office blood pressure measurement</i> ; Automatyczny, nienadzorowany pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	ang. <i>Angiotensin receptor blockers</i> ; Leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II
ARR	ang. <i>Aldosterone-to-renin ratio</i> ; Wskaźnik aldosteronowo-reninowy
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BB	Beta-blokery (beta-adrenolityki)
BP	Ciśnienie krwi
CAD	ang. <i>Coronary artery disease</i> ; Choroba wieńcowa
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCB	Bloker kanału wapniowego
CCS	ang. <i>Chronic coronary syndrome</i> ; Przewlekły zespół wieńcowy (dawniej: stabilna choroba wieńcowa)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	ang. <i>Chronic kidney disease</i> ; Przewlekła choroba nerek
DT	Diuretyk tiazydowy
DTP	Diuretyk tiazydopodobny
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
eGFR	ang. <i>Estimated glomerular filtration rate</i> ; Szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> ; Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	ang. <i>European Society of Hypertension</i> ; Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDC	ang. <i>Fixed-Dose Combination</i> ; Produkt złożony [o ustalonej dawce]
G-Ba	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HBPM	ang. <i>Home blood pressure monitoring</i> ; Domowe pomiary ciśnienia tętniczego
HDL	ang. <i>High-density lipoprotein</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Frakcja lipoprotein wysokiej gęstości
HFrEF	Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
HMOD	ang. <i>Hypertension-mediated organ damage</i> ; Powikłania narządowe typowe dla nadciśnienia tętniczego
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> ; Jakość życia związana ze stanem zdrowia
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
ISH	ang. <i>Isolated systolic hypertension</i> ; Izolowane ciśnienie skurczowe
ISH	ang. <i>International Society of Hypertension</i> ; Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
LDL	ang. <i>Low-density lipoprotein</i> ; Frakcja lipoprotein niskiej gęstości
LEVF	ang. <i>Left ventricular ejection fraction</i> ; Frakcja wyrzutowa lewej komory serca
MPR	ang. <i>Medicine Possession Ratio</i> ; Współczynnik [wskaźnik] posiadania leku
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NS	Niewydolność serca
NT	Nadciśnienie tętnicze
QoL	ang. <i>Quality of Life</i> ; Jakość życia
OZW	Ostry zespół wieńcowy
PAD	ang. <i>Peripheral artery disease</i> ; Choroba tętnic obwodowych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PDC	ang. <i>Proportion of Days Covered</i> ; Proporcje dni objętych leczeniem
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PZW	Przewlekły zespół wieńcowy
PWV	ang. <i>Pulse wave velocity</i> ; Prędkość fali tętna
RAA	ang. <i>Renin-angiotensin-aldosterone</i> ; Układ renina-angiotensyna-aldosteron
SCORE	ang. <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> ; Systematyczna ocena ryzyka wieńcowego
SDR	ang. <i>Standardised death rate</i> ; Standaryzowany współczynnik zgonów
SGLT2i	Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SPC	ang. <i>Single pill combination</i> ; Lek złożony
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TIA	ang. <i>Transient ischaemic attack</i> ; Przejściowy atak niedokrwienny
TSH	ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i> ; Hormon tyreotropowy
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

ZDEFINIOWANIE POJĘĆ UŻYTYCH W CELU OKREŚLENIA STOPNIA PRZESTRZEGANIA PRZEZ PACJENTÓW ZALECEŃ LEKARSKICH, UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

Pojęcie	Skrót wykorzystywany w analizie	Definicja na podstawie Rycombel i wsp. 2014 [72] oraz Szymański 2015 [73]
ang. adherence	„przestrzeganie zaleceń”	Pojęcie określa stopień, w jakim zachowanie pacjenta jest zgodne z zaleceniami medycznymi wydanymi przez lekarza w odniesieniu do przyjmowania leków, przestrzegania diety, modyfikacji stylu życia. Inaczej mówiąc, pojęcie określa współpracę pacjenta z lekarzem.
ang. compliance	„stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom”	Pojęcie określa postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, w tym zakres, w jakim pacjent przestrzega systematycznego przyjmowania dawki i czasu leku zgodnie z zaleconym schematem.
ang. persistence	„wytrwałość w leczeniu”	Pojęcie określa postępowanie pacjenta zgodnie z zaleceniami medycznymi, dotyczące przestrzegania schematu leczenia w perspektywie długoterminowej.

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do leku złożonego, zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (produkt leczniczy Ramizek plus®, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde) stosowanego w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ramizek Plus® (produkt złożony zawierający ramipryl i bisoprololu fumaran; 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde) w ramach listy A1 wykazu leków refundowanych.

Schemat PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i (lub) nadciśnieniem tętniczym ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowani ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie leku złożonego z ramiprylu i bisoprololu fumaranu (produkt leczniczy Ramizek Plus® 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg lub 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde), w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [4];

(C) komparator (interwencja alternatywna stosowana w analizowanym wskazaniu), którą stanowi politerapia ramiprylem i bisoprololu fumaranem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji), przyjmowanymi raz na dobę, w postaci osobnych tabletek;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie):

- z zakresu skuteczności klinicznej;
- odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia;
- z zakresu profilu bezpieczeństwa;
- dotyczące biorównoważności produktu złożonego względem politerapii jego składowymi, w postaci osobnych tabletek.

Dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów, z wykorzystaniem parametrów: *adherence* (przestrzeganie zaleceń lekarza odnośnie prawidłowej farmakoterapii), *compliance* (stosowanie się do zaleceń, podporządkowanie się zaleceniom odnośnie prawidłowej farmakoterapii) i/lub *persistence* (wytrwałość w farmakoterapii zgodnej z zaleceniami).

Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego

Informacje ogólne o rozpatrywanej jednostce chorobowej

Nadciśnienie tętnicze można stwierdzić, jeśli średnie wartości ciśnienia tętniczego, obliczone na podstawie co najmniej dwóch pomiarów gabinetowych, są równe lub wyższe niż:

- 140 mmHg dla skurczowego ciśnienia tętniczego i/lub
- 90 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego [7], [81].

Pierwotne nadciśnienie tętnicze (samoistne) jest trwałym stanem podwyższenia ciśnienia tętniczego, spowodowanym przez różne czynniki genetyczne i środowiskowe [5]. Nadciśnienie tętnicze pierwotne występuje u 95% chorych i nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie jego przyczyny, jednak u pozostałych 5% chorych wzrost ciśnienia tętniczego jest spowodowany określonym i znanym toczącym się procesem chorobowym (nadciśnienie wtórne) [8].

Nadciśnienie tętnicze stanowi jeden z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek i zgonu [11], [12].

Choroba wieńcowa (ang. *Coronary artery disease*, CAD) jest patologicznym procesem polegającym na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, który może, choć nie musi, prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia. Dynamiczny charakter CAD wiąże się z różnorodnością manifestacji klinicznych, które można praktycznie podzielić na:

- ostre zespoły wieńcowe (OZW);
- przewlekłe zespoły wieńcowe (PZW) [13].

Pojęcie przewlekłego zespołu wieńcowego (PZW, ang. *chronic coronary syndrome*, CCS) zastąpiło w 2019 roku w nazewnictwie stabilną chorobę wieńcową [13], [14].

Nadciśnienie tętnicze przez wiele lat może nie dawać żadnych objawów, jednak zdarza się, że pojawiają się niespecyficzne objawy, takie jak ucisk w głowie prowadzący do tępego bólu, zawroty głowy, krwawienie z nosa, zaburzenia snu, nerwowość, zmęczenie, duszności oraz dolegliwości ze strony serca [30]. Inne objawy podmiotowe oraz objawy przedmiotowe pojawiają się wraz z rozwojem się powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego [83]. W przypadku **stabilnej choroby wieńcowej** chorzy często zgłaszają ból w klatce piersiowej, który może mieć charakter ucisku, umiejscowiony zamostkowo i może promieniować do szyi, żuchwy, nadbrzusza czy ramion. Ból jest wywołany przez wysiłek fizyczny, może ustępować podczas spoczynku [17], [18].

Epidemiologia nadciśnienia tętniczego i współwystępujących chorób serca

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [19] na świecie nadciśnienie tętnicze dotyka 33% dorosłych osób w przedziale wiekowym 30-79 lat.

Dane dotyczące populacji polskiej wskazują, że:

- w 2018 roku w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpiało 9,9 mln osób powyżej 17. roku życia;
- w 2020 roku w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpiało 9 942 000 dorosłych osób, w tym około 4,4 mln kobiet i 5,5 mln mężczyzn, co przekładało się na współczynnik chorobowości wynoszący 317,5 na 100 tys. dorosłych mieszkańców [1];
- około 0,5-0,7 mln rocznie dorosłych pacjentów w Polsce rozpoczyna terapię nadciśnienia tętniczego, na podstawie opinii ekspertów [74].

Nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa, dwie powszechne choroby układu krążenia, często współistnieją i wchodzą w interakcje. W 2019 roku w Polsce:

- 1,247 milionom pacjentów udzielono łącznie świadczenia z rozpoznaniem głównym choroby niedokrwiennej serca;
- odnotowano 102,7 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych (u 98,4 tys. osób);
- odnotowano 78,6 tys. przypadków zawałów u 76,3 tys. osób;

- rejestrowana chorobowość z powodu przewlekłej choroby niedokrwiennej serca wyniosła ponad 2,5 mln osób (8,0% dorosłych Polaków), w tym 1,3 mln kobiet oraz 1,2 mln; obie płcie cechowały się zbliżonym współczynnikiem chorobowości - średnio około 80 chorych na 1 000 dorosłych osób [22].

Do najczęściej stosowanych substancji czynnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego należy ramipryl. Liczba zdefiniowanych dziennych dawek ramiprylu, będącego jednym ze składników interwencji wnioskowanej wynosiła około 1,5 miliona 2018 roku w Polsce; stanowi to około 29% wszystkich zrefundowanych dziennych dawek leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ramipryl [w postaci produktu jednoskładnikowego] zrefundowano 2,44 milionom pacjentów (ponad 20 mln opakowań) natomiast bisoprolol 484 tysiącom pacjentów (co odpowiada liczbie opakowań na poziomie 3 milionów) [24].

Najnowsze dane statystyczne NFZ wskazują, że w 2023 roku zrefundowano 19 103 311 opakowań ramiprylu, a w 2024 roku 19 290 214 opakowań, co wskazuje na wysokie i stabilne wykorzystanie tej substancji czynnej. W przypadku bisoprololu, w 2023 roku zrefundowano 3 449 966 opakowań, natomiast w 2024 roku zrefundowano 3 988 258 opakowań, co wskazuje na znaczny wzrost refundacji tej substancji czynnej [25].

Nie zidentyfikowano dokładanych danych dotyczących zapadalności i chorobowości w populacji dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas leczenia skojarzonego ramiprylem i bisoprololem. Na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego oszacowano, że 21% opakowań ramiprylu jest przepisywanych w kopreskrypcji z bisoprololem [48].

Rokowanie

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego: choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i udaru mózgu – głównej przyczyny zgonów, chorobowości i inwalidztwa w Polsce. Wykazano, że wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o 20 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu i choroby niedokrwiennej serca [23].

Najczęściej występujące powikłania narządowe to zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, przerost mięśnia lewej komory serca, przyspieszenie zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych, upośledzenie funkcji nerek i rozwarstwienie aorty. Pojawienie się powikłań narządowych powoduje zwiększenie ryzyka śmierci, co wymaga podjęcia niezwłocznego leczenia [5].

Metody leczenia nadciśnienia tętniczego, w tym ze współistniejącymi chorobami serca

Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest doprowadzenie do obniżenia poziomu ciśnienia do wartości uznanych za docelowe lub jeśli to nie jest możliwe – do wartości najbardziej zbliżonych do docelowych [7], [52].

W celu obniżenia ciśnienia tętniczego stosuje się leczenie nefarmakologiczne, polegające na zmianie stylu życia (normalizacja masy ciała, odpowiednia dieta i aktywność fizyczna). W przypadku, gdy takie działania nie są wystarczające do uzyskania obniżenia ciśnienia krwi, stosuje się leczenie farmakologiczne. Podstawowe grupy leków w terapii nadciśnienia tętniczego dzielą się na kilka typów, w zależności od sposobu i miejsca ich działania:

- leki moczopędne tiazydowe (DT)/tiazydopodobne (DTP; np. indapamid);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (BB; **beta-adrenolityki** lub beta-blokery, np. **bisoprolol**);
- leki blokujące kanały wapniowe (CCB; antagoniści wapnia);
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*, **ACE-I**, np. **ramipryl**);
- leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, zwane potocznie sartanami (ang. *Angiotensin receptor blockers*, ARB; np. walsartan, telmisartan) [7].

Zgodnie z wytycznymi, leczenie hipotensyjne u większości pacjentów przebiega w trzech krokach:

Zgodnie z wytycznymi **podstawowa strategia leczenia (dla większości pacjentów) obejmuje** [81], [82]:

- **Krok 1 (terapię dwulekową):** skojarzenie **ACE-I lub ARB** z **CCB** lub **DTP/DT**, najlepiej w postaci produktu złożonego.
- **Krok 2 (terapię trójlekową):** Skojarzenie **ACE-I lub ARB** z **CCB** i **DTP/DT**, najlepiej w postaci produktu złożonego.

W ramach intensyfikacji terapii, **dobanie kolejnego leku** jest zazwyczaj skuteczniejsze niż zwiększanie dawek leków już stosowanych.

Specyficzną subpopulacją spośród chorych z nadciśnieniem tętniczym są pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi (choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, choroba wieńcowa itp.) i cukrzycą, którzy obarczeni są szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi, zwłaszcza z chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca i po przebytym zawale serca wymienianą w wytycznych terapią skojarzoną jest **zastosowanie beta-adrenolityku (BB)+ ACE-I** [7], [44], [81], [82]. Skojarzenie beta-adrenolityku i ACE-I jest jednym z najczęściej wykorzystywanych połączeń w kardiologii, co wynika z faktu, że wskazania do stosowania obu grup leków są bardzo szerokie i często się pokrywają [44]. Ponadto mechanizmy działania samych leków, ich działania dodatkowe oraz korzyści kliniczne wzajemnie się uzupełniają, co pozwala zredukować objawy i zwolnić progresję chorób sercowo-naczyniowych, a także poprawić rokowanie chorych, szczególnie ze stabilną chorobą wieńcową [44], [47], [45], [33].

W leczeniu skojarzonym warto wykorzystywać preparaty złożone, stanowiące stałe połączenie dwóch lub więcej leków, co pozwala na uproszczenie schematu leczenia i zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych, a tym samym na zwiększenie skuteczności leczenia [45], [81], [82]. W przypadku preparatów złożonych opartych na mniejszych dawkach leków hipotensyjnych zwiększa się skuteczność hipotensyjna, a jednocześnie stosowanie mniejszych dawek wpływa na redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zależnych od wielkości dawki leku [45].

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z rozpatrywanej populacji

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza ze współistniejącą chorobą serca, w tym z chorobą wieńcową bądź cukrzycą, stanowią grupę osób ze szczególnie wysokim ryzykiem zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przestrzeganie właściwej farmakoterapii przez pacjentów pogarsza się z każdą kolejną tabletką przyjmowaną przez pacjenta; im więcej leków do wykorzystania tym bardziej postępowanie pacjentów odbiega od wymogów właściwej farmakoterapii, **szczególnie w przypadku osób starszych** [69], [70], [71].

Jeśli pacjent nie przyjmuje regularnie leków i nie stosuje się do zaleceń, oczekiwany efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty [69], [70] - zatem kluczowe jest wdrażanie rozwiązań wspomagających przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Stosowanie produktów złożonych, czyli **połączenia dwóch leków w jednej tabletkce:**

- upraszcza schemat dawkowania i może sprzyjać poprawie szeroko pojętego przestrzegania zaleceń medycznych wydanych przez lekarza (ang. *adherence*), zarówno mierzonego stopniem stosowania się do zaleceń i schematu leczenia (ang. *compliance*), jak i wytrwałości terapeutyczną (ang. *persistence*);
- jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej [9];
- wiąże się z niższym zużyciem zasobów szpitalnych oraz niższymi kosztami bezpośredniej opieki ambulatoryjnej, a także z redukcją kosztów w zakresie ogólnych bezpośrednich wydatków związanych z terapią zdarzeń sercowo-naczyniowych i ogólnych wydatków na opiekę zdrowotną, dotyczącymi terapii zdarzeń sercowo-naczyniowych [46].

Wyniki badania Pol-Fokus wskazują, że w Polsce beta-adrenolityki są najczęściej stosowane w skojarzeniu z ACE-I [47], zatem brak refundacji produktu złożonego zawierającego leki z tych dwóch grup stanowi niezaspokojoną potrzebę pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą wieńcową.

Ze środków publicznych finansowane są jedynie leki zawierające ramipryl i bisoprolol w postaci odrębnych preparatów [3]. Dostępność dwóch leków w jednym produkcie złożonym może wpłynąć na wyższy stopień stosowania się do zaleceń farmakoterapii i przekładać się na lepsze wyniki leczenia, co wykazano w dwóch analizach weryfikacyjnych opublikowanych przez AOTMiT dla leku Candezek Combi® (kandesartan + amlodypina) [76] i Valarox® (valsartanum + rosuvastatinum) [78].

Interwencja wnioskowana

Wnioskowaną interwencję stanowi złożony produkt leczniczy Ramizek Plus®, w skład którego wchodzi dwa leki hipotensyjne o różnych mechanizmach działania – ramipryl, będący inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE-I) oraz bisoprololu fumaran, należący do beta-adrenolityków.

Jednoczesne stosowanie ramiprylu i bisoprololu w proponowanych wskazaniach uważa się za dobrze uzasadnione z punktu widzenia farmakologicznego i medycznego. Co więcej, dowody bezpieczeństwa (oprócz uzasadnienia farmakologicznego i medycznego) są dodatkowo poparte dostępnymi danymi dotyczącymi przepisywania substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanej interwencji uzyskanymi z Włoch, Polski i Niemiec oraz zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), w których zaleca się skojarzenie inhibitorów ACE i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego z chorobami współistniejącymi, w tym niewydolnością serca i chorobą wieńcową [68].

Tym bardziej zachęca to do ich łącznego stosowania, m.in. ze względu na to, że obydwie składowe charakteryzują się nie tylko udokumentowanym wpływem na poprawę rokowania, ale — co równie ważne — w przypadku leków złożonych długim czasem działania, co pozwala dawkować je raz na dobę [44].

Biorąc pod uwagę, że stosowanie ramiprylu i bisoprololu w postaci osobnych tabletek jest biorównoważne względem produktu złożonego, zawierającego obie te substancje w jednej kapsułce, należy oczekiwać, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego ramipryl/bisoprolol będzie analogiczna jak przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach.

Niemniej jednak szereg dowodów naukowych wskazuje, że efektywność praktyczna produktu złożonego może być wyższa. Wynika to z faktu, że efektywne leczenie nadciśnienia tętniczego wiąże się bezpośrednio z przestrzeganiem przez chorego zaleceń lekarskich [7]. **Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym częściej stosują się do schematu przyjmowania leków raz dziennie w postaci jednej tabletki, tj. produktu złożonego, w porównaniu ze stosowaniem tych samych substancji czynnych w postaci osobnych tabletek, co wykazano w licznych opracowaniach. Poprawa stopnia przestrzegania zaleceń w praktyce klinicznej może wpłynąć na uzyskanie lepszych efektów leczenia i w dłuższej perspektywie wiązać się z obniżeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [76], [79].**

Wybór komparatora dla wnioskowanej interwencji

Na podstawie analizy zaleceń polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowanych wskazań, populacji docelowej, wykazu leków refundowanych w Polsce oraz opinii analityków i rekomendacji Prezesa AOTMiT dla innych produktów złożonych uznano, że odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji – produktu złożonego z ramiprylu i bisoprololu fumaranu w jednej kapsułce będzie politerapia ramiprylem i bisoprololem w postaci osobnych refundowanych preparatów, ale w dawce takiej samej jak w leku złożonym.

Rekomendacje agencji HTA dotyczące wnioskowanej interwencji

Rada Przejrzystości, Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT jak dotychczas nie oceniali zasadności finansowania produktów złożonych zawierających w swoim składzie ramipryl i bisoprolol, jak również politerapii złożonej z ww. leków stosowanych postaci osobnych preparatów, w rozpatrywanym bądź pokrewnym wskazaniu. Nie odnaleziono ani jednej rekomendacji finansowej światowych agencji oceny technologii medycznych dla interwencji wnioskowanej (terapia skojarzona produktem złożonym zawierającym ramipryl i bisoprolol) stosowanej w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów. W przypadku komparatora, tj. ramiprylu i bisoprololu stosowanych w postaci osobnych tabletek, odnaleziono tylko pojedyncze wytyczne agencji HAS odnoszące się do stosowania tych substancji w monoterapii [93], [94]. Niemniej jednak w przeszłości zarówno Rada Przejrzystości przy AOTMiT, jak i Prezes AOTMiT pozytywnie odnosili się do zasadności finansowania ze środków publicznych produktów złożonych w leczeniu nadciśnienia tętniczego wskazując, że ich stosowanie wiąże się z większym stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich w porównaniu z politerapią lekami w postaci osobnych tabletek [5], [76], [85].

Pomimo faktu, iż terapia składająca się z inhibitora konwertazy angiotensyny i beta-adrenolityku wymieniana jest przez wytyczne w rozważanym wskazaniu (tj. u pacjentów z nadciśnieniem i rozpoznaną chorobą serca: chorobą wieńcową, chorobą niedokrwienną czy po zawale mięśnia sercowego), leki wchodzące w jej skład (np. ramipryl i bisoprolol) są refundowane w Polsce jedynie w postaci oddzielnych preparatów. Refundacja wnioskowanej interwencji, zawierającej obie substancje czynne w jednej tabletkie poprawi wygodę stosowania i wpłynie na podwyższenie tzw. *compliance*, czyli stopień przyjmowania farmakoterapii zgodnie z zaleceniami, co przełoży się na poprawę efektywności klinicznej farmakoterapii w tym wskazaniu.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do leku złożonego, zawierającego ramipryl i bisoprololu fumaran (produkt leczniczy Ramizek Plus®, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde) w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Ramizek Plus® (produkt złożony zawierający ramipryl i bisoprololu fumaran, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg oraz 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde) w ramach listy A1 „*Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*”, Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Umożliwi to określenie najbardziej optymalnego sposobu refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ramizek Plus®.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych);
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie;
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Ramizek Plus®, ramipryl + bisoprololu fumaran, kapsułki twarde) z punktu widzenia farmakologicznego;

- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych;
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej;
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu;
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących terapii złożonej lekiem zawierającym walsartan i indapamid oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, wnioskowana interwencja tj. produkt leczniczy Ramizek Plus®, zawierający ramipryl i bisoprololu fumaran (kapsułki twarde, o mocy 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg) jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym:

- u pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach [4].

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Ramizek Plus® (ramipryl i bisoprololu fumaran) jest w pełni zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla rozpatrywanych mocy [dawek] preparatu tj. 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Nadciśnienie tętnicze

Pierwotne (samoistne) nadciśnienie tętnicze, definiowane jest jako trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, spowodowane przez różne czynniki genetyczne i środowiskowe, prowadzące do zaburzeń w fizjologicznej regulacji ciśnienia tętniczego [5]. Nadciśnienie tętnicze (NT) pierwotne występuje u 95% chorych i nie jest możliwe jednoznaczne ustalenie jego przyczyny, jednak u pozostałych 5% chorych wzrost ciśnienia tętniczego jest spowodowany określonym i znanym toczącym się procesem chorobowym – ten typ nadciśnienia nazywa się wtórnym [8].

Według aktualnej wiedzy, nadciśnienie tętnicze definiuje się jako ciśnienie tętnicze skurczowe na poziomie ≥ 140 mm Hg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe na poziomie ≥ 90 mm Hg stwierdzone w pomiarze gabinetowym [6], [81]. W przeszłości, w zależności od wartości pomiarów ciśnienia tętniczego, dokonanych w gabinecie lekarskim, wyróżniano optymalne ciśnienie krwi, prawidłowe ciśnienie krwi, wysokie prawidłowe ciśnienie krwi a także trzy stopnie nadciśnienia tętniczego: I, II i III [6], [7], [9]; natomiast aktualnie, na podstawie najnowszych wytycznych Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne [81] i Europejskiego Towarzystwa Kardiologii (ESC) [82] wprowadzono uproszczony podział na optymalne ciśnienie krwi, podwyższone ciśnienie krwi oraz nadciśnienie tętnicze, zgodnie ze kryteriami przedstawionymi na poniższej rycinie.

Wartości skurczowego i rozkurczowego BP [mm Hg]		Dotychczasowe kategorie BP		Nowe kategorie BP
< 120 i < 120 i/lub	< 70	•	Optymalne BP	Optymalne BP
	70–79			Podwyższone BP
120–129 i/lub 80–84			Prawidłowe BP	
130–139 i/lub 85–89			Wysokie prawidłowe BP	
≥ 140 i/lub ≥ 90			NT 1. stopnia	NT
≥ 160 i/lub ≥ 100			NT 2. stopnia	
≥ 180 i/lub ≥ 110			NT 3. stopnia	

W przypadku gdy wartości BP należą do różnych kategorii, należy przyjąć kategorię wyższą. NT — nadciśnienie tętnicze

Rysunek 1. Dotychczasowa i nowa klasyfikacja kategorii ciśnienia tętniczego (BP) [81].

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (stabilnej dławicy piersiowej, niestabilnej choroby wieńcowej i zawału serca, a także ostrej i przewlekłej niewydolności serca na tle niedokrwinnym), udaru mózgowego, chorób nerek i zgonu [11], [12].

Przewlekły zespół wieńcowy

Choroba wieńcowa (ang. *Coronary artery disease*; CAD) jest patologicznym procesem polegającym na tworzeniu się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdżiowych, który może, choć nie musi, prowadzić do ich zwężenia i/lub zamknięcia. Dynamiczny charakter CAD wiąże się z różnorodnością manifestacji klinicznych, które można praktycznie podzielić na:

- ostre zespoły wieńcowe (OZW);
- przewlekłe zespoły wieńcowe (PZW) [13].

Pojęcie przewlekłego zespołu wieńcowego (PZW, ang. *chronic coronary syndrome*, CCS) zastąpiło w 2019 roku w nazewnictwie stabilną chorobę wieńcową [13], [14].

Wyróżnia się sześć postaci klinicznych przewlekłych zespołów wieńcowych. Podział ten jest związany z narastaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz występującymi u chorego objawami klinicznymi:

- pacjenci z podejrzaną stabilną chorobą wieńcową oraz "stabilnymi" objawami dławicowymi i/lub dusznością;
- pacjenci z początkami niewydolności serca lub dysfunkcji lewej komory oraz podejrzaną stabilną chorobą wieńcową;
- pacjenci z ustabilizowanymi objawami w okresie 1< roku od OZW lub chorzy po niedawnej rewaskularyzacji;
- pacjenci >1 roku od wstępnego rozpoznania lub rewaskularyzacji;
- pacjenci z objawami dławicowymi oraz podejrzaną dławicą naczynioskurczową lub mikronaczyniową;
- pacjenci bezobjawowi, u których stabilna choroba wieńcowa została wykryta za pomocą badań obrazowych.

Każda z powyższych postaci klinicznych wiąże się z innym ryzykiem przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. śmierci lub zawału serca), a ponadto ryzyko to może się zmieniać w czasie [13], [14].

Klasyfikacja ICD-10 nadciśnienia tętniczego i zespołu wieńcowego

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nadciśnienie tętnicze pod kodami I10-I15; przy czym samoistne (pierwotne) nadciśnienie tętnicze klasyfikowane jest pod kodem ICD-10 I10. Z kolei choroba wieńcowa klasyfikowana jest pod kodem I25.0 (choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy) oraz I25.1 (choroba serca w przebiegu miażdżycy) [10].

Szczegółowa klasyfikacja rozpatrywanej jednostki chorobowej wg ICD-10 znajduje się w aneksie, w rozdziale 9.1.

2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO

Nadciśnienie tętnicze dzieli się w zależności od etiologii na nadciśnienie pierwotne (stanowi >90% wszystkich przypadków) i wtórne. W przeciwieństwie do nadciśnienia wtórnego, w nadciśnieniu pierwotnym najczęściej nie udaje się zbadać jednoznacznej przyczyny [6]. Etiologia i patogeneza pierwotnego nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa, jej przyczyną mogą być czynniki genetyczne lub uwarunkowania środowiskowe. Dodatkowo istotną rolę w rozwoju tej choroby odgrywa układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *Renin-angiotensin-aldosterone*, RAA), układ współczulny, peptydy natriuretyczne czy substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń, których działanie jest ze sobą ściśle powiązane na zasadzie sprzężenia zwrotnego [6].

Do środowiskowych czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego, a także innych chorób układu sercowo-naczyniowego zalicza się elementy stylu życia, takie jak:

- nieprawidłowa dieta (niskie spożycie potasu, magnezu, wapnia, a przy tym wysokie spożycie sodu, kwasów tłuszczowych nasyconych i trans oraz cholesterolu);
- mała aktywność fizyczna;
- stres;
- używki (spożywanie alkoholu, palenie tytoniu) [16].

Z kolei odpowiednia, zbilansowana dieta, aktywność fizyczna w postaci regularnych ćwiczeń o umiarkowanym natężeniu mogą prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego [16].

Choroba wieńcowa w większości przypadków ma podłoże miażdżycowe. U ludzi z miażdżycą w ścianie naczyń wieńcowych, podobnie jak w ścianach innych tętnic, tworzą się blaszki miażdżycowe, których obecność powoli prowadzi do zwężenia światła naczyń i upośledzenia dopływu krwi do serca. Budowa blaszek miażdżycowych oraz ich skład może mieć istotny wpływ na przebieg i objawy choroby wieńcowej. U niektórych chorych blaszki zawierają dużo elementów łącznotkankowych (włókien kolagenowych), które czynią je stabilnymi, tj. mało podatnymi na pęknięcie lub rozerwanie, u innych chorych - blaszki miażdżycowe są mało stabilne i podatne na rozerwanie, ponieważ zawierają znaczne ilości komórek wypełnionych cholesterolem, a także znaczne ilości cholesterolu pozakomórkowego, natomiast mało włókien kolagenowych, nadających blaszce właściwości sprężyste i chroniących je przed urazami [15].

Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej zalicza się:

- wysokie stężenie cholesterolu krwi, szczególnie zaś wysokie (powyżej 130 mg%) stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL), niskie zaś (poniżej 35 mg%) stężenie cholesterolu frakcja lipoprotein wysokiej gęstości (HDL);
- palenie papierosów;
- nadciśnienie tętnicze - skuteczne leczenie nadciśnienia znacząco zmniejsza śmiertelność w chorobie wieńcowej;
- cukrzyca (przyspieszająca procesy miażdżycowe);
- otyłość brzuszna.
- ponadto: płeć męską, podeszły wiek, siedzący tryb życia, menopauza, podwyższone stężenie fibrynogemu, homocysteiny, kwasu moczowego we krwi [15].

2.3. OBJAWY I PRZEBIEG NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO

Nadciśnienie tętnicze to stan charakteryzujący się podwyższonym ciśnieniem krwi, czyli ciśnieniem tętniczym na poziomie 140/90 mm Hg lub więcej. Schorzenie to rozwija się powoli i często we wczesnej fazie pozostaje bezobjawowe. Zdarza się jednak, że pojawiają się niespecyficzne dla nadciśnienia tętniczego objawy: ucisk w głowie, prowadzący do tępego bólu, zawroty głowy, krwawienie z nosa, zaburzenia snu, nerwowość, zmęczenie, duszności oraz dolegliwości ze strony serca – przy nadciśnieniu pacjenci często skarżą się na wyraźne łomotanie serca oraz uczucie ucisku w jego okolicy [30]. Inne objawy podmiotowe oraz objawy przedmiotowe pojawiają się wraz z rozwinięciem się powikłań narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego [83].

U niektórych pacjentów może dojść do **stanu nagłego** (ang. *emergency*) nadciśnienia tętniczego, który obejmuje sytuacje, podczas których znacznie podwyższonym wartościom ciśnienia tętniczego towarzyszą ostre powikłania będące stanem zagrożenia życia. [7]. Zdarzają się także pacjenci, u których przy znacznie podwyższonych wartościach ciśnienia tętniczego nie obserwuje się stanów zagrożenia życia. Ci pacjenci nie wymagają hospitalizacji ale natychmiast muszą poddać się doustnej terapii hipotensyjnej. Takie sytuacje klasyfikuje się jako **stany pilne** (ang. *urgency*), w obrębie których rozpoznaje się reakcje na odstawienie lub redukcję dawki leku, krwotok z nosa, ostre kłębuszkowe zapalenie nerek oraz nadciśnienie tętnicze wywołane innymi lekami lub związane z urazem rdzenia kręgowego [7].

W przypadku **stabilnej choroby wieńcowej** chorzy często zgłaszają ból w klatce piersiowej, który może mieć charakter ucisku, umiejscowiony zamostkowo i może promieniować do szyi, żuchwy,

nadbrzusza czy ramion. Ból jest wywoływany przez wysiłek fizyczny, może ustępować podczas spoczynku. Zwykle trwa kilka minut i nie zmienia się w zależności od pozycji ciała ani fazy cyklu oddechowego [17], [18].

U znacznej części chorych dolegliwości mają przez wiele lat stabilny przebieg, a po okresie nasilenia może dochodzić do samoistnej wieloletniej remisji. Obserwacja chorych, u których wykonano koronarografię z powodu objawów dławicowych i których obserwowano przez rok wykazała, że 70% chorych nie zgłaszało objawów dławicowych, u 19% objawy się utrzymywały, a nawróciły u 11%. Nawrót dławicy często wiąże się z paleniem tytoniu. Aktywność choroby często zmniejsza się pozornie, gdyż chorzy, chcąc uniknąć wystąpienia bólu dławicowego, ograniczają aktywność fizyczną [18].

2.4. DIAGNOSTYKA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO

Nadciśnienie tętnicze

Z uwagi na zmienność ciśnienia tętniczego, rozpoznanie nie powinno opierać się na pojedynczym zestawie odczytów ciśnienia tętniczego podczas jednej wizyty w gabinecie lekarskim, chyba że jest znacząco podwyższone i istnieją wyraźne dowody na powikłania charakterystyczne dla nadciśnienia tętniczego (przykładowo: retinopatia nadciśnieniowa z wysiękiem i krwotokami, przerost lewej komory serca lub uszkodzenie naczyń lub nerek) [9]. Nadciśnienie tętnicze można stwierdzić, jeśli średnie wartości ciśnienia tętniczego, obliczone na podstawie co najmniej dwóch pomiarów dokonanych podczas co najmniej dwóch różnych wizyt lekarskich są równe lub wyższe niż:

- 140 mmHg dla skurczowego ciśnienia tętniczego i/lub
- 90 mmHg dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego [7].

Istotne znaczenie ma sposób i/lub miejsce przeprowadzenia pomiaru ciśnienia tętniczego. U osób chorych, które osiągnęły wartości skurczowego ciśnienia tętniczego na poziomie 140–159 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie 90–99 mm Hg, ze współistniejącym niskim lub umiarkowanym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych zaleca się potwierdzenie nadciśnienia tętniczego, wykonując:

- automatyczny, nienadzorowany przez personel medyczny pomiar ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim (ang. *automated office blood pressure measurement*, AOBPM);
- automatyczny pomiar ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) poza gabinetem lekarskim, prowadzony zwykle w czasie 24 godzin;
- domowe pomiary ciśnienia tętniczego, przyjmując odmienne i odpowiednie normy dla tych pomiarów [7];

zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 1. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku pomiarów ciśnienia uzyskanego w gabinecie lekarskim i w warunkach domowych [7], [9].

		Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]		Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]
Pomiary wykonywane w gabinecie lekarskim		≥140	i/lub	≥90
Całodobowa rejestracja ciśnienia za pomocą ABPM	W ciągu dnia lub czuwania	≥135		≥85
	W ciągu nocy lub w czasie snu	≥120		≥70
	Średnia w ciągu doby	≥130		≥80
Pomiary w warunkach domowych (średnia z minimum 3 dni)		≥135		≥85

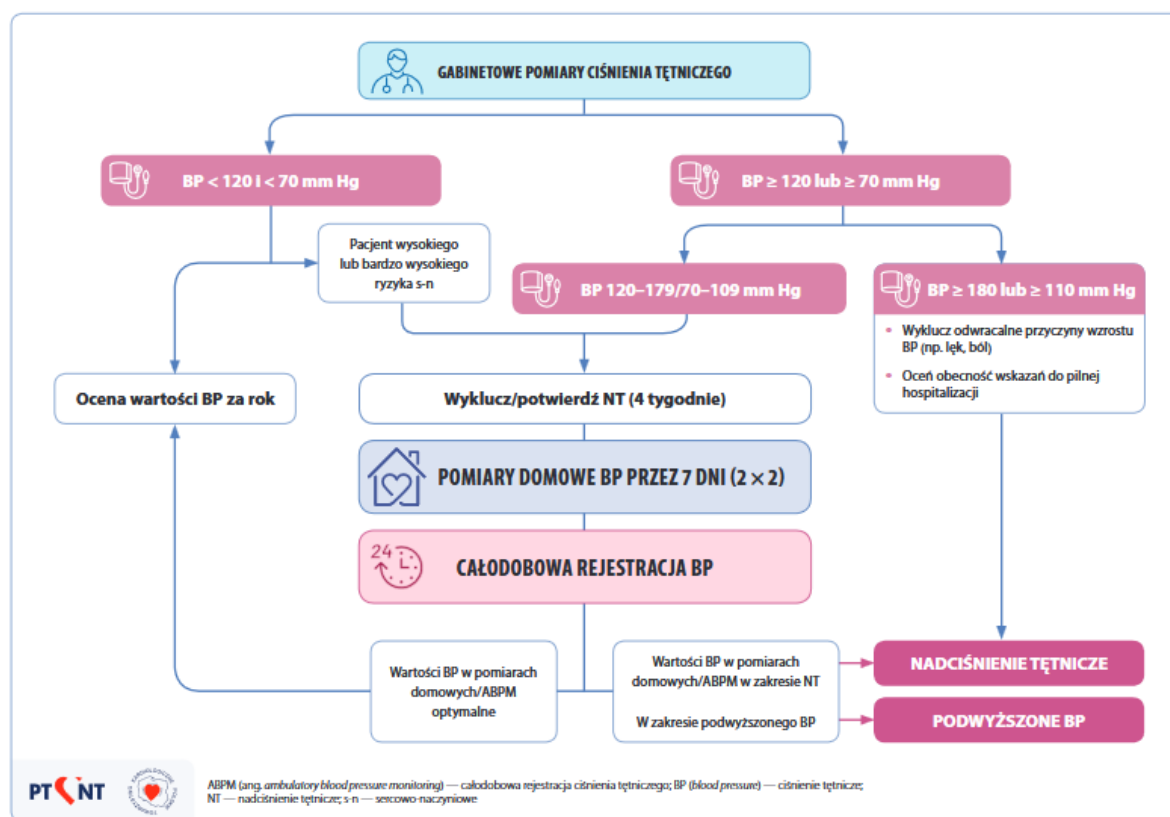
ABPM - automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*).

W celu uzyskania wiarygodnej wartości ciśnienia tętniczego:

- należy zastosować aparat spełniający kryteria dokładności pomiarów;
- należy odpowiednio przygotować pacjenta (pomiar ciśnienia należy wykonać przynajmniej po 5-minutowym odpoczynku);
- osoba wykonująca pomiar powinna zastosować odpowiednią technikę [7].

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego (ABPM) pozwala na określenie średniego ciśnienia tętniczego w ciągu 24. godzin. Wartości ABPM są średnio niższe niż wartości ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim, a próg diagnostyczny dla nadciśnienia tętniczego wynosi ≥130/80 mm Hg w ciągu 24. godzin, ≥135/85 mm Hg dla średniej dziennej i ≥120/70 dla średniej nocnej. Wartości uzyskiwane podczas ABPM są również niższe, a próg diagnostyczny dla nadciśnienia tętniczego wynosi ≥135/85 mm Hg, biorąc pod uwagę średnią z 3–6 dni pomiaru ciśnienia w domu. W porównaniu z pomiarem wykonywanym w gabinecie, ABPM zapewnia bardziej powtarzalne wyniki i jest bliżej powiązany z powikłaniami narządowymi typowymi dla nadciśnienia tętniczego, szczególnie przerostem lewej komory serca [40]. Wykazano, że średnie 24-godzinne pomiary ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych (ABPM) mają bliższy związek ze zdarzeniami chorobowymi lub śmiertelnymi i są bardziej czułym czynnikiem predykcyjnym ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak chorobowa lub śmiertelna choroba wieńcowa oraz udar mózgu [41].

Kluczowy dla rozpoznania nadciśnienia tętniczego jest gabinetowy pomiar ciśnienia tętniczego krwi. Najnowszy algorytm diagnostyczny przedstawiono na poniższej rycinie.



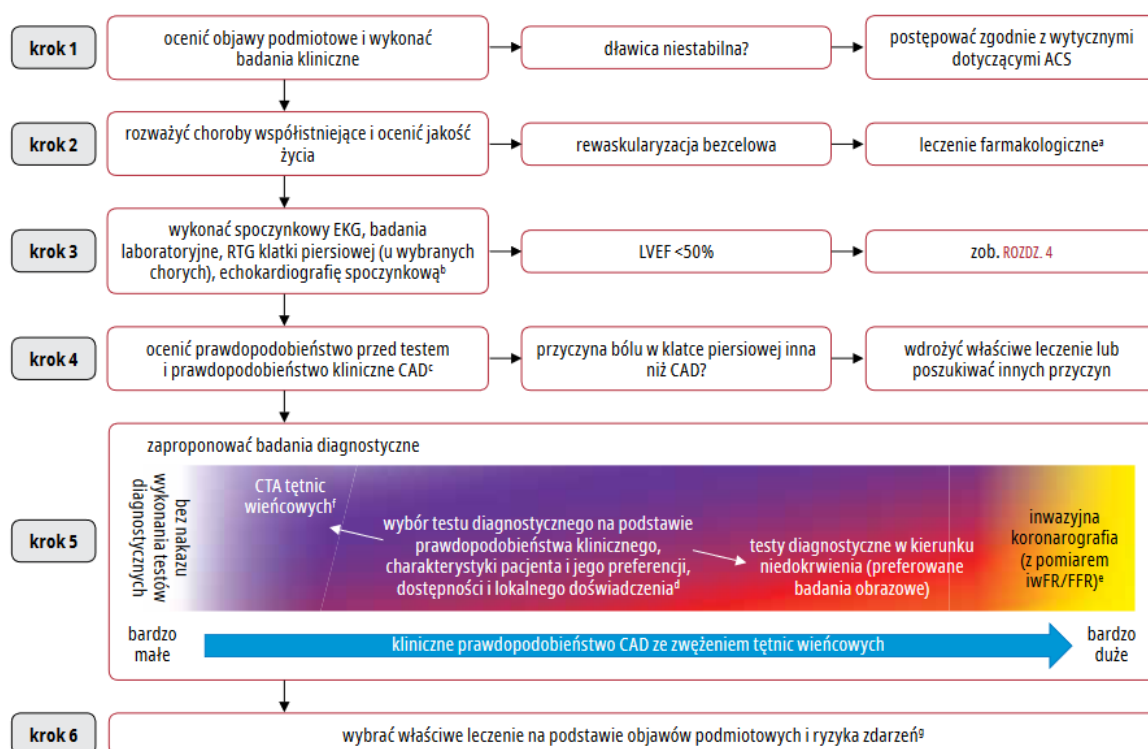
Rysunek 2. Zasady rozpoznawania nadciśnienia tętniczego na podstawie polskich wytycznych z 2024 roku [81].

Celem całkowitej i dokładnej oceny klinicznej jest ustalenie źródła i stopnia podwyższonego ciśnienia tętniczego, zaklasyfikowanie nadciśnienia do postaci pierwotnej lub wtórnej, identyfikacja czynników potencjalnie przyczyniających się do rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz identyfikacja ewentualnych powikłań narządowych typowych dla nadciśnienia tętniczego (ang. *hypertension-mediated organ damage*, HMOD) [7]. W chwili rozpoznania nadciśnienia tętniczego pacjenta należy poddać ocenie klinicznej obejmującej:

- **badanie podmiotowe:** wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia, chorób układu krążenia, udaru lub choroby nerek, ocena czasu trwania nadciśnienia tętniczego, czasu pierwszego rozpoznania nadciśnienia tętniczego, uzyskiwanych wcześniej wartości ciśnienia tętniczego, stosowanego leczenia i jego efektów, ocena stylu życia a także czynników ryzyka i chorób współistniejących [9];
- **pełne badanie przedmiotowe:** uwzględniające masę ciała, wzrost, pomiar obwodu talii i wyliczony wskaźnik masy ciała (BMI) [9].

Zasady wstępnego postępowania diagnostycznego u chorych z dławicą (dławicą określa się ból w klatce piersiowej, ucisk lub uczucie ścisknięcia spowodowane niewystarczającym dopływem krwi do mięśnia sercowego) i podejrzeniem choroby wieńcowej, z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych obejmują 6 kroków:

- krok 1: ocenia się objawy podmiotowe i przedmiotowe, co pozwala zidentyfikować chorych z dławicą niestabilną lub innymi rodzajami ostrych zespołów wieńcowych;
- krok 2: u osób bez niestabilnej dławicy lub OZW jest ocena ich ogólnego stanu i jakości życia z uwzględnieniem chorób współistniejących, które mogą wpływać na dalsze postępowanie terapeutyczne, oraz wskazać inne możliwe przyczyny dolegliwości;
- krok 3: podstawowe badania dodatkowe i ocena czynności lewej komory serca;
- krok 4: szacuje się kliniczne prawdopodobieństwo CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych;
- krok 5: proponuje się wybranym chorym odpowiednie badania diagnostyczne, aby ustalić rozpoznanie;
- krok 6: gdy rozpoznanie CAD z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych zostanie potwierdzone, należy oszacować ryzyko zdarzeń obciążające danego chorego, ponieważ ma to istotne znaczenie dla kolejnych decyzji klinicznych [13].



- jeśli rozpoznanie CAD jest niepewne, uzasadnione może być ustalenie rozpoznania za pomocą nieinwazyjnych badań czynnościowych w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego przed rozpoczęciem leczenia
 - można pominąć u pacjentów bardzo młodych i zdrowych, u których istnieje duże podejrzenie, że ból w klatce piersiowej ma przyczynę pozasercową, oraz u chorych z licznymi chorobami współistniejącymi, u których wynik echokardiografii nie będzie miał wpływu na dalsze postępowanie
 - rozważyć próbę wysiłkową ekg, aby ocenić nasilenie objawów podmiotowych, występowanie arytmii, tolerancję wysiłku, reakcję ciśnienia tętniczego i ryzyko zdarzeń u wybranych chorych.
 - możliwość podjęcia wysiłku fizycznego, indywidualne ryzyko związane z danym badaniem diagnostycznym i prawdopodobieństwo uzyskania diagnostycznego wyniku badania.
 - duże prawdopodobieństwo kliniczne i niewystarczająca odpowiedź na leczenie farmakologiczne, duże ryzyko zdarzeń oszacowane na podstawie oceny klinicznej (tj. obniżenie odcinka st w połączeniu z objawami podmiotowymi przy małym obciążeniu pracą lub dysfunkcja skurczowa wskazująca na cad) lub niepewne rozpoznanie w oparciu o badania nieinwazyjne.
 - badania czynnościowe w kierunku niedokrwienia mięśnia sercowego, jeśli cta tętnic wieńcowych wykazała cad o nieokreślonym stopniu lub jest niediagnostyczna.
 - rozważyć również dławicę bez istotnych zwężeń w nasierdziowych tętnicach wieńcowych
- ACS – ostre zespoły wieńcowe, CAD – choroba wieńcowa, CTA – angiografia metodą tomografii komputerowej, EKG – elektrokardiogram, FFR – cząstkowa rezerwa przepływu, iwFR – chwilowy gradient ciśnienia przez zwężenie w fazie rozkurczu, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, RTG – radiogram

Rysunek 3. Algorytm wstępnego postępowania diagnostycznego u chorych z dławicą piersiową i podejrzeniem choroby wieńcowej przedstawiony w wytycznych Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych [13].

Diagnostyka choroby wieńcowej obejmuje [13], [18]:

- badania podmiotowe i przedmiotowe:
 - badanie podmiotowe - zebranie informacji o wszystkich objawach chorób serca i naczyń krwionośnych oraz o czynnikach ryzyka (tj. wywiad rodzinny w kierunku chorób sercowo-naczyniowych [CVD], dyslipidemii, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, palenie tytoniu i innych czynników związanych ze stylem życia); w opisie dolegliwości związanych z niedokrwieniem mięśnia sercowego (dławicy piersiowej) uwzględnia się cztery aspekty: umiejscowienie, charakter, czas trwania oraz związek z wysiłkiem i innymi czynnikami nasilającymi i łagodzącymi; wyróżnia się dławicę typową i nietypową, co ma udowodnioną wartość w ocenie prawdopodobieństwa CAD z istotnym zwężeniem tętnicy wieńcowej;
 - badanie przedmiotowe - pozwala rozpoznać niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, chorobę zastawek serca, kardiomiopatię przerostową i zaburzenia rytmu serca. Zaleca się również obliczanie wskaźnika masy ciała (BMI) i poszukiwanie objawów choroby naczyń pozawieńcowych, która może być bezobjawowa (obejmuje palpację tętna obwodowego, osłuchiwanie tętnic szyjnych i udowych oraz ocenę wskaźnika kostka–ramię [ABI]). Ponadto poszukuje się objawów chorób współistniejących, takich jak choroby tarczycy, choroby nerek lub cukrzyca;
- badania laboratoryjne;
 - podstawowe: profil lipidowy, glikemia na czczo i odsetek hemoglobiny glikowanej, pełna morfologia krwi, stężenie kreatyniny w surowicy, szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR);
 - w zależności od sytuacji klinicznej dodatkowo: markery martwicy mięśnia sercowego (troponiny sercowe), wskaźniki czynności tarczycy, parametry czynności wątroby (po rozpoczęciu terapii), kinaza kreatyninowa;
- specjalistyczne nieinwazyjne i inwazyjne badania kardiologiczne (w zależności od sytuacji klinicznej):
 - badanie elektrokardiograficzne (EKG) spoczynkowe;
 - EKG wysiłkowe (miarodajne badanie, które pozwala zdiagnozować chorobę wieńcową i ocenić reakcję serca w trakcie wysiłku);
 - EKG rejestrowane metodą Holtera;
 - obrazowe próby obciążeniowe,
 - koronarografia (podstawowe badania pozwalające ocenić anatomię tętnic wieńcowych);
 - RTG klatki piersiowej;
 - angiografia metodą tomografii komputerowej (CTA);
 - tomografia komputerowa, magnetyczny rezonans jądrowy.

Tabela 2. Tradycyjna klasyfikacja kliniczna objawów podejrzanych o charakter dławicowy [13].

	Objawy
Typowa dławica	Charakteryzują ją 3 poniższe cechy: - uczucie ucisku lub dyskomfortu w przedniej części klatki piersiowej lub w okolicy szyi, w żuchwie, ramieniu albo kończynie górnej; - wywołuje ją wysiłek fizyczny; - ustępuje po odpoczynku lub w ciągu 5 min po podaniu azotanów
Nietypowa dławica	Charakteryzują ją 2 z powyższych cech
Ból niedławicowy	Charakteryzuje go tylko 1 z powyższych cech lub żadna

Wyróżnia się 4 stopnie zaawansowania dławicy, wg Canadian Cardiovascular Society [13], zgodnie z kryteriami w poniższej tabeli.

Tabela 3. Stopnie zaawansowania dławicy wg Canadian Cardiovascular Society [13].

Stopień	Zaawansowanie dławicy	Objawy
I	dławica tylko podczas wyczerpującego wysiłku	Dławica podczas wyczerpującej, szybko wykonywanej lub długotrwałej zwykłej aktywności (chodzenie lub wchodzenie po schodach)
II	dławica podczas umiarkowanego wysiłku	Niewielkie ograniczenie zwykłych aktywności, gdy się je wykonuje gwałtownie, po posiłku, w chłodzie, podczas silnego wiatru wiejącego w twarz, w stresie lub podczas pierwszych kilku godzin po przebudzeniu, ale także podczas wchodzenia pod górę, pokonywania więcej niż jednego piętra w zwykłym tempie i w zwykłych okolicznościach
III	dławica podczas niewielkiego wysiłku	Problemy z przejściem jednej lub dwóch przecznic lub z wejściem na pierwsze piętro w zwykłym tempie i w zwykłych okolicznościach
IV	dławica w spoczynku	Dławica pojawia się bez wysiłku

Szczegóły dotyczące rozpoznania rozpatrywanej jednostki chorobowej znajdują się w Aneksie, w rozdziale 9.2.

2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHOROBY WIEŃCOWEJ NA ŚWIECIE

W raporcie Światowej Organizacji Zdrowia, opublikowanym w 2023 roku [19] oszacowano, że:

- na świecie nadciśnienie tętnicze dotyka 33% dorosłych osób w przedziale wiekowym 30–79 lat (oszacowanie standaryzowane względem wieku);
- częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest podobna we wszystkich grupach krajów wyodrębnionych ze względu na poziom dochodów, przy jedynie niewielkiej różnicy od 32% dorosłych w wieku 30–79 lat w krajach o wysokich dochodach do 34% w krajach o niskich dochodach; bardziej zauważalna jest zmienność regionalna i krajowa. Zróżnicowanie regionalne waha się od 28% w WHO w regionie Zachodniego Pacyfiku do 38% we wschodnim regionie WHO Morza Śródziemnego;
- częstość występowania nadciśnienia tętniczego jest nieco większa wśród mężczyzn (34%) niż kobiet (32%);
- szacowana standaryzowana pod względem wieku częstość występowania nadciśnienia tętniczego niewiele się zmieniła w latach 1990–2019, wzrastając z 32% do 33%;
- całkowita liczba dorosłych na świecie z nadciśnieniem tętniczym rośnie w wyniku wzrostu liczby ludności oraz zmiany struktury wiekowej populacji, przy czym starsze grupy stanowią większą część całej populacji. Ponieważ częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta wraz z wiekiem, te dwie tendencje zwiększają liczbę dorosłych w wieku 30–79 lat cierpiących na nadciśnienie. Liczba dorosłych chorych na nadciśnienie podwoiła się z 650 milionów w 1990 r. do 1,3 miliarda w 2019 roku;
- wśród dorosłych w wieku 30–79 lat z nadciśnieniem tętniczym u około 54% zdiagnozowano nadciśnienie, u 42% było leczonych z powodu nadciśnienia, a zaledwie u 21% choroba była odpowiednio kontrolowana.

Według szacunków NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) na podstawie danych z 1497 badań obejmujących 19,1 mln dorosłych, liczba osób doświadczających podwyższonego ciśnienia krwi na świecie wzrosła z 594 milionów osób w 1975 roku do 1,13 miliarda osób w 2015 roku, z czego w Europie Środkowej i Wschodniej odnotowano ponad 150 milionów osób dotkniętych nadciśnieniem tętniczym [26].

Najwyższy odsetek mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym odnotowano w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, głównie w Chorwacji i Słowenii oraz na Łotwie, Litwie i Węgrzech. Natomiast najwyższy odsetek kobiet z nadciśnieniem tętniczym (około 30%) odnotowano w krajach afrykańskich, takich jak

Niger, Czad, Mali, Burkina Faso i Somalia [24]. Wśród krajów europejskich najniższy odsetek osób dorosłych, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze odnotowano w Wielkiej Brytanii, Islandii, Irlandii, Belgii, Szwajcarii i na Cyprze. Najniższy odsetek dorosłych mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano w Wielkiej Brytanii - 21,9% (95% CI: 16,1%; 27,8%) a najwyższy w Chorwacji - 44,7% (95% CI: 34,7%; 55,4%). Z kolei najniższy odsetek dorosłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano na Islandii 16,9% (95% CI: 10,23%; 25,1%) a najwyższy również w Chorwacji - 37,6% (95% CI: 28,7%; 47,2%) [24], [26].

W raporcie WHO obliczono [19], że globalnie, w 2019 roku ponad połowa wszystkich zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych była powiązana z wysokim skurczowym ciśnieniem krwi, w tym:

- wszystkie zgony z powodu nadciśnieniowej choroby serca;
- 53% zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca;
- 53% zgonów z powodu udaru mózgu.

Ponadto 62% zgonów z powodu przewlekłej choroby nerek przypisuje się wysokiemu skurczowemu ciśnieniu krwi [19].

Nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa (CAD), dwie powszechne choroby układu krążenia, często współistnieją i wchodzi w interakcje.

Na podstawie danych z amerykańskiej bazy danych National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [20], analizowanych w latach 1999–2000 i 2017–2018, oszacowano częstość współwystępowania choroby wieńcowej u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Skorygowany względem wieku odsetek pacjentów ze współistniejącą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym wzrósł z 4,22% [w latach 1999–2000] do 5,40% [w latach 2017–2018], przy jednoczesnym obniżeniu wieku występowania tych schorzeń z 71 [63–79] do 69 [61– 77] lat. Zaobserwowano, że w latach 2000 a 2018 wzrósł odsetek pacjentów z dodatkowo współistniejącą cukrzycą, otyłością i przewlekłą chorobą nerek [20].

Podobnie, w meta-analizie 66 badań pierwotnych [21] uwzględniających 111 406 pacjentów, częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 44% u irańskich pacjentów z chorobami układu krążenia. Częstość występowania nadciśnienia skurczowego u pacjentów kardiologicznych wynosiła 25%, rozkurczowego 20%, a cukrzycy 27%. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 44% u pacjentów z chorobą wieńcową, 50% po zawale mięśnia sercowego, 33% z tętniakiem aorty i 44% z niewydolnością serca [21].

2.5.2. EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHOROBY WIEŃCOWEJ W POLSCE

Według szacunków NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), w Polsce w 2015 roku ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym żyło od 8,0 do 13,8 mln osób dorosłych: od 4,3 mln do 7,3 mln mężczyzn oraz od 3,6 mln do 6,5 mln kobiet. Spośród analizowanych 41 europejskich krajów, Polska znajdowała się na 32. miejscu pod względem wielkości odsetka dorosłych mężczyzn ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (38,1%; 95% CI: 28,6%; 48,5%) oraz na 30. miejscu pod względem odsetka dorosłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym (30,6%; 95% CI: 22,3%; 39,5%) [24], [26].

Zasadniczo dane te wydają się być spójne z przeprowadzonymi w Polsce badaniami epidemiologicznymi. Opracowanie Małyszko i wsp. z 2017 roku przeprowadzono w ramach międzynarodowej akcji screeningowej (ang. *May Measurement Month* 2017, MMM2017) na próbie blisko 6 000 osób. Dane zebrane podczas ostatnich 20. lat wskazują na wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce. Dane pochodzące z badania:

- NATPOL z 2011 roku wskazywały że rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wśród osób w wieku od 18. do 79. lat w ciągu 10 lat wzrosło z 30% do 32%, czyli dotyczy aż 9,5 milionów osób;
- POLSENIOR z 2012 roku wskazywały na ponad milion osób z nadciśnieniem tętniczym po 80. roku życia;
- WOBASZ II z 2014 roku podają, że częstość raportowania podwyższonego ciśnienia tętniczego wśród dorosłych Polaków w wieku od 19. do 99. lat wynosiła 42,7% a odsetek osób, u których rozpoznano wcześniej nadciśnienie tętnicze wynosił 59,3%;
- Małyszko i wsp. z 2017 roku wskazują, że nadciśnienie tętnicze zaobserwowano u 35,2% badanej populacji powyżej 18. roku życia [7], [27].

Na podstawie wyników badania NATPOL i WOBASZ można oszacować liczbę osób cierpiących na nadciśnienie tętnicze w Polsce na około 11 mln osób [7].

W raporcie przygotowanym przez Narodowy Fundusz zdrowia umieszczono informacje o chorobowości rejestrowanej dla lat 2013-2018, uzyskując dane z 4-letniego okresu obserwacji na temat liczby pacjentów, dla których w każdym roku sprawozdano dowolne świadczenie z nadciśnieniem tętniczym, jako rozpoznanie główne lub współistniejące. Liczba chorych została oszacowana na podstawie danych sprawozdawczych, zatem nie uwzględniała informacji od osób, które leczyły się w sektorze prywatnym lub nie korzystały ze świadczeń [24].

W 2018 roku w Polsce na nadciśnienie tętnicze cierpiało 9,9 mln osób powyżej 17. roku życia, a odsetek osób chorych w populacji ogólnej wyniósł 31,5%. W 2018 roku na nadciśnienie tętnicze chorowało

5,6 mln kobiet (33,9% ogólnej populacji dorosłych kobiet) i 4,3 mln mężczyzn (29,9% ogólnej populacji dorosłych mężczyzn) [24].

Tabela 4. Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2016-2018, dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i GUS [24].

Rok	Liczba chorych, n	Odsetek chorych w ogólnej populacji dorosłych, %	Współczynnik chorobowości na 1 000 ludności	Standaryzowany współczynnik chorobowości na 1 000 ludności standaryzowany strukturą populacji z 2012 roku		
				Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
2018	9 925 tys.	31,5%	315,2	291,6	314,5	266,7

GUS – Główny Urząd Statystyczny.

Kobiety w wieku 65-74 lat oraz mężczyźni w wieku 55-64 lat stanowili najliczniejszą grupę chorych na nadciśnienie tętnicze w 2018 roku. Na poziomie wojewódzkim, największą liczbę chorych powyżej 17. roku życia w odniesieniu do ogólnej populacji dorosłych odnotowano w województwie łódzkim a najniższą w województwie warmińsko-mazurskim, w których surowy współczynnik chorobowości wyniósł odpowiednio 352 chorych na 1 000 dorosłych i 280 chorych na 1 000 dorosłych [24].

Nowsze dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia wskazują, że w Polsce w 2020 roku na nadciśnienie tętnicze cierpiało 9 942 000 dorosłych osób, w tym około 4,4 mln kobiet i 5,5 mln mężczyzn, co przekładało się na współczynnik chorobowości wynoszący 317,5 na 100 tys. dorosłej ludności. Największy odsetek chorych w 2020 roku odnotowano w grupie wiekowej 55-64 i 65-74 lata [1]. Przewiduje się, że jeśli obserwowana tendencja utrzyma się na tym samym poziomie, do 2035 roku liczba pacjentów zwiększy się o połowę [7].

Zdaniem ekspertów, rocznie około 0,5-0,7 mln dorosłych pacjentów w Polsce rozpoczyna terapię nadciśnienia tętniczego [74].

Tabela 5. Liczba osób chorych na nadciśnienie tętnicze w Polsce w latach 2016-2020, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [1].

Rok	Liczba chorych	Współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych mieszkańców	Współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych mieszkańców standaryzowany strukturą populacji z 2012 roku
2016	9 956 000	315,7	299,3
2017	9 984 000	316,8	297,2
2018	9 927 000	315,4	293,0
2019	10 011 000	318,3	293,8
2020	9 942 000	317,5	293,1

Dane dotyczące stosowania różnych substancji czynnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego

Do najczęściej stosowanych substancji czynnych w leczeniu nadciśnienia tętniczego należał ramipryl. Liczba zdefiniowanych dziennych dawek ramiprylu, będącego jednym ze składników interwencji wnioskowanej wynosiła około 1,5 miliona 2018 roku w Polsce co stanowi 29% wszystkich zrefundowanych dziennych dawek leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ramipryl [w postaci produktu jednoskładnikowego] zrefundowano 2,44 milionom pacjentów (ponad 20 mln opakowań), natomiast bisoprolol 484 tysiącom pacjentów (co odpowiada liczbie opakowań na poziomie 3 milionów) [24].

Najnowsze dane statystyczne NFZ wskazują, że w 2023 roku zrefundowano 19 103 311 opakowań ramiprylu, a w 2024 roku 19 290 214 opakowań, co wskazuje na wysokie i stabilne wykorzystanie tej substancji czynnej. W przypadku bisoprololu, w 2023 roku zrefundowano 3 449 966 opakowań, natomiast w 2024 roku zrefundowano 3 988 258 opakowań, co wskazuje na znaczny wzrost refundacji tej substancji czynnej [25].

Analiza dwuletniego *compliance* na dla ramiprylu wskazuje, że u 57% pacjentów, którzy przyjmowali w analizowanym okresie wyłącznie ten lek wartość *compliance* była poniżej 80% a u 29% tych pacjentów była poniżej 40% [24].

Choroba niedokrwienna serca

W Raporcie NFZ dotyczącym choroby niedokrwiennej serca z 2020 roku [22] przedstawiono dane sprawozdane do NFZ z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca I20–I25 (wraz z rozszerzeniami) wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Oszacowano, że w 2019 roku:

- 1,247 milionom pacjentów udzielono łącznie świadczenia z rozpoznaniem głównym choroby niedokrwiennej serca;
- odnotowano 102,7 tys. przypadków ostrych zespołów wieńcowych u 98,4 tys. osób;
- odnotowano 78,6 tys. przypadków zawałów u 76,3 tys. osób;
- chorobowość rejestrowana na przewlekłą chorobę niedokrwinną serca wyniosła ponad 2,5 mln osób (8,0% dorosłych Polaków), w tym 1,3 mln kobiet oraz 1,2 mln. Obie płcie cechowały się zbliżonym współczynnikiem chorobowości - średnio około 80 chorych na 1 000 dorosłych osób [22].

Nadciśnienie tętnicze a współwystępowanie chorób kardiologicznych

W 2008 roku wśród 24 451 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonych przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej i przez lekarzy kardiologów przeprowadzono badanie DETENT (DEcyzje TErapeutyczne w leczeniu Nadciśnienia Tętniczego w Polsce) [23]. Zaobserwowano, że pacjenci z nadciśnieniem tętniczym są dodatkowo obciążeni chorobami/zaburzeniami współistniejącymi takimi jak:

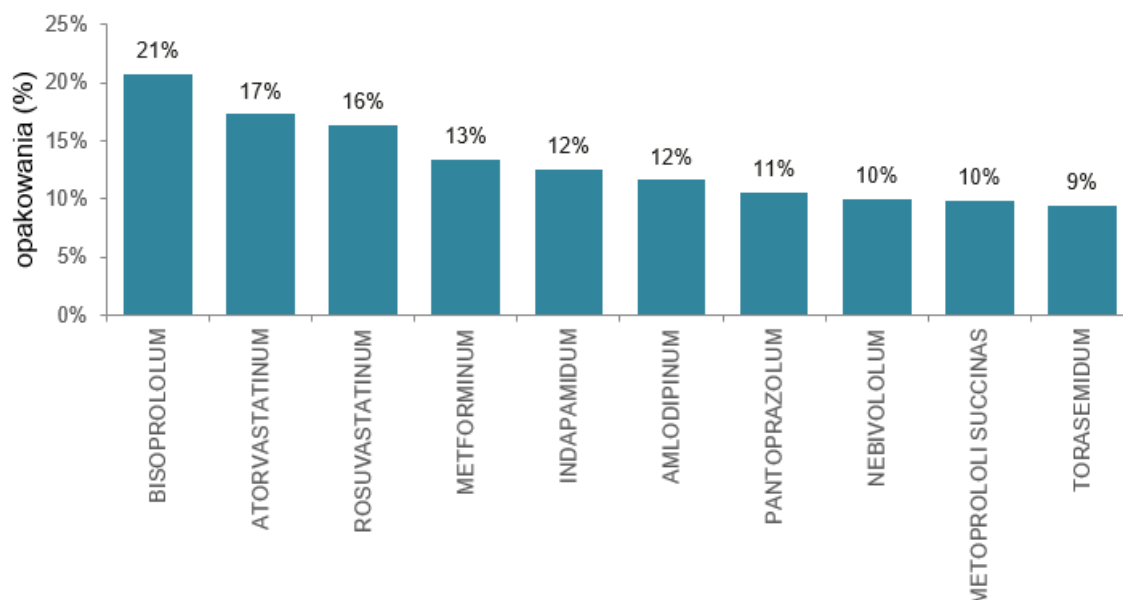
- hipercholesterolemia u 63,4%;
- cukrzyca u 27,4%;
- otyłość u 29,5%;
- choroba niedokrwienna serca u 40,9%;
- 21,4% przeżyło zawał serca a 6,4% udar mózgu;
- niewydolność serca u 17,8%;
- dysfunkcja nerek lub przewlekła choroba nerek u odpowiednio 7,5% oraz 4,8% pacjentów.

Zaledwie 8,5% badanej populacji nie miało żadnych powikłań nadciśnienia tętniczego. Najczęściej stosowanymi grupami leków, niezależnie od występowania powikłań NT i chorób współistniejących, były ACE-I (80,8%), beta-adrenolityki (75,2%) oraz diuretyki (51,3%) [23].

Analiza kopreskrypcji ramiprylu z bisoprololem

Na podstawie danych otrzymanych od Zamawiającego z Receptometru oszacowano, że 21% opakowań ramiprylu jest przepisywanych w kopreskrypcji z bisoprololem, co oznacza, że bisoprolol jest substancją czynną najczęściej przepisywaną wraz z ramiprylem [48].

10 molekuł najczęściej współprzepisywanych z RAMIPRYLEM



Źródło: RECEPTOmetr PEX – 10/2025; Informacje o środowisku lekarzy opracowane zostały na podstawie bazy FarmaProm Medyczne Bazy Danych sp. z o.o. / www.hdm.pl

Rysunek 4. Wykres przedstawiający 10 substancji czynnych najczęściej przepisywanych w Polsce w 2025 roku z ramiprylem [48].

Tabela 6. Analiza rynku sprzedaży ramiprylu i bisoprololu w Polsce w latach 2024-2025 [48].

Bazowy rynek	2024 rok [liczba opakowań]	2025 rok (do października) [liczba opakowań]
Ramipryl	Refundowany: 19 677 619 Nierefundowany: 212 660 Łącznie: 19 890 279	Refundowany: 16 247 980 Nierefundowany: 171 114 Łącznie: 16 419 094
Bisoprolol	Refundowany: 4 168 490 Nierefundowany: 20 330 352 Łącznie: 24 498 841	Refundowany: 3 791 758 Nierefundowany: 16 925 125 Łącznie: 20 716 883

Docelowo produkt leczniczy Ramizek Plus® ma być stosowany jako alternatywa dla terapii dwulekowej ramiprylem i bisoprololem, w celu uproszczenia schematu leczenia, zatem ewentualna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanej interwencji nie wpłynie na wzrost liczby pacjentów stosujących terapię ramiprylem (w dawce 2,5; 5 lub 10 mg) i bisoprololem (w dawce 5 lub 10 mg), a zwiększy jedynie liczbę dostępnych im opcji terapeutycznych.

Dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia produktem leczniczym Ramizek Plus® zostanie przedstawione w Analizie wpływu na budżet płatnika (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA).

2.5.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Nadciśnienie tętnicze, podobnie jak każda jednostka chorobowa, generuje następujące kategorie kosztów [28]:

- bezpośrednio:
 - medyczne, takie jak koszty leków, konsultacji lekarskich, opieki pielęgniarstwa, hospitalizacji czy badań diagnostycznych;
 - niemedyczne - wynikające z procesu leczenia, ale nie bezpośrednio związane z terapią takie jak np. koszty transportu sanitarnego;
- pośrednie - związane z utratą produktywności przez chorego, wynikające z przebywania na zwolnieniu lekarskim, częściowym lub trwałym inwalidztwem, utratą dochodów, a także koszty opieki nad pacjentem ponoszone przez członków jego rodziny;
- niewymierne - związane z cierpieniem, bólem, prowadzące niejednokrotnie do znacznego obniżenia jakości życia pacjenta.

Kompleksowy raport dotyczący epidemiologii i kosztów leczenia nadciśnienia tętniczego w Polsce został opracowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w 2019 roku [24].

Przedstawiono w nim informacje o świadczeniach sprawozdanych z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego dla lat 2013–2018 oraz informacje na temat kosztów świadczeń udzielonych z powodu rozpoznania głównego nadciśnienia tętniczego [24]. Oszacowano, że w 2018 roku dla nadciśnienia tętniczego jako rozpoznania głównego lub współistniejącego sprawozdano:

- 20,4 mln porad w ramach podstawowej opieki zdrowotnej;
- 2,8 mln porad w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej;
- 877 tysięcy hospitalizacji w ramach leczenia szpitalnego;
- 240 tysięcy świadczeń u 203,5 tysięcy chorych;
- świadczenia z powodu nadciśnienia tętniczego (u pacjentów z rozpoznaniem głównym) zostały udzielone dla blisko 5,8 mln dorosłych osób w ramach kategorii: ratownictwo medyczne.

Łączny koszt udzielonych świadczeń zdrowotnych dorosłym pacjentom cierpiącym z powodu nadciśnienia tętniczego wyniósł 258,3 mln zł w 2018 roku, w tym w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wyniósł 132,7 mln zł a koszt świadczeń udzielonych w ramach leczenia szpitalnego wyniósł 104,1 mln zł [24].

Tabela 7. Liczba pacjentów oraz koszt refundacji świadczeń w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej opieki zdrowotnej i hospitalizacji szpitalnych wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w 2018 roku, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [24].

Rok	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka zdrowotna		Hospitalizacje	
	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt refundacji świadczeń (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt refundacji świadczeń (w mln zł)	Liczba pacjentów (w tys.)	Koszt refundacji świadczeń (w mln zł)
2018	5 769,9	258,3	964,1	132,7	188,0	104,1

W 2018 roku 8,8 mln osób wykupiło refundowane leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego a roczna wartość refundacji leków hipotensyjnych wyniosła 1,2 mld zł [24]. W 2018 roku średnia roczna wysokość dopłaty pacjenta do leków hipotensyjnych wyniosła około 91 zł, natomiast średnia roczna kwota refundacja przez NFZ wynosiła dla każdego pacjenta około 137 zł, co stanowi koszt większy o 35 zł w porównaniu do 2013 roku [24]. W 2020 roku wartość dopłat pacjentów do leków refundowanych wyniosła 96 zł, co stanowiło spadek o 25% w porównaniu do 2013 roku [1].

2.6. ROKOWANIE W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM I WSPÓŁISTNIEJĄCYCH CHOROBAH SERCA

Nadciśnienie tętnicze jest wciąż najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób serca i układu krążenia. Zgodnie z danymi WHO pozostaje pierwszą przyczyną przedwczesnych zgonów na świecie, odpowiadając za prawie 10 milionów zgonów i ponad 200 milionów lat życia skorygowanych o niepełnosprawność w 2015 roku [9]. Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów w Unii Europejskiej i odpowiadały za prawie 37% wszystkich zgonów w 2017 roku na podstawie danych z Europejskiego Urzędu Statystycznego [34]. Z powodu chorób sercowo-naczyniowych w 2016 roku w Unii Europejskiej zmarło 1,68 mln pacjentów. Standaryzowany współczynnik zgonów (ang. *Standardised death rate*, SDR) z powodu chorób układu krążenia w Polsce w 2018 roku wynosił 526,1/100 000 mieszkańców i był wyższy od średniej dla całej strefy Unii Europejskiej (370,2/100 000 mieszkańców) [34].

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego: choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i udaru mózgu – głównej przyczyny zgonów, chorobowości i inwalidztwa w Polsce. Wykazano, że wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o 20 mm Hg i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko zgonu z powodu udaru mózgu i choroby niedokrwiennej serca [23].

Najczęściej występujące powikłania narządowe to: zawał serca, udar mózgu, choroba tętnic obwodowych, przerost mięśnia lewej komory serca, przyspieszenie zmian miażdżycowych w naczyniach, upośledzenie funkcji nerek i rozwarstwienie aorty. Pojawienie się powikłań narządowych powoduje zwiększenie ryzyka śmierci, co wymaga podjęcia niezwłocznego leczenia [5]. Ilościowe określenie całkowitego ryzyka powikłań w układzie sercowo-naczyniowym (tj. prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego u danego pacjenta w określonym czasie) jest ważną częścią procesu stratyfikacji ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [38]. Dostępnych jest wiele systemów oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, a większość z nich uwzględnia ryzyko 10-letnie. Od 2003 roku europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym zalecają stosowanie systematycznej oceny ryzyka wieńcowego (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*, SCORE), ponieważ opiera się on na dużych, reprezentatywnych europejskich danych kohortowych. System SCORE szacuje 10-letnie ryzyko pierwszego śmiertelnego zdarzenia miażdżycowego w zależności od wieku, płci, palenia tytoniu, poziomu cholesterolu całkowitego i skurczowego ciśnienia tętniczego [39]. Zgodnie z klasyfikacją SCORE pacjenci z wnioskowanej populacji znajdują się w grupie bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Tabela 8. Dziesięcioletnie kategorie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (na podstawie SCORE) [9].

Kategorie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych	
Bardzo wysokie ryzyko	Pacjenci z jednym z poniższych: <u>Udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa, kliniczna lub jednoznaczna w badaniach obrazowych:</u> - kliniczna choroba sercowo-naczyniowa obejmująca ostry zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, rewaskularyzację wieńcową lub inną tętnicę, udar, TIA, tętniak aorty i PAD; - jednoznacznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa w badaniu obrazowym obejmująca istotną blaszkę (np. $\geq 50\%$ zwężenie) w angiografii lub ultrasonografii, nie uwzględnia zwiększenia grubości błony środkowej tętnicy szyjnej; - cukrzyca z uszkodzeniem narządów docelowych lub z głównym czynnikiem ryzyka, takim jak nadciśnienie III. stopnia lub hipercholesterolemia; - ciężka CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); - obliczonym 10-letnim SCORE na poziomie $\geq 10\%$
Wysokie ryzyko	Pacjenci z jednym z poniższych: - wyraźne podwyższenie pojedynczego czynnika ryzyka, zwłaszcza cholesterolu > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), np. w rodzinnej hipercholesterolemii lub w nadciśnieniu III. stopnia (ciśnienie tętnicze na poziomie $\geq 180/100$ mm Hg); - większość innych osób chorych na cukrzycę (z wyjątkiem niektórych młodych osób z cukrzycą typu 1 i bez większych czynników ryzyka, które mogą być w grupie umiarkowanego ryzyka) Pacjenci z: - nadciśnieniowym przerostem lewej komory serca, - umiarkowaną CDK z eGFR na poziomie 30-59 ml/min/1,73 m²; - obliczonym 10-letnimi SCORE na poziomie 5-10%
Umiarkowane ryzyko	Pacjenci z: - obliczonym 10-letnim SCORE na poziomie od ≥ 1 do $< 5\%$; - nadciśnieniem II. stopnia; - wiele osób w średnim wieku należy do tej kategorii
Niskie ryzyko	Pacjenci z: - obliczonym 10-letnim SCORE na poziomie od $< 1\%$

TIA – przejściowy atak niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*); CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*); SCORE – systematyczna ocena ryzyka wieńcowego (ang. *Systematic Coronary Risk Evaluation*); eGFR – szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*).

Ogólnie ryzyko sercowo-naczyniowe zmniejsza się o około 20% na każde 10 mmHg obniżenia skurczowego ciśnienia krwi, chociaż redukcja jest nieco większa w przypadku udaru i nadciśnieniowej niewydolności serca w porównaniu z chorobą niedokrwienną serca, przy czym obserwuje się tendencję do większych redukcji wśród osób z cięższym nadciśnieniem. Zatem kluczowe jest wdrożenie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego, w celu poprawienia rokowania pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a szczególnie wśród osób ze współistniejącymi chorobami kardiologicznymi, tj. z chorobą niedokrwienną serca (w tym z chorobą wieńcową) [19].

Tabela 9. Wpływ obniżenia o 10 mmHg ciśnienia krwi na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [19].

	Względna redukcja ryzyka w przeliczeniu na obniżenie ciśnienia krwi o 10 mmHg [95% CI]
Choroba niedokrwienna serca	0,83 [0,78; 0,88]
Zawał	0,73 [0,68; 0,77]
Niewydolność serca	0,72 [0,67; 0,78]

2.7. JAKOŚĆ ŻYCIA W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

Nadciśnienie tętnicze jako jedna z głównych przyczyn chorobowości i śmiertelności w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality of Life*, HRQoL) jest traktowane jako model wszystkich asymptomatycznych chorób układu sercowo-naczyniowego, które wymagają długotrwałego leczenia do uzyskania odpowiedniej kontroli. Nadciśnienie tętnicze jest przyczyną obniżenia jakości życia pacjentów, wpływając nie tylko na jego wymiar subiektywny, związany z pogorszeniem statusu ekonomicznego w związku z koniecznością rezygnacji z pracy i izolacją społeczną ale także na wymiar obiektywny, uniemożliwiający pełnienie bieżących funkcji społecznych oraz ograniczenie zdolności chorego do przystosowania się [62].

W wielu badaniach wykazano, że w zakresie poczucia dobrostanu subiektywna ocena stanu zdrowia jest lepszym wyznacznikiem niż obiektywna ocena stanu zdrowia a jakość życia zależy od czynników klinicznych, takich jak wartości ciśnienia krwi (im wyższa wartość, tym gorsza jakość życia), nadwaga i powikłania narządowe, a także liczba i rodzaj stosowanych leków (ponad cztery rodzaje leków powodują pogorszenie jakości życia) [60].

Chorzy z powikłanym nadciśnieniem tętniczym uzyskali najniższe wyniki jakości życia we wszystkich podskalach kwestionariusza SF-36. Najgorzej ocenione zostały: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów fizycznych (48,79), ból (48,39), zdrowie ogólne (46,43), wskaźnik sumaryczny – zdrowie fizyczne (48,85) i witalność (48,01), natomiast różnice w ocenie jakości życia osób zdrowych i osób z nadciśnieniem niepowikłanym były znacznie mniejsze [62].

W badaniu Sawicka i wsp. 2016 wykazano, że czas trwania nadciśnienia tętniczego ma wpływ na jakość życia w aspekcie fizycznym, a także na liczbę zażywanych leków. Im krótszy czas trwania choroby, tym lepsza jakość życia pacjenta, a osoby, które przyjmowały jeden lek, miały lepszą jakość życia niż osoby, przyjmujące kilka leków [61].

W badaniu przeprowadzonym na grupie 100 polskich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym najwyższą ocenianą dziedziną życia według kwestionariusza WHOQOL-BREF było zdrowie fizyczne a najniższą – jakość życia w domenie społecznej, niezależnie od płci. Pacjenci oceniający swoje warunki mieszkaniowe jako bardzo dobre najwyższą ocenili jakość swojego życia w sferze psychologicznej a pacjenci oceniający warunki mieszkaniowe jako dobre najwyższą oceniali jakość życia w sferze fizycznej, a najniższą w sferze społecznej. Pacjenci, którymi opiekował się współmałżonek lub dzieci, najwyższą ocenili domenę fizyczną, a najniższą domenę społeczną. Osoby pozostające pod opieką zięcia lub synowej najwyższą oceniali jakość życia w sferze fizycznej i społecznej, a najniższą środowiskową a osoby żyjące samodzielnie najwyższą ocenili sferę społeczną i środowiskową, a najniższą psychologiczną. Biorąc pod uwagę źródła utrzymania, wszyscy pacjenci najwyższą ocenili jakość życia w sferze fizycznej, a najniższą w sferze społecznej [64].

Fizyczną dziedzinę jakości życia najwyższą ocenili pacjenci leczeni jednym lub dwoma lekami hipotensyjnymi, a najniższą – pacjenci nieprzyjmujący żadnych leków hipotensyjnych. Domenę społeczną najwyższą ocenili pacjenci nieprzyjmujący leków hipotensyjnych, a najniższą pacjenci przyjmujący jeden lub dwa leki hipotensyjne. Pacjenci leczeni trzema lekami hipotensyjnymi najwyższą ocenili sferę fizyczną i środowiskową, a najniższą psychologiczną. Analiza statystyczna nie wykazała istotnego związku pomiędzy przyjmowaniem leków hipotensyjnych przez pacjentów a oceną jakości życia w poszczególnych domenach [64].

Tabela 10. Wpływ schematu terapii hipotensyjnej na ocenę jakości życia w skali WHOQOL-BREF w różnych obszarach w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [64].

	Zdrowie fizyczne	Zdrowie psychiczne	Relacje społeczne	Domena środowiskowa
Ciągle przyjmowanie leków hipotensyjnych				
Brak leków	13	13 ± 1	15	13,5 ± 0,5
1 lek	14,09 ± 2,18	13,58 ± 2,06	12,61 ± 2,45	13,67 ± 1,73
2 leki	15,11 ± 2,26	14,44 ± 2,44	14,04 ± 2,73	14,65 ± 1,7
3 leki	14,83 ± 2,03	14,08 ± 1,63	14,67 ± 1,65	14,83 ± 1,4
4 leki	14	15	15	13
Wartość p*	0,224	0,141	0,697	0,059

* wartość przedstawiona w referencji.

Badania kliniczne potwierdzają, że nadciśnienie tętnicze znacząco pogarsza jakość życia pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi, niezależnie od płci i wieku [63]-[64]. W jednym z badań wykazano, że różnice w jakości życia pacjentów chorych w porównaniu z pacjentami zdrowymi zanikają, jeżeli chorzy są efektywnie leczeni. W grupie pacjentów leczonych nieefektywnie, obserwowano obniżoną jakość życia w zakresie funkcjonowania fizycznego, ogólnej oceny zdrowia, energii życiowej, aktywności związanej ze stanem zdrowia a także gorszy stan emocjonalny [65].

Dodatkowo współistniejąca przewlekła choroba wieńcowa niekorzystnie wpływa zarówno na długość, jak i jakość życia. Stwierdzono, że jakość życia pacjentów z CAD jest silnie i negatywnie powiązana z upośledzeniem lub ograniczeniami fizycznymi spowodowanymi chorobą. Niska jakość życia wpływa na aktywność społeczną, rodzinną, pracę i rekreację oraz zwiększa ryzyko hospitalizacji i śmierci. Stwierdzono, że na jakość życia pacjentów z CAD wpływa wiele czynników. Objawy fizyczne mogą powodować izolację społeczną i zaburzenie relacji seksualnych, a w konsekwencji zmianę roli pacjenta w kontekście społecznym i rodzinnym. Utrata sprawności fizycznej może prowadzić do utraty niezależności i zależności od innych [66]. Ponadto wykazano, że trudności w poruszaniu się związane z dusznością, zmęczeniem, zmniejszoną siłą mięśni i słabą równowagą prowadzą do zakłóceń lub zmian w codziennych czynnościach. Lekarze stosują różnorodne leki i procedury, aby złagodzić niedokrwienie, zachować czynność serca i zapobiec przyszłym nieodwracalnym powikłaniom choroby. Skuteczność, z jaką efekty biologiczne tych interwencji przekładają się na zauważalną poprawę jakości życia, odczuwaną przez pacjentów, różni się znacznie u pacjentów z CCD i w zależności od różnych form leczenia [67].

2.8. METODY LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Znormalizowanie ciśnienia tętniczego, a co za tym idzie, zminimalizowanie globalnego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych i w konsekwencji zmniejszenie śmiertelności stanowi główny cel leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Terapia powinna prowadzić do obniżenia poziomu ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe dla osób z nadciśnieniem tętniczym lub jeśli to nie jest możliwe – do wartości najbardziej zbliżonych do docelowych.

Mianem docelowego ciśnienia krwi określa się wartość progową, poniżej której należy utrzymywać ciśnienie pacjenta w trakcie terapii hipotensyjnej. Dopiero osiągnięcie docelowej wartości ciśnienia tętniczego zwalnia z konieczności intensyfikacji leczenia. Zgodnie w wytycznymi *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) z 2017 roku oraz wytycznych *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*; (ESC/ESH) z 2018 roku, docelowa wartość ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wynosi poniżej 130/80 mm Hg (w tym pacjentów z

towarzystwą chorobą niedokrwienną serca lub po przebytych zawałach lub udarach mózgu), co koreluje ze zmniejszeniem ogólnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych [7], [9], [35].

Najnowsze wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) z 2024 roku dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu a także polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, wprowadzają nowe, ambitniejsze cele terapeutyczne. **Kluczowe zmiany to** docelowe ciśnienie skurczowe 120–129 mm Hg i rozkurczowe **70–79 mm Hg** dla większości pacjentów stosujących leki hipotensyjne [82], [81].

Nie należy obniżać BP poniżej **120/70 mm Hg**, z zastrzeżeniem, że rozkurczowe BP nie powinno być niższe niż **65 mm Hg** u pacjentów po przemijającym incydencie niedokrwiennym mózgu (TIA) lub udarze niedokrwiennym/krwotocznym mózgu [81].

Należy ustalić indywidualne, bardziej liberalne cele terapeutyczne, czyli skurczowe ciśnienie krwi w zakresie **130–139 mm Hg** (przy rozkurczowym ciśnieniu krwi poniżej 90 mm Hg) w następujących sytuacjach klinicznych u pacjentów:

- w wieku 80 lat i starszych;
- z co najmniej łagodnym zespołem kruchości, niezależnie od wieku. W przypadku ciężkiego lub bardzo ciężkiego zespołu kruchości cele terapii ustala się ściśle indywidualnie;
- u których obniżenie ciśnienia krwi do 120–129/70–79 mm Hg nie jest dobrze tolerowane (wówczas obowiązuje zasada „tak nisko, jak jest to rozsądnie osiągalne”);
- z zespołami hipotonii (ortostatyczną, poposiłkową, powysiłkową lub występującą w czasie snu);
- w wieku podeszłym z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym;
- u których przewidywany czas przeżycia jest krótszy niż 3 lata [81].

Leczenie nadciśnienia tętniczego jest procesem złożonym i zależy od czynnika wywołującego. Wybór terapii hipotensyjnej zależy od kwalifikacji choroby pod kątem wartości ciśnienia tętniczego oraz ogólnego ryzyka sercowo-naczyniowego [43].

Istnieją dwie dobrze znane strategie obniżania ciśnienia tętniczego:

- interwencje związane ze zmianą stylu życia;
- leczenie farmakologiczne.

U wielu pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze skuteczne okazuje się samo leczenie niefarmakologiczne, jednak kompleksowe leczenie nadciśnienia tętniczego powinno przebiegać przy jednoczesnym włączeniu leczenia niefarmakologicznego i farmakologicznego, zwłaszcza jeśli podczas kilku miesięcznego leczenia niefarmakologicznego pacjent nie osiągnął zadowalających wartości ciśnienia tętniczego [7].

Postępowanie niefarmakologiczne polega na szeroko pojętej modyfikacji stylu życia i jest zalecane u wszystkich osób z objawami sugerującymi nadciśnienie tętnicze [7].

Wytyczne ESC z 2024 roku odnoszące się do momentu rozpoczynania leczenia nadciśnienia tętniczego [82]:

- u osób dorosłych z podwyższonym ciśnieniem krwi i niskim/średnim ryzykiem CVD (<10% w ciągu 10 lat) zaleca się obniżenie ciśnienia krwi za pomocą zmian stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- u osób dorosłych z podwyższonym ciśnieniem krwi i wystarczająco wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po 3 miesiącach interwencji związanej ze stylem życia, u osób z potwierdzonym ciśnieniem krwi $\geq 130/80$ mm Hg zaleca się obniżenie ciśnienia za pomocą leczenia farmakologicznego w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych;
- zaleca się, aby niezwłocznie rozpocząć działania związane ze stylem życia i farmakologiczne leczenie obniżające ciśnienie krwi;
- w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem z potwierdzonym BP $\geq 140/90$ mm Hg, niezależnie od ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Podobnie w najnowszych polskich wytycznych w 2024 roku [81] farmakoterapię hipotensyjną należy niezwłocznie wdrożyć u pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie gabinetowe $\geq 140/90$ mm Hg). Jednak rozpoczęcie leczenia farmakologicznego rozważa się również u pacjentów, u których ciśnienie nie osiąga progu nadciśnienia tętniczego, ale jest podwyższone [81].

Tabela 11. Kryteria rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [81].

Kategoria ciśnienia krwi (pomiar gabinetowy)	Wartości ciśnienia krwi [mmHg]	Postępowanie / Wdrożenie farmakoterapii
Nadciśnienie Tętnicze (NT)	$\geq 140/90$	Należy wdrożyć farmakoterapię hipotensyjną wraz z intensywną modyfikacją stylu życia
Podwyższone BP	120–139/70–89	Zawsze należy wdrożyć intensywną modyfikację stylu życia
Podwyższone BP u pacjentów wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	130–139/80–89	Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego (monoterapia) po 3 miesiącach nieskutecznego leczenia niefarmakologicznego
Podwyższone BP u pacjentów bez wysokiego/bardzo wysokiego ryzyka	120–139/70–89	Intensywna modyfikacja stylu życia

2.8.1. LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Leczenie niefarmakologiczne nadciśnienie tętniczego opiera się na [7], [9], [43], [55], [53], [54], [81], [82]:

- normalizacji masy ciała - obniżenie masy ciała może również poprawić skuteczność leków przeciwnadciśnieniowych;

- odpowiedniej diecie – przejście na dietę eliminującą tłuszcze (zwłaszcza nasycone) i ograniczającą spożywanie soli oraz alkoholu;
- ograniczeniu spożywania alkoholu – badania wykazują, że zwiększone spożycie alkoholu potęguje ryzyko wystąpienia udarów mózgu oraz osłabia działanie leków obniżających ciśnienie;
- zaprzestaniu palenia tytoniu
- odpowiedniej aktywności fizycznej o umiarkowanym nasileniu, z przewagą ćwiczeń wytrzymałościowych.

2.8.2. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego, związane niewątpliwie z kontrolą docelowego ciśnienia tętniczego, wymaga włączenia terapii farmakologicznej.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego stosuje się przede wszystkim leki z pięciu podstawowych grup:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting-enzyme inhibitors; ACE-I);
- leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB);
- diuretyki tiazydowe (DT) i tiazydopochodne (DTP);
- β -adrenolityki (beta-adrenolityki lub beta-blokery; BB);
- antagoniści kanału wapniowego (CCB) [9], [43].

Tabela 12. Omówienie i porównanie poszczególnych grup leków hipotensyjnych [7], [9], [52], [56], [43].

Grupa leków hipotensyjnych		Mechanizm działania
Leki blokujące układ renina-angiotensyna (RAS)	inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I)	- stosowane w skojarzeniu z diuretykami tiazydopodobnymi u chorych na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę oraz u pacjentów po przebytym udarze mózgu. - w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i wysokim ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych leki z grupy ACE-I powinny być preferowane względem sartanów. Popierają to wytyczne europejskich towarzystw kardiologicznych, które wskazują, że ACE-I są grupą leków preferowaną u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca.
	leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (sartany, ARB)	- preferowane u chorych z nadciśnieniem tętniczym i uszkodzeniami narządowymi, z chorobą nerek i po przebytym udarze mózgu; - podczas stosowania sartanów najrzadziej występują objawy niepożądane i z tego powodu u chorych na nadciśnienie tętnicze z powikłaniami sercowymi zaleca się je jako alternatywę w przypadku nietolerancji leków z grupy ACE-I

W nadciśnieniu tętniczym bez powikłań kardiologicznych, obie grupy leków blokują układ renina-angiotensyna w niemal równym stopniu i są uznawane za równoważne. Zarówno inhibitory ACE-I, jak i ARB zmniejszają albuminurię bardziej niż inne leki obniżające ciśnienie krwi i skutecznie opóźniają postęp przewlekłej choroby nerek u osób chorych na cukrzycę i bez cukrzycy oraz wydają się również skuteczne w zapobieganiu lub zmniejszaniu HMOD, takiego jak przerost lewej komory serca czy przebudowa małych tętnic, w celu równoważnego obniżenia ciśnienia tętniczego. Obydwa leki zmniejszają częstość występowania migotania przedsionków, co może wiązać się z poprawą funkcji i skuteczniejszą regresją strukturalną lewej komory. Inhibitory ACE-I i ARB są również wskazane po zawale mięśnia sercowego oraz u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, która jest częstym powikłaniem nadciśnienia tętniczego;

- inhibitorów ACE-I i ARB nie należy łączyć, ponieważ nie wiąże się to z dodatkowymi korzyściami w zakresie

Grupa leków hipotensyjnych		Mechanizm działania	
			wyników leczenia a zwiększa liczbę działań niepożądanych ze strony nerek
Leki moczopędne (diuretyki) tiazydowe (DT)/tiazydopodobne (DTP)		- grupa leków o szczególnym zastosowaniu u pacjentów w wieku powyżej 80 lat, w izolowanym nadciśnieniu tętniczym skurczowym i u pacjentów po przebyłym udarze mózgu; - często stosowane są w terapii skojarzonej i w preparatach złożonych, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono choroby współistniejące, w tym cukrzycę, upośledzoną czynność wydalniczą nerek lub objawową niewydolność serca; - preferowaną grupą leków moczopędnych są preparaty tiazydopodobne (w tym indapamid i chlortalidon), wykazujące znacznie większe korzyści w zakresie minimalizowania ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych w porównaniu do klasycznych diuretyków tiazydowych; - leki moczopędne z grupy tiazydopodobnych wykazują silniejszy i dłuższy efekt hipotensyjny oraz mają korzystniejszy profil metaboliczny; - podczas leczenia należy monitorować zaburzenia gospodarki glukozy, lipidowej oraz zaburzenia elektrolitowe	
Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-adrenolityki, beta-blokery - BB)		- stosowane najczęściej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i tachykardią lub przyspieszoną częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę, objawami krążenia hiperkinetycznego oraz u pacjentów z współistniejącą niewydolnością serca, chorobą wieńcową, po przebyłym zawale mięśnia sercowego a także w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; - w porównaniu z placebo, beta-adrenolityki znacząco zmniejszają ryzyko udaru, niewydolności serca i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z nadciśnieniem. W porównaniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie beta-adrenolityki są zwykle równoważne w zapobieganiu poważnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym, z wyjątkiem mniej skutecznego zapobiegania udarowi; - są szczególnie przydatne w leczeniu nadciśnienia w sytuacjach takich jak objawowa dławica piersiowa, w celu kontroli częstości akcji serca, po zawale mięśnia sercowego, w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz jako alternatywa dla inhibitorów ACE-I lub ARB u młodszych kobiet z nadciśnieniem tętniczym planujących leczenie ciąży lub w wieku rozrodczym. Zaleca się dwie podgrupy beta-adrenolityków — wazodylatacyjne i klasyczne wysoce kardioselektywne: - nebiwolol - wysoce kardioselektywny o właściwościach wazodylatacyjnych, preferowany u osób młodych do 40. roku życia z nadciśnieniem tętniczym niepowikłanym, u chorych z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, zaburzeniami potencji lub z towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi; - karwedilol - niekardioselektywny o właściwościach wazodylatacyjnych, który znajduje zastosowanie raczej w nadciśnieniu tętniczym powikłanym niewydolnością serca; - bisoprolol, betaksolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu – klasyczne wysoce kardioselektywne, zalecane u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym z przyspieszoną czynnością akcji serca na poziomie >80 u/min, z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca	
Blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia; CCB)		- neutralne metabolicznie, przydatne w terapii skojarzonej z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron (ang. <i>Renin–angiotensin–aldosterone</i>, RAA) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej; - w leczeniu hipotensyjnym preferowaną podgrupą antagonistów wapnia są pochodne dihydropirydyny, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, z izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym, z miażdżycą tętnic obwodowych, z towarzyszącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub astmą oskrzelową; - działanie pochodnych niedihydropirydynowych, w tym werapamilu i diltiazemu, może być szkodliwe u chorych ze współistniejącą niewydolnością serca lub obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca; - antagoniści wapnia mają większy wpływ na redukcję ryzyka udaru niż oczekiwano w przypadku osiągniętej redukcji ciśnienia tętniczego, ale mogą być również mniej skuteczne w zapobieganiu niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.	

2.8.3. DOBÓR LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Zazwyczaj do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego konieczne jest stosowanie więcej niż jednego leku hipotensyjnego.

W europejskich wytycznych ESC/ESH z 2024 roku oraz polskich wytycznych z 2024 roku opracowano algorytm leczenia farmakologicznego z wykorzystaniem pięciu głównych klas leków: inhibitorów ACE-I i ARB, blokerów kanałów wapniowych, diuretyków tiazydowych lub tiazydopodobnych oraz beta-blokerów. Algorytm ten dla większości pacjentów zaleca początkową terapię skojarzeniem dwóch leków, najlepiej w postaci produktu złożonego [81], [82].

Podstawowa strategia leczenia (dla większości pacjentów) obejmuje [81], [82]:

1. **Krok 1 (Terapia dwulekowa):** skojarzenie **ACE-i lub ARB z CCB lub DTP/DT**, najlepiej w postaci produktu złożonego.

2. **Krok 2 (Terapia trójlekowa):** skojarzenie **ACEi lub ARB z CCB i DTP/DT**, najlepiej w postaci produktu złożonego.

Wybierając leki, należy kierować się ich zdolnością do obniżania ciśnienia krwi, zmniejszania jego zmienności oraz redukcji ryzyka rozwoju powikłań narządowych (HMOD) i chorób układu sercowo-naczyniowego, a także ich profilem tolerancji.

Intensyfikacja leczenia i dobór dawek

W ramach intensyfikacji terapii, **dodanie kolejnego leku** jest zazwyczaj skuteczniejsze niż zwiększanie dawek leków już stosowanych. Po 1–2 miesiącach od rozpoczęcia terapii dwoma lekami należy ocenić jej skuteczność. W przypadku nieuzyskania docelowych wartości BP, rozważa się intensyfikację przez **dołączenie trzeciego leku** w celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia krwi w ciągu 3 miesięcy. W przypadku konieczności intensyfikacji leczenia diuretycznego zaleca się wykorzystanie korzyści ze zwiększania dawek DTP/DT, zwłaszcza chlortalidonu i indapamidu.

Stosowanie produktów złożonych na każdym etapie terapii jest zalecane, ponieważ ułatwia modyfikację dawek i ogranicza liczbę przyjmowanych przez pacjentów tabletek, zwiększając wytrwałość terapeutyczną [81], [82]. Algorytm leczenia oparty na produktach złożonych jest efektywny i sprzyja szybkiemu osiągnięciu docelowych wartości ciśnienia tętniczego [81].

Subpopulacje

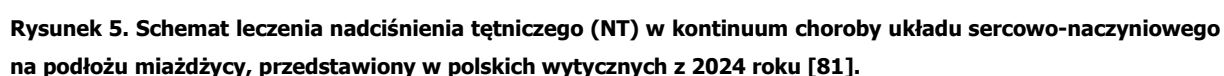
Specyficzną subpopulacją spośród chorych z nadciśnieniem tętniczym są pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi (choroba niedokrwienności serca, niewydolność serca, choroba wieńcowa itp.) i cukrzycą, którzy obarczeni są szczególnie wysokim ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Leczenie nadciśnienia tętniczego u tych pacjentów powinno opierać się na podstawowym algorytmie terapii nadciśnienia tętniczego, wykorzystując leki z „podstawowej trójki” (ACEi/ARB, CCB, DTP/DT).

Jeśli istnieją specjalne wskazania (np. przewlekły zespół wieńcowy z dławicą), można rozważyć skojarzenie ACEi i BB (również w postaci produktu złożonego). Pacjenci z przewlekłym zespołem wieńcowym i dławicą piersiową mogą odnieść korzyść ze stosowania CCB i BB [81].

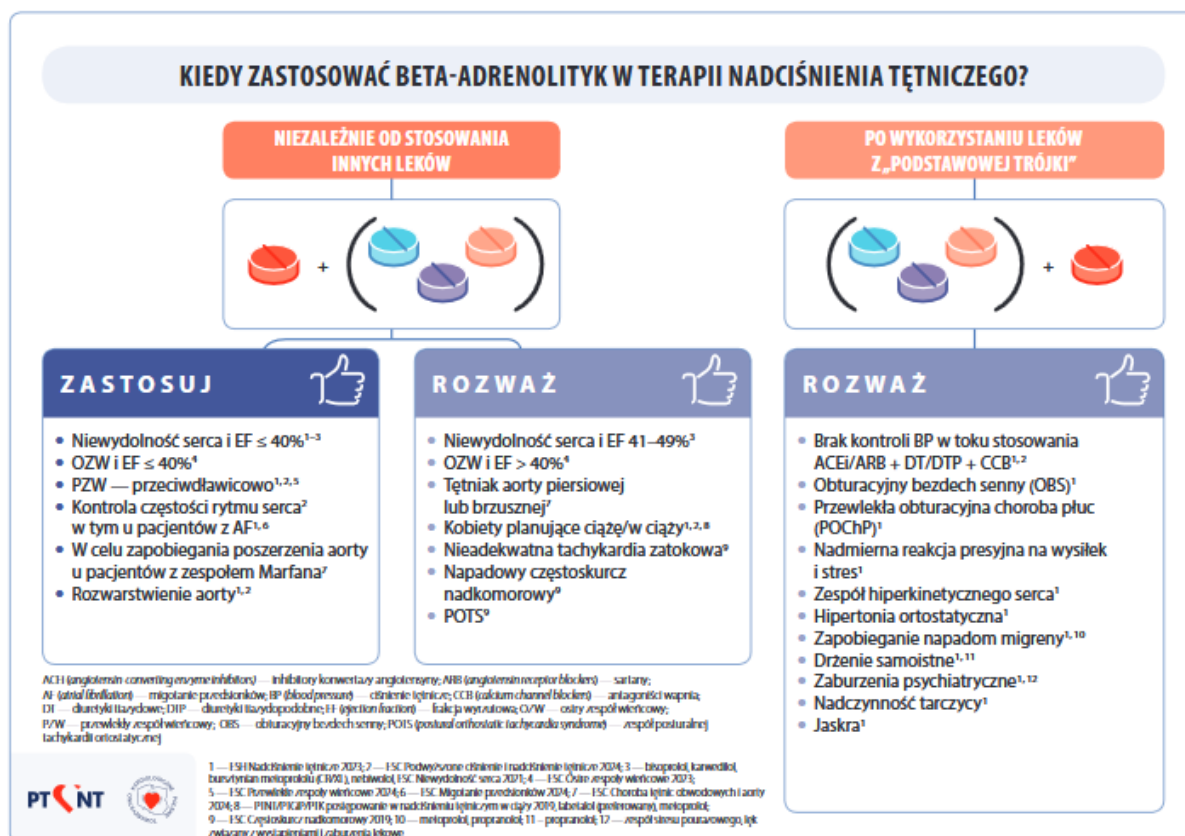
W przypadku zaawansowanych stanów (niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową), należy włączyć leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie:

- antagonistów receptora angiotensyny i inhibitory neprylizyny (ARNI) lub ACEi (lub ARB w razie nietolerancji);
- beta-adrenolityki (BB);
- antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA);
- inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (SGLT2i) [81].



Leki z grupy BB nie są elementem podstawowej strategii leczenia dla wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale należą do leków pierwszego wyboru lub są konieczne **w przypadku współistnienia określonych chorób sercowo-naczyniowych**, takich jak:

- 45



Rysunek 6. Schemat dotyczący zastosowania beta blokerów (BB) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, przedstawiony w polskich wytycznych z 2024 roku [81].

Skojarzenie beta-adrenolityku (BB) i ACEI-I jest jednym z najczęściej wykorzystywanych połączeń w kardiologii, co wynika z faktu, że wskazania do stosowania obu grup leków są bardzo szerokie i często się pokrywają [44]. Ponadto mechanizmy działania samych leków, ich działania dodatkowe oraz korzyści kliniczne wzajemnie się uzupełniają, co pozwala zredukować objawy i zwolnić progresję chorób sercowo-naczyniowych, a także poprawić rokowanie chorych, szczególnie ze stabilną chorobą wieńcową:

- ACE-I zmniejszają umieralność ogólną i częstość występowania zawału serca, udarów mózgu oraz niewydolności serca w pewnych podgrupach pacjentów, w tym u osób z niewydolnością serca, uprzednio rozpoznaną chorobą układu naczyniowego lub cukrzycą z grupy dużego ryzyka. Dlatego też należy rozważyć podawanie inhibitorów konwertazy angiotensyny pacjentom ze stabilną chorobą wieńcową, zwłaszcza ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 40\%$, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania tych leków;
- beta-adrenolityki działają bezpośrednio na serce, zmniejszając częstotliwość rytmu serca, kurczliwość mięśnia sercowego, przewodzenie przedsionkowo-komorowe i aktywność ekstopową. Mogą one również zwiększać perfuzję niedokrwionych obszarów poprzez wydłużanie rozkurczu i zwiększanie oporu naczyniowego w obszarach bez niedokrwienia. U pacjentów po zawale serca

beta-adrenolityki spowodowały redukcję ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca o 30%. Beta-adrenolityki są niewątpliwie skuteczne jako leki zmniejszające dławicę wywołaną wysiłkiem [44], [47], [45].

Oporne nadciśnienie tętnicze

Jeżeli ciśnienie tętnicze pozostaje niekontrolowane za pomocą terapii skojarzonej trzema lekami, pacjenta klasyfikuje się jako osobę z nadciśnieniem opornym zakładając, że wykluczono wtórne przyczyny nadciśnienia i złe przestrzeganie leczenia, a wzrost ciśnienia tętniczego potwierdzono powtarzanymi w gabinecie lekarskim pomiarami oraz za pomocą ABPM lub HBPM; takich pacjentów należy uwzględnić w ocenie specjalistycznej. Dodatkowe możliwości leczenia obejmują dodanie małej dawki spironolaktonu (25–50 mg na dobę) lub innego dodatkowego leczenia moczopędnego (większa dawka amiloridu o 10–20 mg na dobę, większe dawki leków moczopędnych tiazydowych lub tiazydopodobnych, diuretyków pętlowych u pacjentów z istotnym zaburzeniem czynności nerek, beta-blokerów, alfa-blokerów czy leków działających ośrodkowo) [58], [59].

2.8.4. LECZENIE POZAHIPOTENSYJNE U PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM

Leczenie współistniejących czynników ryzyka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym obejmuje:

- leczenie hipolipemizujące u pacjentów z hipercholesterolemią i/lub zaburzeniem parametrów lipidowych: zwiększenia stężenia triglicerydów, obniżenia poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) i podwyższenia stężenia poziomu cholesterolu frakcji lipoprotein niskiej gęstości (LDL) (tj. dyslipidemia aterogenna) [7];
- leczenie hipourykemiczne;
- leczenie przeciwplatekcyjne [7].

2.8.5. LECZENIE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHOROBY WIEŃCOWEJ

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2025 roku [3], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego i/lub choroby wieńcowej są leki należące do następujących grup limitowych:

- 36.0, Leki moczopędne – tiazydowe i tiazydopodobne;
- 37.0, Leki moczopędne – pętlowe;
- 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton;
- 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego;

- 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego (w tym bisoprolol);
- 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny;
- 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil;
- 43.0, Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny – diltiazem;
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone;
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone (w tym ramipryl).

Szczegółowe zestawienie refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce zamieszczono w aneksie, w rozdziale 9.2.2.

Aktualnie nie ma refundowanego produktu dwuskładnikowego, który zawiera jednocześnie ramipryl i bisoprolol. Finansowane są natomiast produkty lecznicze jednoskładnikowe, leki zawierające ramipryl (tabletki o mocach: 2,5 mg, 5 mg, 10 mg) lub bisoprolol (tabletki powlekane o mocach: 5 mg i 10 mg) [3].

2.9. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (<https://nadcisnienietetnicze.pl>);
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<http://www.ptkardio.pl>);
- Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*, ESC; <https://www.escardio.org/>);
- Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Hypertension*, ESH; <https://www.eshonline.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk>);
- American College of Chest Physicians (<http://www.chestnet.org/Guidelines-and-Resources>);
- American College of Cardiology (<https://www.acc.org/>);

- American Heart Association (<https://www.heart.org/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Hypertension Canada (<https://www.hypertension.ca/en/>);
- American Society of Hypertension (<http://www.ash-us.org/>);
- European Society of Hypertension (<http://www.eshonline.org/>).

Szczegółowe omówienie wszystkich zidentyfikowanych wytycznych przedstawiono w aneksie, w rozdziale 9.2.4, natomiast poniżej przedstawiono ich podsumowanie.

W zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, zarówno krajowych jak i zagranicznych, w ramach leczenia nadciśnienia tętniczego eksperci zalecają pięć głównych grup leków: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I), sartany - inhibitory receptora angiotensyny AT1 (ARB), tiazydowe lub tiazydopodobne leki moczopędne (diuretyki), beta-adrenolityki (BB) i blokery kanałów wapniowych (antagoniści wapnia).

W ramach pierwszej linii ogólnego leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego wytyczne PTNT [7], PTNT/PTK [81] oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension*; ESH/ESC) [9], [82], Międzynarodowego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ang. *International Society of Hypertension*, ISH) [37], *Hypertensions Canada's* [36] oraz amerykańskie wytyczne ACC/AHA [35] zalecają dwuskładnikowe leczenie skojarzone: inhibitorem ACE-I lub ARB w połączeniu z tiazydowym lub tiazydopodobnym lekiem moczopędnym lub blokerem kanałów wapniowych. Dopuszczalne są też inne kombinacje leków z pięciu podstawowych grup w ramach leczenia dwuskładnikowego, z wyjątkiem połączenia inhibitorów ACE-I i ARB [9], [35]. W sytuacji, kiedy leczenie pierwszego rzutu nie przyniesie oczekiwanych efektów wiążących się ze znaczącym obniżeniem ciśnienia tętniczego, zaleca się włączenie kolejnego leku, uzyskując trójskładnikowy schemat leczenia: inhibitorem ACE-I lub ARB w połączeniu z tiazydowym lub tiazydopodobnym lekiem moczopędnym oraz blokerem kanałów wapniowych. Zalecanym podejściem w przypadku nieskuteczności trójskładnikowego leku złożonego jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton [9].

Niemniej jednak w subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami kardiologicznymi – stabilną chorobą wieńcową/niedokrwinną serca, wytyczne [7], [9], [37], [35], [36] zalecają stosowanie skojarzenia ACE-I i beta-adrenolityków, jako terapii początkowej.

W najnowszych polskich wytycznych w terapii hipotensyjnej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym u pacjentów w kontinuum chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy w terapii nadciśnienia tętniczego wskazano, że należy się trzymać

podstawowego algorytmu, wykorzystując podstawową trójkę leków. Preferowane jest skojarzenie ACEi i CCB (z wykorzystaniem produktu złożonego). Jeśli istnieją wskazania do stosowania beta-blokerów (BB), to można rozważyć skojarzenie ACEi i BB (z wykorzystaniem SPC) [81].

Podobnie, najnowsze wytyczne ESC [82] u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową/zawałem serca w wywiadzie, którzy wymagają leczenia obniżającego ciśnienie krwi, zalecają włączenie jako części terapii beta-blokerów i blokerów RAS – preferowane jest stosowanie produktu złożonego.

Najnowsze wytyczne amerykańskie z 2023 roku [29] zalecają:

- **u pacjentów z CCD, u których występuje jednocześnie nadciśnienie, cukrzyca, z frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF) $\leq 40\%$ lub przewlekłą chorobą nerek, stosowanie inhibitorów ACE lub ARB, jeśli nie tolerują ACE-I, w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych;**
- **u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i LVEF $\leq 40\%$, z przebyłym zawałem mięśnia sercowego lub bez niego, zaleca się stosowanie terapii beta-adrenolitykiem w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.**

Klasyczne wysoce kardioselektywne beta-adrenolityki, szczególnie bisoprolol, znajdują preferencyjne zastosowanie w grupie pacjentów z nadciśnieniem z przyspieszoną czynnością akcji serca (> 80 uderzeń/min), nadciśnieniem tętniczym z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca oraz w przypadku terapii hipotensyjnej skojarzonej z zastosowaniem preparatu złożonego. W tych przypadkach, ze względu na konieczność osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca, klasyczne beta-adrenolityki o wysokiej kardioselektywności, czyli: bisoprolol, betaksolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu mogą wykazywać większą przydatność niż beta-adrenolityki wazodylatacyjne [7].

W leczeniu skojarzonym zaleca się także wykorzystywanie preparatów złożonych tj. podawanych w 1 tabletkie (tj. w postaci produktu złożonego, celem zwiększenia skuteczności i uproszczenia schematu leczenia oraz zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych). Wytyczne nie wskazują na konkretne produkty lecznicze, ani też na konkretne połączenia substancji, a jedynie na zalecane połączenia grup terapeutycznych. Wnioskowana interwencja zawiera w swoim składzie ACE-I (ramipryl) oraz beta-

adrenolityk (bisoprolol) zawiera więc połączenie grup substancji rekomendowanych przez wytyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego i(lub) stabilnej choroby wieńcowej.

2.10. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I WSPÓLISTNIEJĄCYMI CHOROBY SERCA, Z TYM Z CHOROBY WIEŃCOWĄ

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza ze współistniejącą chorobą serca, w tym chorobą wieńcową, stanowią grupę osób ze szczególnie wysokim ryzykiem zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Mimo dostępnej wiedzy oraz rozwoju medycyny, w Polsce skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego jest niezadowalająca:

- wyniki badania NATPOL z 2002 roku wskazują, że zaledwie 26,7% leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego uzyskało normalizację ciśnienia do wartości poniżej 140/90 mm Hg [72], zatem kluczowym celem jest zdrożenie terapii umożliwiających osiągnięcie takiego celu;
- przestrzeganie właściwej farmakoterapii przez pacjentów pogarsza się z każdą kolejną tabletką przyjmowaną przez pacjenta; im więcej leków do wykorzystania tym bardziej postępowanie pacjentów odbiega od wymogów właściwej farmakoterapii, **szczególnie w przypadku osób starszych** [69], [70], [71];
- **stopień przestrzegania zaleceń odnośnie prawidłowego stosowania farmakoterapii przez pacjentów może mieć istotny wpływ na efekty terapii. Jeśli pacjent nie przyjmuje regularnie leków i nie stosuje się do zaleceń, oczekiwany efekt terapeutyczny może nie zostać osiągnięty** [69], [70] - zatem kluczowe jest wdrażanie rozwiązań wspomagających przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Stosowanie produktów złożonych, czyli **połączenia dwóch leków w jednej tabletkie upraszcza schemat dawkowania i może sprzyjać poprawie szeroko pojętego przestrzegania zaleceń medycznych wydanych przez lekarza (ang. *adherence*), zarówno mierzonego stopniem stosowania się do zaleceń i schematu leczenia (ang. *compliance*), jak i wytrwałością terapeutyczną (ang. *persistence*).** W wytycznych praktyki klinicznej rekomenduje się rozpoczęcie terapii u większości pacjentów od dwuskładnikowego leku złożonego [9].

Dostępne dane wskazują, że farmakoterapie produktami złożonymi wiążą się z niższym zużyciem zasobów szpitalnych oraz niższymi kosztami bezpośredniej opieki ambulatoryjnej. Nawet biorąc pod uwagę wyższe koszty leków związane z produktami złożonymi, w warunkach niemieckich wykazano że w czterech z siedmiu porównań kohortowych nadal występował efekt redukcji kosztów w zakresie ogólnych bezpośrednich wydatków związanych z terapią zdarzeń sercowo-naczyniowych i ogólnych wydatków na opiekę zdrowotną, dotyczącymi terapii zdarzeń sercowo-naczyniowych [46].

Aktualne wytyczne stowarzyszeń naukowych ESC dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego i zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym zalecają stosowanie terapii skojarzonych [82].

W subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą serca, najnowsze wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie beta-adrenolityków w skojarzeniu z ACE-I. Należy podkreślić, że skojarzenie beta-adrenolityków z lekiem hamującym układ renina–angiotensyna charakteryzuje się większą skutecznością hipotensyjną niż stosowanie poszczególnych leków osobno [47].

Właściwości te znajdują odzwierciedlenie w praktyce klinicznej - wyniki badania Pol-Fokus wskazują, że w Polsce beta-adrenolityki są najczęściej stosowane w skojarzeniu z ACE-I [47].

Wnioskowaną interwencję stanowi produkt złożony Ramizek Plus®, składający się z inhibitora konwertazy angiotensyny – ramiprylu i beta-adrenolityku – bisoprololu. Ze środków publicznych finansowane są leki zawierające obie te substancje czynne w postaci jednoskładnikowych preparatów.

Aktualnie nie ma refundowanego produktu wieloskładnikowego, który zawiera jednocześnie ramipryl i bisoprolol, co stanowi istotny brak i niezaspokojoną potrzebę pacjentów. Dostępność dwóch leków w jednym produkcie złożonym może wpłynąć na wyższy stopień stosowania się do zaleceń farmakoterapii i przekładać się na lepsze wyniki leczenia.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Wnioskowaną interwencję stanowi podawanie złożonego produktu leczniczego Ramizek Plus® (kapsułki twarde) zawierającego:

- ramipryl w dawce 2,5 mg i bisoprololu fumaran w dawce 2,5 mg (produkt leczniczy Ramizek Plus 2,5 mg+2,5 mg);
- ramipryl w dawce 5 mg i bisoprololu fumaran w dawce 2,5 mg (produkt leczniczy Ramizek Plus 5 mg+2,5 mg);
- ramipryl w dawce 5 mg i bisoprololu fumaran w dawce 5 mg (produkt leczniczy Ramizek Plus 5 mg+5 mg);
- ramipryl w dawce 10 mg i bisoprololu fumaran w dawce 5 mg (produkt leczniczy Ramizek Plus 10 mg+5 mg);
- ramipryl w dawce 10 mg i bisoprololu fumaran w dawce 10 mg (produkt leczniczy Ramizek Plus 10 mg+10 mg) [4].

Mechanizm działania

W skład wnioskowanej interwencji wchodzi dwie substancje czynne o różnych mechanizmach działania: **ramipryl i bisoprolol**.

Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Podanie ramiprylu powoduje wyraźne zmniejszenie obwodowego oporu tętniczego. Na ogół nie występują duże zmiany przepływu osocza przez nerki ani wskaźnika przesączania kłębuszkowego.

Podanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia w pozycji leżącej i stojącej bez wyrównawczego przyspieszenia czynności serca. U większości pacjentów początek działania przeciwnadciśnieniowego po podaniu dawki pojedynczej staje się widoczny po upływie 1–2 godzin od podania doustnego. Maksymalne działanie po podaniu pojedynczej dawki występuje zwykle 3–6 godzin po doustnym zastosowaniu leku. Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu dawki pojedynczej utrzymuje się zazwyczaj przez 24 godziny. Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe podczas ciągłego leczenia ramiprylem jest na ogół uzyskiwane po 3–4 tygodniach [4].

Z kolei bisoprolol jest beta1-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego klinicznie działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie małe powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, jak również do receptorów beta2, związanych z regulacją metaboliczną. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta2. Wybiórcze działanie na receptory beta1-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych. Maksymalne działanie bisoprololu obniżające ciśnienie krwi osiąga się zwykle po 2 tygodniach. W przypadku doraźnego podania pacjentom z chorobą niedokrwienną serca bez przewlekłej niewydolności serca bisoprolol zmniejsza częstość akcji serca i objętość wyrzutową, a tym samym pojemność minutową serca i zużycie tlenu. W przypadku długotrwałego podawania początkowo zwiększony opór obwodowy zmniejsza się. Sugeruje się, że mechanizmem działania leżącym u podstaw przeciwnadciśnieniowego działania beta-adrenolityków jest zmniejszenie aktywności reninowej osocza. Poprzez blokowanie receptorów beta-adrenergicznych w sercu bisoprolol hamuje reakcję na pobudzenie współczulne. Skutkuje to zwolnieniem czynności serca i osłabieniem kurczliwości, powodując zmniejszenie zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen, co jest pożądanym efektem w przypadku dławicy piersiowej związanej z istniejącą chorobą wieńcową [4].

Dawkowanie

Zalecane w ChPL dawkowanie wnioskowanej interwencji to zwykle jedna kapsułka raz na dobę.

Pacjenci powinni być ustabilizowani za pomocą ramiprylu i bisoprololu w tej samej dawce przez co najmniej 4 tygodnie. Skojarzenie ustalonych dawek nie jest odpowiednie do leczenia początkowego. Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, dostosowywanie dawki należy przeprowadzić dla poszczególnych składników [4].

Efektywność kliniczna wynikająca ze stosowania poszczególnych składowych wnioskowanej interwencji

Bisoprolol

Do kluczowych badań klinicznych dotyczących zastosowania bisoprololu należą randomizowane badania CIBIS II i CIBIS III, przeprowadzone w populacji pacjentów z niewydolnością serca, a więc patologii często obserwowanej u osób z zaawansowaną chorobą wieńcową [68].

Do badania CIBIS II kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca III lub IV klasy wg NYHA, ze stabilną objawową skurczową niewydolnością serca (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$, w badaniu echokardiograficznym). Pacjenci otrzymywali bisoprolol (w dawce 1,25 do 10 mg/dobę) lub placebo przez ponad rok. Wykazano, że stosowanie bisoprololu w porównaniu z placebo wiąże się z:

- redukcją całkowitej śmiertelności z 17,3% do 11,8% (redukcja względna 34%);
- zmniejszeniem częstości nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3%, redukcja względna 44%);
- zmniejszeniem liczby epizodów niewydolności serca wymagających hospitalizacji (12% vs. 17,6%, redukcja względna 36%);
- istotną poprawą stanu czynnościowego serca według klasyfikacji NYHA.

Podczas rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki bisoprololu występowały następujące zdarzenia, z częstością porównywalną lub niższą z grupą przyjmującą placebo:

- hospitalizacje z powodu bradykardii (0,53% vs 0%);
- hospitalizacje z powodu niedociśnienia tętniczego (0,23% vs 0,3%);
- hospitalizacje z powodu ostrej dekompensacji (4,97% vs 6,74%) [4], [44], [45].

W badaniu CIBIS III uczestniczyło 1010 pacjentów w wieku ≥ 65 lat z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą niewydolnością serca (klasa II lub III wg NYHA) i frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$, dotychczas nieleczonych inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi lub antagonistami receptora angiotensyny. Pacjenci otrzymywali bisoprolol w skojarzeniu z enalaprylem przez 6 do 24 miesięcy, po początkowym leczeniu tylko bisoprololem lub enalaprylem przez 6 miesięcy.

Obie strategie były podobnie skuteczne pod względem złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim była śmiertelność lub hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, i cechowały się podobnym profilem bezpieczeństwa. Podejście oparte na bisoprololu wiązało się z niższą o 28%

śmiertelnością na koniec fazy monoterapii ($p=0,24$) i niższą śmiertelnością o 31% na koniec pierwszego roku ($p=0,06$), ale o 25% wzrostem częstości pogorszenia się stanu zdrowia. Główny wniosek jest taki, że u pacjentów takich jak pacjenci objęci badaniem CIBIS III leczenie przewlekłej niewydolności serca można rozpocząć od bisoprololu lub enalaprylu [4], [49].

Ramipryl

Działanie hipotensyjne ramiprylu zostało potwierdzone w licznych badaniach klinicznych jak i badaniach przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. U około 85% pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem samoistnym wystąpiła prawidłowa odpowiedź na leczenie ramiprylem w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę. Odsetek reakcji na monoterapię ramiprylem jest niższy u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (około 40%), chociaż działanie obniżające ciśnienie krwi można wzmocnić poprzez dodanie leku moczopędnego. Zastosowanie ramiprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z:

- obniżeniem zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w sposób zależny od dawki, bez wpływu na prawidłowe dobowe wahania ciśnienia tętniczego ani częstość akcji serca;
- maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe obserwowane było po 4-8 godzinach od podania leku i utrzymywało się przed 24 godziny;
- lek jest skuteczny również u pacjentów z cukrzycą, a ponadto ma korzystny wpływ na zmniejszenie wydalania albumin z moczem u pacjentów z cukrzycą i nefropatią;
- zmniejszeniem przerostu lewej komory serca;
- dobrą tolerancją, przejawiającą się niskim odsetkiem pacjentów przerywających terapię (do 5%).

W przypadku pacjentów z niewydolnością serca stosowanie ramiprylu wiązało się ze:

- zmniejszeniem obciążenia następczego, co zwiększa objętość wyrzutową komór i poprawia frakcję wyrzutową;
- zmniejszeniem obciążenia wstępnego, co zmniejsza przekrwienie płucne i ogólnoustrojowe oraz obrzęki,
- poprawą stosunku podaży tlenu do zapotrzebowania głównie poprzez zmniejszenie zapotrzebowania dzięki zmniejszeniu obciążenia następczego i wstępnego,
- zapobieganie wywoływaniu przez angiotensynę II szkodliwej przebudowy mięśnia sercowego.

W prewencyjnym badaniu kontrolowanym placebo, o akronimie HOPE, oceniano skuteczność stosowania ramiprylu w populacji pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej albo po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie), albo z cukrzycą i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka (potwierdzona mikroalbuminuria, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, małe stężenie cholesterolu HDL lub palenie

tytoniu). Terapia ramiprylem w porównaniu z placebo ramipryl wiązała się z istotną statystycznie redukcją częstości występowania zawału mięśnia sercowego, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru – każdego z osobna i wszystkich łącznie (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy).

Skuteczność połączenia beta-adrenolityku z ACE-I

Skuteczność połączenia b-adrenolityku z ACE-I również znajduje potwierdzenie w badaniach klinicznych, w tym w badaniu EUROPA, przeprowadzonym w populacji osób ze stabilną chorobą wieńcową, przyjmujących wyjściowo beta-adrenolityk. Pacjentów tych zrandomizowano do grupy stosującej perindopril (ACE-I) lub do grupy otrzymującej placebo oraz poddano obserwacji trwającej 4,2 roku. Wykazano, że leczenie połączeniem perindoprilu z beta-adrenolitykiem:

- zmniejszało względne ryzyko wystąpienia pierwotnego, złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i zresuscytowane zatrzymanie krążenia) o 24% w porównaniu z połączeniem placebo z beta-adrenolitykiem ($p = 0,002$);
- zmniejszało także ryzyko zawału serca — o 28% ($p = 0,001$);
- zmniejszało ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca — o 45% ($p = 0,025$) [44].

Jednoczesne stosowanie ramiprylu i bisoprololu w proponowanych wskazaniach uważa się za dobrze uzasadnione z punktu widzenia farmakologicznego i medycznego. Co więcej, dowody bezpieczeństwa (oprócz uzasadnienia farmakologicznego i medycznego) są dodatkowo poparte dostępnymi danymi dotyczącymi przepisywania substancji czynnych wchodzących w skład wnioskowanej interwencji uzyskanymi z Włoch, Polski i Niemiec oraz zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC), w których zaleca się skojarzenie ACE-I i antagonistów receptorów beta-adrenergicznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego i nadciśnienia tętniczego z chorobami współistniejącymi, w tym niewydolnością serca i chorobą wieńcową.

Tym bardziej zachęca to do ich łącznego stosowania, m.in. ze względu na to, że obydwie składowe charakteryzują się nie tylko udokumentowanym wpływem na poprawę rokowania, ale — co również ważne — w przypadku leków złożonych długim czasem działania, co pozwala dawkować je raz na dobę [44].

Biorównoważność produktu złożonego Ramizek Plus względem jego składowych stosowanych w osobnych tabletkach

W badaniach przedłożonych na potrzeby rejestracji wnioskowanej interwencji przez Europejską Agencję Leków (EMA), wykazano biorównoważność pomiędzy proponowanym produktem złożonym o ustalonej kombinacji a dopuszczonymi do obrotu monoskładnikami przyjmowanymi jednocześnie. Badanie interakcji lek-lek przeprowadzone przez wnioskodawcę wykazało, że nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ramiprylem i bisoprololem. EMA uznała, że wnioski te potwierdzają profil bezpieczeństwa klinicznego ramiprylu i bisoprololu, stosowanych w produkcie złożonym [68].

Efektywność praktyczna

Biorąc pod uwagę wyniki badania biorównoważności, należy oczekiwać, że efektywność kliniczna wnioskowanej interwencji tj. produktu złożonego ramipryl/bisoprolol będzie analogiczna jak przyjmowanie tych substancji czynnych w dwóch oddzielnych preparatach.

Niemniej jednak szereg dowodów naukowych wskazuje, że efektywność praktyczna produktu złożonego może być wyższa. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w perspektywie długoterminowej i wytrwałe stosowanie terapii nadal pozostaje istotnym problemem klinicznym, nabierającym szczególnego znaczenia u pacjentów leczonych z przyczyn kardiologicznych, ze względu na kardioprotekcyjne działanie zarówno beta-adrenolityków, jak i ACE-I [44].

W celu oceny stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich podczas stosowania farmakoterapii wykorzystuje się poniższe pojęcia:

- *ang. compliance* - oznaczające zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie ze zleconym schematem;
- *ang. persistence* – określa czas, przez jaki chory przyjmuje leki, czyli czas od rozpoczęcia terapii do momentu jej przerwania („wytrwałość w leczeniu”);
- *ang. adherence* - odnoszące się do szerokiego pojęcia przestrzegania zaleceń i obejmujące *compliance* i *persistence* [24], [72].

Uważa się, że indywidualny dobór leków powinien uwzględniać nie tylko ich skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego i/lub choroby wieńcowej ale także wpływ na jakość życia i profil bezpieczeństwa. Szczególnie liczne dowody naukowe wskazują, że lepsza współpraca pacjenta przekłada się na lepsze wyniki leczenia nadciśnienia tętniczego, co wiąże się z rozwojem mniejszej liczby typowych dla nadciśnienia tętniczego powikłań narządowych [72].

Mniej niż 50% pacjentów cierpiących na nadciśnienie tętnicze, którzy samodzielnie przyjmują leki w warunkach domowych, nie zgłasza się do lekarza po receptę na kolejną porcję leków po pół roku leczenia. Natomiast aby osiągnąć założone cele terapeutyczne pacjent powinien przestrzegać zaleceń lekarskich na poziomie co najmniej 80% [72]. Udowodniono, że nieodpowiednia współpraca pacjenta z lekarzem wiąże się także z dużymi kosztami ponoszonymi przez całe społeczeństwo, w uwagi na ponowne hospitalizacje, wzrost inwalidztwa, konieczność leczenia pogłębiających się powikłań czy wzrost liczby zgonów; brak właściwej współpracy pacjenta z lekarzem może powodować również koszty pośrednie związane z zmniejszeniem aktywności w życiu zawodowym i społecznym a także może obniżać jakość życia chorych [72]. Również w populacji pacjentów z chorobą wieńcową wykazano, że brak przestrzegania zaleceń w przypadku stosowania beta-adrenolityków i ACE-I wiązał się ze znaczącym wzrostem ryzyka zgonu. Wskaźnik nieprzestrzegania zasad stosowania poszczególnych grup leków

wynosił, odpowiednio, 28,8% i 21,6%. W grupie nieprzestrzegającej zaleceń dotyczących przyjmowania beta-adrenolityków zaobserwowano wzrost ryzyka zgonu o 50% w porównaniu z grupą pacjentów, którzy ściśle przestrzegali wskazówek lekarza. W przypadku ACE-I ryzyko zgonu rosło aż o 74% [44], [50].

Jedną ze strategii mających na celu poprawienie stopnia przestrzegania zaleceń i wytrwałości w leczeniu jest ograniczenie liczby przyjmowanych tabletek w ciągu doby przez pacjentów, poprzez stosowanie produktów złożonych w miejsce politerapii tymi samymi substancjami czynnymi, w osobnych tabletkach.

Wyniki meta-analiz oraz analiz weryfikacyjnych wskazują, że stosowanie hipotensyjnych produktów złożonych w porównaniu z politerapią analogicznymi substancjami czynnymi, stosowanymi w postaci osobnych tabletek wiąże się z:

- istotnie statystycznie lepszym stopniem przestrzegania zaleceń terapii [76], [79] i wytrwałością w leczeniu [76], [79] przez pacjentów;
- wyraźnym trendem w kierunku redukcji skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi [76], [80];
- trendem w kierunku wyższej szansy na uzyskanie docelowego ciśnienia krwi [76], [80].

Z kolei poprawa kontroli ciśnienia tętniczego może w dłuższej perspektywie wiązać się z obniżeniem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2024 roku, preferowane jest **stosowanie leków złożonych względem terapii skojarzonych w osobnych preparatach, ze względu na uzyskanie silniejszego efektu hipotensyjnego, szybszego uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego a także na podniesienie komfortu pacjentów przez przyjmowanie mniejszej dawki poszczególnych leków i mniejszej liczby tabletek, przekładając się na mniejsze koszty terapii, poprawę współpracy pacjenta z lekarzem i lepsze stosowanie się do zaleceń i przepisanego schematu leczenia** [81].

Podsumowując, terapia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji, tj. produktu złożonego zawierającego ramipryl i bisoprolol zamiast przyjmowania dwóch oddzielnych tabletek zawierających te substancje czynne może przekładać się na zmniejszenie częstotliwości dawkowania, poprawę stopnia przestrzegania zaleceń w praktyce klinicznej a przez to wpływa na uzyskanie lepszych efektów leczenia.

Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki produktu leczniczego Ramizek Plus® (ramipryl i bisoprolol) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 9.1).

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – produkt leczniczy Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran, kapsułki twarde 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg), stosowanej w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach, brano pod uwagę:

- zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej);
- zarejestrowane wskazania;
- populację docelową;
- finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce (wykaz leków refundowanych) oraz
- opinię analityków oraz Prezesa AOTMiT dotyczącą oceny innych złożonych produktów leczniczych w podobnym wskazaniu.

Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT z 2016 [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z sierpnia 2016 r. [2], w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być: wykaz świadczeń gwarantowanych, analizy rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów klinicznych.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 24 października 2023 roku należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Wnioskowaną interwencję stanowi preparat dwulekowy, w którego skład wchodzi ramipryl, będący ACE-I oraz bisoprolol, będący β_1 -adrenolitykiem (beta-blokerem). Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają w pierwszej linii leczenia skojarzenie ACE-I lub ARB z diuretykiem, najlepiej tiazydopodobnym lub CCB, natomiast w subpopulacji pacjentów z chorobami serca (w tym chorobą wieńcową) – stosowanie ACE-I w skojarzeniu z beta-adrenolitykiem. Należy również podkreślić, że większość zidentyfikowanych wytycznych rekomenduje rozpoczęcie leczenia od zastosowania preparatów skojarzonych w postaci leku złożonego ze względu na silniejszy efekt hipotensyjny oraz zwiększenie przestrzegania zaleceń przez pacjentów, spowodowane możliwością przyjmowania mniejszej liczby tabletek i lepszą tolerancją leczenia.

Zgodnie z zarejestrowanym i wnioskowanym wskazaniem, produkt leczniczy Ramizek plus® (lek złożony z ramiprylu i fumaranu bisoprololu) może być stosowany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego);

odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach [4]. W związku z tym uznano, że jedynym odpowiednim komparatorem dla produktu leczniczego Ramizek Plus® będzie terapia obejmująca jednoczesne podawanie ramiprylu i fumaranu bisoprololu w postaci **osobnych produktów**, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym, tj.:

- ramiprylu w dawce 2,5 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 2,5 mg.
- ramiprylu w dawce 5 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 2,5 mg;
- ramiprylu w dawce 5 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 5 mg;

- ramiprylu w dawce 10 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 5 mg.
- ramiprylu w dawce 10 mg oraz fumaranu bisoprololu w dawce 10 mg.

Takie podejście, polegające na wybraniu na komparator dla produktu złożonego dwuskładnikowego jego składowych stosowanych w analogicznych dawkach ale w postaci osobnych preparatów zostało uznane za najwłaściwsze postępowanie przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji (AOTMiT) i/lub analityków AOTMiT w analizach weryfikacyjnych dla innych złożonych produktów leczniczych:

- **Sobycombi®**, zawierającego amlodypinę w skojarzeniu z fumaranem bisoprololu, stosowaną w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej [75];
- **Candezek Combi®**, zawierającego kandesartan w skojarzeniu z amlodypiną, stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego [76];
- **Ylpio®**, zawierającego telmisartan w skojarzeniu z indapamidem, stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym [5].

Podsumowując, jedynym odpowiednim komparatorem do porównania z preparatem Ramizek Plus® będzie stosowanie terapii skojarzonej opartej na jednoczesnym podawaniu składników aktywnych leku, tj. ramiprylu i bisoprololu fumaranu w politerapii czyli w postaci oddzielnych, refundowanych preparatów [tabletek]¹.

Zostanie zachowana zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W zakresie oceny skuteczności:

- zmiana wartości ciśnienia tętniczego, zarówno skurczowego jak i rozkurczowego;
- odpowiedź na leczenie (np. uzyskanie docelowego poziomu ciśnienia tętniczego lub czas do wystąpienia dławicy);
- zmiana parametrów świadczących o rozwoju powikłań nadciśnienia, pozwalająca na ocenę stopnia uszkodzenia narządów wewnętrznych, głównie serca i nerek;

¹ W przypadku produktu leczniczego Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg, komparator jest jedynie częściowo refundowany, z uwagi na brak refundacji tabletek bisoprololu o mocy 2,5 mg.

- ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym hospitalizacja z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca.

Dodatkowymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia w zakresie skuteczności klinicznej będą punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *Health Related Quality of Life*; HRQoL): jakość życia (ang. *Quality of Life*, QoL).

Natomiast w zakresie profilu bezpieczeństwa uwzględniane punkty końcowe obejmują ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem;
- wystąpienia jakichkolwiek działań/zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich działań/zdarzeń niepożądanych;
- wycofania z badania/zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowymi poszukiwanymi punktami końcowymi będą parametry z zakresu biorównoważności. Wynika to z faktu, że EMA, w wytycznych dotyczących projektowania badań klinicznych i warunków jakie powinny one spełniać przy ocenie rejestracyjnej nowych, niegenerycznych leków hipotensyjnych wskazała, że w przypadku produktów złożonych stosowanych w terapii substytucyjnej (tj. wśród pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą poszczególnych produktów podawanych jednocześnie, w postaci oddzielnych tabletek, w tej samej dawce jak w produkcie złożonym) niezbędne są porównawcze dane farmakokinetyczne wykazujące że dwa składniki w postaci jednej tabletki (FDC) nie oddziałują na siebie nawzajem. Należy zaznaczyć, że kluczowym aspektem wymaganym do rejestracji produktu złożonego jest wykazanie biorównoważności składników w produkcie złożonym względem politerapii analogicznymi lekami w osobnych tabletkach [5], [97].

Ponadto biorąc pod uwagę, że wnioskowana interwencja to produkt złożony, dwuskładnikowy, a komparator stanowi politerapia tj. stosowanie obu jego składników w postaci osobnych produktów, to dodatkowo poszukiwanymi punktami końcowymi będzie ocena biorównoważności, a także ocena stopnia przestrzegania zaleceń przez pacjentów tj. *compliance, adherence i persistence* [72].

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia. Podobne podejście zastosowano w analizach weryfikacyjnych AOTMiT dla innych leków złożonych, w leczeniu nadciśnienia tętniczego [5].

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI I KOMPARATORÓW

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej tj. produktu złożonego, zawierającego w swoim składzie ramipryl i bisoprolol oraz komparatorów, tj. ww. tych samych substancji czynnych stosowanych w postaci osobnych produktów, w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów.

Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (produkt złożony: ramipryl+bisoprololu fumaran) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (grudzień 2025).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bisoprolol)	Brak opinii [84]	Brak opinii [84]	Brak opinii [84]
Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak opinii [84]	Brak opinii [84]	Brak opinii [84]

Jak dotychczas AOTMiT nie oceniała zasadności finansowania produktów złożonych zawierających w swoim składzie ramipryl i bisoprolol, jak również politerapii złożonej z ww. leków stosowanych postaci osobnych preparatów, w rozpatrywanym bądź pokrewnym wskazaniu. Jedyne zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się zastosowania produktu złożonego dwuskładnikowego zawierającego bisoprolol+amlodypinę (Sobycombi®) [85] (pozytywne stanowisko RP, negatywna opinia Prezesa AOTMiT), w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (terapia złożona lekiem zawierającym ramipryl i bisoprolol) oraz komparatora (politerapia ramiprylem i bisoprololem), stosowanych w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów.

Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (grudzień 2025).

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bioprolol)	Brak rekomendacji [86]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak rekomendacji [86]	-
Canada's Drug Agency (CDA-AMC)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bioprolol)	Brak rekomendacji [87]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak rekomendacji [87]	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bioprolol)	Brak rekomendacji [88]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak rekomendacji [88]	-
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bioprolol)	Brak rekomendacji [89]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak rekomendacji [89]	-
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bioprolol)	Brak rekomendacji [90]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Pozytywna rekomendacja odnośnie stosowania ramiprylu (roztwór doustny) [91] w leczeniu: - nadciśnienia; - profilaktyki sercowo-naczyniowej: zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z: objawową miażdżycowo-zakrzepową chorobą układu krążenia (choroba niedokrwienna serca lub udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie); cukrzycą z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.	Październik 2023
Haute Autorité de Santé (HAS)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bioprolol)	Brak rekomendacji [92]	-

Agencja	Rodzaj interwencji (substancja czynna)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Pozytywna rekomendacja [93] odnośnie stosowania ramiprylu/utrzymania refundacji ramiprylu w leczeniu: - nadciśnienia; - profilaktyki sercowo-naczyniowej: zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z: objawową miażdżycowo-zakrzepową chorobą układu krążenia (choroba niedokrwienna serca lub udar mózgu lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie); cukrzycą z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Pozytywne rekomendacje [94] odnośnie stosowania/utrzymania refundacji fumaranu bisoprololu w leczeniu nadciśnienia tętniczego i profilaktyki napadów duszniczy bolesnej	Ostatnia pozytywna rekomendacja w czerwcu 2016 roku Ostatnia pozytywna rekomendacja w kwietniu 2016 roku
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bisoprolol)	Brak rekomendacji [95]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak rekomendacji [95]	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Analizowana interwencja (lek złożony: ramipryl+bisoprolol)	Brak rekomendacji [96]	-
	Komparator (ramipryl w leczeniu skojarzonym z bisoprololem)	Brak rekomendacji [96]	-

Nie odnaleziono ani jednej rekomendacji finansowej światowych agencji oceny technologii medycznych dla interwencji wnioskowanej (terapia skojarzona produktem złożonym zawierającym ramipryl i bisoprolol) stosowanej w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym u dorosłych pacjentów. W przypadku komparatora, tj. ramiprylu i bisoprololu stosowanych w postaci osobnych tabletek, odnaleziono tylko pojedyncze wytyczne agencji HAS odnoszące się do stosowania tych substancji w monoterapii [93], [94].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 [https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html](https://www.infor.pl/akt-prawny/DZU.2023.303.0002345,rozporzadzenie-ministra-zdrowia-w-sprawie-minimalnych-wymagan-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzglednione-we-wnioskach-o-objecie-refundacja-i-ustalenie-ceny-zbytu-netto-o-objecie-refundacja-i-ustalenie.html) (grudzień 2025).
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (grudzień 2025).
- [3] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-> (grudzień 2025)
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego Ramizek Plus®.
- [5] AOTMiT. AWA. OT.4230.7.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Ylpio (telmisartan + indapamid) we wskazaniu: leczenie zastępcze nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/083/AWA/83_AWA_OT.4230.7.2022_Ylpio_BIP_REOPTR.pdf (grudzień 2025)
- [6] Januszewicz A, Prejbisz A, Dobrowolski P i wsp. Nadciśnienie tętnicze [w:] Interna Szczeklika 2021. Medycyna Praktyczna, Kraków 2021: 449-464.
- [7] Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019, tom 5, nr 1: 1–86.
- [8] Gaciong Z, Lewandowski J, Siński M i wsp. Jak rozpoznać wtórne postacie nadciśnienia tętniczego? Forum Medycyny Rodzinnej 2008;2(5): 341-348.
- [9] Williams B, Mancia G, Spiering W i wsp. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018, European Heart Journal, Volume 39, Issue 33: 3021–3104.
- [10] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/I10> (grudzień 2025)
- [11] Kośmicki M. Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Przew Lek 2001, 4, 1, 42-5.
- [12] Prejbisz A, Jankowski P. Wartości docelowe ciśnienia tętniczego u osób z chorobą wieńcową — spojrzenie po badaniu SPRINT. Kardiologia Inwazyjna 2016;11(4):63-67.
- [13] Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). Zeszyty edukacyjne. Kardiologia Polska 2020; 1: 10-87.
- [14] Grzela E. Przewlekłe zespoły wieńcowe - jak może je rozpoznać i leczyć lekarz rodzinny <https://pulsmedycyny.pl/przewlekle-zespoły-wiencowe-jak-może-je-rozpoznać-i-leczyć-lekarz-rodzinny-1131422>.
- [15] Narodowy Instytut Kardiologii. Choroba wieńcowa <https://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html>
- [16] Knieć M, Kujawska-Łuczak M. Wpływ stylu życia na występowanie nadciśnienia tętniczego u dorosłych. Forum Zaburzeń Metabolicznych 2012, 3(1), 14–23.
- [17] AOTMiT AWA dla Sobycombi
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/013/AWA/013_AWA_OT_4350_6_%20Sobycombi_2015.03.30.pdf

- [18] Budaj A, Beręsewicz A, Undas A i wsp. Choroba niedokrwienna serca. W: Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017.
- [19] World Health Organization. Global report on hypertension. The race against a silent killer. World Health Organization 2023.
- [20] Chen Y, Zhou ZF, Han JM i wsp. Patients with comorbid coronary artery disease and hypertension: a cross-sectional study with data from the NHAES. *Ann Transl Med* 2022;10(13):745.
- [21] Fakhri M, Sarokhani D, Ghiasi B i wsp. Prevalence of Hypertension in Cardiovascular Disease in Iran: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med* 2020;11:56.
- [22] Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Choroba niedokrwienna serca. Warszawa, kwiecień 2020.
- [23] Skrypnik D, Pupek-Musialik D, Skrypnik K i wsp. Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku — zasady postępowania. *Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2015, 6(4), 137–151.
- [24] NFZ o zdrowiu. Nadciśnienie tętnicze <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowedane/raporty/nfz-o-zdrowiu-nadcisnienie-tetnicze> (styczeń 2024)
- [25] Statystyki NFZ <https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund>
- [26] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) i wsp. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. 2017, *The Lancet* 389, 37–55.
- [27] Małyszko, J, Mastej, M, Banach, M i wsp. Do we know more about hypertension in Poland after the May Measurement Month 2017? - Europe. 2019, *European Heart Journal Supplements* 21: 97– 100.
- [28] Wassel A, Nowakowska E, Bryl W i wsp. Koszty bezpośrednie leczenia nadciśnienia tętniczego — badanie pilotażowe. *Arterial Hypertension* 2010,4(6),460–473.
- [29] A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2023AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *JACC*, 2023, 82(9): 833-955. https://www.jacc.org/doi/pdf/10.1016/j.jacc.2023.04.003?_ga=2.53419368.1710318671.1706084827-1394905965.1706084824
- [30] <https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/kardiologia/nadcisnienie-tetnicze-objawy-przyczyny-leczenie-dieta-aa-7bCS-4LN6-KEAH.html> (grudzień 2025)
- [31] NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136> (wrzesień 2023)
- [32] EMA. Clinical investigation on medicinal products in the treatment of hypertension - Scientific guideline. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-hypertension-scientific-guideline> (grudzień 2025)
- [33] Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019) Zeszyty edukacyjne. *kardiologia Polska* 1/2020. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/407/5556137?login=true>
- [34] Eurostat. Cardiovascular diseases statistics. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases (grudzień 2025)
- [35] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS i wsp. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6): 1269-1324.
- [36] Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R i wsp. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):596-624.
- [37] Unger T, Borghi C, Charchar F i wsp. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-1357.
- [38] Berry JD, Dyer A, Cai X i wsp. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366: 321–329.
- [39] Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE i wsp. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004;292: 1462–1468.

- [40] Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30: 1289–1299.
- [41] Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A i wsp. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378: 1509–1520.
- [42] Le VV, Mitiku T, Sungar G i wsp. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51: 135–160.
- [43] Bryl W, Springer M. Leczenie nadciśnienia w praktyce lekarza POZ w świetle aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *LEKARZ POZ* 5/2017, 331–337.
- [44] Szymański FM. Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego — spojrzenie kardiologa. *Kardiologia Polska* 2017; 75, supl. II: 19–26.
- [45] Januszewicz A. Komentarz do artykułu: „Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa”. *Kardiologia Polska* 2017; 75, supl. II: 27–29.
- [46] Wilke T, Weisser B, Predel HG i wsp. Effects of cardiovascular single pill combinations compared with identical multi-pill therapies on healthcare cost and utilization in Germany. *J Comp Eff Res.* 2022;11(6):411–422.
- [47] Prejbisz A. Stosowanie skojarzenia beta-adrenolityku i inhibitora konwertazy angiotensyny w terapii nadciśnienia tętniczego — spojrzenie hipertensjologa. *Kardiologia Polska* 2017; 75, supl. II: 13–18.
- [48] Receptometr – kopreskrypcje ramiprylu i bisoprololu [dane z dostarczone przez Zamawiającego].
- [49] Willenheimer R. Implications of CIBIS III: a commentary. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005;6(3):115–20.
- [50] Ho MP, Magid DJ, Shetterly SM i wsp. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2008;155(4):772–9.
- [51] Parati G, Agostoni P, Basnyat B i wsp. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions. *Eur Heart J* 2018;39: 1546–1554.
- [52] Ettehad D, Emdin CA, Kiran A i wsp. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387: 957–967.
- [53] Prospective Studies Collaboration Whitlock G, Lewington S, Sherliker P i wsp. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373: 1083–1096.
- [54] Flegal KM, Kit BK, Orpana H i wsp. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309: 71–82.
- [55] Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S i wsp. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992;10: 495–499.
- [56] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33: 195–211.
- [57] Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD i wsp. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13: 404–412.
- [58] Williams B, MacDonald TM, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group i wsp. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386: 2059–2068.
- [59] Williams B, MacDonald TM, British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group i wsp. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6: 464–475.
- [60] Kocowska M, Stolarz-Skrzypek K, Denderska H i wsp. Factors determining the compliance of hypertensive patients with medical recommendations in the field of physical activity and other non-pharmacological treatment methods. *Hypertension.* 2012; 16(6): 15–22.
- [61] Sawicka K, Wieczorek A, Łuczyk R i wsp. Assessment of selected aspects of the quality of life in the group of patients with arterial hypertension. *Journal of Education, Health and Sport.* 2016; 6(11): 161–178.

- [62] Stachowska M, Szalbierz H, Szewczyzak M. Quality of life in patients suffering from arterial hypertension. *Hygeia Public Health*. 2014; 49(4): 813–819.
- [63] Bardage C, Isacson DG. Hypertension and health-related quality of life. An epidemiological study in Sweden. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 172–181.
- [64] Wang R, Zhao Y, He X i wsp. Impact of hypertension on health-related quality of life in a population-based study in Shanghai, China. *Public Health* 2009; 123: 534–539.
- [65] Raskeliene V, Babarskiene MR, Macijauskiene J i wsp. Impact of duration and treatment of arterial hypertension on health-related quality of life. *Medicina (Kaunas)* 2009; 45: 405–411.
- [66] Soleimani MA, ZARABADI-POUR S; HUAK CHAN Y i wsp. Factors Associated With Hope and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Nursing Research* 30(2):p e200. https://journals.lww.com/jnr-twna/fulltext/2022/04000/factors_associated_with_hope_and_quality_of_life.7.aspx
- [67] Mark DB, Spertus JA, Bigelow R i wsp. Comprehensive Quality-of-Life Outcomes With Invasive Versus Conservative Management of Chronic Coronary Disease in ISCHEMIA. *Circulation*. 2022;145:1294–1307.
- [68] EMA. List of medicinal products and presentations. Annex II - Scientific conclusions.
- [69] <https://biotechnologia.pl/farmacja/skuteczosc-leczenia-a-przestrzeganie-zalecen-lekarskich,15859>
- [70] Kubica A, Grzešk G, Sinkiewicz W i wsp. Compliance, concordance, adherence w przewlekłej terapii. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2010, 5 (2), 54–57.
- [71] Kim SJ, Kwon OD, Han EB i wsp. Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications. *Medicine* (2019) 98:49.
- [72] Rycombel A, Lomper K, Uchmanowicz I. Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze*, 2014, tom 18, nr 3.
- [73] Szymański FM. 10 powodów, dla których warto wybierać preparat złożony zawierający perindopril, indapamid i amlodipinę w jednej tabletkie. *Folia Cardiologica*, 2015, tom 10, nr 2, 106–113.
- [74] AOTMiT. Wybrane produkty złożone we wskazaniu: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2023/RPT/OT.422.1.28.2023_off_nadcisnienie_raport_BIP_2318_REOPTR.pdf
- [75] AWA dla produktu Sobycombi https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/013/AWA/013_AWA_OT_4350_6_%20Sobycombi_2015.03.30.pdf
- [76] AOTMiT. AWA. OT.4350.16.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/105/AWA/105_AWA_OT.4350.16.2017_Candezek_18.10.2017.pdf (grudzień 2025)
- [77] AOTMiT. AWA. OT.4350.16.2017. Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan + amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/105/AWA/105_AWA_OT.4350.16.2017_Candezek_18.10.2017.pdf (grudzień 2025)
- [78] AOTMiT. AWA. OT.4330.6.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Valarox (valsartanum + rosuvastatinum) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/095/AWA/095_AWA_OT_4350_6_Valarox.pdf
- [79] Kawalec P, Holko P, Gawin M i wsp. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2018 Aug;14(5):1125-1136.
- [80] Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399–407.

- [81] Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w 2024 – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/ Polskiego Towarzystwa kardiologicznego , tom 10, nr 3-4, strony: 53–111. https://journals.viamedica.pl/nadcisnienie_tetnicze_w_praktyce/article/view/103769/81068. Artykuł jest tłumaczeniem pracy: A. Prejbisz i wsp. Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts. Arterial Hypertension 2024; 28; DOI: 10.5603/ah.103916.
- [82] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, i wsp. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. EurHeart J. 2024 Oct 7;45(38):3912-4018. Przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne: Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym. Zeszyty edukacyjne. Kardiologia polska 2024, 2-3, 87-191.
- [83] <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20.1> (grudzień 2025)
- [84] <https://bipold.aotm.gov.pl/> (grudzień 2025)
- [85] Sobycombi <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3852-013-2015-zlc>
- [86] PBS <https://www.pbs.gov.au/pbs/home> (grudzień 2025)
- [87] CDA-AMC <https://www.cda-amc.ca/> (grudzień 2025)
- [88] NICE <https://www.nice.org.uk/> (grudzień 2025)
- [89] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (grudzień 2025)
- [90] AWMSG <http://www.awmsg.org/> (grudzień 2025)
- [91] AWMSG <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/ramipril/>
<https://awttc.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-ramipril-oral-solution-1639/>
- [92] HAS <https://www.has-sante.fr/> (grudzień 2025)
- [93] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984051/fr/triatec-triateckit-ramipril
- [94] HAS https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984140/fr/detensiel-bisoprolol-fumarate-de
- [95] G-BA <https://www.g-ba.de/> (grudzień 2025)
- [96] NCPE <http://www.ncpe.ie/> (grudzień 2025)
- [97] EMA Guideline https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf
- [98] ChPL Bisoratio 5
- [99] ChPL Axtil 5

8. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego na podstawie wyniku pomiarów ciśnienia uzyskanego w gabinecie lekarskim i w warunkach domowych [7], [9].	20
Tabela 2. Tradycyjna klasyfikacja kliniczna objawów podejrzanych o charakter dławicowy [13].	25
Tabela 3. Stopnie zaawansowania dławicy wg Canadian Cardiovascular Society [13].	25
Tabela 4. Występowanie nadciśnienia tętniczego wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2016-2018, dane opublikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i GUS [24].	29
Tabela 5. Liczba osób chorych na nadciśnienie tętnicze w Polsce w latach 2016-2020, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [1].	29
Tabela 6. Analiza rynku sprzedaży ramiprylu i bisoprololu w Polsce w latach 2024-2025 [48].	32
Tabela 7. Liczba pacjentów oraz koszt refundacji świadczeń w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej opieki zdrowotnej i hospitalizacji szpitalnych wśród pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w 2018 roku, na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [24].	34
Tabela 8. Dziesięcioletnie kategorie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (na podstawie SCORE) [9].	35
Tabela 9. Wpływ obniżenia o 10 mmHg ciśnienia krwi na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [19].	36
Tabela 10. Wpływ schematu terapii hipotensyjnej na ocenę jakości życia w skali WHOQOL-BREF w różnych obszarach w populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [64].	37
Tabela 11. Kryteria rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego w zależności od wartości ciśnienia tętniczego oraz globalnego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [81].	40
Tabela 12. Omówienie i porównanie poszczególnych grup leków hipotensyjnych [7], [9], [52], [56], [43].	41
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (produkt złożony: ramipryl+bisoprololu fumaran) oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (grudzień 2025).	63
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparator w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (grudzień 2025).	64
Tabela 15. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego i przewlekłego zespołu wieńcowego wg Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 [10].	73
Tabela 16. Podsumowanie informacji, jakie należy zebrać podczas przeprowadzania przedmiotowych badań wykonywanych u pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego [9].	74
Tabela 17. Podsumowanie badań podstawowych, dodatkowych i rozszerzonych wykonywanych u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego [7].	75
Tabela 18. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego i/lub choroby wieńcowej (stan na grudzień 2025) [3].	76
Tabela 19. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego i przewlekłego zespołu wieńcowego (grudzień 2025).	85
Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde).	100
Tabela 21. Charakterystyka komparatora: produktu leczniczego Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran) oraz produktu leczniczego Axtil 5® (ramipryl).	105

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Dotychczasowa i nowa klasyfikacja kategorii ciśnienia tętniczego (BP) [81].....	15
Rysunek 2. Zasady rozpoznawania nadciśnienia tętniczego na podstawie polskich wytycznych z 2024 roku [81].....	21
Rysunek 3. Algorytm wstępnego postępowania diagnostycznego u chorych z dławicą piersiową i podejrzeniem choroby wieńcowej przedstawiony w wytycznych Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych [13].....	23
Rysunek 4. Wykres przedstawiający 10 substancji czynnych najczęściej przepisywanych w Polsce w 2025 roku z ramiprylem [48].	32
Rysunek 5. Schemat leczenia nadciśnienia tętniczego (NT) w kontinuum choroby układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy, przedstawiony w polskich wytycznych z 2024 roku [81].	45
Rysunek 6. Schemat dotyczący zastosowania beta blokerów (BB) w leczeniu nadciśnienia tętniczego, przedstawiony w polskich wytycznych z 2024 roku [81].	46
Rysunek 7. Proponowany algorytm postępowania u chorych o różnej charakterystyce, powszechnie obserwowanych w poradniach zajmujących się przewlekłymi zespołami wieńcowymi. częstość monitorowania może się różnić w zależności od oceny klinicznej, przedstawiony w wytycznych [33].	84

9. ANEKS

9.1. KLASYFIKACJA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I CHOROBY WIEŃCOWEJ WEDŁUG ICD-10

Tabela 15. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego i przewlekłego zespołu wieńcowego wg Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 [10].

Kod	Opis
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	
I10	Samoistne (pierwotne) nadciśnienie tętnicze - wysokie ciśnienie tętnicze krwi - nadciśnienie tętnicze łagodne - nadciśnienie tętnicze samoistne - nadciśnienie tętnicze złośliwe - nadciśnienie tętnicze pierwotne - nadciśnienie tętnicze układowe
I11	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca
I11.0	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca z (zastoinową) niewydolnością serca
I11.9	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca bez (zastoinowej) niewydolności serca
I12	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem nerek
I12.0	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem nerek, z niewydolnością nerek
I12.9	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem nerek, bez niewydolności nerek
I13	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek
I13.0	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, z (zastoinową) niewydolnością serca
I13.1	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, z niewydolnością nerek
I13.2	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, tak z (zastoinową) niewydolnością serca jak i niewydolnością nerek
I13.9	Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca i nerek, nie określona
I15	Nadciśnienie tętnicze wtórne
I15.0	Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
I15.1	Nadciśnienie wtórne do innej patologii nerek
I15.2	Nadciśnienie wtórne do zaburzeń układu wewnątrzwydzielniczego
I15.8	Inne wtórne nadciśnienie
I15.9	Nadciśnienie wtórne, nieokreślone
CHOROBA WIEŃCOWA	
I25	Przewlekła niedokrwienność serca
I25.0	Choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy
I25.1	Choroba serca w przebiegu miażdżycy Wieńcowa (tętnicza): - miażdżycy - stwardnienie - choroba
I25.2	Stary (przebyty) zawał serca
I25.3	Tętniak serca

Kod	Opis
I25.4	Tętniak naczyń wieńcowych
I25.5	Kardiomiopatia niedokrwienna
I25.6	"Ciche" (nieme) niedokrwienie serca
I25.8	Inne postacie przewlekłej choroby niedokrwiennej serca Każdy ze stanów określonych w I21-I22 i I24.- jako przewlekły lub ze stwierdzonym okresem trwania ponad 4 tygodnie (ponad 28 dni)
I25.9	Przewlekła choroba niedokrwienna serca, nie określona

9.2. ROZPOZNANIE, DIAGNOSTYKA I LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO – SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE

Tabela 16. Podsumowanie informacji, jakie należy zebrać podczas przeprowadzania przedmiotowych badań wykonywanych u pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia tętniczego [9].

	Badania
Badanie fizykalne ciała	- masa ciała i wzrost, mierzone na skalibrowanej wadze z możliwością obliczenia wskaźnika BMI, - obwód talii
Objawy HMOD	- badanie neurologiczne i stan poznawczy, - badanie dna oka w kierunku retinopatii nadciśnieniowej, - palpacja i osłuchiwanie serca i tętnic szyjnych, - palpacja tętnic obwodowych, - porównanie ciśnienia krwi w obu ramionach (przynajmniej raz)
Możliwe nadciśnienie wtórne	- kontrola skóry: plamy typu „cafe-au-lait: w postaci nerwiakowłóknakowatości (guz chromochłonny), - badanie palpacyjne nerek w celu wykrycia objawów powiększenia nerek w wielotorbielowatości nerek, - osłuchiwanie serca i tętnic nerkowych w celu wykrycia szmerów lub siniaków wskazujących na koarktację aorty lub nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, - porównanie tętna na tętnicy promieniowej i udowej: w celu wykrycia opóźnienia promieniowo-udowego w koarktacji aorty, - objawy choroby Cushinga lub akromegalii, - objawy choroby tarczycy

HMOD - powikłania narządowe typowe dla nadciśnienia tętniczego (ang. *hypertension-mediated organ damage*); BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*).

Wybrane badania dodatkowe, przeprowadzane w kierunku potwierdzenia nadciśnienia tętniczego uwzględniają badania:

- podstawowe – obowiązkowe u każdego pacjenta ze stwierdzonym nadciśnieniem tętniczym, przeprowadzane w celu stwierdzenia ewentualnych powikłań naczyniowych, przerostu mięśnia lewej komory serca, sztywności naczyń czy uszkodzeń nerek;
- dodatkowe, przeprowadzane w celu pełniejszej oceny ewentualnych powikłań narządowych, oceny ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz przesiewowego badania pod kątem wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego;
- rozszerzone [7].

Tabela 17. Podsumowanie badań podstawowych, dodatkowych i rozszerzonych wykonywanych u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego [7].

	Badania
Badania podstawowe u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze	- morfologia krwi obwodowej, - stężenie glukozy w osoczu na czczo lub doustny test obciążania glukozą, - stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein LDL i HDL i trójglicerydów w surowicy, - stężenie potasu, sodu i kwasu moczowego w surowicy, - stężenie kreatyniny w surowicy w połączeniu z szacunkową oceną filtracji kłębuszkowej, - badanie ogólne moczu z oceną osadu, - aktywność ALT w surowicy, - stężenie TSH w surowicy, - 12-odprowadzeniowe badanie elektrokardiograficzne
Badania dodatkowe u wszystkich chorych na nadciśnienie tętnicze w miarę dostępności	- badanie ultrasonograficzne nerek z dopplerowską oceną przepływów w tętnicach nerkowych, - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, - wskaźnik aldosteronowo-reninowy w osoczu po 2 godzinach pionizacji, - badanie echokardiograficzne, - badanie dna oka (u chorych z nadciśnieniem tętniczym II i III stopnia), - jakościowa ocena białkomoczu u kobiet w okresie rozrodczym
Badania rozszerzone w zależności od wskazań	- badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych, - wydalanie sodu i potasu w moczu, - 24-godzinna rejestracja elektrokardiograficzna u chorych z zaburzeniami rytmu serca, - pomiar wskaźnika kostka-ramię (ABI), - pomiar prędkości fali tętna (PWV), - dalsze poszukiwania uszkodzeń mózgu, serca, naczyń i nerek

LDL - frakcja lipoprotein niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein*); HDL - frakcja lipoprotein wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*); ALT - aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); TSH - hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*); ABI - wskaźnik kostka-ramię (ang. *ankle-brachial index*); PWV - prędkość fali tętna (ang. *pulse wave velocity*).

9.2.1. ROZPOZNANIE RÓŻNICOWE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO, PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO

Należy pamiętać, że ciśnienie krwi wzrasta:

- podczas ćwiczeń dynamicznych i statycznych - wzrost ten jest bardziej wyraźny w przypadku skurczowego niż w przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego, chociaż tylko skurczowe ciśnienie tętnicze można wiarygodnie zmierzyć metodami nieinwazyjnymi [42];
- wraz z ekspozycją na duże wysokości, szczególnie powyżej 3000 m i prawdopodobnie powyżej 2000 m. Jest to spowodowane wieloma czynnikami, w tym aktywacją układu współczulnego [51].

W przypadku rozpoznania przewlekłych zespołów wieńcowych, należy wziąć pod uwagę następujące przyczyny bólu w klatce piersiowej [18]:

- inne choroby sercowo-naczyniowe, np. rozwarstwienie aorty, zapalenie osierdzia;
- choroby płuc np. zator tętnicy płucnej, odmę opłucnową, zapalenie opłucnej;
- choroby układu pokarmowego: choroby przełyku, drog żółciowych, wrzody trawienne czy zapalenie trzustki;

- choroby ściany klatki piersiowej: zapalenie chrząstek żebrowych, złamanie żebra, zapalenie stawu mostkowo-obojczykowego, pólpasiec (zanim wystąpi osutka);
- choroby psychiczne: zaburzenia lękowe, ataki paniki, choroby afektywne, somatyzacja, urojenia .

9.2.2. ZESTAWIENIE OPCJI REFUNDOWANYCH W POLSCE W LECZENIU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIĘNCOWEGO

Tabela 18. Zestawienie opcji terapeutycznych refundowanych w Polsce w leczeniu nadciśnienia tętniczego i/lub choroby wieńcowej (stan na grudzień 2025) [3].

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
36.0, Leki moczopędne – tiazydowe i tiazydopodobne	Amiloridi hydrochloridum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - pozarejestacyjnie: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; moczówka nerkopochodna <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Cloпамidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Indapamidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
37.0, Leki moczopędne – pętlowe	Furosemidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - pozarejestacyjnie: objawowe przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym - profilaktyka i leczenie wspomagające <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton	Spironolactonum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia, pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nioselektywne - do stosowania doustnego	Propranololi hydrochloridum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - pozarejestacyjnie: napady anoksemiczne u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka; niewydolność serca u dzieci do 18 roku życia; naczylniaki wczesnoniemowlęce u dzieci do 18 roku życia; naczylniaki płaskie; naczylniaki jamiste <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	Metoprololi tartras	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - pozarejestracyjnie: ekstrakardialne pochodzenia komorowego u dzieci do 18. roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Bisoprolol fumarate	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji - pozarejestracyjnie: tachyarytmie nadkomorowe - u pacjentów powyżej 6 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Nebivololi hydrochloridum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Nebivololum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Acebutololum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
41.0, Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny	Amlodipini besilas	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Lacidipine	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Nitrendipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - objaw Raynauda związany z twardziną układową - leczenie pierwszoliniowe <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Ramiprilum + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil	Verapamilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Cilazaprilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	Enalapryli maleas	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Lisinoprilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Lisinoprilum + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Perindopryli tosilas + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Perindoprilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Perindoprilum argininum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Perindoprilum argininum + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
	Perindoprii tosilas + Indapamidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Quinapril/ Quinaprilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Ramiprilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: 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 <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Ramiprilum + Felodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	tert-Butylamini Perindoprilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	tert-Butylamini perindoprilum + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Zofenoprilum calcium	<u>Finansowane wskazanie:</u> Nadciśnienie tętnicze <u>Poziom odpłatności:</u> 30%

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	Losartan potassium	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Losartanum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Losartanum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Losartanum kalicum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Losartanum kalicum + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartan	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestracyjnie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartanum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji,

Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
		- pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartanum + Amlodipini besilas + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartanum + Indapamidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartanum + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Telmisartanum + Indapamidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Valsartanum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Amlodipinum + Valsartanum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestrowanie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL

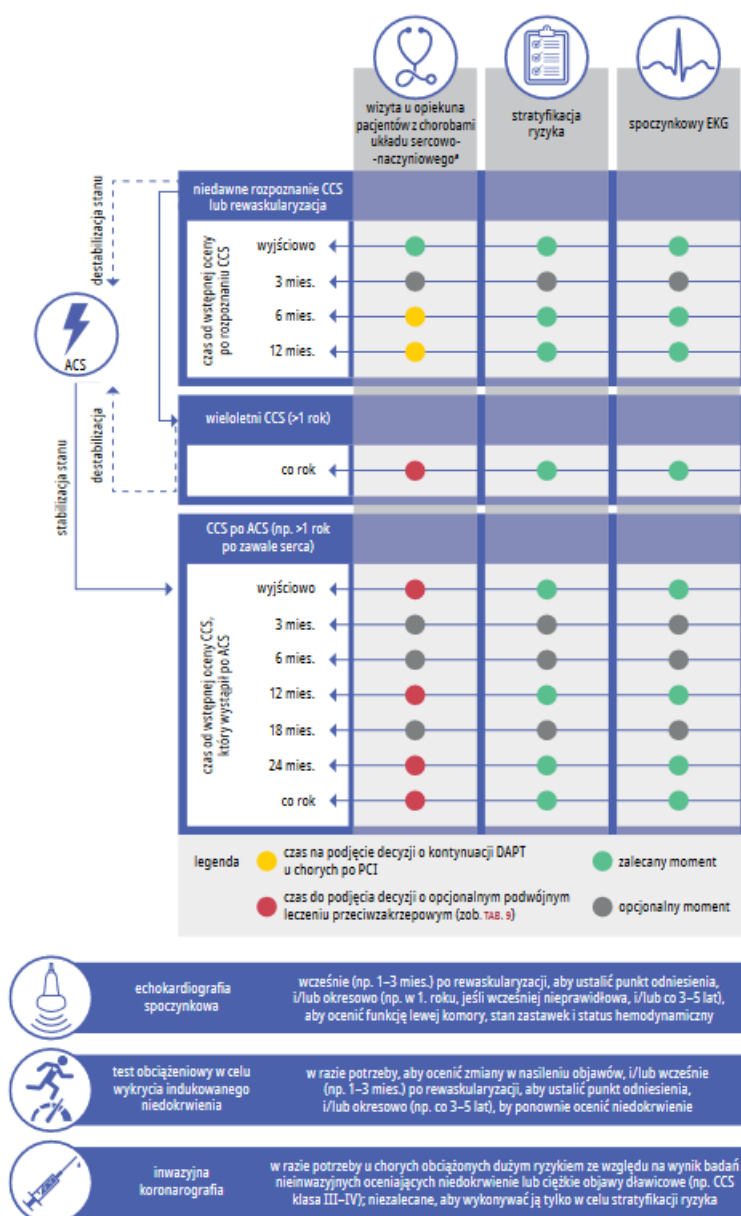
Grupa limitowa	Refundowane substancje czynne	Refundowane wskazanie i poziom odpłatności
		<u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Candesartanum cilexetili	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Candesartanum cilexetili + Amlodipinum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę, w takich samych dawkach, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Candesartanum cilexetili + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Candesartanum cilexetilum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia <u>Poziom odpłatności:</u> 30%
	Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	<u>Finansowane wskazanie:</u> - we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, - pozarejestacyjnie: nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych, w przypadkach innych niż określono w ChPL <u>Poziom odpłatności:</u> 30%

9.2.3. MONITOROWANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I/LUB CHOROBY WIEŃCOWEJ

U zdrowych osób z optymalnym ciśnieniem w gabinecie lekarskim (<120/80 mmHg) należy mierzyć ciśnienie co najmniej co 5 lat, a jeśli nadarzy się okazja, częściej. U pacjentów z prawidłowym ciśnieniem (120–129/80–84 mmHg) należy mierzyć ciśnieniem przynajmniej co 3 lata. U pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem (130–139/85–89 mmHg) należy co roku rejestrować ciśnienie ze względu na wysoki odsetek progresji wysokiego prawidłowego ciśnienia do nadciśnienia. Dotyczy to także osób, u których wykryto nadciśnienie maskowane [9].

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku zaleca się wizyty kontrolne w gabinecie lekarskim raz w miesiącu do czasu potwierdzenia diagnozy nadciśnienia tętniczego, a następnie podczas wdrażania i intensyfikacji terapii hipotensyjnej. Po osiągnięciu dobrej kontroli ciśnienia tętniczego lub wartości zbliżonych do docelowych – wizyty kontrolne mogą odbywać się raz na 3 miesiące ale częstotliwość ta zależy także od pacjenta, jakości współpracy z lekarzem, stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich, wartości ciśnienia tętniczego czy ewentualnych powikłań narządowych i obecności chorób współistniejących [7].

Pacjenci z wieloletnim przewlekłym zespołem wieńcowym wymagają dożywotniego leczenia oraz obserwacji. Przebieg kliniczny przewlekłego zespołu wieńcowego może być łagodny, ale u chorych mogą występować różne powikłania sercowo-naczyniowe lub mogą oni wymagać dodatkowego leczenia. Powikłania mogą również wystąpić mimo braku objawów i dlatego ocena ryzyka powinna dotyczyć zarówno objawowych, jak i bezobjawowych chorych. Schemat monitorowania pacjentów z przewlekłymi zespołami wieńcowymi przedstawiono poniżej.



Rysunek 7. Proponowany algorytm postępowania u chorych o różnej charakterystyce, powszechnie obserwowanych w poradniach zajmujących się przewlekłymi zespołami wieńcowymi. częstość monitorowania może się różnić w zależności od oceny klinicznej, przedstawiony w wytycznych [33].

a) kardiolog, internista, lekarz rodzinny lub pielęgniarka sercowo-naczyniowa. ACS – ostry zespół wieńcowy, CSS – przewlekły zespół wieńcowy, DAPT – podwójne leczenie przeciwkrzepliwe, EKG – elektrokardiogram, PCI – przeszłona interwencja wieńcowa.

9.2.4. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*) DOTYCZĄCE LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I/LUB PRZEWLEKŁEGO ZESPOŁU WIEŃCOWEGO – SZCZEGÓŁOWA ANALIZA

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej na świecie dotyczące leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub przewlekłym zespołem wieńcowym:

- z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego).

Pogrubiciono fragmenty wytycznych odnoszące się do stosowania ACEi oraz beta-adrenolityków, a więc grupy terapeutycznych do których należą substancje czynne, wchodzące w skład wnioskowanej interwencji (bisoprolol i ramipryl).

Tabela 19. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego i przewlekłego zespołu wieńcowego (grudzień 2025).

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska	Polska Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK)	<u>Rekomendacje dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego</u>
		<u>Docelowe ciśnienie tętnicze:</u> Zaleca się osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. <u>Wskazania do terapii hipotensyjnej</u> 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–

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	Rok wydania 2024 [81]	139/80–89 mm Hg i obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym po 3 miesiącach niefarmakologicznego postępowania <u>Leczenie farmakologiczne - grupy leków hipotensyjnych, które są skuteczne w zmniejszaniu częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych to:</u> - Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-i)/antagoniści receptora ATI dla angiotensyny II (ARB); - antagoniści wapnia; - diuretyki tiazydopodobne/tiazydowe (DTP/DT); - beta adrenolityki (CCB). Trzy pierwsze grupy są zalecane jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w zmniejszaniu ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaleca się rozpocząć terapię nadciśnienia tętniczego od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci SPC (ang. Single Pill Combination). Wyjątkiem są pacjenci w złym stanie ogólnym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchości lub bez nadciśnienia tętniczego, ale z podwyższonym ciśnieniem tętniczym, u których decyzja o rozpoczęciu terapii hipotensyjnej, w tym o jej intensywności, powinna być indywidualna, na podstawie profilu ryzyka i tolerancji leczenia. Podstawowa strategia leczenia powinna obejmować: - ACE-i lub ARB z CCB lub DTP/DT (krok 1); - ACE-i lub ARB z CCB i DTP/DT (krok 2). Stosowanie odpowiednio dobranych skojarzeń dwóch lub trzech leków, zwłaszcza w postaci SPC, pozwala kontrolować ciśnienie krwi u większości pacjentów. Algorytm oparty na SPC jest efektywny, lepiej tolerowany, sprzyja dobrej współpracy pacjenta i zapewnia szybkie osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia krwi. Obniża to ryzyko sercowo-naczyniowe, co jest kluczowym celem terapii nadciśnienia tętniczego. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u pacjentów w kontinuum chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy: - celem jest obniżenie skurczowego ciśnienia krwi do 120-129 mmHg, o ile pacjent dobrze toleruje leczenie; - u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym zaleca się stosowanie ACE-i (lub ARB, jeśli występuje nietolerancja), zwłaszcza w przypadku współistnienia nadciśnienia, cukrzycy czy niewydolności serca; - ACE-i powinny być rozważane u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od wysokości ciśnienia krwi; - leczenie hipotensyjne należy rozpocząć przy wartościach ciśnienia 130-139/80-89 mmHg (monoterapia ACE-i) lub z wykorzystaniem terapii skojarzonej w przypadku nadciśnienia tętniczego; - w terapii nadciśnienia tętniczego należy się trzymać podstawowego algorytmu, wykorzystując podstawową trójkę leków. Preferowane jest skojarzenie ACEi i CCB (z wykorzystaniem produktu złożonego). Jeśli istnieją wskazania do stosowania beta-blokerów (BB), to można rozważyć skojarzenie ACEi i BB (z wykorzystaniem SPC); - pacjenci z przewlekłym zespołem wieńcowym i dławicą piersiową mogą skorzystać z CCB i BB; Poziom i siła rekomendacji: nie podano.
Polska	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia	<u>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2019 roku stanowią aktualizację wytycznych z 2015 roku dotyczących zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</u>

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	Tętniczego (PTNT) Rok wydania: 2019 [7]	Podstawowym celem terapii pacjenta z nadciśnieniem tętniczym jest zmniejszenie śmiertelności oraz globalnego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Leczenie powinno prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego do wartości uznanych za docelowe u osób z nadciśnieniem lub, jeśli to niemożliwe, do wartości najbardziej do nich zbliżonych. <u>Wskazania do leczenia hipotensyjnego:</u> - wskazaniem do leczenia hipotensyjnego powinna być wysokość ciśnienia tętniczego a nie ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego; - u pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym III. stopnia (ciśnienie tętnicze ≥ 180 i/lub 110 mm Hg) lub II. stopnia (ciśnienie tętnicze ≥ 160 i/lub 100 mm Hg) potwierdzonego kilkoma pomiarami, obok postępowania niefarmakologicznego zaleca się niezwłocznie podjąć leczenie farmakologiczne; - u pacjentów z wartościami ciśnienia odpowiadającymi nadciśnieniu tętniczemu I. stopnia (ciśnienie tętnicze 140–159/90–99 mm Hg) zaleca się wdrożyć leczenie niefarmakologiczne, a decyzja o rozpoczęciu farmakoterapii powinna zostać podjęta po dokonaniu pełnej stratyfikacji ryzyka pacjenta; - u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego leczenie farmakologiczne należy wdrożyć niezwłocznie; - nie ma konieczności rutynowego wdrażania farmakoterapii hipotensyjnej u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym (130–139/85–89 mm Hg). Dotychczasowe algorytmy farmakoterapii zakładały możliwość rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego od jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa lub lek złożony) z grup podstawowych, a następnie terapię stopniowaną z możliwością zamiany leku, zwiększania liczby lub dawek leku/leków. Decyzja o rozpoczęciu leczenia od monoterapii lub terapii skojarzonej/leku złożonego była uzależniona od stopnia nadciśnienia tętniczego oraz wymaganego spadku ciśnienia tętniczego koniecznego do osiągnięcia docelowego ciśnienia i/lub ryzyka sercowo-naczyniowego. <u>I linia leczenia hipotensyjnego:</u> W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym, a także w większości przypadków nadciśnienia tętniczego powikłanego lub z chorobami towarzyszącymi, za wyjątkiem nadciśnienia tętniczego w ciąży, w I i II rzucie rekomenduje się terapię hipotensyjną z zastosowaniem preparatów z pięciu podstawowych grup leków hipotensyjnych, w przypadku których udowodniono korzystny wpływ na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych: - diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, - beta-adrenolityki, - antagoniści wapnia, - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I). Z wyjątkiem określonych grup pacjentów (m.in. kobiety planujące ciążę, osób młodych, osób z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia w wieku od 65 do 80 lat) zaleca się rozpoczęcie terapii od dwuskładnikowego leku złożonego (SPC): ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny (ew. tiazydowy) lub dihidropirydynowy antagonistą wapnia. <u>II linia leczenia hipotensyjnego:</u> W razie niepowodzenia w unormowaniu ciśnienia krwi, podstawowa strategia zakłada wdrożenie leczenia trójskładnikowym SPC: ACE-I lub ARB + diuretyk tiazydopodobny/tiazydowy + dihidropirydynowy antagonistą wapnia.

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<u>III linia leczenia hipotensyjnego:</u> Zalecanym podejściem w przypadku nieskuteczności trójskładnikowego SPC jest uzupełnienie terapii o dodatkowy lek, np. spironolakton. Leczenie szczególnych grup chorych 1. <u>Chorzy na cukrzycę:</u> - zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie farmakoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a w przypadku wysokiego prawidłowego ciśnienia tętniczego — tylko przy obecności białkomoczu (Z); - docelowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z cukrzycą wynosi <130/80 mm Hg z uwzględnieniem odstępstw wynikających z wieku pacjenta (Z); - obecność białkomoczu nie zmienia wartości docelowego ciśnienia tętniczego (Z); - w cukrzycy preferowane są leki hamujące układ RAA (ACE-I i sartany) ze względu na silniejsze działanie nefroprotekcyjne (Z); - terapię rozpoczyna się od SPC z lekiem hamującym układ RAA i dihydropirydynowym antagonistą wapnia lub diuretykiem (preferowany tiazydopodobny) (Z); - w razie konieczności zastosowania beta-adrenolityku (powikłania sercowe) korzystniejszy wydaje się preparat wazodylatacyjny (lepszy profil metaboliczny) (Z); - nie zaleca się jednoczesnego stosowania dwóch leków hamujących układ RAA (C); - u pacjentów z cukrzycą zaleca się zastosowanie statyny (Z); - nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego u pacjentów z cukrzycą bez przebytych powikłań sercowo-naczyniowych (C). 2. <u>Chorzy z powikłaniami sercowymi:</u> - terapia hipotensyjna wskazana jest od 1. stopnia nadciśnienia tętniczego, a docelowe ciśnienie tętnicze u pacjentów z powikłaniami sercowymi wynosi <130/80 mm Hg. Z uwagi na możliwość ujawnienia się krzywej „J” zalecenie unikania ciśnienia tętniczego <120/70 mm Hg jest szczególnie istotne u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (Z); - u pacjentów z wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym wskazane są leki hipotensyjne stosowane w chorobie niedokrwiennej serca/niewydolności serca, ale bez konieczności uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego (Z); - w terapii hipotensyjnej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca preferowane są ACE-I i beta-adrenolityki, szczególnie po zawale serca, a w przypadku dolegliwości dławicowych również antagoniści wapnia (Z); - w terapii hipotensyjnej u pacjentów z niewydolnością serca preferowane są ACE-I i beta-adrenolityki, w dalszej kolejności antagoniści aldosteronu (preferowany eplerenon), a w przypadku objawów przewodnienia — leki moczopędne (Z); - u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca sartany są lekami II wyboru jako alternatywa w przypadku nietolerancji ACE-I (Z); - u pacjentów z migotaniem przedsionków i szybkim rytmem komór w terapii hipotensyjnej zaleca się stosowanie β-adrenolityków, ewentualnie niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (Z); - każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i migotaniem przedsionków wymaga leczenia przeciwkrzepliwego, preferencyjnie nowego doustnego antykoagulantu (Z); - każdy pacjent z nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowymi wymaga zastosowania statyny i kwasu acetylosalicylowego (Z); - w terapii hipotensyjnej u pacjentów z ryzykiem wystąpienia migotania przedsionków <i>de novo</i> lub nawrotu migotania można rozważyć zastosowanie ACE-I lub sartanu, a przy współistnieniu niewydolności serca — eplerenonu (Z).

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Wskazaniem do stosowania beta-adrenolityków jest nadciśnienie tętnicze u chorych z tachykardią lub przyspieszoną częstością rytmu serca powyżej 80 uderzeń na minutę, zaburzeniami rytmu serca, objawami krążenia hiperkinetycznego, szczególnie u młodszych pacjentów, u chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą niewydolnością serca, chorobą wieńcową, zwłaszcza po przebytym zawale mięśnia sercowego, także w przypadku towarzyszącej im przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Klasyczne wysoce kardioselektywne beta1-adrenolityki, szczególnie bisoprolol, znajdują preferencyjne zastosowanie w grupie pacjentów z nadciśnieniem z przyspieszoną czynnością akcji serca (> 80 u/min), nadciśnienie tętnicze z towarzyszącą chorobą niedokrwienną serca i/lub niewydolnością serca, nadciśnienie tętnicze z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu serca oraz w przypadku terapii hipotensyjnej skojarzonej z zastosowaniem preparatu złożonego. W tych przypadkach, ze względu na konieczność osiągnięcia pożądanej redukcji częstości akcji serca, klasyczne beta-adrenolityki o wysokiej kardioselektywności, czyli: bisoprolol, betaksolol, metoprolol o przedłużonym uwalnianiu mogą wykazywać większą przydatność niż b1-adrenolityki wazodylatacyjne. <u>Klasa zaleceń:</u> (Z) – zielony – zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikające z wieloletniej, codziennej praktyki klinicznej. (Ż) – żółty - sugestią zasadności określonego postępowania, mimo słabszych podstaw z powodu braku odpowiednich badań lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego. (C) – czerwony - zalecenie zaniechania określonego postępowania ze względu na brak uzasadnienia lub jego szkodliwość, na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub opinii większości ekspertów.
Europa	European Society of Cardiology (ESC) Rok wydania 2024 [82]	<u>Leczenie farmakologiczne</u> - Spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i leki moczopędne (tiazdy i leki tiazypodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia ciśnienia krwi (klasa I, poziom A). - Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (klasa I, poziom A). - Zaleca się przyjmowanie leków o najdogodniejszej dla pacjenta porze dnia, aby wyrobić sobie nawyk przyjmowania leków i poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich (klasa I, poziom B). - Biorąc pod uwagę dowody z badań klinicznych dotyczące skuteczniejszej kontroli ciśnienia tętniczego w porównaniu z monoterapią, leczenie skojarzone obniżające ciśnienie tętnicze jest zalecane u większości pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ 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/tiazypodobnym, najlepiej w pojedynczej tabletkce (klasa I, poziom B). - Jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (klasa IIa, poziom B).

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		- 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-bloker, 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 (ACEi i ARB) (klasa III, poziom A). Zalecenia dotyczące postępowania z nadciśnieniem u pacjentów z chorobą serca - U pacjentów z zawałem serca w wywiadzie, którzy wymagają leczenia obniżającego ciśnienie krwi, zaleca się włączenie jako części terapii beta-blokerów i blokerów RAS (klasa I, poziom: A); - U pacjentów z objawową dławicą piersiową, którzy wymagają leczenia obniżającego ciśnienie krwi, zaleca się włączenie jako części terapii beta-blokerów i/lub CCB (klasa I, poziom: A); - U pacjentów z objawową HFrEF/HFmrEF w celu poprawy wyników leczenia zaleca się stosowanie następujących leków hipotensyjnych: ACE-I (lub ARB, jeśli ACE-I nie są tolerowane) lub ARNi, beta-blokery, MRA i inhibitory SGLT2 (klasa I, poziom: A); - U pacjentów z nadciśnieniem i objawową HFpEF zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 w celu poprawy wyników leczenia w kontekście ich umiarkowanych właściwości obniżających ciśnienie krwi (klasa I, poziom: A); - U pacjentów ze zwężeniem i/lub niedomykalnością zastawki aortalnej w wywiadzie, którzy wymagają leczenia hipotensyjnego, należy rozważyć zastosowanie leków blokujących RAS jako części terapii (klasa: IIa, poziom: C); - U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niedomykalnością zastawki mitralnej w wywiadzie, którzy wymagają leczenia hipotensyjnego, należy rozważyć zastosowanie leków blokujących RAS jako części terapii (klasa: IIa, poziom: C); - U pacjentów z objawową HFpEF, u których BP przekracza wartość docelową, można rozważyć zastosowanie ARB i/lub MRA w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i obniżenia ciśnienia krwi (klasa: IIIa, poziom: B). Zalecenia dotyczące postępowania z nadciśnieniem u pacjentów z cukrzycą - U większości osób dorosłych z podwyższonym BP i cukrzycą, po maksymalnie 3 miesiącach interwencji w zakresie stylu życia, zaleca się obniżenie BP za pomocą leczenia farmakologicznego u osób z potwierdzonym gabinetowym BP $\geq 130/80$ mm Hg w celu obniżenia ryzyka CVD (klasa I, poziom: A); - Farmakologiczne leczenie hipotensyjne jest zalecane u osób ze stanem przedcukrzycowym lub otyłością, gdy potwierdzone gabinetowe BP wynosi $\geq 140/90$ mm Hg lub gdy BP wynosi $130-139/80-89$ mm Hg, a pacjent ma przewidywane 10-letnie ryzyko CVD $\geq 10\%$ lub występuje u niego stan wysokiego ryzyka, pomimo maksymalnie 3-miesięcznej terapii opartej na zmianie stylu życia (klasa I, poziom: A); - U osób z cukrzycą, które otrzymują leki hipotensyjne, zaleca się docelowe wartości skurczowego BP na poziomie $120-129$ mm Hg, jeśli są one tolerowane (klasa I, poziom: A). <u>Klasy zaleceń:</u> Klasa I — Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne — jest zalecane/jest wskazane; potencjalne korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko Klasa II — Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu; niepewność dotycząca stosunku korzyści do ryzyka Klasa III — Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe — nie zaleca się; potencjalne ryzyko przewyższa potencjalne korzyści <u>Poziomy dowodów:</u> A: Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		B: Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych. C: Konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.
Polska/Europa	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne – tłumaczenie wytycznych European Society of Cardiology (ESC) Data wydania wytycznych: 2019 [33]	<u>Wytyczne ESC przetłumaczone i opublikowane na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych</u> <u>Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwienne u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym</u> - W leczeniu objawowych pacjentów stosuje się ≥ 1 lek przeciwdławicowy/przeciwniedokrwienno w połączeniu z lekami zapobiegającymi zdarzeniom sercowym (Klasa: I, Poziom: C); - Zaleca się edukowanie pacjentów, aby poszerzyć ich wiedzę o chorobie, czynnikach ryzyka i strategiach leczenia (Klasa: I, Poziom: C); Zaleca się odpowiednio częstą ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie (np. 2–4 tyg. po rozpoczęciu leczenia) (Klasa: I, Poziom: C); <u>Łagodzenie objawów niedokrwienia:</u> - Zaleca się stosowanie krótko działających azotanów w celu natychmiastowego złagodzenia objawów dławicy wysiłkowej (Klasa I, poziom B); - Zaleca się stosowanie β-adrenolityków i/lub CCB w celu kontrolowania częstotliwości rytmu serca i objawów w ramach leczenia pierwszego rzutu (klasa I, poziom A); - Jeśli stosowanie β-adrenolityku lub CCB nie zapewnia dostatecznej kontroli objawów dławicy, należy rozważyć połączenie β-adrenolityku i DHP-CCB (klasa IIa, poziom C); - Należy rozważyć skojarzenie β-adrenolityku i DHP-CCB w ramach leczenia pierwszego rzutu (klasa IIa, poziom B); - Należy rozważyć zastosowanie długo działających azotanów jako leczenia drugiego rzutu, gdy początkowe leczenie za pomocą β-adrenolityków i/lub DHP-CCB jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub nie wystarcza do opanowania objawów dławicowych (klasa IIa, poziom B); - Przepisując długo działające azotany, należy rozważyć zalecenie przerw, podczas których pacjent przyjmuje małą dawkę leku lub nie przyjmuje go wcale, aby zapobiec rozwinięciu się tolerancji (klasa IIa, poziom B); - Należy rozważyć zastosowanie nikorandyli, ranolazyny, iwabradyny lub trimetazydyny jako leczenia drugiego rzutu, aby zmniejszyć częstość występowania objawów dławicy i poprawić tolerancję wysiłku u pacjentów, u których leczenie za pomocą β-adrenolityków, CCB i długo działających azotanów jest przeciwwskazane, źle tolerowane lub niewystarczające do opanowania objawów dławicowych (klasa IIa, poziom B); - Można rozważyć zastosowanie ranolazyny lub trimetazydyny jako leczenia pierwszego rzutu w celu zmniejszenia częstości napadów dławicy i poprawienia tolerancji wysiłku u pacjentów z wyjściowo wolną czynnością serca i niskim ciśnieniem tętniczym (klasa IIb, poziom C); - Można rozważyć skojarzenie β-adrenolityku lub CCB z lekami drugiego rzutu (ranolazyną, nikorandylem, iwabradyną i trimetazydyną) jako leczenie pierwszego rzutu u wybranych pacjentów, uwzględniając częstotliwość rytmu serca, ciśnienie tętnicze i tolerancję leku (klasa IIb, poziom B); - Nie zaleca się stosowania azotanów u pacjentów z kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu lewej komory lub stosujących jednocześnie inhibitory fosfodiesterazy (klasa III, poziom B). <u>Zalecenia dotyczące zapobiegania zdarzeniom sercowym II</u> - Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich pacjentów z CCS (klasa I, poziom A); - Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów przy stosowaniu statyn w maksymalnej tolerowanej dawce, zaleca się dołączenie ezetymibu (klasa I, poziom B); - Jeśli nie uzyskuje się docelowych stężeń lipidów u pacjentów obciążonych bardzo dużym ryzykiem przy stosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyn w połączeniu z ezetymibem, zaleca się dołączenie inhibitora PCSK9 (klasa I, poziom A);

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		- Zaleca się stosowanie ACEI (lub ARB) w razie występowania chorób współistniejących (np. niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy) (klasa I, poziom A); - Należy rozważyć stosowanie ACEI u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym, którzy są obciążeni bardzo dużym ryzykiem sercowo -naczyniowych zdarzeń niepożądanych (klasa IIb, poziom A); - Zaleca się stosowanie β -adrenolityków u pacjentów z dysfunkcją lewej komory serca lub skurczową niewydolnością serca (klasa I, poziom A); - Należy rozważyć długoterminowe stosowanie β -adrenolityku u pacjentów po zawale serca z uniesieniem odcinka ST (klasa IIa, poziom A). <u>Ogólne zalecenia dotyczące postępowania z pacjentami z przewlekłymi zespołami wieńcowymi i objawową niewydolnością serca na podłożu kardiomiopatii niedokrwiennej z dysfunkcją skurczową lewej komory:</u> - Zaleca się stosowanie leczenia moczopędnego u objawowych pacjentów z cechami zastoiny w krążeniu dużym i małym w celu złagodzenia objawów niewydolności serca (klasa I, poziom B); - Zaleca się stosowanie β -adrenolityków jako zasadniczych składowych leczenia przez wzgląd na ich skuteczność zarówno w łagodzeniu dławicy, jak i zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca (klasa I, poziom A); - Zaleca się stosowanie ACEI u pacjentów z niewydolnością serca lub bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po zawale mięśnia sercowego w celu łagodzenia objawów oraz zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (klasa I, poziom A); - Zaleca się stosowanie ARB jako alternatywy u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo optymalnego leczenia, jeśli nie tolerują oni ACEI ani ARN (klasa I, poziom B); - Należy rozważyć stosowanie krótko działającego azotanu podawanego doustnie lub przezskórnie (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w niewydolności serca) (klasa IIa, poziom A); - Należy rozważyć zastosowanie iwabradyny u pacjentów z rytmem zatokowym, LVEF ≤35% i spoczynkową częstotliwością rytmu serca >70/min, u których objawy utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia z użyciem β -adrenolityku, ACEI i MRA, w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (klasa IIa, poziom B); - Można rozważyć zastosowanie amlodypiny w celu złagodzenia dławicy u pacjentów z niewydolnością serca, którzy nie tolerują β -adrenolityków. Amlodypinę uważa się za bezpieczną w niewydolności serca (klasa IIb, poziom B). <u>Klasa zaleceń:</u> I - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne/stosowane wyrażenia: zaleca się/jest wskazane; II - dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne; IIa - dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu; stosowane wyrażenia: należy rozważyć; IIb - użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie; stosowane wyrażenia: można rozważyć; III - dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe; stosowane wyrażenia: nie zaleca się. <u>Poziom wiarygodności danych naukowych:</u> Poziom A - dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; Poziom B - dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; Poziom C - uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.
Europa	European Society of Cardiology	<u>Wytyczne ESC/ESH dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego są przeznaczone dla dorosłych chorych na nadciśnienie</u>

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	(ESC) /European Society of Hypertension (ESH) Rok wydania: 2018 [9]	U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym II. lub III. stopnia zaleca się, aby równolegle z modyfikacjami stylu życia rozpocząć leczenie lekami obniżającymi ciśnienie. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia obciążonym dużym ryzykiem lub z HMOD, leczenie farmakologiczne należy rozpocząć jednocześnie z modyfikacjami stylu życia. U pacjentów niskiego ryzyka z nadciśnieniem I. stopnia leczenie hipotensyjne należy rozpocząć po 3–6 miesiącach, jeśli ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane wyłącznie poprzez zmianę stylu życia. <u>Ogólne zasady leczenia nadciśnienia tętniczego:</u> - spośród wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych ACE-I, ARB, beta-blokery, blokery kanałów wapniowych i leki moczopędne (tiazdy i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały skuteczną redukcję ciśnienia tętniczego i zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach randomizowanych i dlatego są one wskazane jako podstawa strategii leczenia hipotensyjnego (klasa I, poziom A); - u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jako leczenie początkowe zaleca się skojarzone. Rekomendowane kombinacje powinny obejmować bloker układu renina-angiotensyna (ACE-I lub ARB) oraz blokery kanałów wapniowych lub leki moczopędne (diuretyki). Dopuszczalne są też inne kombinacje leków z pięciu podstawowych grup (klasa I, poziom A), z wyjątkiem ACE-I + ARB (klasa III, poziom A); - zaleca się połączenie beta-blokerów z którąkolwiek z pozostałych grup leków wyłącznie gdy zachodzą szczególne sytuacje kliniczne: dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego, kontrola rytmu serca (klasa I, poziom A); - zaleca się rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od dwulekowej terapii skojarzonej, w miarę możliwości lekiem złożonym. Wyjątkiem są słabsi i starsi pacjenci oraz pacjenci niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego i z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia (szczególnie jeśli skurczowe ciśnienie tętnicze wynosi <150 mmHg) (klasa I, poziom B); - w przypadku kiedy ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane za pomocą terapii dwulekowej, zaleca się stosowanie schematu trójkowego (w miarę możliwości leku złożonego) obejmującego zazwyczaj ACE-I/ARB z blokerami kanałów wapniowych i diuretykiem tiazydopodobnym/tiazydowym (klasa I, poziom A); - jeśli ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane za pomocą kombinacji trzech leków, zaleca się zwiększenie dawki leczniczej poprzez dodanie spironolaktonu lub, jeśli nie jest tolerowane, innych leków moczopędnych, takich jak amiloryd lub większych dawek innych leków moczopędnych, β-blokerów lub α-blokerów (klasa I, poziom B). Pacjenci z współistniejących chorobami kardiologicznymi/chorobą wieńcową: - Zaleca się łączenie beta-blokerów z innymi głównymi klasami leków, jeśli występują szczególne sytuacje kliniczne, np.: dławica piersiowa, stan po zawale mięśnia sercowego, niewydolność serca lub z wymaganą kontrolą częstości akcji serca (klasa I, poziom A). W ramach leczenia I linii pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową, preferowana jest terapia skojarzona w postaci SPC z zastosowaniem: - ACE lub ARB + beta-bloker lub CCB lub - CCB+diuretyk lub beta bloker lub - beta bloker+diuretyk. W przypadku niewystarczającej kontroli ciśnienia zaleca się terapię trójskładnikową, złożoną z leków wymienionych powyżej. <u>Klasy zaleceń:</u> Klasa I: Dowód i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna. Jest zalecane/wskazane. Klasa II: Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury. Klasa IIa: Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością. Powinien być wzięty pod uwagę. Klasa IIb: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona na podstawie dowodów/opinii. Może być rozważone.

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Klasa III: Dowód lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie jest zalecane. <u>Poziomy dowódów:</u> A: Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz. B: Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych. C: Konsensus opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.
Wielka Brytania	NICE Rok wydania: 2019/2022 [31]	<u>Wytyczne dotyczą rozpoznawania i leczenia nadciśnienia pierwotnego u osób dorosłych</u> <u>1. Rozpoczęcie leczenia lekami hipotensyjnymi</u> - dorosłym w każdym wieku z przetrwałym nadciśnieniem II. stopnia należy zaproponować leczenie przeciwnadciśnieniowe jako uzupełnienie porad dotyczących stylu życia; - należy omówić rozpoczęcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, oprócz porad dotyczących stylu życia, z dorosłymi w wieku poniżej 80 lat z przetrwałym nadciśnieniem tętniczym I. stopnia, u których występuje co najmniej jeden z poniższych: • uszkodzenie narządu docelowego; • stwierdzona choroba układu krążenia; • choroba nerek; • cukrzyca; • szacunkowe ryzyko chorób układu krążenia w ciągu 10 lat wynoszące 10% lub więcej; - przed rozpoczęciem leczenia hipotensyjnego należy omówić ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej oraz preferencje dotyczące leczenia a także wyjaśnić ryzyko i korzyści; - należy rozważyć leczenie przeciwnadciśnieniowe jako uzupełnienie porad dotyczących stylu życia u dorosłych w wieku poniżej 60 lat z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia i szacowanym 10-letnim ryzykiem poniżej 10%. Należy pamiętać, że 10-letnie ryzyko sercowo-naczyniowe może nie oddawać prawdopodobieństwa wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w ciągu całego życia; - należy rozważyć leczenie przeciwnadciśnieniowe jako uzupełnienie porad dotyczących stylu życia u osób w wieku powyżej 80 lat z nadciśnieniem I. stopnia, jeśli ich ciśnienie krwi przekracza 150/90 mm Hg; - w przypadku dorosłych w wieku poniżej 40 lat chorych na nadciśnienie tętnicze należy rozważyć skorzystanie ze specjalistycznej oceny wtórnych przyczyn nadciśnienia i bardziej szczegółową ocenę długoterminowego bilansu korzyści i ryzyka leczenia. <u>I linia leczenia</u> Zalecane jest stosowanie ACE-I lub ARB u osób <55 roku życia a u osób starszych zaleca się stosowanie blokerów kanału wapniowego lub diuretyków tiazydopodobnych (w razie nietolerancji blokerów kanału wapniowego). Podczas włączania diuretyków do terapii zaleca się w pierwszej kolejności diuretyki tiazydopodobne (indapamid) względem tiazydowych (bendroflumetiazyd, hydrochlorotiazyd). <u>II linia leczenia</u> Zaleca się terapię skojarzoną ACE-I lub ARB z blokerem kanału wapniowego lub diuretykiem tiazydopodobnym. <u>III linia leczenia</u> Zaleca się terapię trójkową za pomocą ACE-I lub ARB + blokery kanału wapniowego + diuretyk tiazydopodobny.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<u>IV linia leczenia</u> W leczeniu opornego nadciśnienia tętniczego należy uwzględnić dodatkowo spironolakton (jeżeli poziom potasu jest nie większy niż 4,5 mmol/l) lub alfa-bloker lub beta-bloker (jeżeli poziom potasu w surowicy przekracza 4,5 mmol/l).
Międzynarodowe	International Society of Hypertension (ISH) Rok wydania: 2020 [37]	<u>Leczenie – zasady ogólne:</u> - zaleca się rozpoczynanie leczenia od dwulekowej terapii skojarzonej inhibitorem ACE-I lub ARB z dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych (połowa maksymalnej dawki), w miarę możliwości jako lek złożony, z wyjątkiem osób w podeszłym wieku i pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym i nadciśnieniem tętniczym I. stopnia, gdzie rekomendowana jest monoterapia; - należy rozważyć skojarzenie inhibitora ACE-I lub ARB z diuretykami tiazydowymi u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją leczenia za pomocą blokerów kanałów wapniowych lub niewydolnością serca; - w następnym kroku zaleca się leczenie inhibitorem ACE-I lub ARB z dihydropirydynowymi blokerami kanałów wapniowych albo ACE-I lub ARB z diuretykami tiazydowymi u chorych po zawale, w podeszłym wieku, z nietolerancją leczenia za pomocą blokerów kanałów wapniowych lub niewydolnością serca (w maksymalnej dawce); - w przypadku braku kontroli ciśnienia krwi pomimo terapii dwulekowej, zaleca się stosowanie schematu trójkowego (w miarę możliwości jako lek złożony) obejmującego zazwyczaj inhibitor ACE-I lub ARB z blokerem kanałów wapniowych i diuretykiem; - w razie niepowodzenia terapii trójkowej zaleca się włączenie do leczenia dodatkowo spironolaktonu w dawce 12,5 – 50,0 mg doustnie (lub amilorydu, klonidyny, doksazosyny, eplerenonu lub β-blokera); - połączenie β-blokerów z innymi klasami leków jest zalecane w przypadku wskazań klinicznych takich jak dławica piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność mięśnia sercowego oraz u młodszych kobiet w ciąży lub planujących ciążę. <u>Nadciśnienie tętnicze i choroba wieńcowa</u> - istnieje silna interakcja epidemiologiczna pomiędzy chorobą naczyń wieńcowych a nadciśnieniem tętniczym, które jest przyczyną 25–30% ostrych zawałów mięśnia sercowego; - zaleca się zmianę stylu życia (zaprzestanie palenia, dieta i aktywność fizyczna); - ciśnienie krwi należy obniżyć, jeśli wynosi $\geq 140/90$ mm Hg i leczyć do wartości docelowej $<130/80$ mm Hg ($<140/80$ u pacjentów w podeszłym wieku); - blokery układu renina-angiotensyna (RAS), beta-adrenolityki niezależnie od poziomu ciśnienia krwi, z blokerami kanału wapniowego (CCB) lub bez nich, są lekami pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem; - leczenie hipolipemizujące z docelowym stężeniem LDL-C <55 mg/ dl (1,4 mmol/l); - rutynowo zaleca się leczenie przeciwplatek kwasem acetylosalicylowym.
Stany Zjednoczone	American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) Rok wydania: 2017 [35]	<u>Leczenie – zasady ogólne:</u> - w przypadku pacjentów dorosłych z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym i znanym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub miażdżycowej choroby układu krążenia w ciągu 10 lat wynoszącym 10% lub więcej zaleca się docelowe ciśnienie krwi poniżej 130/80 mm Hg (I-B-SR dla skurczowego ciśnienia tętniczego i I-C-EO dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego); - w przypadku dorosłych pacjentów z potwierdzonym nadciśnieniem tętniczym, bez dodatkowych markerów zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, uzasadnione może być docelowe ciśnienie krwi poniżej 130/80 mm Hg (I-B-NR dla skurczowego ciśnienia tętniczego i I-C-EO dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego); - na początku leczenia hipotensyjnego lekami pierwszego rzutu są tiazydowe leki moczopędne, blokery kanałów wapniowych i inhibitory ACE-I i ARB (I-SR);

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		- jednoczesne stosowanie inhibitora ACE-I, ARB i/lub inhibitora reniny jest potencjalnie szkodliwe i nie jest zalecane w leczeniu osób dorosłych z nadciśnieniem tętniczym (IIIA); - u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym II. stopnia i średnim ciśnieniem tętniczym o ponad 20/10 mm Hg od docelowego ciśnienia tętniczego zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwnadciśnieniowego dwoma lekami pierwszego rzutu różnych klas, jako oddzielne leki lub w kombinacji o ustalonej dawce (I-C-EO); - rozpoczęcie terapii pojedynczym lekiem przeciwnadciśnieniowym jest uzasadnione u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym I. stopnia i docelowym ciśnieniem tętniczym <130/80 mm Hg wraz ze zwiększaniem dawki i sekwencyjnym dodawaniem innych leków w celu osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego (IIa-C-EO). <u>Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca</u> - u dorosłych ze stabilną chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem zaleca się docelowe ciśnienie krwi poniżej 130/80 mm Hg (I – B-R dla skurczowego ciśnienia krwi, C-EO dla rozkurczowego ciśnienia krwi); - dorosłych ze stabilną chorobą niedokrwienną i nadciśnieniem (BP ≥130/80 mm Hg) należy leczyć lekami (np. beta-blokerami, inhibitorami ACE lub ARB) z powodu ważnych wskazań (np. przebyty zawał mięśnia sercowego, stabilna dławica piersiowa) jako terapią pierwszego rzutu, z dodaniem innych leków (np. dihydropirydynowych CCB, tiazydowych leków moczopędnych i/lub antagonistów receptorów mineralokortykoidowych) w razie potrzeby w celu dalszej kontroli nadciśnienia (I – B-R dla skurczowego ciśnienia krwi, C-EO dla rozkurczowego ciśnienia krwi); - u dorosłych chorych na ze stabilną chorobą niedokrwienną serca z dławicą piersiową i przetrwałym, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym zaleca się dodanie dihydropirydynowych CCB do beta-adrenolityków wymienionych w wytycznych (I, B-NR); - u dorosłych po przebytym zawale serca lub ostrym zespole wieńcowym rozsądne jest kontynuowanie stosowania beta-adrenolityków wymienionych w wytycznych, przez ponad 3 lata w ramach długotrwałej terapii nadciśnienia tętniczego (IIa, B-NR); - można rozważyć stosowanie beta-adrenolityków i/lub CCB w celu kontrolowania nadciśnienia u pacjentów z chorobą wieńcową (bez niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową), którzy przebyli zawał serca ponad 3 lata temu i mają dławicę piersiową (IIb, E-EO). <u>Klasy zaleceń:</u> I (silna) — korzyść >>> ryzyko; IIa (umiarkowana) — korzyść >> ryzyko; IIb (słaba) — korzyść ≥ ryzyko; III: brak korzyści (umiarkowana) — korzyść = ryzyko; III: szkodliwa (silna) — ryzyko > korzyść. <u>Poziomy dowodów:</u> A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z ≥1 RCT wysokiej jakości lub metaanaliz; B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥1 RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości; B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań; C-LD — Dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki; C-EO — Opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Stany Zjednoczone	American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (ACC) Rok wydania wytycznych: 2023 [29]	<u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z chorobą wieńcową</u> <u>Wytyczne dotyczące stosowania beta-blokerów:</u> – U pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i LVEF $\leq 40\%$, z przebyłym zawałem mięśnia sercowego lub bez niego, zaleca się stosowanie terapii beta-adrenolitykiem w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia MACE w przyszłości, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (I, A); - U pacjentów z CCD i LVEF $< 50\%$ zaleca się stosowanie bursztynianu metoprololu, karwedilolu lub bisoprololu o przedłużonym uwalnianiu w miarę zwiększania dawek do docelowych, zamiast innych beta-blokerów (I, A); - u pacjentów z CCD, którzy rozpoczęli leczenie beta-adrenolitykiem z powodu przebytego zawału serca, bez przebytej lub obecnie LVEF $\leq 50\%$, dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu lub niekontrolowanego nadciśnienia, uzasadniona może być ponowna ocena wskazania do leczenia długoterminowego (> 1 roku)) stosowanie terapii beta-blokerami w celu zmniejszenia MACE (2b, B-NR); - U pacjentów z CCD bez przebytego zawału mięśnia sercowego lub LVEF $\leq 50\%$ stosowanie terapii beta-adrenolitykami nie przynosi korzyści w zmniejszaniu MACE, w przypadku braku innego podstawowego wskazania do terapii beta-blokerami (III, B-NR). <u>Rekomendacje dotyczące stosowania ACEi:</u> - U pacjentów z CCD, u których występuje jednocześnie nadciśnienie, cukrzyca, LVEF $\leq 40\%$ lub CKD, zaleca się stosowanie inhibitorów ACE lub ARB, jeśli nie tolerują inhibitorów ACE, w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (I, A); - U pacjentów z CCD bez nadciśnienia, cukrzycy lub CKD i LVEF $> 40\%$ można rozważyć zastosowanie inhibitorów ACE lub ARB w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych (IIb, B-R). <u>Klasy zaleceń:</u> I (silna) — korzyść $\gg \gg$ ryzyko; IIa (umiarkowana) — korzyść $\gg$ ryzyko; IIb (słaba) — korzyść $\geq$ ryzyko; III: brak korzyści (umiarkowana) — korzyść = ryzyko; III: szkodliwa (silna) — ryzyko $>$ korzyść. <u>Poziomy dowodów:</u> A — Dowody wysokiej jakości, dane pochodzące z ≥ 1 RCT wysokiej jakości lub metaanaliz; B-R — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 RCT lub metaanalizy RCT umiarkowanej jakości; B-NR — Dowody umiarkowanej jakości, dane z ≥ 1 dobrze zaprojektowanej nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego, badania obejmującego rejestr lub metaanalizy powyżej wymienionych badań; C-LD — Dowody z nierandomizowanej próby klinicznej, badania obserwacyjnego lub badania obejmującego rejestr, przy czym powyżej wymienione badania posiadają ograniczenia odnośnie ich metodyki; C-EO — Opinia ekspertów na podstawie praktyki klinicznej.
Kanada	Hypertension Canada (HC) Rok wydania: 2020/2022 [36]	<u>Wskazania do farmakoterapii u dorosłych z nadciśnieniem rozkurczowym z lub bez nadciśnienia skurczowego:</u> - początkowa terapia powinna obejmować monoterapię lub lek złożony. Zalecane opcje monoterapii to: diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (stopień A), preferowane leki moczopędne dłużej działające (stopień B), beta-bloker (u pacjentów w wieku poniżej 60 lat; stopień B), inhibitor ACE-I (u pacjentów innych niż czarna; stopień B), inhibitor ARB (stopień B), długo działający bloker kanałów wapniowych (stopień B); - zalecane opcje leków złożonych to te, w których stosuje się inhibitor ACE-I w połączeniu z blokerem kanałów wapniowych (stopień A), ARB w połączeniu z blokerem kanałów wapniowych (stopień B) lub inhibitor ACE-I lub ARB w połączeniu z lekiem moczopędnym (stopień B);

Kraj/ Region	Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		- należy unikać hipokaliemii u pacjentów leczonych monoterapią tiazydowymi/tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi (stopień C); - jeżeli przy zastosowaniu standardowej dawki monoterapii nie można uzyskać docelowych wartości ciśnienia tętniczego, należy zastosować dodatkowe leki przeciwnadciśnieniowe (stopień B). Leki dodatkowe należy wybierać spośród leków pierwszego rzutu. Przydatne opcje obejmują tiazydowy/tiazydopodobny lek moczopędny lub bloker kanałów wapniowych z: inhibitorem ACE-I, ARB lub beta-blokerem (stopień B dla połączenia tiazydowego/tiazydopodobnego leku moczopędnego i dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych; stopień A dla połączenia dihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i inhibitora ACE-I; klasa D dla wszystkich pozostałych kombinacji); - należy zachować ostrożność podczas łączenia niedihydropirydynowego blokera kanałów wapniowych i beta-bloker (stopień D); - nie zaleca się jednoczesnego stosowania inhibitora ACE-I i ARB (stopień A); - jeśli w dalszym ciągu nie udaje się uzyskać kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą kombinacji dwóch lub więcej leków pierwszego rzutu lub występują działania niepożądane, można dodać inne leki przeciwnadciśnieniowe (stopień D); - należy rozważyć możliwe przyczyny słabej odpowiedzi na leczenie (stopień D); - nie zaleca się stosowania α-blokerów jako leków pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego (stopień A); - nie zaleca się stosowania beta-adrenolityków jako terapii pierwszego rzutu w niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym u pacjentów w wieku 60 lat i starszych (stopień A) i inhibitorów ACE-I, które nie są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w leczeniu niepowikłanego nadciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej (stopień A). Jednakże środki te można stosować u pacjentów z pewnymi chorobami współistniejącymi lub w terapii skojarzonej. <u>Cele terapii dorosłych z nadciśnieniem tętniczym bez przekonujących wskazań do stosowania określonych leków:</u> Celem leczenia dla skurczowego ciśnienia tętniczego jest poziom ciśnienia <140 mm Hg (stopień C) a celem leczenia dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego jest poziom ciśnienia <90 mm Hg (stopień A). <u>Subpopulacja pacjentów z chorobą wieńcową:</u> - terapia początkowa: inhibitory ACE lub ARB; beta-blokery lub CCB u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową (stopień B); - terapia II linii: W przypadku stosowania terapii skojarzonej u pacjentów wysokiego ryzyka preferowany jest inhibitor ACE/dihydropirydyna CCB (stopień A); - unikać krótko działającej nifedypiny; - nie zaleca się łączenia inhibitora ACE z ARB (stopień B); - należy zachować ostrożność podczas obniżania SBP do wartości docelowych, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi <60 mm Hg, szczególnie u pacjentów z przerostem lewej komory serca. <u>Poziom dowodów:</u> Stopień A – zalecenia dotyczące interwencji opierają się na randomizowanych badaniach (lub systematycznych przeglądach badań) o wysokim poziomie trafności wewnętrznej i precyzji statystycznej, w przypadku których wyniki badania można bezpośrednio zastosować u pacjentów ze względu na podobną charakterystykę kliniczną i znaczenie kliniczne wyników badania. Stopień B – zalecenia opierają się na badaniach z randomizacją, przeglądach systematycznych lub z góry określonych analizach podgrup badań z randomizacją, które mają niższą precyzję, lub istnieje potrzeba ekstrapolacji z badań ze względu na różne populacje lub raczej raportowanie potwierdzonych wyników pośrednich/zastępczych niż klinicznie istotne wyniki. Stopień C – zalecenia opierają się na badaniach o niższym poziomie trafności wewnętrznej i/lub precyzji, badaniach, w przypadku których zgłoszono niezwalidowane wyniki zastępcze lub wynikach nierandomizowanych badań obserwacyjnych. Stopień D – zalecenia opierają się wyłącznie na opinii eksperckiej.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



ACE-I - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARB - leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II (ang. *Angiotensin receptor blockers*); ARNi - antagonist receptoru angiotensyny i inhibitor neprylizyny; CVD - choroba sercowo-naczyniowa; BB – beta bloker (beta-adrenolityk); SPC – lek złożony (ang. *Single pill combination*); ABPM - automatyczna rejestracja ciśnienia tętniczego (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*); CCB – bloker kanału wapniowego; HBPM - domowe pomiary ciśnienia tętniczego (Ang. *home blood pressure monitoring*); RCT – badania randomizowane (ang. *Randomized Clinical Trials*); HFpEF - niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*); HF(m)rEF - niewydolność serca z (łagodnie) obniżoną frakcją wyrzutową; SGLT2 - kotransporter sodowo-glukozowy 2

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.



9.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Poniżej przedstawiono informacje z ChPL wnioskowanej interwencji – produktu leczniczego Ramizek Plus [4] oraz komparatorów, tj. ramiprylu i bisoprololu, stosowanych w postaci osobnych preparatów.

Tabela 20. Charakterystyka produktu leczniczego Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran, 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg, kapsułki twarde).

Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran) [4] Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory ACE, inne kombinacje Kod ATC: C09BX05
Postać farmaceutyczna	Kapsułki twarde. <u>Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde</u> Kapsułka ma żółte wieczko z czarnym nadrukiem „2,5 mg” i żółty korpus z czarnym nadrukiem „2,5 mg” . Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 2” (wymiar 18,0 x 6,4 mm). Zawartość kapsułki 2,5 mg + 2,5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki. <u>Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde</u> Kapsułka ma pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem „5 mg” i żółty korpus z czarnym nadrukiem „2,5 mg”. Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 2” (wymiar 18,0 x 6,4 mm). Zawartość kapsułki 5 mg + 2,5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki. <u>Ramizek Plus 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde</u> Kapsułka ma pomarańczowe wieczko z czarnym nadrukiem „5 mg” i pomarańczowy korpus z czarnym nadrukiem „5 mg”. Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 0” (wymiar 21,7 x 7,6 mm). Zawartość kapsułki 5 mg + 5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki. <u>Ramizek Plus 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde</u> Kapsułka ma czerwonawobrazowe wieczko z czarnym nadrukiem „10 mg” i pomarańczowy korpus z czarnym nadrukiem „5 mg”. Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 0” (wymiar 21,7 x 7,6 mm). Zawartość kapsułki 10 mg + 5 mg: ramipryl w postaci białego lub prawie białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci jednej żółtej, obustronnie wypukłej, powlekanej, okrągłej tabletki.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



	Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran) [4]
	<u>Ramizek Plus 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde</u> Kapsułka ma czerwonawobrazowe wieczko z czarnym nadrukiem „10 mg” i czerwonawobrazowy korpus z czarnym nadrukiem „10 mg”. Rozmiar kapsułki to „Rozmiar 0” (wymiary 21,7 x 7,6 mm). Zawartość kapsułki 10 mg + 10 mg: ramipryl w postaci białego proszku i bisoprololu fumaran w postaci dwóch żółtych, obustronnie wypukłych, powlekanych, okrągłych tabletek. <u>Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde</u> Każda kapsułka, twarda zawiera 2,5 mg ramiprylu i 2,5 mg bisoprololu fumaranu. <u>Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde</u> Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 2,5 mg bisoprololu fumaranu. <u>Ramizek Plus 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde</u> Każda kapsułka, twarda zawiera 5 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu. <u>Ramizek Plus 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde</u> Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 5 mg bisoprololu fumaranu. <u>Ramizek Plus 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde</u> Każda kapsułka, twarda zawiera 10 mg ramiprylu i 10 mg bisoprololu fumaranu. <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</u> Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci jednowodnej). Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci jednowodnej). Ramizek Plus 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde: każda kapsułka twarda zawiera 81,94 mg laktozy (w postaci jednowodnej). Ramizek Plus 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci jednowodnej). Ramizek Plus 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 163,88 mg laktozy (w postaci jednowodnej). Dostępne są również postać: - 2,5 mg + 1,25 mg; jednakże nie stanowi ona przedmiotu wniosku.
Mechanizm działania	Bisoprolol Bisoprolol jest beta1-adrenolitykiem o dużej wybiórczości, bez wewnętrznej aktywności sympatykomimetycznej i istotnego klinicznie działania stabilizującego błony komórkowe. Wykazuje jedynie małe powinowactwo do receptorów beta2 mięśni gładkich oskrzeli i naczyń, jak również do receptorów beta2, związanych z regulacją metaboliczną. Dlatego zazwyczaj bisoprolol nie wywiera wpływu na opór w drogach oddechowych ani na procesy metaboliczne zależne od receptorów beta2. Wybiórcze działanie na receptory beta1-adrenergiczne utrzymuje się również poza zakresem dawek terapeutycznych. Ramipryl Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II,

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.



	Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran) [4]								
	jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętą reakcją na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras.								
Wskazania do stosowania	<u>Moc: 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg</u> Lek Ramizek Plus jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym: - u pacjentów z jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba wieńcowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub - u pacjentów z cukrzycą i co najmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka i (lub) przewlekłą niewydolnością serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory serca (prewencja wtórna po ostrym zawale mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca, która rozpoczęła się po > 48 godzinach od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego). U dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych ramiprylem i bisoprololem podczas jednoczesnego stosowania w takich samych dawkach. <u>Moc: 2,5 mg + 1,25 mg</u> Lek Ramizek Plus jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu przewlekłego zespołu wieńcowego (u pacjentów po przebytych zawale mięśnia sercowego i (lub) rewaskularyzacji) i (lub) przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną czynnością skurczową lewej komory u dorosłych pacjentów odpowiednio kontrolowanych za pomocą ramiprylu i bisoprololu podawanych jednocześnie w tej samej dawce.								
Dawkowanie i sposób podania	Dawkowanie Zwykle dawkowanie to jedna kapsułka raz na dobę. Pacjenci powinni być ustabilizowani za pomocą ramiprylu i bisoprololu w tej samej dawce przez co najmniej 4 tygodnie. Skojarzenie ustalonych dawek nie jest odpowiednie do leczenia początkowego. Jeśli wymagana jest zmiana dawkowania, dostosowywanie dawki należy przeprowadzić dla poszczególnych składników. Zaburzenia czynności nerek W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę u pacjentów należy dostosowywać indywidualnie poprzez oddzielne zwiększanie dawek ramiprylu i bisoprololu. Dobowa dawka ramiprylu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na klirensie kreatyniny, jak przedstawiono poniżej: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klirens kreatyniny (ml/min)</th><th>Zalecana dawka dobową</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cl_{CR} ≥ 60</td><td>Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg.</td></tr> <tr> <td>Cl_{CR} 30-60</td><td>Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.</td></tr> <tr> <td>Cl_{CR} 10-30</td><td>Nieodpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowywanie dawki poszczególnych składników.</td></tr> </tbody> </table>	Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową	Cl _{CR} ≥ 60	Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg.	Cl _{CR} 30-60	Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.	Cl _{CR} 10-30	Nieodpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowywanie dawki poszczególnych składników.
Klirens kreatyniny (ml/min)	Zalecana dawka dobową								
Cl _{CR} ≥ 60	Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 10 mg.								
Cl _{CR} 30-60	Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej (2,5 mg/dobę); maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 5 mg.								
Cl _{CR} 10-30	Nieodpowiedni. Zaleca się indywidualne dostosowywanie dawki poszczególnych składników.								

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



	Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran) [4]
	<i>Zaburzenia czynności wątroby</i> U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby leczenie ramiprylem/bisoprololem należy rozpoczynać wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową ramiprylu wynosi 2,5 mg. Ramipryl/bisoprolol jest zalecany tylko u pacjentów, którzy zmienili leczenie na 2,5 mg ramiprylu jako optymalną dawkę podtrzymującą podczas dostosowywania dawki ramiprylu. <i>Osoby w podeszłym wieku</i> Początkowe dawki ramiprylu powinny być mniejsze, a kolejne dostosowywanie dawki powinno być bardziej stopniowe ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku i osłabionych. <i>Dzieci i młodzież</i> Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Ramizek Plus u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych. Dlatego nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży. <i>Sposób podawania</i> Lek Ramizek Plus należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano przed posiłkiem
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na jakiegokolwiek inny inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) - Ostra niewydolność serca lub podczas epizodów dekompensacji niewydolności serca wymagających stosowania dożylnych leków inotropowych - Wstrząs kardiogeny - Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia (bez stymulatora serca) - Zespół chorej zatoki - Blok zatokowo-przedsionkowy - Objawowa bradykardia - Objawowe niedociśnienie - Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła obturacyjna choroba płuc - Ciężkie postacie choroby zarostowej tętnic obwodowych lub ciężkie postacie zespołu Raynauda - Nieleczony guz chromochłonny nadnerczy - Kwasica metaboliczna - Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem inhibitorem ACE - Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy - Drugi i trzeci trymestr ciąży - Stosowanie leku Ramizek Plus w skojarzeniu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73m²) - Stosowanie w skojarzeniu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan - Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do kontaktu krwi z ujemnie naładowanymi powierzchniami - Znaczące obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy do jedynej nerki

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.



	Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran) [4]
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<i>Wszystkie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania związane z każdym składnikiem odnoszą się do leku Ramizek Plus.</i> <i>W ChPL przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnośnie stosowania wnioskowanej interwencji:</i> - ciąży; - populacjach szczególnych: pacjentów narażonych szczególne ryzyko niedociśnienia. <i>A także dotyczące:</i> - monitorowania czynności nerek; - obrzęku naczynioruchowego; - reakcji anafilaktycznej podczas odczulania; - kontrolowania stężenia elektrolitów: hiperkaliemia; - kontrolowania stężenia elektrolitów: hiponatremii; - neutropenii/agranulocytozie; - różnic etnicznych; - kaszlu; - przerwania leczenia; - bradykardii; - bloku przedsionkowo-komorowego pierwszego stopnia; - dławicy piersiowej typu Prinzmetal'a - skurczu oskrzeli (astmy oskrzelowej, obturacyjnej choroby dróg oddechowych) - pacjentów z cukrzycą; - ścisłego postu; - znieczulenia; - łuszczycy; - guza chromochłonnego nadnerczy; - tyreotoksykoza - niewydolności serca; - laktozy i zawartości sodu.
Działania niepożądane	Najczęstsze działania niepożądane bisoprololu to ból głowy, zawroty głowy, nasilenie niewydolności serca, niedociśnienie, zimne kończyny, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia, osłabienie i uczucie zmęczenia. Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel oraz reakcje spowodowane niedociśnieniem. Do ciężkich działań niepożądanych należą: obrzęk naczynioruchowy, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne i neutropenia/agranulocytoza. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [4]
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



Ramizek Plus® (ramipryl+bisoprololu fumaran) [4]	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Ramizek Plus 2,5 mg + 1,25 mg, kapsułki, twarde - pozwolenie nr 27225 Ramizek Plus 2,5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde - pozwolenie nr 27226 Ramizek Plus 5 mg + 2,5 mg, kapsułki, twarde - pozwolenie nr 27227 Ramizek Plus 5 mg + 5 mg, kapsułki, twarde - pozwolenie nr 27228 Ramizek Plus 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde - pozwolenie nr 27229 Ramizek Plus 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde - pozwolenie nr 27230
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.2022

Tabela 21. Charakterystyka komparatora: produktu leczniczego Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran) oraz produktu leczniczego Axtil 5® (ramipryl).

	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
Grupa farmakoterapeutyczna / kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne beta-adrenolityki. Kod ATC: C07AB07.	Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE, proste, kod ATC: C 09 AA 05
Postać farmaceutyczna	Tabletki Okrągłe, obustronnie wypukłe z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. 1 tabletkę zawiera 5 mg lub 10 mg bisoprololu fumaranu (Bisoprololi fumaras). Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda tabletkę Bisoratio 5 zawiera 135,7 mg laktozy jednowodnej. Każda tabletkę Bisoratio 10 zawiera 130,4 mg laktozy jednowodnej.	Tabletka Axtil 2,5 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsułek, barwy żółtej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R2. Axtil 5 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsułek, barwy różowej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R3. Axtil 10 mg: płaskie tabletki w kształcie kapsułek, barwy białej do białawej. Linia podziału z jednej strony i na bokach z oznaczeniem R4. Axtil 2,5 mg: każda tabletkę zawiera 2,5 mg ramiprylu Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (158,8 mg) oraz sól (mniej niż 23 mg). Axtil 5 mg: każda tabletkę zawiera 5 mg ramiprylu Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (96,47 mg) oraz sól (mniej niż 23 mg). Axtil 10 mg: każda tabletkę zawiera 10 mg ramiprylu

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.



	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
		Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (193,2 mg) oraz sól (mniej niż 23 mg).
Mechanizm działania	Bisoprolol specyficznie hamuje aktywność receptorów adrenergicznych typu beta1, głównie w sercu (kardioselektywność), nie wykazuje sympatykomimetycznej aktywności wewnętrznej. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego bisoprololu i innych leków beta-adrenolitycznych nie jest dokładnie znany, wiadomo jednak, że zmniejszają one aktywność reniny w osoczu i pojemność wyrzutową serca. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca zablokowanie receptorów adrenergicznych typu beta zwalnia czynność serca, zmniejsza zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, poprawia jego ukrwienie zmniejszając częstość i nasilenie bólów dławicowych. Bisoprolol podobnie jak propranolol działa miejscowo znieczulająco.	Ramiprylat, czyli aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II – aktywną substancję zwężającą naczynia krwionośne, a także rozkład bradykininy – aktywnej substancji rozszerzającej naczynia krwionośne. Zmniejszone wytwarzanie angiotensyny II i hamowanie rozkładu bradykininy prowadzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zazwyczaj odpowiedź na monoterapię inhibitorem ACE była mniejsza u pacjentów rasy czarnej (afro-karaibskiej) z nadciśnieniem tętniczym – jest to populacja osób z nadciśnieniem i zazwyczaj niską aktywnością reniny – niż u pacjentów innych ras.
Wskazania do stosowania	Leczenie nadciśnienia tętniczego (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi). Leczenie przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej. Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim z ograniczoną czynnością skurczową komór (frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$ w ocenie echokardiograficznej) w skojarzeniu z inhibitorami ACE, lekami moczopędnymi oraz – w razie konieczności – glikozydami nasercowymi.	Leczenie nadciśnienia tętniczego. - Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z: • jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub • cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka. Leczenie schorzeń nerek. - Cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa w początkowej fazie rozpoznana na podstawie mikroalbuminurii. - Rozwinięta cukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych. - Rozwinięta niecukrzycowa nefropatia kłębuszkowa rozpoznana na podstawie białkomoczu co najmniej 3 g na dobę. Leczenie objawowej niewydolności serca. Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego: zmniejszenie śmiertelności związanej z fazą ostrą zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca;

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
		rozpoczęcie stosowania > 48 godzin po ostrym zawale mięśnia sercowego.
Dawkowanie i sposób podania	Nadciśnienie tętnicze i przewlekła stabilna dławica piersiowa Dawkowanie należy dostosować do skuteczności leczenia i częstości tętna pacjenta. Zalecana dawka początkowa podawana raz na dobę, która u niektórych pacjentów jest dawką skuteczną, wynosi 5 mg. W razie konieczności dawkę początkową należy stopniowo zwiększać. Najczęściej stosowana dawka podtrzymująca podawana raz na dobę wynosi 10 mg. Maksymalna dawka dobową wynosi 20 mg. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: U pacjentów z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 20 ml/min) nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę. Dawkę dobową można podać w dwóch dawkach podzielonych. Dane dotyczące stosowania u pacjentów poddawanych dializie są ograniczone, ale nie ma dowodów wskazujących na konieczność dostosowania dawki u tych pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od możliwie najmniejszej dawki. Dzieci: Brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się stosowania produktu u dzieci. Zakończenie leczenia Nie należy nagle przerywać leczenia preparatem Bisoratio. Specjalne ostrzeżenia	Dawkowanie W przypadku braku odpowiednich dawek produktu Axtil, inne produkty zawierające ramipril jako substancję czynną mogą być stosowane. Dorośli Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi: Po rozpoczęciu stosowania leku Axtil może wystąpić niedociśnienie tętnicze; możliwość wystąpienia takiego stanu jest większa u pacjentów, którym jednocześnie podaje się leki moczopędne. Należy w związku z tym zachować ostrożność, ponieważ pacjenci mogą być odwodnieni i/lub mogą mieć niedobór soli mineralnych. Jeśli to możliwe, lek moczopędny należy odstawić na 2-3 dni przed rozpoczęciem stosowania leku Axtil. U pacjentów z nadciśnieniem, w przypadku, gdy nie odstawiono leku moczopędnego, stosowanie leku Axtil należy rozpocząć od dawki 1,25 mg. Należy kontrolować czynności nerek i stężenia potasu w surowicy. W okresie późniejszym dawkowanie leku Axtil należy zmodyfikować dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze Dawkę należy określić w sposób indywidualny zgodnie z charakterystyką pacjenta i wysokością ciśnienia tętniczego. Axtil można stosować w monoterapii lub skojarzeniu z innymi grupami leków przeciw-nadciśnieniowych. Dawka początkowa Zaleca się dawkę początkową 2,5 mg na dobę. Zwiększanie dawki leku Axtil powinno następować stopniowo. U pacjentów ze znaczną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron po podaniu dawki początkowej może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. W takim przypadku pacjentom zaleca się podanie dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg, zaś rozpoczęcie leczenia powinno nastąpić pod nadzorem lekarza. Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.



	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
	i środki ostrożności dotyczące stosowania). Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania leku, należy dokonywać tego stopniowo, zmniejszając dawkę o połowę co tydzień. Sposób stosowania Tabletki połykać codziennie rano na czczo lub w czasie śniadania; nie rozgryzać; popijać odpowiednią ilością płynu. Przewlekła stabilna niewydolność serca o stopniu umiarkowanym do ciężkiego Lek stosuje się u pacjentów z rozpoznaną przewlekłą stabilną niewydolnością serca, u których nie występowała ostra niewydolność w ciągu ostatnich sześciu tygodni, oraz u których przez co najmniej dwa ostatnie tygodnie nie dokonywano zmian w sposobie leczenia choroby podstawowej. Przed rozpoczęciem leczenia bisoprololem pacjenci powinni być leczeni inhibitorem konwertazy angiotensyny w dawce optymalnej (lub innym lekiem rozszerzającym naczynia w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE), lekiem moczopędnym oraz – w razie konieczności – glikozydem nasercowym. Zalecenie: Lekarz prowadzący powinien mieć doświadczenie w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Faza doboru dawki Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem wymaga fazy doboru dawki. Leczenie należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo zgodnie ze schematem zamieszczonym poniżej. • 1,25 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są produkty o innej zawartości leku). Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: • 2,5 mg raz na dobę przez 1 tydzień. - Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: • 3,75 mg raz na dobę przez 1 tydzień (do tego dawkowania dostępne są produkty o innej zawartości leku). Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: • 5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. - Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: • 7,5 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. - Jeśli ta dawka jest dobrze tolerowana, należy ją zwiększyć do: • 10 mg raz na dobę (dawka podtrzymująca). Po pierwszym zastosowaniu dawki 1,25 mg należy obserwować pacjenta przez 4 godziny; należy zwracać szczególną uwagę na ciśnienie tętnicze, tętno, zaburzenia przewodnictwa, objawy nasilenia niewydolności serca).	Dawkę można podwajać w odstępie dwóch do czterech tygodni, dążąc do uzyskania docelowych wartości ciśnienia tętniczego; maksymalna dopuszczalna dawka leku Axtil wynosi 10 mg na dobę. Dawka jest zazwyczaj podawana raz dziennie. Prewencja chorób układu sercowo-naczyniowego Dawka początkowa Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Axtil wynosi 2,5 mg raz na dobę. Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca Dawkę należy stopniowo zwiększać, w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zaleca się podwojenie dawki po jednym do dwóch tygodni leczenia, a po kolejnych dwóch do trzech tygodni zwiększenie do docelowej dawki podtrzymującej, wynoszącej 10 mg produktu leczniczego Axtil raz na dobę. Patrz także wyżej – dawkowanie u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi. Leczenie schorzeń nerek Pacjenci z cukrzycą i mikroalbuminurią Dawka początkowa Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg leku Axtil raz dziennie. Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki przyjmowanej raz na dobę do 2,5 mg po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach. Pacjenci z cukrzycą i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego Dawka początkowa Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg leku Axtil raz dziennie. Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki dobowej do 5 mg leku Axtil po jednym lub dwóch tygodniach, a następnie do 10 mg po kolejnych dwóch lub trzech tygodniach. Docelowa dawka dobową wynosi 10 mg. Pacjenci z niecukrzycową nefropatią kłębuszkową i makroproteinurią ≥ 3 g na dobę Dawka początkowa Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg leku Axtil raz dziennie.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
	Maksymalna zalecana dawka bisoprololu wynosi 10 mg raz na dobę. Wystąpienie działań niepożądanych może uniemożliwić leczenie niektórych pacjentów maksymalnymi zalecanymi dawkami. Jeśli jest to konieczne, osiągnięta już dawka może być stopniowo zmniejszana. W razie konieczności leczenie można przerwać i rozpocząć ponownie. Jeśli w okresie dostosowywania dawkowania nastąpi nasilenie objawów niewydolności serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki bisoprololu lub, jeśli to konieczne, przerwanie jego stosowania (zwłaszcza w przypadku wystąpienia ciężkiej hipotonii, w nasileniu się objawów niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsem kardiogennym, objawową bradykardią lub blokiem przedsionkowo-komorowym). Leczenie przewlekłej stabilnej niewydolności serca bisoprololem jest z reguły długotrwałe. Nie należy nagle przerywać stosowania bisoprololu, ponieważ może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli konieczne jest zakończenie leczenia, dawka leku powinna być stopniowo zmniejszana (np. zmniejszanie dawki o połowę co tydzień). Tabletki należy stosować rano. Mogą być podawane podczas jedzenia. Należy je popić niewielką ilością płynu, nie rozgryzać. Niewydolność wątroby i nerek Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki bisoprololu u osób z przewlekłą niewydolnością serca i z niewydolnością nerek lub wątroby. U osób tych dawkę należy dobierać ze szczególną ostrożnością. Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest konieczne dostosowanie dawki. Dzieci Brak doświadczenia dotyczącego stosowania bisoprololu u dzieci, dlatego nie zaleca się stosowania produktu dzieci.	Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca W zależności od tolerancji leku przez pacjenta dawkę należy stopniowo zwiększać. Zaleca się podwajanie dawki przyjmowanej raz na dobę do 2,5 mg po dwóch tygodniach, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach. Leczenie objawowej niewydolności serca Dawka początkowa U pacjentów w stabilnym stanie, leczonych diuretykami zalecana dawka początkowa wynosi 1,25 mg raz na dobę. Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca Dawkę leku Axtil należy zwiększać, podwajając ją, co jeden do dwóch tygodni do maksymalnej dawki dobowej 10 mg. Zaleca się podawanie leku dwa razy na dobę. Prewencja wtórna w przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego z niewydolnością serca Dawka początkowa Dawkę początkową należy podać po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego pacjentom w stabilnym stanie klinicznym i hemodynamicznym; wynosi ona 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli dawka początkowa 2,5 mg nie jest tolerowana, należy zastosować dawkę 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni, a następnie zwiększyć dawkę do 2,5 mg i 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Zwiększanie dawki oraz dawka podtrzymująca Dawkę dobową następnie zwiększa się, podwajając ją w odstępach jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej, która wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę podtrzymującą należy podzielić na 2 dawki dobowe, jeśli jest to możliwe. Jeśli dawki nie można zwiększyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, leczenie należy przerwać. Nadal brak dostatecznych informacji dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) zastoinową niewydolnością serca bezpośrednio po zawale mięśnia sercowego. Jeśli podejmie się decyzję o leczeniu takich pacjentów, zaleca się zacząć leczenie od dawki 1,25 mg raz na dobę, zachowując szczególną ostrożność przy zwiększaniu dawki. Szczególne grupy pacjentów – dawowanie znajduje się w ChPL [99] Sposób podawania

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.



	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
		Podanie doustne. Zaleca się, aby Axtil był przyjmowany każdego dnia o tej samej porze. Axtil można stosować przed, w trakcie lub po posiłkach, ponieważ spożywanie pokarmu nie zmienia jego dostępności biologicznej. Lek Axtil należy połykać, popijając płynem.
Przeciwwskazania	• Nadwrażliwość na bisoprolol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Ostra niewydolność serca lub dekompensacja niewydolności serca, jeżeli konieczne jest stosowanie dożylną terapii inotropowej • Wstrząs kardiogeny • Blok przedsionkowo-komorowy 2. lub 3. stopnia, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca • Zespół chorej zatoki • Blok zatokowo-predsionkowy • Objawowa bradykardia (z czynnością skurczową serca poniżej 60 przed rozpoczęciem leczenia) • Objawowe niedociśnienie (ciśnienie skurczowe krwi poniżej 100 mmHg) • Ciężka astma oskrzelowa lub ciężka przewlekła choroba obturacyjna płuc • Ciężkie zaburzenia krążenia w tętnicach obwodowych lub ciężkie postaci zespołu Raynauda • Kwasica metaboliczna • Nieleczony guz chromochłonny nadnercza	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne inhibitory ACE (konwertazy angiotensyny). - Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Axtil wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem. - Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, samoistny lub wskutek wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego po podaniu inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)). - Zabiegi pozaustrojowe prowadzące do styczości krwi z powierzchniami ujemnie naładowanymi. - Istotne obustronne zwężenie tętnicy nerkowej lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki - Drugi i trzeci trymestr ciąży. - Nie wolno podawać ramiprylu pacjentom z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie. - Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Axtil z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²)
Działania niepożądane	Do bardzo częstych działań niepożądanych należą: bradykardia (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca) Do częstych działań niepożądanych należą: - zawroty głowy, bóle głowy, uczucie zimna lub drętwienia w kończynach, niedociśnienie zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca, dolegliwości żołądka i jelit takie jak mdłości, wymioty, biegunka, zaparcie, nasilenie istniejącej niewydolności serca (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca). Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [98].	Profil bezpieczeństwa ramiprylu obejmuje uporczywy, suchy kaszel i reakcje spowodowane niedociśnieniem tętniczym. Do ciężkich działań niepożądanych należą obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia czynności nerek lub wątroby, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne oraz neutropenia i agranulocytoza. Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [99].
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.	Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Ramizek Plus® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. Analiza problemu decyzyjnego.



	Bisoratio 5® (bisoprololu fumaran, 5 mg) [98]	Axtil 5® (iramipryl, 5 mg) [99].
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Teva B.V. Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandia	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	10150, 10151	Axtil, 2,5 mg, tabletki: pozwolenie nr 11805 Axtil, 5 mg, tabletki: pozwolenie nr 11806 Axtil, 10 mg, tabletki: pozwolenie nr 11807
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.01.2004 r Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.09.2013 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 sierpień 2005 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 styczeń 2010 r.

9.4. ANKIETA ZGODNOŚCI Z WYTYCZNYMI AOTMIT

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	RAMIZEK PLUS® (produkt złożony ramipryl + bisoprololu fumaranu) w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym. analiza problemu decyzyjnego.
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Grudzień 2025

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleciennodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2, 3, 4 i 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.6.

<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 11.2.
<i>Czy z rozdziału 2.1.4. jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, 2.7 i 2.6.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.8.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2 (wskazanie wnioskowane zgodnie z zarejestrowanym).
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.

<i>pacjentowi/opiekunowi?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz.3 i 11.3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2.8. oraz rozdział 2.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 2.9.. (leczenia przewlekłe)
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.8 i 3.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, rejestry?	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5. oraz rozdz. 2.3.