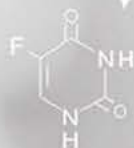


**POLPRIL NEBI®
(RAMIPRYL + NEBIWOLOL)
W ZAKRESIE WSKAZAŃ ZGODNYCH
Z ZAREJESTROWANYMI**



ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Poznań, czerwiec 2026

WYKONAWCA

HTA FORMEDIS Sp. z o. o.

ul. Matejki 6/4

60-770 Poznań

NIP / VAT 783-178-09-84

tel. + 48 799 048 842

biuro@formedis.pl

AUTORZY

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

ZAMAWIAJĄCY

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

KONFLIKT INTERESÓW

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

Brak innego konfliktu interesów u wszystkich autorów.

OŚWIADCZENIA

Wykonawca przy sporządzeniu niniejszego Opracowania:

- + Dołożył należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Współpracował z osobami, które dołożyły należytej staranności zawodowej wymaganej przy opracowywaniu tego typu dokumentów.
- + Przedmiot Umowy został wykonany zgodnie z ustaleniami, przepisami prawa oraz jest kompletny z punktu widzenia celu, któremu ma służyć.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	3
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY	11
2. PROBLEM ZDROWOTNY	12
2.1 DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ	12
2.2 NIEWYDOLNOŚĆ SERCA	13
2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego	13
2.2.2 Klasyfikacja	13
2.2.3 Etiologia i patogenez	15
2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania	17
2.2.5 Rozpoznanie	21
2.2.6 Epidemiologia	25
2.2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	28
2.3 NADCIŚNIENIE TĘTNICZE	41
2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego	41
2.3.2 Klasyfikacja	41
2.3.3 Etiologia i patogenez	42
2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania	43
2.3.5 Rozpoznanie	44
2.3.6 Epidemiologia	50
2.3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	52
2.4 CHOROBA WIEŃCOWA	64
2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego	64
2.4.2 Klasyfikacja	65
2.4.3 Etiologia i patogenez	65
2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania	66
2.4.5 Rozpoznanie	68
2.4.6 Epidemiologia	72
2.4.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	75
3. INTERWENCJA – POLPRIL NEBI®	80
3.1 CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI	80
3.1.1 Dawkowanie	81
3.1.2 Sposób podawania	82
3.1.3 Przedawkowanie	82
3.2 STATUS REJESTRACYJNY TECHNOLOGII	83
3.3 STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE	84
3.4 REKOMENDACJE REFUNDACYJNE DLA LEKU POLPRIL NEBI®	84
3.4.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT	84
3.4.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych	85
4. DOBÓR KOMPARATORA	86
5. EFEKTY ZDROWOTNE	89
6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	90
7. PODSUMOWANIE	91
8. ZAŁĄCZNIKI	93
8.1 REFUNDOWANE TECHNOLOGIE OPCJONALNE – SPOSÓB I POZIOM ICH FINANSOWANIA	93
9. SPIS RYSUNKÓW	116
10. SPIS TABEL	117
11. BIBLIOGRAFIA	118

Wykaz skrótów

WYKAZ SKRÓTÓW METODYCZNYCH

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<i>Agency for Health Technology Assessment and Tariff System</i>
BAPC	bayesowski model wieku–okresu–kohorty	<i>Bayesian age-period-cohort model</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego	-
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	-
SDI	wskaźnik społeczno-demograficzny	<i>Socio-Demographic Index</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia	<i>World Health Organization</i>
YLD	lata przeżyte z niepełnosprawnością	<i>years lived with disability</i>

WYKAZ SKRÓTÓW DZIEDZINOWYCH

ABPM	całodobowa rejestracja/pomiar ciśnienia tętniczego	<i>ambulatory blood pressure monitoring</i>
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne	<i>American College of Cardiology</i>
ACCF	Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny	<i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
AF	migotanie przedsionków	<i>atrial fibrillation</i>
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne	<i>American Heart Association</i>
AHA/ACC	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne/Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne	<i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>
AHF	ostra niewydolność serca	<i>acute heart failure</i>
ANOCA	dławica piersiowa bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych	<i>angina with non-obstructive coronary arteries</i>
ARB	antagoniści receptora angiotensyny II	<i>angiotensin receptor blockers</i>
ARNi	inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny	<i>angiotensin receptor–neprilysin inhibitor</i>
BB	beta-blokery	<i>beta-blockers</i>
BNP	peptyd natriuretyczny typu B	<i>B-type natriuretic peptide</i>
BP	ciśnienie tętnicze	<i>blood pressure</i>
CAC	wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych	<i>coronary artery calcium score</i>
CAD	choroba wieńcowa/choroba tętnic wieńcowych	<i>coronary artery disease</i>
CCB	antagoniści kanału wapniowego	<i>calcium channel blockers</i>
CCTA	angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	<i>coronary computed tomography angiography</i>
CCS	przewlekły zespół wieńcowy	<i>chronic coronary syndrome</i>
CHF	przewlekła niewydolność serca	<i>chronic heart failure</i>
CKD	przewlekła choroba nerek	<i>chronic kidney disease</i>
CMR	rezonans magnetyczny serca	<i>cardiac magnetic resonance</i>
COVID-19	koronawirus 2019	<i>coronavirus 2019</i>
COX-2	cyklooksigenaza 2	<i>cyclooxygenase-2</i>
CTCA	angiotomografia komputerowa tętnic wieńcowych	<i>computed tomography coronary angiography</i>
CVD	choroba sercowo-naczyniowa	<i>cardiovascular disease</i>
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze	<i>diastolic blood pressure</i>
DCM	kardiomiopatia rozstrzeniowa	<i>dilated cardiomyopathy</i>
DHP-CCB	dihdropirydynowy antagonist kanału wapniowego	<i>dihydropyridine calcium channel blocker</i>
DT	diuretyk tiazydowy	<i>thiazide diuretic</i>
DTP	diuretyk tiazydopodobny	<i>thiazide-like diuretic</i>
ECG/EKG	elektrokardiogram	<i>electrocardiogram</i>
eGFR	szacowany współczynnik filtracji/przesączania kłębuszkowego	<i>estimated glomerular filtration rate</i>
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego	<i>European Society of Hypertension</i>
GBD	Globalne Obciążenie Chorobami	<i>Global Burden of Disease</i>
GDMT	leczenie zgodne z wytycznymi	<i>guideline-directed medical therapy</i>

H2FPEF	skala H2FPEF: otyłość, nadciśnienie, migotanie przedsionków, nadciśnienie płucne, wiek podeszły, ciśnienia napęnlania	<i>Heavy, Hypertensive, Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, Elder, Filling pressure</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana/hemoglobina A1c	<i>glycated hemoglobin/hemoglobin A1c</i>
HBPM	domowy pomiar ciśnienia tętniczego	<i>home blood pressure monitoring</i>
HF	niewydolność serca	<i>heart failure</i>
HFA-PEFF	algorytm HFA-PEFF: ocena wstępna, echokardiografia i peptydy natriuretyczne, test czynnościowy, etiologia końcowa	<i>Heart Failure Association – Pre-test assessment, Echocardiography & natriuretic peptide score, Functional testing, Final etiology</i>
HFmrEF	niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>
HFpEF	niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFREF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HMOD	uszkodzenia narządowe spowodowane nadciśnieniem tętniczym	<i>hypertension-mediated organ damage</i>
hs-CRP	białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości	<i>high-sensitivity C-reactive protein</i>
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, 10. rewizja	<i>International Classification of Diseases, 10th Revision</i>
IHD	niedokrwienna choroba serca	<i>ischaemic heart disease</i>
INOCA	niedokrwienie bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych	<i>ischaemia with non-obstructive coronary arteries</i>
ISH	Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego	<i>International Society of Hypertension</i>
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości	<i>low-density lipoprotein cholesterol</i>
LGE	późne wzmocnienie pokontrastowe gadolinem	<i>late gadolinium enhancement</i>
LV	lewa komora	<i>left ventricle</i>
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory	<i>left ventricular ejection fraction</i>
LVH	przerost lewej komory	<i>left ventricular hypertrophy</i>
MI	zawał mięśnia sercowego	<i>myocardial infarction</i>
mm Hg	milimetry słupa rtęci	<i>millimetres of mercury</i>
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego	<i>mineralocorticoid receptor antagonist</i>
MR-proANP	środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A	<i>mid-regional pro-atrial natriuretic peptide</i>
MVA	dławica mikronaczyniowa	<i>microvascular angina</i>
Neb	nebiwolol	<i>nebiwolol</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia	<i>National Health Fund</i>
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne	<i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
non-DHP CCB	niedihydropirydynowy antagonist kanału wapniowego	<i>non-dihydropyridine calcium channel blocker</i>
NT	nadciśnienie tętnicze	<i>arterial hypertension/hypertension</i>
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne	<i>New York Heart Association</i>
OGTT	doustny test obciążenia glukozą	<i>oral glucose tolerance test</i>
OZW	ostry zespół wieńcowy	<i>acute coronary syndrome</i>
PChN	przewlekła choroba nerek	<i>chronic kidney disease</i>
PE	stan przedrzucawkowy	<i>preeclampsia</i>
PPTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego	<i>Polish Society of Hypertension</i>
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne	<i>Polish Cardiac Society</i>
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego	<i>Polish Society of Hypertension</i>
PTNT/PTK	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne	<i>Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society</i>
PZW	przewlekły zespół wieńcowy	<i>chronic coronary syndrome</i>
RAA	układ renina–angiotensyna–aldosteron	<i>renin–angiotensin–aldosterone system</i>
RAM	ramipryl	<i>ramipril</i>
RAS	układ renina–angiotensyna	<i>renin–angiotensin system</i>
RCT	randomizowane badanie kliniczne	<i>randomized controlled trial</i>
RTG	badanie rentgenowskie/radiografia	<i>X-ray/radiography</i>

SAEs	poważne zdarzenia niepożądane	<i>serious adverse events</i>
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze	<i>systolic blood pressure</i>
SGLT2i	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2	<i>sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors</i>
s-n	sercowo-naczyniowy	<i>cardiovascular</i>
SOR	szpitalny oddział ratunkowy	<i>emergency department</i>
SPC	preparat złożony w jednej tabletkie	<i>single-pill combination</i>
SPECT	tomografia komputerowa emisji pojedynczych fotonów	<i>single-photon emission computed tomography</i>
T/TL	diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny	<i>thiazide/thiazide-like diuretic</i>
TIA	przemijający napad/atak niedokrwienny	<i>transient ischemic attack</i>
TSH	hormon tyreotropowy/tyreotropina	<i>thyroid-stimulating hormone</i>
USG	badanie ultrasonograficzne/ultrasonografia	<i>ultrasound/ultrasonography</i>

WYKAZ PRZYWOŁANYCH AKTÓW PRAWNYCH I DOKUMENTÓW

Obwieszczenie refundacyjne	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r. (Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 2026 r. poz. 46).
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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 (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 1461).
Wytyczne HTA	+ Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016 + Wytyczne oceny technologii medycznych. Wyroby medyczne. Część I. Wyroby o zastosowaniu profilaktycznym u terapeutycznym, wersja 1.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, czerwiec 2021

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie aktualnych wytycznych postępowania, zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego złożonego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj.

- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego,
- + leczenie przewlekłej niewydolności serca,
- + leczenie choroby wieńcowej,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową,

jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

PROBLEM ZDROWOTNY

Niewydolność serca

Niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze oraz choroba wieńcowa stanowią odrębne, ale często współistniejące schorzenia układu sercowo-naczyniowego. Niewydolność serca (HF) jest zespołem klinicznym wynikającym z zaburzenia budowy lub czynności serca, prowadzącym do zmniejszenia rzutu serca lub utrzymywania go kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania. Wyróżnia się przewlekłą i ostrą niewydolność serca oraz fenotypy zależne od LVEF: HFrEF, HFmrEF i HFpEF. Obraz kliniczny obejmuje m.in. duszność, *orthopnoë*, napadową duszność nocną, obrzęki obwodowe, męczliwość, kołatanie serca oraz ograniczenie tolerancji wysiłku. Rozpoznanie opiera się na obecności objawów klinicznych oraz obiektywnych cech dysfunkcji serca, głównie w badaniu echokardiograficznym, przy wsparciu EKG, RTG klatki piersiowej, oznaczeń BNP/NT-proBNP i badań laboratoryjnych. W Europie zapadalność na HF wynosi ok. 3/1 000 osobolat w populacji ogólnej oraz ok. 5/1 000 osobolat wśród dorosłych, natomiast częstość występowania HF szacuje się na 1-2% populacji dorosłych, przy wyraźnym wzroście wraz z wiekiem – od ok. 1% u osób <55 r.ż. do >10% u osób ≥70 r.ż. W Polsce na niewydolność serca choruje ok. 1,2 mln osób, a rocznie umiera ok. 140 tys. chorych. Według danych GBD w 2017 r. chorobowość wynosiła 792 tys. przypadków, a liczba chorych wzrosła w ciągu ostatnich 10 lat o 14,8%. Polska zajmowała również 1. miejsce wśród krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji z powodu HF – 511 hospitalizacji na 100 tys. ludności.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze (NT) to choroba najczęściej pierwotna, stanowiąca ponad 90% przypadków, rzadziej wtórna. Nadciśnienie pierwotne ma etiologię wieloczynnikową i wynika z nakładania się czynników genetycznych oraz środowiskowych, które zaburzają regulację ciśnienia tętniczego. W patogenezie wskazano udział układu renina-angiotensyna-aldosteron, układu współczulnego, peptydów natriuretycznych oraz substancji śródbłonkowych, takich jak prostacyklina, tlenek azotu i endoteliny. Do czynników zwiększających ryzyko rozwoju NT należą nadmierne spożycie sodu, mała aktywność fizyczna, otyłość, zwłaszcza brzuszna, oraz stres psychiczny. Nadciśnienie wtórne może wynikać m.in. z chorób nerek, chorób endokrynologicznych, koarktacji aorty, stanu przedrzucawkowego/rzucawki, obturacyjnego bezdechu sennego, zwiększonej objętości płynu wewnątrznaczyniowego czy chorób układu nerwowego. Klinicznie nadciśnienie tętnicze najczęściej przebiega bezobjawowo, a u części pacjentów mogą występować niespecyficzne dolegliwości, takie jak bóle głowy, zaburzenia snu czy łatwe męczenie się. W niepowikłanym pierwotnym NT badanie przedmiotowe zwykle nie ujawnia istotnych nieprawidłowości poza podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Przebieg naturalny choroby może być różny – u części chorych przez długi czas nadciśnienie ma charakter chwiejny i nie prowadzi

do powikłań, u innych od początku jest utrwalone. Z czasem NT może prowadzić do przerostu lewej komory, przyspieszenia rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i kończyn dolnych, zwiększenia sztywności tętnic, udaru mózgu, upośledzenia czynności nerek, rozwarstwienia aorty oraz zmian w naczyniach siatkówki. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych u pacjentów z NT jest zwiększone. Epidemiologicznie nadciśnienie tętnicze dotyczy około 1 na 3 dorosłych na świecie. Liczba osób z NT wzrosła z ok. 650 mln w 1990 r. do 1,3 mld w 2019 r., a według danych WHO z 2021 r. może dotyczyć już ok. 1,4 mld osób, przy czym jedynie u 14% pacjentów choroba pozostaje odpowiednio kontrolowana. W krajach ESC mediana standaryzowanej względem wieku częstości występowania NT u osób w wieku 30-79 lat wynosiła 36% u kobiet oraz 41% u mężczyzn. W Polsce nadciśnienie tętnicze pozostaje jednym z najczęstszych problemów zdrowotnych populacji dorosłych i jednym z głównych czynników odpowiadających za przedwczesną śmiertelność sercowo-naczyniową. W 2022 r. liczba osób z NT wyniosła 10 901 819 osób (95% CI: 10 896 249; 10 907 391), podczas gdy chorobowość 28 819,9 na 100 000 osób (95% CI: 28 805,2; 28 834,7). Natomiast po uwzględnieniu przypadków nierozpoznanych i niezarejestrowanych nadciśnienie może dotyczyć obecnie ok. 40% dorosłej populacji Polski.

Choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa została zdefiniowana jako postać choroby niedokrwiennej serca, w której niedokrwienie mięśnia sercowego wynika ze zmian w tętnicach wieńcowych prowadzących do ograniczenia przepływu wieńcowego. Wyróżnia się przewlekłe zespoły wieńcowe, obejmujące typowy przewlekły zespół wieńcowy z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych oraz dławicę bez istotnych zwężeń, w tym dławicę mikronaczyniową, dławicę związaną z mostkami mięśniowymi oraz dławicę naczynioskurczową, a także ostre zespoły wieńcowe. Najczęstszą przyczyną choroby niedokrwiennej serca jest miażdżycza tętnic wieńcowych, odpowiadająca za ponad 98% przypadków. Rzadziej przyczyną mogą być m.in. skurcz tętnicy wieńcowej, zator, zapalenie tętnic wieńcowych, zaburzenia metaboliczne, wady anatomiczne naczyń wieńcowych, uraz, zakrzepica tętnicza, zmniejszona podaż tlenu względem zapotrzebowania lub rozwarstwienie aorty. Obraz kliniczny przewlekłego zespołu wieńcowego jest zróżnicowany. Typowym objawem stabilnej choroby wieńcowej jest ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, zwykle zamostkowy, opisywany jako ucisk, gniecenie, rozpieranie, dławienie, pieczenie lub palenie. Dolegliwości mogą promieniować do szyi, gardła, żuchwy, barków, kończyn górnych, nadbrzusza lub okolicy międzyłopatkowej, a towarzyszyć im mogą niepokój, duszność, kołatanie serca i zawroty głowy. U części pacjentów, zwłaszcza osób starszych i chorych na cukrzycę, zamiast typowego bólu występują równoważniki dławicy, takie jak duszność wysiłkowa, zmęczenie, ból w nadbrzuszu lub nudności. Istotne znaczenie ma również nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, w którym epizody niedokrwienia są potwierdzane diagnostycznie, ale nie powodują typowych objawów. W stabilnej postaci choroby ból zwykle pojawia się podczas wysiłku lub stresu emocjonalnego, trwa kilka minut i ustępuje po odpoczynku albo po podaniu nitrogliceryny. Epidemiologicznie choroba niedokrwienności serca pozostaje jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego na świecie. Według analizy GBD 2021 liczba nowych przypadków wzrosła globalnie z 15,81 mln w 1990 r. do 31,87 mln w 2021 r., natomiast chorobowość zwiększyła się z 112,17 mln do 254,28 mln przypadków. Największe obciążenie chorobą obserwuje się u mężczyzn oraz w starszym wieku, szczególnie między 60. a 84. rokiem życia. Prognozy wskazują, że do 2046 r. liczba nowych przypadków może wzrosnąć do 56,43 mln, a liczba osób żyjących z chorobą do 525,59 mln. W Polsce choroba wieńcowa pozostaje jedną z głównych przyczyn hospitalizacji oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, generując istotne obciążenie systemu ochrony zdrowia. Według oszacowań NFZ w 2024 r. chorobowość rejestrowana z powodu przewlekłej choroby niedokrwiennej serca w 2024 r. wynosiła 2,3 mln osób, co odpowiadało 7% dorosłej populacji Polski.

AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego oraz przewlekłej choroby wieńcowej są zgodne co do konieczności stosowania kompleksowej farmakoterapii ukierunkowanej na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego, ograniczenie hospitalizacji oraz poprawę rokowania pacjentów. W leczeniu niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) podstawę terapii stanowi obecnie leczenie oparte na „czterech filarach”, obejmujące inhibitor układu renina–angiotensyna (ACEi/ARB/ARNi), β-adrenolityk,

antagonistę receptora mineralokortykoidowego oraz inhibitor SGLT2. W HFmrEF dopuszcza się stosowanie podobnych klas leków, choć z niższą siłą rekomendacji, natomiast w HFpEF nacisk kładzie się głównie na leczenie chorób współistniejących, kontrolę objawów oraz stosowanie inhibitorów SGLT2.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego wytyczne rekomendują przede wszystkim terapię skojarzoną, najlepiej w postaci preparatów złożonych (SPC), co sprzyja poprawie kontroli ciśnienia tętniczego i adherencji pacjentów. Podstawowe znaczenie mają ACEi, ARB, CCB oraz diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne, natomiast β -adrenolityki są szczególnie uzasadnione u pacjentów z dodatkowymi wskazaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak niewydolność serca, przewlekła choroba wieńcowa, tachyarytmie czy stan po zawale serca.

W przewlekłej chorobie wieńcowej leczenie opiera się na kontroli objawów dławicowych, redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczeniu chorób współistniejących. β -adrenolityki pozostają jedną z podstawowych grup leków stosowanych w kontroli objawów dławicowych oraz są szczególnie rekomendowane u pacjentów po zawale serca i z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory. U pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek zalecane jest również stosowanie ACEi lub ARB.

INTERWENCJA

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy złożony Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) stosowany w leczeniu:

- + nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + przewlekłej niewydolności serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + choroby wieńcowej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Lek został dopuszczony do obrotu w ramach procedury narodowej.

Wnioskowany produkt leczniczy Polpril Nebi® nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu. W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce finansowane ze środków publicznych są produkty lecznicze zawierające nebiwolol lub ramipryl, co oznacza, że dostęp do obu substancji czynnych jest zapewniony, jednak nie w postaci produktu złożonego.

Produkt leczniczy Polpril Nebi®, będący produktem złożonym (ramipryl + nebiwolol) nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dotychczas AOTMiT nie oceniała zasadności finansowania produktów złożonych zawierających jednocześnie ramipryl i nebiwolol, ani terapii skojarzonej obejmującej stosowanie ww. substancji czynnych w postaci odrębnych produktów leczniczych, zarówno w analizowanym wskazaniu, jak i we wskazaniach pokrewnych.

Produkt leczniczy Polpril Nebi®, ze względu na rejestrację w procedurze narodowej, nie posiada aktualnie rekomendacji organizacji zagranicznych. Nie zidentyfikowano również rekomendacji refundacyjnych ani ocen

HTA dotyczących innych produktów złożonych zawierających ramipryl i nebiwolol (m.in. Twilev, Nebotruv, Ezerdence, Nebopek).

KOMPARATOR

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Polpril Nebi® dotyczy ściśle określonej populacji pacjentów, tj. dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym. Należy podkreślić, że oceniana interwencja nie zakłada modyfikacji dotychczasowego schematu terapeutycznego ani wprowadzania nowych substancji czynnych, lecz ma na celu przede wszystkim uproszczenie farmakoterapii poprzez zastąpienie dwóch odrębnych produktów leczniczych jednym preparatem złożonym.

Należy przy tym podkreślić, że w ocenianym stanie klinicznym wdrożenie wnioskowanej interwencji nie zakłada modyfikacji dotychczasowego schematu terapeutycznego ani wprowadzania nowych substancji czynnych, lecz ma na celu przede wszystkim uproszczenie farmakoterapii poprzez zastąpienie dwóch odrębnych produktów leczniczych jednym preparatem złożonym (terapia substytucyjna).

Z uwagi na tak zdefiniowaną populację docelową przyjęto, że komparator stanowią wyłącznie produkty lecznicze zawierające substancje składowe (tj. ramipryl i nebiwolol) stosowane osobno, w oddzielnych tabletkach.

EFEKTY ZDROWOTNE

Ocena skuteczności:

- + ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- + ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zakończonych/niezakończonych zgonem;
- + ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- + ryzyko hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej;
- + ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- + ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca;
- + zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, ang. *Systolic Blood Pressure*);
- + zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. *Diastolic Blood Pressure*);
- + odsetek pacjentów z uzyskanym docelowym poziomem ciśnienia tętniczego.

Ocena bezpieczeństwa:

- + częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- + częstość występowania działań niepożądanych;
- + częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania;
- + częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*).

Dodatkowo do analizy włączano badania przedstawiające punkty końcowe odnoszące się do parametrów biorównoważności. Podejście to wynika ze specyfiki ocenianego produktu leczniczego, który stanowi terapię złożoną zawierającą ramipryl i nebiwolol w jednej kapsułce, podczas gdy część zidentyfikowanych badań dotyczyła stosowania obu substancji czynnych w postaci odrębnych produktów leczniczych.

Wymienione punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają rekomendacje dotyczące standaryzacji parametrów oceny zdrowotnej w badaniach klinicznych, zgodnie z wytycznymi.

TYPY BADAŃ WŁĄCZONY DO ANALIZY

Przedmiotem wyszukiwania były dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej oraz rzeczywistej ocenianej interwencji, skupiając się na badaniach randomizowanych oraz przeglądach systematycznych z przeprowadzonymi metaanalizami, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych punktach końcowych. Dodatkowo, w kontekście oceny preparatu złożonego zawierającego ramipryl i nebiwolol (Polpril Nebi®), uwzględniono wyniki badań biorównoważności, które stanowią podstawę do wnioskowania o porównywalnej biodostępności substancji czynnych w stosunku do ich jednoczesnego podawania w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie elementów schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, metodyka badań), zaprezentowanie aktualnych wytycznych postępowania, zaleceń polskich i międzynarodowych stowarzyszeń dotyczących praktyki medycznej oraz przedstawienie zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, związanych z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego złożonego Polpril Nebi® (*ramipryl + nebiwolol*) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj.

- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego,
- + leczenie przewlekłej niewydolności serca,
- + leczenie choroby wieńcowej,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową,

jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

2. Problem zdrowotny

2.1 Definicja populacji docelowej

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, wnioskowany produkt leczniczy, tj. Polpril Nebi®, zawierający ramipryl i nebiwolol w pojedynczej kapsułce (produkt złożony w postaci kapsułki twardej w dostępnych dawkach 2,5 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg) jest wskazany jako terapia substytucyjna w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- + nadciśnieniem tętniczym samoistnym,
- + przewlekłą niewydolnością serca,
- + chorobą wieńcową,
- + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową,

którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) jest w pełni zgodne z zarejestrowanym wskazaniem dla rozpatrywanych dawek preparatu tj. 2,5 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg.

2.2 Niewydolność serca

2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Niewydolność serca (HF, ang. *Heart Failure*) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju bądź właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższeniu ciśnienia napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody [1].

HF nie jest pojedynczym rozpoznaniem patologicznym, ale zespołem klinicznym manifestującym się kilkoma głównymi objawami podmiotowymi (np. duszność, obrzęki kostek, męczliwość), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (np. objawy podwyższonego ciśnienia w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad płucami i obrzęki obwodowe). Zespół ten jest spowodowany zaburzeniami budowy i/lub czynności serca, które są przyczyną zwiększonego ciśnienia wewnątrzsercowego i/lub niewystarczającego rzutu serca w spoczynku i/lub podczas wysiłku [2].

Postacie kliniczne niewydolności serca

Wyróżnia się dwie postacie kliniczne HF [2]:

- + **Przewlekłą niewydolność serca** (CHF, ang. *Chronic Heart Failure*) – pojęcie CHF opisuje pacjentów, u których niewydolność serca rozpoznano już wcześniej lub objawy rozwijały się stopniowo. Jeżeli dojdzie do nasilenia CHF, nagle lub powoli, taki incydent można opisać jako „zdekompensowaną” HF. Może ona wymagać hospitalizacji lub dożylnego leczenia diuretycznego w warunkach ambulatoryjnych.
- + **Ostrą niewydolność serca** (AHF, ang. *Acute Heart Failure*) – stan, w którym objawy upośledzenia czynności serca występują lub nasilają się szybko, a chory wymaga intensywnej terapii w warunkach szpitalnych.

W niniejszej analizie skoncentrowano się wyłącznie na przewlekłej niewydolności serca (CHF), z wyłączeniem ostrej niewydolności serca (AHF).

2.2.2 Klasyfikacja

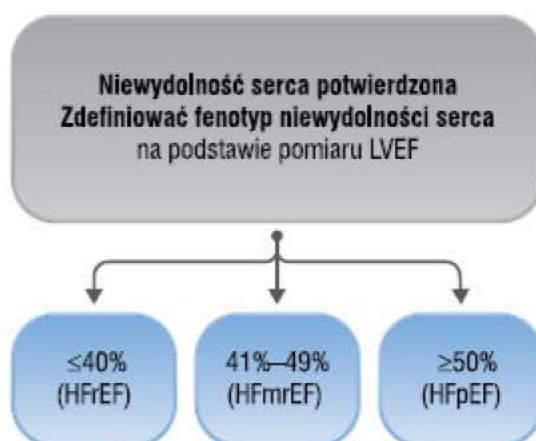
Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases, 10th Revision*) niewydolność serca klasyfikowana jest w kategorii I50, obejmującej [3]:

- + I50.0 – niewydolność serca zastoinową;
- + I50.1 – niewydolność serca lewokomorową;
- + I50.9 – niewydolność serca, nieokreślona.

Klasyfikacja ICD-10 nie wydzieliła odrębnych kodów dla przewlekłej i ostrej niewydolności serca w znaczeniu klinicznym, postacie te kodowane są w obrębie kategorii I50.

Niewydolność serca dzieli się tradycyjnie na odrębne fenotypy w zależności od zmierzonej frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*) (Tabela 1). Uzasadnieniem dla tego są randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (RCT, ang. *Randomized Controlled Trial*) w których wykazano znaczną poprawę rokowania u pacjentów z HF i LVEF $\leq 40\%$. Niewydolność serca obejmuje jednak cały zakres LVEF, która jest zmienną o rozkładzie normalnym, a echokardiograficzna ocena LVEF charakteryzuje się znaczną zmiennością. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne postanowiło wprowadzić następującą klasyfikację HF (Tabela 1) [2]:

- + **HFrEF** (ang. *Heart Failure with reduced Ejection Fraction*), niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową – obniżoną LVEF definiuje się jako wartości $\leq 40\%$, tj. istotne pogorszenie czynności skurczowej lewej przegrody (LV, ang. *Left Ventricle*).
- + **HFmrEF** (ang. *Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction*), niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową – u pacjentów z LVEF od 41% do 49% czynność skurczowa LV jest łagodnie obniżona.
- + **HFpEF** (ang. *heart failure with preserved ejection fraction*), niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową – u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi HF, u których stwierdza się nieprawidłowości strukturalne i/lub czynnościowe w sercu oraz/lub zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych, ale LVEF wynosi $\geq 50\%$.



Rysunek 1. Rodzaje niewydolności serca na podstawie pomiaru LVEF [2]

Tabela 1. Definicja niewydolności serca z obniżoną, łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową [2]

Kryteria	Typ HF		
	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe ^a	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe ^a	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe ^a
2	LVEF $\leq 40\%$	LVEF 41-49% ^b	LVEF $\geq 50\%$
3	-	-	Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napęnlania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych ^c .

^aObjawy przedmiotowe mogą nie występować we wczesnych stadiach HF (zwłaszcza w HFpEF) oraz u optymalnie leczonych pacjentów.

Lista objawów podmiotowych i przedmiotowych znajduje się w Tabeli 2. oraz opis w Rozdziale 2.2.4.

^bRozpoznanie HFmrEF jest bardziej prawdopodobne, jeżeli stwierdza się inne cechy strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego przedsionka, przerost LV lub echokardiograficzne wskaźniki upośledzonego napęnlania LV).

^cIm większa liczba nieprawidłowości, tym większe prawdopodobieństwo HFpEF.

Skróty: HF – niewydolność serca; HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; LV – lewa komora; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory.

2.2.3 Etiologia i patogeneza

Określenie etiologii dysfunkcji serca leżącej u podłoża HF ma zasadnicze znaczenie w diagnostyce, ponieważ określone patologie mogą determinować późniejsze leczenie. Niewydolność serca wynika najczęściej z dysfunkcji mięśnia sercowego, która może być skurczowa i/lub rozkurczowa. Przyczyną HF lub czynnikiem mającym udział w HF mogą być również nieprawidłowości w obrębie zastawek, osierdzia i wsierdzia, a także zaburzenia rytmu i przewodzenia [2].

Podstawowe mechanizmy prowadzące do przewlekłej niewydolności serca (HF):

- 1) Pierwotne upośledzenie kurczliwości – wskutek choroby niedokrwiennej serca lub kardiomiopatii rozstrzeniowej o różnej etiologii, spowodowane:
 - a) Uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (zawał, reakcje autoimmunologiczne, zakażenia, uszkodzenie toksyczne, odkładanie się substancji w kardiomiocytach [np. hemosyderyny, glikogenu] lub w przestrzeni międzykomórkowej [np. amyloid], zaburzenia hormonalne, zaburzenia odżywiania, kardiomiopatie uwarunkowane genetycznie) i/lub,
 - b) zmniejszoną kurczliwością żywotnych obszarów mięśnia serca – przemijające ostre niedokrwienie, „zamrożenie” (hibernacja) mięśnia lewej komory przy przewlekłym zmniejszeniu przepływu wieńcowego lub „ogłuszenie” po epizodzie ostrego niedokrwienia.
- 2) Przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór – wskutek nadciśnienia tętniczego lub wad serca.
- 3) Upośledzenie rozkurczu – wskutek chorób osierdzia, przerostu mięśnia sercowego, kardiomiopatii restrykcyjnej lub przerostowej.
- 4) Tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie [1].

NIWYDOLNOŚĆ SERCA ZE ZMNIEJSZONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ (HFrEF, ANG. *HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION*)

Przyczyny HFrEF:

- + Choroba niedokrwienno serca (najczęściej w następstwie przebytego zawału serca).
- + Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze.
- + Wady zastawkowe.
- + Kardiomiopatie.

W patogenezie CHF odgrywają rolę mechanizmy kompensacyjne, służące utrzymaniu pojemności minutowej oraz ciśnienia perfuzyjnego w sytuacjach nieprawidłowego napełniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego:

- 1) Mechanizmy hemodynamiczne:
 - a) mechanizm Starlinga – niekorzystnymi następstwami uruchomienia tego mechanizmu są: podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napełnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podwsierdziowej lewej komór;
 - b) przerost mięśnia sercowego – ukierunkowany na normalizację podwyższonego naprężenia w ścianie powiększonej lewej komory. służy wprawdzie podtrzymaniu kurczliwości, ale powoduje zwolnienie czynnej relaksacji i zmniejszenie biernej podatności lewej komory, co zwiększa ciśnienie napełniania. Ponadto ma charakter tzw. przerostu patologicznego przebiegającego z reekspresją białek płodowych, zwiększoną apoptozą kardiomiocytów i rozwojem włóknienia.
- 2) Mechanizmy neurohormonalne – przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymywanie sodu i wody; we krwi wzrasta:
 - a) stężenie katecholamin – głównie noradrenaliny, w mniejszym stopniu adrenaliny, dopaminy;
 - b) aktywność reninowa osocza, stężenie angiotensyny ii i aldosteronu;

- c) stężenie wazopresyny;
- d) stężenie peptydów natriuretycznych – mechanizm kompensacyjny; jednak w miarę progresji HF rozwija się oporność na natriuretyczne i naczyniorozkurczające działanie tych hormonów, a przewagę uzyskują czynniki naczyniokurczące oraz nasilające zatrzymywanie sodu i wody [1].

Powyższe zmiany, występujące w odpowiedzi na hipotensję, rozwijają się, gdy maleje pojemność minutowa serca i w następstwie tego obniża się ciśnienie tętnicze.

Po upływie miesięcy lub lat od zadziałania czynnika uszkodzającego mięsień sercowy dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego z poszerzeniem jamy lewej komory i pogłębieniem dysfunkcji skurczowej, co powoduje dalsze zmniejszenie pojemności minutowej i dodatnie sprzężenie zwrotne skutkujące narastającą aktywacją układów neurohormonalnych.

W patogenezie objawów i progresji CHF uczestniczą także zaburzenia ogólnoustrojowe przyczyniające się do postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej: zaburzenia odruchowej regulacji układu krążenia i układu oddechowego (obniżenie wrażliwości baroreceptorów tętniczych, nadmierna reaktywność chemoreceptorów centralnych i obwodowych oraz ergoreceptorów mięśniowych), dysfunkcja śródbłonna naczyniowego, nieprawidłowości mięśni szkieletowych, upośledzenie czynności nerek (może towarzyszyć zaawansowanej CHF, nasila retencję sodu i wody oraz zmniejsza skuteczność diuretyków; może przebiegać ze względnym niedoborem erytropoetyny), przewlekła aktywacja mechanizmów zapalnych, czynnościowy lub bezwzględny niedobór żelaza i niedokrwistość oraz zaburzenia hormonalne z przewagą procesów katabolicznych.

Ponadto w CHF dochodzi do tzw. przemodelowania elektrycznego komór, co usposabia do groźnych arytmii komorowych. Za te zjawisko odpowiadają m.in.: zaburzenie metabolizmu wapnia w kardiomiocytach oraz zwłóknienie reaktywne i spadek ekspresji koneksyny w niskooporowych połączeniach międzykomórkowych [1].

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA Z ZACHOWANĄ CZYNNOŚCIĄ SKURCZOWĄ LEWEJ KOMORY (HFpEF, ANG. *HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION*)

Przyczyną HFpEF jest wybiórcze upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższenia ciśnienia napełniania. Należy odróżnić upośledzenie rozkurczowego napełniania lewej komory (określenie o charakterze mechanicznym) od HFpEF, równoznacznej z jednoczesnym występowaniem objawów klinicznych HF, dysfunkcji rozkurczowej oraz prawidłowej lub nieco zmniejszonej LVEF.

Najczęstsze przyczyny dysfunkcji rozkurczowej i HFpEF:

- + Nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza z przerostem ścian lewej komory);
- + Choroba niedokrwienna serca;
- + Cukrzyca;
- + Kardiomiopatia przerostowa;
- + Kardiomiopatia restrykcyjna (np. w amyloidozie serca);
- + Zaciskające zapalenie osierdzia.

Do dysfunkcji rozkurczowej predysponują podeszły wiek, płeć żeńska i otyłość [2].

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA Z UMIARKOWANIE ZMNIJSZONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ (HFmrEF, ANG. *HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION*)

HFmrEF została wyróżniona w wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) 2016, jest postacią zróżnicowaną. Do tej kategorii zalicza się:

- + Chorych z dominującą dysfunkcją rozkurczową i towarzyszącą niewielką dysfunkcją skurczową, wykazujących poza tym wyraźne podobieństwo do chorych z HFpEF;
- + Chorych uprzednio spełniających kryteria HFrEF, u których wystąpił wzrost LVEF [2].

2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach, w zależności od tego, która komora serca jest niewydolna. Wyróżnia się bardziej typowe objawy podmiotowe i bardziej swoiste objawy przedmiotowe [1]. Najprostsza terminologia wykorzystywana do opisywania ciężkości HF to klasyfikacja czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*) opiera się na ocenie występowania zmęczenia, duszności i kołatania serca podczas aktywności fizycznej [1] [2].

1. Objawy niewydolności lewokomorowej:

a) Podmiotowe:

- + Duszność (w spoczynku lub podczas wysiłku) – typowo *orthopnoë* (występuje 1–2 min po położeniu się i ustępuje w kilka minut po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej) lub napadowa duszność nocna (w odróżnieniu od *orthopnoë* pojawia się o wiele później po położeniu się, budzi chorego ze snu i ustępuje znacznie wolniej, po ≥ 30 min).
- + Kaszel (ekwiwalent duszności wysiłkowej lub *orthopnoë*) – przeważnie suchy, niekiedy z odkrztuszaniem różowo podbarwionej plwociny (zwykle w obrzęku płuc).
- + Świszczący oddech.

b) Przedmiotowe:

- + Przyspieszone oddychanie.
- + Trzeszczenia (typowo nad podstawą płuc, ale mogą sięgać ich szczytów), którym mogą towarzyszyć świsty i firczenia (częściowo związane z obrzękiem błony śluzowej oskrzeli).

2. Objawy niewydolności prawokomorowej:

a) Podmiotowe:

- + Obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała (najczęściej stopy i okolice kostek, a u chorych leżących okolica lędźwiowo-krzyżowa).
- + Ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej wskutek powiększenia wątroby.
- + Nykturia.
- + Brak łaknienia.
- + Nudności i zaparcia, spowodowane zastojem żylnym w błonie śluzowej żołądka i jelit i zmniejszonym rzutem serca, prowadzące niekiedy do zespołu upośledzonego wchłaniania z następczym niedożywieniem, a nawet wyniszczeniem (w zaawansowanej CHF).

b) Przedmiotowe:

- + Płyn przesiąkowy w jamach ciała (jamach opłucnej [zwykle obustronnie; gdy jednostronnie, to częściej po prawej stronie] i jamie brzusznej).
- + Powiększenie i tkiwość wątroby w badaniu palpacyjnym (wskutek rozciągania jej torebki; bolesność pojawia się zwykle przy szybkim narastaniu zastojów).
- + Stwardniała, zanikowa wątroba występuje w następstwie wieloletniej CHF.
- + Niewielkiego stopnia żółtaczka.
- + Nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny oraz objaw Kussmaula (wzrost ciśnienia żylnego w żyłach szyjnych w czasie wdechu, podobnie jak w zaciskającym zapaleniu osierdzia).

3. Objawy wspólne i inne (w tym objawy małej pojemności minutowej serca):

a) Podmiotowe:

- + Zmniejszona tolerancja wysiłku, męczliwość, zmęczenie, wydłużenie czasu odpoczynku potrzebnego do odzyskania sił po wysiłku.
- + Skąpomocz przy większym zaawansowaniu CHF.
- + Zadyszka przy schylaniu się (*bendopnoë*; pojawia się do 30s po pochyleniu się).
- + Kołatanie serca.
- + Objawy zaburzeń przepływu mózgowego (zawroty głowy, omdlenia, splątanie [zwłaszcza u osób starszych]).
- + Depresja.
- + Szybki przyrost masy ciała (>2 kg/tydz.).
- + Utrata masy ciała (w zaawansowanej CHF).

b) Przedmiotowe:

- + Bładość i ochłodzenie skóry kończyn.
- + Wzmoczona potliwość, rzadko sinica obwodowa (objawy aktywacji współczulnej).
- + Tachykardia i III ton serca (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub IV ton serca (bardziej niż III ton przemawia za izolowaną rozkurczową CHF), wzmoczona akcentacja składowej płucnej II tonu; niekiedy szmer związany z wadą serca stanowiącą pierwotną przyczynę CHF lub wtórną do powiększenia serca.
- + Boczne przemieszczenie uderzenia koniuszkowego.
- + Zmniejszenie amplitudy ciśnienia tętniczego, niewielkie podwyższenie ciśnienia rozkurczowego.
- + Tętno naprzemienne (w ciężkiej HF), tętno dziwaczne (rzadko, np. w tamponadzie).
- + Oddech Cheyne'a i Stokesa.
- + Niekiedy stan podgorączkowy wskutek obkurczenia naczyń skórnych i ograniczenia utraty ciepła.

4. Objawy CHF ze zwiększoną pojemnością minutową serca, wynikające z krążenia hiperkinetycznego:

- + Zwiększona amplituda ciśnienia tętniczego (obniżenie ciśnienia tętniczego rozkurczowego).
- + Unoszące uderzenie koniuszkowe.
- + Duże i chybkie tętno, czasami tętno włośniczkowe (Quinckego).
- + Tachykardia; zmiany osłuchowe (wzmoczona akcentacja tonów serca, czasem III i IV ton, śródskurczowe szmery typu wyrzutowego przy lewym brzegu mostka, niekiedy szmer śródrozkurczowy nad zastawką mitralną lub trójdzielną oraz szmer ciągły buczenia żylnego, szmer skurczowy wzmoczonego przepływu nad tętnicami szyjnymi).
- + Zwiększone ucieplenie i zaczerwienienie skóry (nie występuje w niedokrwistości; niekiedy jedynie miejscowo, np. w chorobie Pageta lub w przypadku przetoki tętniczo-żylnnej).
- + W razie przetoki tętniczo-żylnnej zwolnienie czynności serca po uciśnięciu przetoki.

5. Objawy kliniczne HFpEF są podobne do objawów CHF z dysfunkcją skurczową – duszność wysiłkowa i inne objawy zastoju w krążeniu płucnym, natomiast zwykle nie występują wyraźne objawy hipoperfuzji obwodowej. Rozkurczową CHF można podejrzewać u chorych z nadciśnieniem tętniczym, otyłością lub cukrzycą (zwłaszcza u kobiet w starszym wieku), bez powiększenia lewej komory w RTG, bez cech przebytego zawału, z cechami przerostu lewej komory w EKG i z obecnością IV tonu serca [2].

Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca [2]

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
Typowe	Bardziej swoiste
+ Duszność + Orthopnoe + Napadowa duszność nocna + Zmniejszona tolerancja wysiłku + Męczliwość, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku + Obrzęki w okolicy kostek	+ Zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych + Objaw wątrobowo-szyjny + Trzeci ton serca (rytm cwałowy) + Przesunięcie uderzenia koniuszkowego w bok
Mniej typowe	Mniej swoiste
+ Kaszel nocny + Świsty + Uczucie pełności w jamie brzusznej + Utrata apetytu + Splątanie (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku) + Depresja + Kołatanie serca + Zawroty głowy + Omdlenie + Bendopnea^a	+ Przyrost masy ciała (>2 kg/tydzień) + Utrata masy ciała (w zaawansowanej HF) + Wyniszczenie + Szmer nad sercem + Obrzęki obwodowe (kostek, okolicy krzyżowej, moszny) + Trzeszczenia nad płucami + Płyn w jamie opłucnej + Tachykardia + Niemiarowe tętno + Tachypnoe + Oddech Cheyne’a-Stokesa + Powiększenie wątroby + Wodobrzusze + Zimne dystalne części kończyn + Skąpomocz + Małe ciśnienie tętna

^aObjaw zaawansowanej HF – duszność podczas pochylenia się

Skróty: HF – niewydolność serca (ang. heart failure)

Przebieg naturalny

Objawy CHF mogą się pojawić na podłożu wielu chorób, zwykle rozwijających się przez wiele lat. Obrazuje to klasyfikacja ACCF (Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego, ang. *American College of Cardiology Foundation*) i AHA (Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne, ang. *American Heart Association*), która opisuje stadia CHF wyróżnione na podstawie objawów klinicznych oraz obecności choroby strukturalnej serca (zwykle wykrywanej za pomocą echokardiografii) [4].

Tabela 3. Stadia niewydolności serca wg ACCF i AHA [4]

Stadium	Definicja i kryteria
Stadium A: Ryzyko HF	Ryzyko rozwoju HF, przy braku objawów, choroby strukturalnej serca lub biomarkerów uszkodzenia/rociągnięcia serca (np. pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, cukrzycą, zespołem metabolicznym i otyłością, ekspozycją na kardiotoksyczne leki, wariantem genetycznym kardiomiopatii lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku kardiomiopatii).
Stadium B: Przedkliniczna HF	Brak objawów lub oznak HF i obecność jednego z poniższych: Strukturalna choroba serca: + Obniżona funkcja skurczowa lewej lub prawej komory. + Obniżona frakcja wyrzutowa, zmniejszone odkształcenie. + Przerost komór. + Poszerzenie jam serca. + Nieprawidłowości ściany. + Choroba zastawek. Dowody na zwiększone ciśnienie napęnlania: + Inwazyjne pomiary hemodynamiczne. + Badania obrazowe sugerujące podwyższone ciśnienia napęnlania (np. echo dopplerowskie).

	Pacjenci z czynnikami ryzyka i + Podwyższonymi wartościami BNP <i>s</i> lub + Utrzymującą się podwyższoną troponiną sercową – przy braku innych rozpoznań wyjaśniających te wyniki (np. ostry zespół wieńcowy, przewlekła choroba nerek, zatorowość płucna, zapalenie mięśnia sercowego).
Stadium C: Objawowa HF	Strukturalna choroba serca z aktualnymi lub przebyłymi objawami HF.
Stadium D: Zaawansowana HF	Nasilone objawy HF, które utrudniają codzienne funkcjonowanie i powtarzające się hospitalizacje mimo prób optymalizacji leczenia opartego na wytycznych (GDMT, ang. <i>guideline-directed medical therapy</i>).

Skróty: BNP – peptyd natriuretyczny typu B; CKD – przewlekła choroba nerek; CVD – choroba sercowo-naczyniowa; GDMT – leczenie zgodne z wytycznymi; HF – niewydolność serca

CHF jest chorobą postępującą. Stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa, a stopień jej pogorszenia stanowi podstawę powszechnie stosowanej klasyfikacji niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*) [2].

Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) na podstawie nasilenia objawów oraz aktywności fizycznej [2]

Klasa NYHA*	Objawy
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernej duszności, zmęczenia ani kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast zwykła aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub kołatanie serca.
IV	Nieemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy podmiotowe serca mogą występować w spoczynku. Po podjęciu jakiejkolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu ulega zwiększeniu.
*Populację docelową wniosku stanowią pacjenci objawową CHF, tj. z utrzymującymi się objawami w klasie II–IV NYHA	

Skróty: NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

Pogłębianiu się CHF sprzyja głównie nieleczona lub leczona nieskutecznie choroba podstawowa, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze [1].

W przebiegu CHF mogą występować zaostrzenia, z przyczyn takich jak [1]:

- + Ostry zespół wieńcowy (OZW).
- + Zła kontrola ciśnienia tętniczego.
- + Tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie.
- + Zatorowość płucna.
- + Zapalenie wsierdza i mięśnia sercowego.
- + Stany kracza hiperkinezytznego.
- + Zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc).
- + Pogorszenie wydolności nerek.
- + Niewystarczająca organizacja podaży sodu i płynów oraz zaleceń dotyczących rodzaju i dawek stosowanych leków.
- + Jatrogenne:
 - o nadmierna podaż sodu i płynów;
 - o stosowanie leków o ujemnym działaniu chronotropowym lub inotropowym (np. werapamilu, diltiazemu, także β -blokerów w niewłaściwych dawkach), kardi toksycznych (np. antracyklin),

powodujących zatrzymywanie sodu i wody (np. glikokortykosteroidy, estrogenów, niesteroidowe leki przeciwzapalne), zaburzenia czynności tarczycy (np. wywołane przez amiodaron).

- + Nadużywanie alkoholu.
- + Używanie kokainy.

Powikłania [1]:

- + Nagła śmierć sercowa – jest przyczyną 30-50% zgonów chorych z CHF.
- + Migotanie przedsionków – występuje u 10-30% chorych z CHF w II lub III klasie NYHA, u 40-50% chorych z CHF w IV klasie NYHA oraz u ~4% z bezobjawową dysfunkcją lewej komory. Jeśli powoduje zaostrzenie niewydolności serca, hipotensję lub nasilenie dolegliwości dławicowych, zalecana jest natychmiastowa kardiowersja elektryczna. Przy podejmowaniu decyzji o kardiowersji planowej bierze się pod uwagę czas trwania arytmii, wielkość lewego przedsionka i ew. obecność w nim skrzepliny.
- + Zatorowość obwodowa, zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego.

2.2.5 Rozpoznanie

Rozpoznanie CHF wymaga stwierdzenia obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obiektywnych cech dysfunkcji serca (Algorytm rozpoznawania niewydolności serca, Rysunek 2). Do typowych objawów należą duszność, męczliwość i obrzęki kostek. Objawy podmiotowe i przedmiotowe są niewystarczająco dokładne, aby można było rozpoznawać HF tylko na ich podstawie. Rozpoznanie CHF jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z wywiadami: zawału mięśnia sercowego (MI, ang. *Myocardial Infarction*), nadciśnienia tętniczego, niedokrwiennej choroby serca (CAD, ang. *Coronary Artery Disease*), cukrzycy, nadużywania alkoholu, przewlekłej choroby nerek (CKD, ang. *chronic kidney disease*) lub kardi toksycznej chemioterapii, a także u osób z kardiomiopatią lub nagłym zgonem w wywiadach rodzinnych [2].

W ramach oceny pacjentów z podejrzeniem CHF zaleca się następujące badania (Tabela 5) [1, 2]:

- 1) **Echokardiografia** jest zalecana jako podstawowe badanie w celu oceny czynności serca. Umożliwia ocenę:
 - a) Czynności skurczowej lewej komory – poprzez analizę odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory metodą Simpsona. LVEF <40% świadczy o istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory. Natomiast wartości LVEF 40–49% uważa się za tzw. szarą strefę i jedno z kryteriów rozpoznania HFmrEF. W takich przypadkach konieczna jest szczególnie wnikliwa diagnostyka różnicowa pozasercowych przyczyn objawów, podobnie jak przy HFpEF.
 - b) Czynności rozkurczowej lewej komory.
 - c) Nieprawidłowości anatomicznych – przerostu, rozszerzeń jam serca, wad zastawkowych, wad wrodzonych.

Oprócz określenia LVEF echokardiografia dostarcza również informacji na temat innych parametrów, takich jak wielkość jam serca, ekscentryczny lub koncentryczny LVH, regionalne zaburzenia czynności skurczowej (które mogą wskazywać na CAD, kardiomiopatię takotsubo lub zapalenie mięśnia sercowego), czynność RV, nadciśnienie płucne, czynność zastawek oraz wskaźniki czynności rozkurczowej [5, 6]. W niektórych przypadkach (np. złe warunki obrazowania w badaniu przezklatkowym, podejrzenie dysfunkcji sztucznej zastawki, wykrywanie skrzepliny w lewym uszku u chorych z migotaniem przedsionków, diagnostyka bakteryjnego zapalenia wsierdza lub wad wrodzonych) wskazana jest echokardiografia przezprzełykową.

2) Elektrokardiogram (EKG)

Badanie EKG może ujawnić takie nieprawidłowości, jak AF, załamki Q, przerost LV (LVH, ang. *left ventricular hypertrophy*) oraz poszerzone zespoły QRS, które zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania HF, a także

mogą dostarczać wskazówek terapeutycznych. Prawidłowy zapis EKG sprawia, że rozpoznanie HF jest mało prawdopodobne.

3) Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej

Zaleca się w celu oceny innych potencjalnych przyczyn duszności (np. choroby płuc). Zwykle stwierdza się powiększenie serca (z wyjątkiem większości przypadków stanów hiperkinetycznych i niewydolności rozkurczowej), cechy zastojów żylnych w krążeniu płucnym, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych.

4) Badania laboratoryjne

a) Peptydy natriuretyczne:

Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu – w praktyce ma znaczenie głównie dla wykluczenia niewydolności serca, z uwagi na dużą wartość predykcyjną wyniku ujemnego przy stężeniu poniżej wartości odcięcia: peptyd natriuretyczny typu B (BNP, ang. *B-type natriuretic peptide*) BNP <35 pg/ml, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) <125 pg/ml – PNS mało prawdopodobna (u chorego bez ostrego początku objawów). Przy szybkim narastaniu objawów odpowiednie wartości odcięcia wynoszą: BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml, środkowy fragment propeptydu natriuretycznego typu A (MR-proANP, ang. *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide*) <120 pmol/l. Zwiększone stężenie przemawia za rozpoznaniem HF, jest przydatne w ocenie rokowania [7] oraz może ukierunkować dalszą diagnostykę kardiologiczną. Należy jednak zauważyć, że istnieje wiele możliwych przyczyn zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych, zarówno sercowo-naczyniowych, jak i innych niż sercowo-naczyniowe, które mogą zmniejszać dokładność diagnostyczną tych oznaczeń. Należą do nich migotanie przedsionków, starszy wiek oraz ostra lub przewlekła choroba nerek. Odwrotnie, stężenie peptydów natriuretycznych może być nieproporcjonalnie małe u otyłych pacjentów.

b) Podstawowe badania laboratoryjne krwi:

Wykonywane w celu różnicowania między HF a innymi stanami, a także uzyskania informacji prognostycznych oraz wskazówek mogących ukierunkować leczenie – morfologia krwi obwodowej z rozmazem, stężenie mocznika i elektrolitów w surowicy, badania czynności wątroby i tarczycy, glukoza i hemoglobiny glikowanej (HbA1c, ang. *glycated hemoglobin*) gospodarka żelazowa.

5) Dodatkowe badania:

- d) Echokardiografia wysiłkowa lub z obciążeniem farmakologicznym może być wykorzystywana do oceny indukowanego niedokrwienia u pacjentów, których uważa się za nadających się do rewaskularyzacji wieńcowej. U pacjentów z HFpEF, wadami zastawkowymi lub niewyjaśnioną dusznością echokardiografia obciążeniowa może pomóc w ustaleniu rozpoznania.
- e) Rezonans magnetyczny serca (CMR, ang. *cardiac magnetic resonance*) z oceną późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu (LGE, ang. *late gadolinium enhancement*), mapowaniem T1-zależnym oraz oceną objętości pozakomórkowej pozwala na identyfikację włókienia/blizny w mięśniu sercowym, która jest typowo umiejscowiona podwsięrdziowo u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca (IHD, ang. *ischemic heart disease*), w odróżnieniu od blizny w środkowej części ściany (mid-myocardium) typowej dla kardiomiopatii rozstrzeniowej (DCM, ang. *dilated cardiomyopathy*). Rezonans magnetyczny serca umożliwia ponadto scharakteryzowanie mięśnia sercowego, na przykład w zapaleniu mięśnia sercowego, amyloidozie, sarkoidozie, chorobie Chagasa, chorobie Fabry'ego, niescaleniu mięśnia LV, hemochromatozie i kardiomiopatii arytmogennej.
- f) Angiotomografię komputerową tętnic wieńcowych (CTCA, ang. *computed tomography coronary angiography*) można rozważać u pacjentów z małym lub pośrednim prawdopodobieństwem CAD przed testem, a także u pacjentów z niejednoznacznymi wynikami nieinwazyjnych badań obciążeniowych w celu wykluczenia CAD.
- g) Tomografię komputerową emisji pojedynczych fotonów (SPECT, ang. *single-photon emission computed tomography*) również można wykorzystywać do oceny niedokrwienia, żywotności, zapalenia lub nacieczenia mięśnia sercowego.

- h) Koronarografię zaleca się u tych pacjentów z HF, u których pomimo farmakoterapii występuje dławica piersiowa lub jej ekwiwalent, w celu rozpoznania CAD i oceny jej ciężkości. Koronarografię można również rozważyć u pacjentów z HFrEF i pośrednim lub dużym prawdopodobieństwem CAD, których uważa się za potencjalnie nadających się do rewaskularyzacji wieńcowej.

Tabela 5. Badania zalecane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem przewlekłej niewydolności serca [2]

Zalecenie	Klasa zaleceń ^a	Poziom wiarygodności danych ^b
BNP/NT-proBNP	I	B
12-odprowadzeniowe EKG	I	C
Echokardiografia przekłatkowa	I	C
Zdjęcie RTG klatki piersiowej	I	C
Rutynowe badania laboratoryjne krwi w celu oceny chorób współistniejących: + morfologia krwi obwodowej z rozmazem, + mocznik i elektrolity, + badania czynności tarczycy, + glukoza na czczo i HbA1c, + lipidogram, + badania gospodarki żelazowej (wysycenie transferyny i ferrytyna)	I	C

^aSiła rekomendacji:

- + Klasa I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne.
Zalecenie: Zaleca się lub jest wskazane.
- + Klasa II – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.
- + Klasa II a – Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu.
Zalecenie: Należy rozważyć.
- + Klasa II b – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie.
Zalecenie: Można rozważyć.
- + Klasa 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. Zalecenie:
Nie zaleca się.

^bPoziom dowodów:

- + 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.

Skróty: BNP – peptyd natriuretyczny typu B; EKG – elektrokardiogram; HbA1c – hemoglobina glikowana; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B.

Rozpoznanie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)

Rozpoznanie HFrEF wymaga stwierdzenia objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz obniżonej frakcji wyrzutowej (LVEF ≤40%). Frakcję wyrzutową ocenia się najczęściej za pomocą echokardiografii. Jeżeli nie ma możliwości oceny frakcji wyrzutowej za pomocą echokardiografii, można wykorzystać do tego celu CMR lub rzadko metody medycyny nuklearnej [2]. Algorytm rozpoznawania HFrEF przedstawiono na Rysunek 2.

Rozpoznanie niewydolności serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)

Rozpoznanie HFmrEF wymaga obecności objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych HF oraz łagodnie obniżonej EF (41%-49%). Stwierdzenie zwiększonego stężenia peptydów natriuretycznych (BNP ≥35 pg/ml lub NT-proBNP ≥125 pg/ml) oraz innych cech strukturalnej choroby serca (np. powiększenie lewego

przedsionka, LVH lub echokardiograficzne parametry napełniania LV) powoduje, że rozpoznanie jest bardziej prawdopodobne, ale nie jest wymagane do postawienia diagnozy, jeżeli zmierzona wartość LVEF nie budzi wątpliwości [2].

Rozpoznanie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)

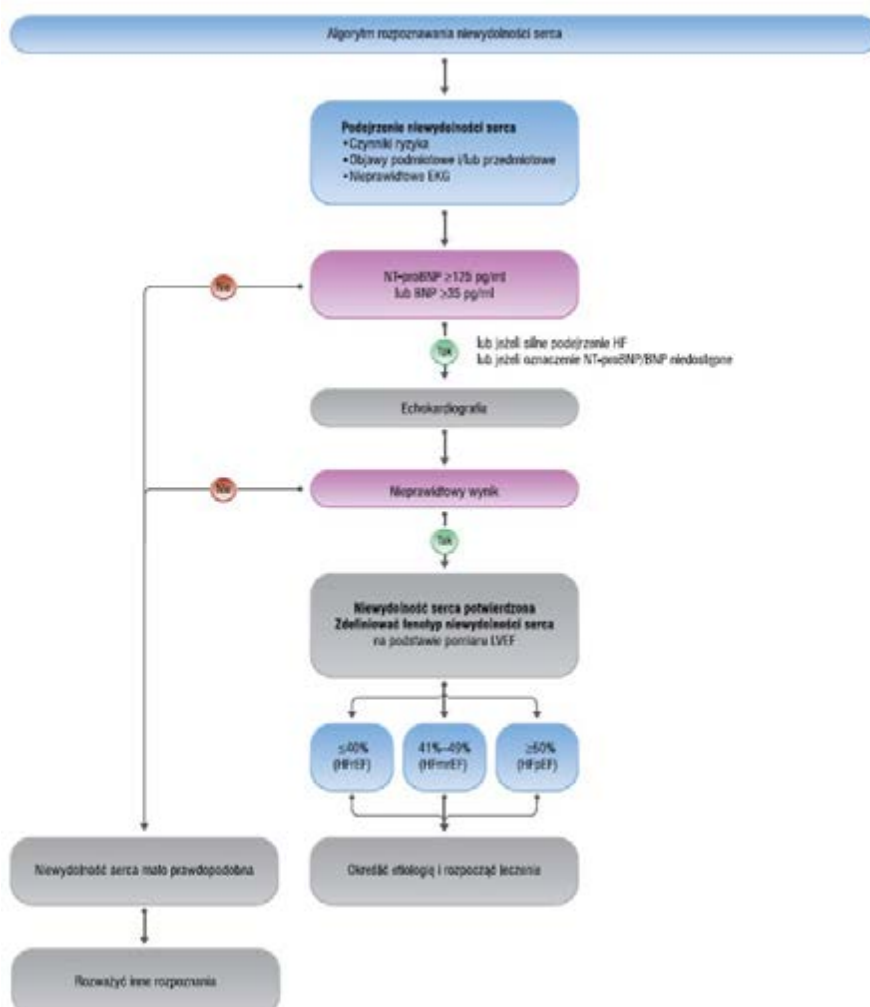
Wytyczne towarzystw naukowych oraz badania kliniczne proponują różne kryteria rozpoznania HFpEF, które różnią się czułością i swoistością [8]. Dla ułatwienia diagnostyki zaproponowano algorytmy oparte na skalach H2FPEF (ang. *Heavy, Hypertensive, Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, Elder, Filling pressure*) [9] i HFA-PEFF (ang. *Heart Failure Association – Pre-test assessment, Echocardiography & natriuretic peptide score, Functional testing, Final etiology*) [10]. Oba podejścia klasyfikują znaczną część chorych do kategorii pośredniego prawdopodobieństwa, wymagającej dodatkowych badań.

W celu ułatwienia szerszego wykorzystania w praktyce klinicznej wytyczne ESC 2021 zalecają uproszczone, pragmatyczne podejście bazujące na wspólnych głównych elementach wcześniejszych kryteriów diagnostycznych i kładące nacisk na najczęściej wykorzystywane parametry dostępne klinicystom.

Rozpoznanie powinno obejmować następujące elementy:

- + Objawy podmiotowe i przedmiotowe HF.
- + LVEF $\geq 50\%$.
- + Obiektywne cechy nieprawidłowości strukturalnych i/lub czynnościowych w sercu odpowiadające obecności dysfunkcji rozkurczowej LV/zwiększonemu ciśnieniu napełniania LV, w tym zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych.

Poniższy schemat ilustruje algorytm rozpoznawania niewydolności serca zgodnie z wytycznymi ESC 2021 [2, 11].

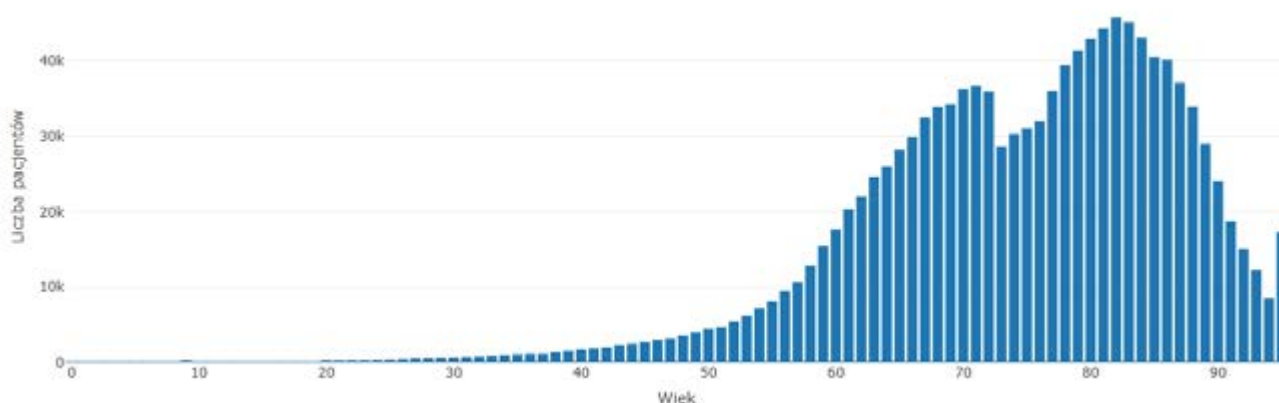


Rysunek 2. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca [2]

Skróty: EKG – elektrokardiogram; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; HF – niewydolność serca; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory; HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową; HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową; HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową.

2.2.6 Epidemiologia

W krajach rozwiniętych łączna zapadalność ulega zwiększeniu, co jest związane m.in. ze starzeniem się społeczeństwa. W Europie zapadalność szacuje się na ok. 3/1 000 osobolat w populacji ogólnej i ok. 5/1 000 osobolat wśród dorosłych. Częstość występowania HF wynosi zwykle 1-2% u dorosłych, przy czym rzeczywista wartość może być wyższa, ponieważ badania epidemiologiczne obejmują głównie przypadki już rozpoznane. Zapadalność na HF wyraźnie zwiększa się z wiekiem: od ok. 1% w grupie <55 lat do >10% u osób ≥70 lat [11, 12] [13] (Rysunek 3).



Rysunek 3. Liczba pacjentów chorych na niewydolność serca w Polsce w różnym wieku w 2018 roku [13]

Obecnie na niewydolność serca choruje około 1,2 miliona Polaków, a co roku umiera 140 tysięcy z nich. Według badania Globalnego Obciążenia Chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2017 roku na niewydolność serca cierpiało 792 tys. osób, a od kilkadziesiąt lat liczba chorych systematycznie rośnie. Na przestrzeni ostatnich 10 lat zaobserwowano wzrost liczby chorych o 14,8%, co wynika z coraz większego obciążenia takimi chorobami jak choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze oraz kardiomiopatie i zapalenie mięśnia sercowego. Są to jednak dane szacunkowe, bowiem brak jest jednoznacznej i w pełni wiarygodnej oceny skali problemu zdrowotnego. Uważa się, że niewydolność serca najczęściej dotyczy osób powyżej 60. roku życia, jednak może wystąpić w każdym wieku, również u dzieci i młodzieży. Według szacunków GBD największą liczbę chorych notuje się wśród osób między 75. a 85. rokiem życia [13].

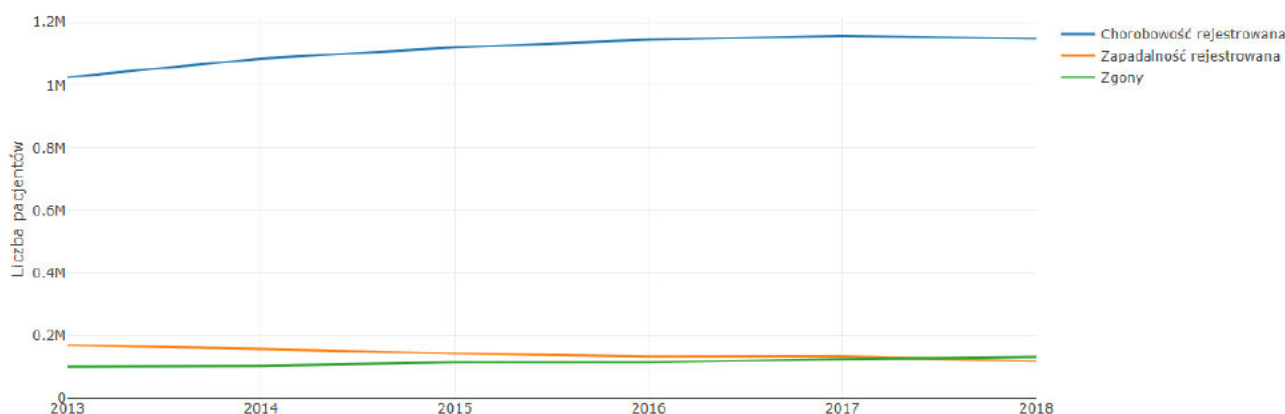
W 2017 roku Polska znalazła się na 5. miejscu wśród krajów Unii Europejskiej pod względem liczby chorych z niewydolnością serca (1 130 na 100 tys. ludności) oraz na 1. miejscu wśród 34 krajów OECD pod względem liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca (511 na 100 tys. ludności). Na Węgrzech, Słowacji, Słowenii i w Czechach pomimo większej chorobowości odnotowano niższy wskaźnik hospitalizacji na 100 tys. ludności wynoszący odpowiednio 411 (4 miejsce w rankingu), 479 (3 miejsce), 354 (7 miejsce) i 224 (16 miejsce). W Polsce wskaźnik hospitalizacji z powodu niewydolności serca ponad dwukrotnie przewyższył średnią wartość dla 34 krajów OECD (233 na 100 tys. ludności). Co więcej, Polska od lat utrzymuje się w czołówce krajów z największą liczbą hospitalizacji na 100 tys. ludności [13].

Najczęstszym powodem przyjęcia pacjenta do szpitala jest wystąpienie objawów ostrej niewydolności serca wymagającej natychmiastowej interwencji leczniczej. Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) na przestrzeni lat 2009-2018 około 80% przyjęć do szpitala z powodu niewydolności serca odbyło się w trybie nagłym. Chorzy po przebytych epizodach zaostrzenia niewydolności serca charakteryzowali się wysoką śmiertelnością i częstymi ponownymi hospitalizacjami, szczególnie w okresie od 60 do 90 dni po opuszczeniu szpitala (odpowiednio 18% i 25%) [13].

W Polsce na skutek niesprawności z powodu niewydolności serca (YLD, ang. *Years Lived with Disability*; lata przeżyte z niepełnosprawnością) traci się rocznie około 80 tys. lat życia. Na przestrzeni ostatnich 10 lat zaobserwowano wzrost wartości surowego wskaźnika YLD o 18,9%, co w dużej mierze wynika ze wzrostu liczby chorych. Jednak warto zauważyć, że wzrost wskaźnika YLD jest o 4,1 punkty procentowe większy niż wzrost wskaźnika chorobowości, co może świadczyć o zwiększeniu się przeżywalności chorych z niewydolnością serca lub o zwiększeniu stopnia niesprawności z powodu choroby. Pod względem utraty lat życia na skutek niesprawności z powodu niewydolności serca Polska zajmuje 9. miejsce wśród krajów Unii Europejskiej i 3. miejsce wśród krajów o tym samym indeksie społeczno-demograficznym¹ (SDI, ang. *Socio-Demographic Index*) [13].

Tabela 6. Chorobowość, zapadalność i śmiertelność w niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 [13]

Rok	Chorobowość	Zapadalność	Zgony
2013	1 024 977	169 184	102 902
2014	1 085 336	157 663	104 193
2015	1 119 988	143 191	115 011
2016	1 144 413	133 112	114 838
2017	1 157 662	134 081	126 423
2018	1 148 291	119 017	132 840

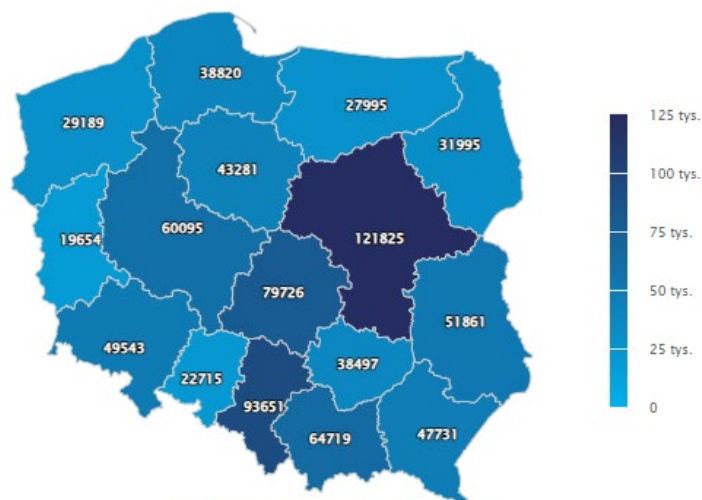


Rysunek 4. Liczba pacjentów dotkniętych niewydolnością serca – chorobowość rejestrowana, zapadalność rejestrowana, zgony w latach 2013-2018 [13]

Zgodnie z danymi z Map Potrzeb Zdrowotnych, w 2023 roku liczba zarejestrowanych przypadków przewlekłej niewydolności serca (kody ICD-10: I50, I50.0, I50.1, I50.9) wyniosła 821 297, co odpowiada 2 182 przypadkom na 100 tys. mieszkańców [14].

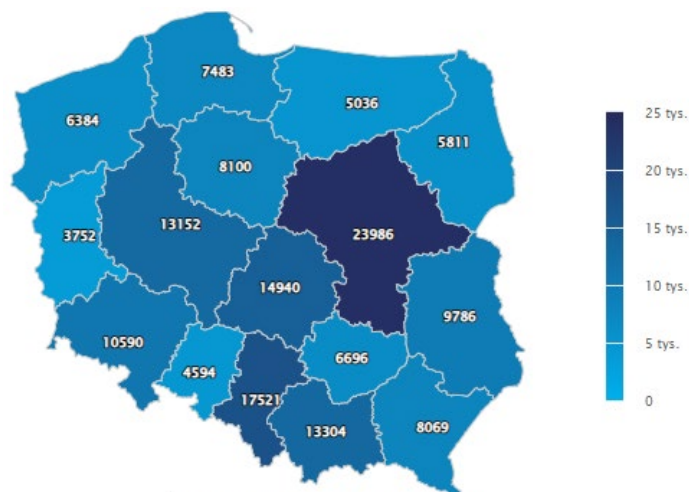
Na poniższych mapach zaprezentowano rozkład chorobowości rejestrowanej, zapadalności rejestrowanej oraz zgonów na HF w Polsce w roku 2023 według miejsca zamieszkania pacjentów – z podziałem na województwa [14].

¹ Indeks społeczno-demograficzny (SDI) został opracowany przez badaczy GBD. Jest to średnia geometryczna wskaźników całkowitego współczynnika dzietności poniżej 25 roku, średniego poziomu edukacji dla osób w wieku 15 lat i starszych oraz średniego dochodu na mieszkańca. Kraje o tym samym indeksie społeczno-demograficznym co Polska to Słowacja, Litwa, Nowa Zelandia, Włochy, Malta i Wielka Brytania.



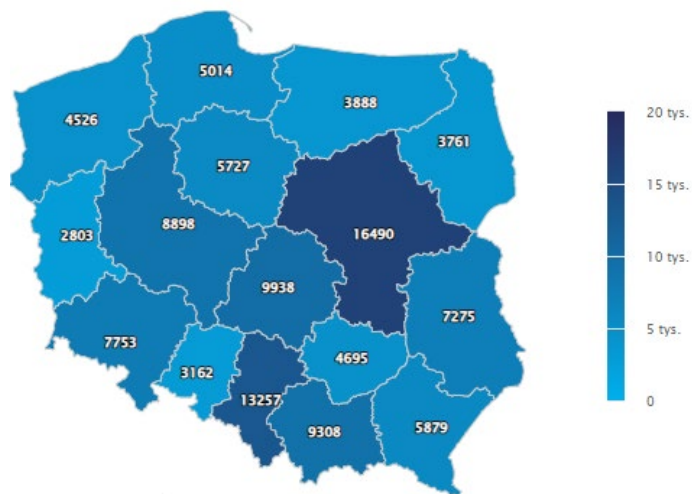
Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Rysunek 5. Chorobowość rejestrowana w niewydolności serca w podziale na województwa w 2023 roku (wartości bezwzględne) [14]



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Rysunek 6. Zapadalność rejestrowana w niewydolności serca w podziale na województwa w 2023 roku (wartości bezwzględne) [14]



Źródło: Opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

Rysunek 7. Śmiertelność z powodu w niewydolności serca w podziale na województwa w 2023 roku (wartości bezwzględne) [14]

2.2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualnie obowiązujące zasady postępowania terapeutycznego w przewlekłej niewydolności serca opisano w oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne organizacji i towarzystw kardiologicznych.

Ograniczono się do uwzględnienia wyłącznie wytycznych opublikowanych od 2021 roku. W opisie poniższych dokumentów skupiono się na rekomendacjach dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca.

W celu identyfikacji aktualnych wytycznych klinicznych przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w dniu 11.05.2026 r.:

- + Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): <https://ptkardio.pl/>
- + European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/>
- + American Heart Association (AHA): <https://www.ahajournals.org/>
- + American College of Cardiology (ACC): <https://www.acc.org/>
- + Heart Failure Society of America (HFSa): <https://www.hfsa.org/>
- + National Institute for Health Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>

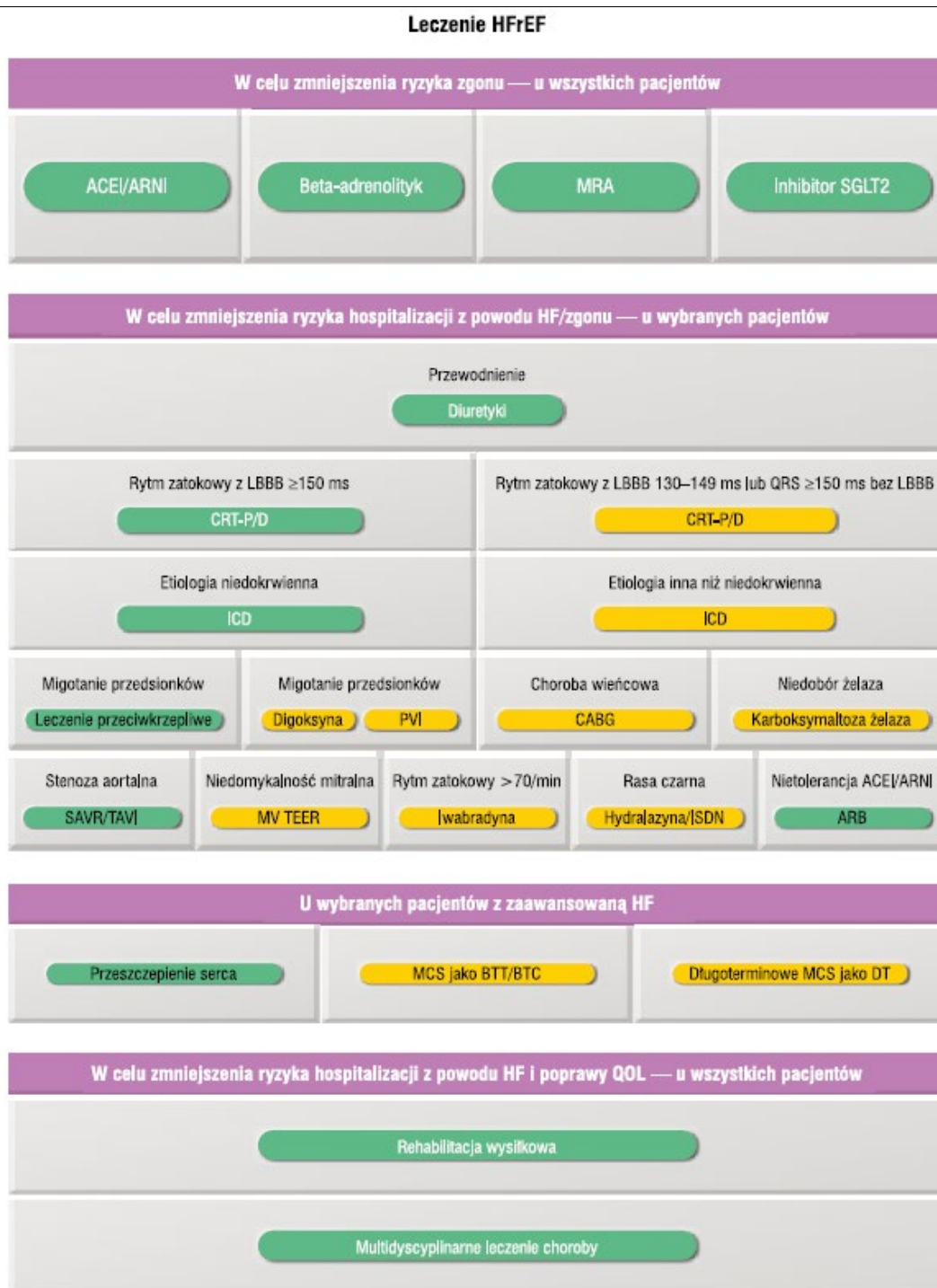
Tabela 7. Odnalezione wytyczne kliniczne – przewlekła niewydolność serca

Organizacja/Towarzystwo	Zakres wytycznych	Rok publikacji
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) [2]	Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca	2022
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) [15]	Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca	2023
European Society of Cardiology (ESC) [11]	Diagnostyka i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca	2021
European Society of Cardiology (ESC) [16]	Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca	2023
American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) [4]	Postępowanie w niewydolności serca	2022
American College of Cardiology (ACC) [17]	Postępowania w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową	2023
American College of Cardiology (ACC) [18]	Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	2024
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [19]	Przewlekła niewydolność serca u dorosłych: diagnostyka i leczenie – aktualizacja w 2025 roku	2025

Tabela 8. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu przewlekłej niewydolności serca

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK 2022 [2] oraz PTK 2023 [15] (Polska) Na podstawie ESC 2021 [11] oraz ESC 2023 [16] (Europa)	Dokument stanowi polskie tłumaczenie europejskich wytycznych ESC dotyczących diagnostyki i leczenia niewydolności serca, wyodrębniając każdy fenotyp niewydolności serca: HFrEF, HFmrEF, HFpEF jako odrębną jednostkę diagnostyczno-terapeutyczną. Aktualizacja z 2023 r. doprecyzowuje zalecenia, zwłaszcza w zakresie roli inhibitorów SGLT2 w HFmrEF/HFpEF. <u>Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)</u> Farmakoterapia jest podstawą leczenia HFrEF i powinna zostać zastosowana razem z metodami niefarmakologicznymi, zanim będzie się rozważać leczenie za pomocą wszczepialnych urządzeń. Rysunek 8. Algorytm terapeutyczny obejmujący leczenie klasy I u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową *Zamiast ACEi; ^bjeżeli jest to właściwe Klasa I — kolor zielony; Klasa IIa — kolor żółty + Farmakoterapia zalecana <u>u wszystkich pacjentów</u> z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF ≤40%): ○ Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEi, ang. <i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i>) są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A). ○ beta-adrenolityki są zalecane u stabilnych pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A). ○ Antagonista receptora mineralokortykoidowego (MRA, ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i>) jest zalecany u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A). ○ SGLT2i (dapagliflozyna lub empagliflozyna) są zalecane u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A). ○ Połączenie sakubitrylu i walsartanu jest zalecane zamiast ACEi u pacjentów z HFrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B).

	+ Inne leki wskazane <u>u wybranych pacjentów</u> z niewydolnością serca (w II–IV klasie według NYHA) z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF $\leq 40\%$): - o Diuretyki są zalecane u pacjentów z HFrEF i objawami przedmiotowymi i/lub podmiotowymi zastoju w celu zmniejszenia objawów HF, poprawy wydolności fizycznej oraz zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C). - o Antagonista receptora angiotensynowego (ARB, ang. <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>) jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u objawowych pacjentów, którzy nie tolerują ACEi ani ARNi (pacjenci powinni również otrzymywać beta-adrenolityk i MRA) (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: B). - o Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min pomimo stosowania beta-adrenolityku w dawce o skuteczności udokumentowanej w badaniach klinicznych (lub mniejszej dawce, która jest maksymalną tolerowaną), ACEi (lub ARNi) i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B). - o Iwabradynę należy rozważyć u objawowych pacjentów z LVEF $\leq 35\%$, rytmem zatokowym i spoczynkową czynnością serca ≥ 70 uderzeń/min, którzy nie tolerują beta-adrenolityku lub mają do niego przeciwwskazania, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pacjenci powinni otrzymywać również ACEi (lub ARNi) i MRA (siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: C). - o Vericiguat można rozważyć u pacjentów w II–IV klasie według NYHA, u których nastąpiło pogorszenie HF pomimo leczenia za pomocą ACEi (lub ARNi), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B). - o Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu należy rozważyć u pacjentów, którzy identyfikują się jako osoby rasy czarnej, z LVEF $\leq 35\%$ lub LVEF $< 45\%$ w połączeniu z powiększoną lewą komorą, w III–IV klasie według NYHA pomimo leczenia za pomocą ACEi (lub ARNi), beta-adrenolityku i MRA, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: IIa, poziom dowodów: B). - o Połączenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF, którzy nie tolerują ACEi, ARB ani ARNi (lub leki te są u nich przeciwwskazane), w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B). - o Digoksynę można rozważyć u objawowych pacjentów z HFrEF i rytmem zatokowym pomimo leczenia za pomocą ACEi (lub ARNi), beta-adrenolityku i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (zarówno z wszystkich przyczyn, jak i z powodu HF) (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: B).
--	---



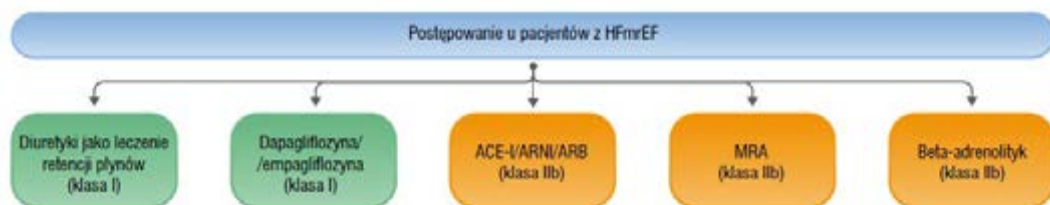
Rysunek 9. Strategiczno-fenotypowy przegląd leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.

Kolory oznaczają klasy zaleceń: zielony – zalecenie klasy I; żółty – zalecenie klasy IIa.

Leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)

- + Farmakoterapia u pacjentów z niewydolnością serca (w II–IV klasie wg NYHA) z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową:
 - o SGLT2i (dapagliflozyna lub empagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A).
 - o Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFmrEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C).
 - o ACEi można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C).

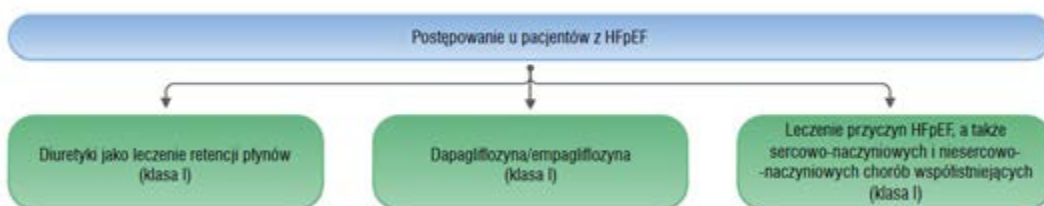
- o ARB można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C).
- o **Beta-adrenolityk** można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C).
- o MRA można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C).
- o Połączenie sakubitrylu i walsartanu można rozważyć u pacjentów z HFmrEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonu (siła rekomendacji: IIb, poziom dowodów: C).



Rysunek 10. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową

Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)

- + SGLT2i (dapagliflozyna lub empagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z HFpEF w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: A).
- + U pacjentów z HFpEF zaleca się przesiewowe wykrywanie oraz leczenie przyczyn tego stanu oraz zarówno sercowo-naczyniowych, jak i niesercowo-naczyniowych chorób współistniejących (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C).
- + Diuretyki są zalecane u pacjentów z zastojem i HFpEF w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych (siła rekomendacji: I, poziom dowodów: C).



Rysunek 11. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową

Siła rekomendacji:

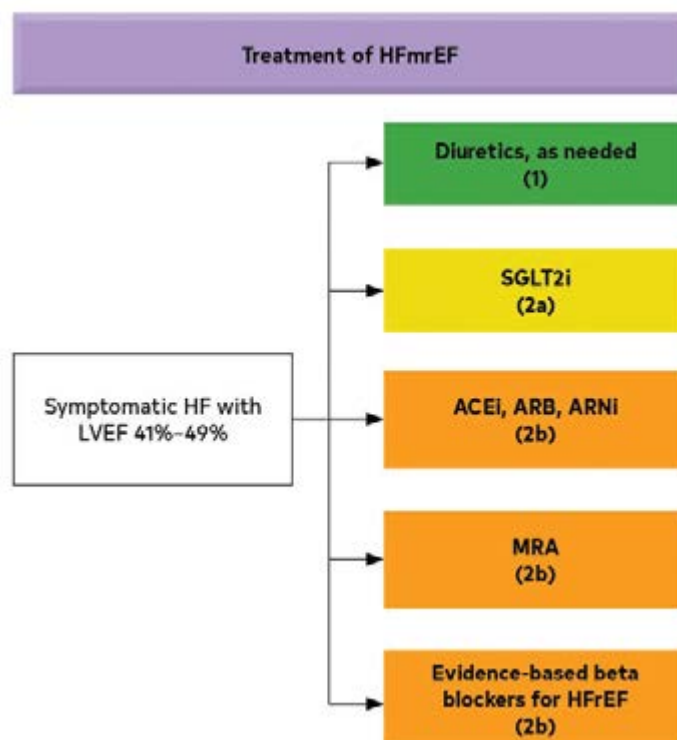
- + **Klasa I** – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne.
Zalecenie: Zaleca się lub jest wskazane.
- + **Klasa II** – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.
 - o **Klasa IIa** – Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu.
Zalecenie: Należy rozważyć.
 - o **Klasa IIb** – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie.
Zalecenie: Można rozważyć.
- + **Klasa 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.
Zalecenie: Nie zaleca się.

Poziom dowodów:

- + **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.

AHA/ACC 2022 [4] (USA)	Wytyczne prewencji, diagnostyki i leczenia niewydolności serca w całym spektrum LVEF <u>Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)</u> + Zalecenia dotyczące hamowania układu renina–angiotensyna za pomocą ACEi, ARB lub ARNi: - o U pacjentów z HFrEF i objawami w klasie NYHA II–III stosowanie ARNi jest zalecane w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów z obecnymi lub przebyłymi objawami przewlekłej HFrEF stosowanie ACEi jest korzystne w zmniejszaniu chorobowości i śmiertelności w sytuacjach, gdy zastosowanie ARNi nie jest możliwe (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów z obecnymi lub przebyłymi objawami przewlekłej HFrEF, którzy nie tolerują ACEi z powodu kaszlu lub obrzęku naczynioruchowego, i gdy zastosowanie ARNi nie jest możliwe, stosowanie ARB jest zalecane w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów z obecnymi lub przebyłymi objawami przewlekłej HFrEF, u których zastosowanie ARNi nie jest możliwe, leczenie ACEi lub ARB zapewnia wysoką wartość ekonomiczną (wysoka wartość A). - o U pacjentów z przewlekłą objawową HFrEF w klasie NYHA II lub III, którzy tolerują ACEi lub ARB, zaleca się zastąpienie tego leczenia ARNi w celu dalszego zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: B-R). - o U pacjentów z przewlekłą objawową HFrEF leczenie ARNi zamiast ACEi zapewnia wysoką wartość ekonomiczną (wysoka wartość A). - o ARNi nie należy stosować jednocześnie z ACEi ani w ciągu 36 godzin od podania ostatniej dawki ACEi (siła rekomendacji: 3, poziom dowodów: B-R). - o ARNi nie należy stosować u pacjentów z wywiadem obrzęku naczynioruchowego (siła rekomendacji: 3, poziom dowodów: C-LD). - o ACEi nie należy stosować u pacjentów z wywiadem obrzęku naczynioruchowego (siła rekomendacji: 3, poziom dowodów: C-LD). + Zalecenia dotyczące stosowania β-adrenolityków: - o U pacjentów z HFrEF, z obecnymi lub przebyłymi objawami, zaleca się stosowanie jednego z trzech β-adrenolityków o udowodnionym działaniu zmniejszającym śmiertelność (np. bisoprolol, karwedilol, metoprolol bursztynian o przedłużonym uwalnianiu) w celu redukcji śmiertelności i liczby hospitalizacji (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów z HFrEF, z obecnymi lub przebyłymi objawami, leczenie β-adrenolitykiem zapewnia wysoką wartość ekonomiczną (wysoka wartość A). + Zalecenia dotyczące stosowania antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA): - o U pacjentów z HFrEF i objawami w klasie NYHA II–IV zaleca się stosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA, spironolakton lub eplerenon) w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności, jeśli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73 m², a stężenie potasu w surowicy jest $<5,0$ mEq/L. Należy prowadzić staranne monitorowanie stężenia potasu, czynności nerek oraz stosowania diuretyków zarówno przy rozpoczynaniu terapii, jak i podczas jej kontynuacji, aby zminimalizować ryzyko hiperkaliemii oraz niewydolności nerek (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów z HFrEF i objawami w klasie NYHA II–IV terapia z użyciem MRA zapewnia wysoką wartość ekonomiczną (wysoka wartość A). - o U pacjentów przyjmujących MRA, u których nie można utrzymać stężenia potasu w surowicy $<5,5$ mEq/L, należy przerwać terapię MRA, aby uniknąć zagrażającej życiu hiperkaliemii (siła rekomendacji: 3-szkodliwa, poziom dowodów: B-NR). + Zalecenia dotyczące stosowania SGLT2i (flozyn): - o U pacjentów z objawową przewlekłą HFrEF zaleca się stosowanie SGLT2i (flozyn) w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2 (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów z objawową przewlekłą HFrEF terapia z użyciem SGLT2i (flozyn) zapewnia umiarkowaną wartość ekonomiczną (umiarkowana wartość A). + Zalecenia dotyczące stosowania hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu: - o U pacjentów rasy czarnej z HFrEF w klasie NYHA III–IV, którzy otrzymują optymalne leczenie farmakologiczne, zaleca się stosowanie skojarzenia hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu w celu poprawy objawów oraz zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (siła rekomendacji: 1, poziom dowodów: A). - o U pacjentów rasy czarnej z HFrEF w klasie NYHA III–IV, którzy otrzymują optymalne leczenie farmakologiczne obejmujące ACEi lub ARB, β-adrenolityki i MRA, skojarzenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu zapewnia wysoką wartość ekonomiczną (bardzo wysoka wartość B-NR). - o U pacjentów z obecnymi lub przebyłymi objawami HFrEF, u których nie można zastosować leków pierwszego wyboru, takich jak ARNi, ACEi czy ARB, z powodu nietolerancji lub niewydolności
--	---

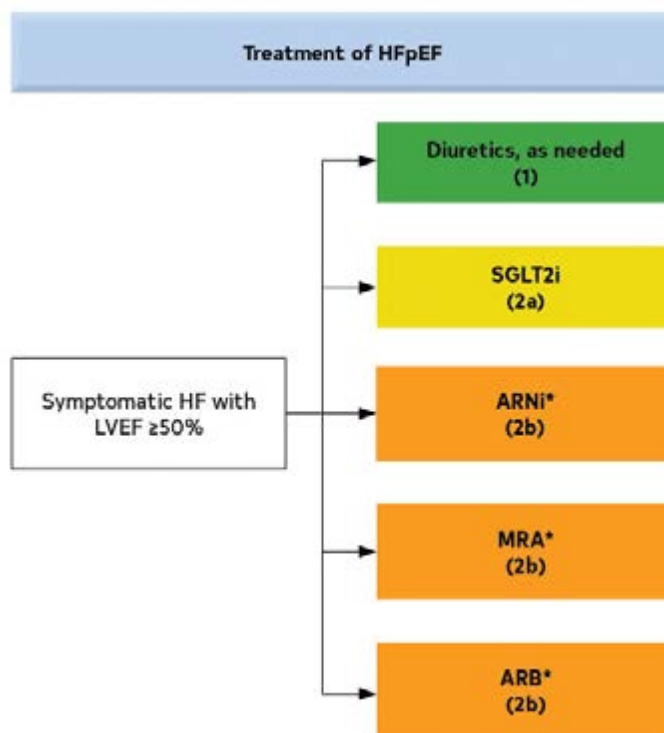
	nerek, skojarzenie hydralazyny i dwuazotanu izosorbidu może być rozważone w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności (siła rekomendacji: 2b, poziom dowodów: C-LD). + Zalecenia dotyczące innych terapii farmakologicznych: - o U pacjentów z niewydolnością serca w klasie NYHA II–IV suplementacja wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 (PUFA) może być uzasadniona jako terapia wspomagająca w celu zmniejszenia śmiertelności i liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (siła rekomendacji: 2b, poziom dowodów: B-R). - o U pacjentów z niewydolnością serca, u których występuje hiperkaliemia (stężenie potasu w surowicy $\geq 5,5$ mEq/L) podczas stosowania inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAASI), stosowanie leków wiążących potas (patiromer, cyklookrzemian sodowo-cyrkonowy) może poprawić rokowanie, aby umożliwić kontynuację terapii RAASI, jednak korzyści długoterminowe są niepewne (siła rekomendacji: 2b, poziom dowodów: B-R). - o U pacjentów z przewlekłą HFrEF bez szczególnych wskazań (np. żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, migotanie przedsionków, przebyty epizod zakrzepowo-zatorowy lub źródło zatorowe w sercu) leczenie przeciwzakrzepowe nie jest zalecane (siła rekomendacji: 3-brak korzyści, poziom dowodów: B-R). + Dodatkowe terapie farmakologiczne: Postępowanie w niewydolności serca w stadium C: - o Iwabradyna: u pacjentów z objawową (NYHA klasa II–III) stabilną przewlekłą HFrEF (LVEF $\leq 35\%$), którzy otrzymują optymalną terapię (GDMT), w tym β-adrenolityk w maksymalnej tolerowanej dawce, oraz są w rytmie zatokowym z częstością rytmu serca ≥ 70/min w spoczynku, iwabradyna może być korzystna w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego (siła rekomendacji: 2a, poziom dowodów: B-R). - o Digoksyna: u pacjentów z objawową HFrEF pomimo stosowania GDMT (lub u których nie można zastosować GDMT), można rozważyć stosowanie digoksyny w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca (siła rekomendacji: 2b, poziom dowodów: B-R). - o Stymulatory cyklazy guanylanowej rozpuszczalnej. U wybranych pacjentów wysokiego ryzyka z HFrEF i niedawnym zaostrzeniem niewydolności serca, pomimo stosowania GDMT, można rozważyć zastosowanie doustnego stymulatora cyklazy guanylanowej rozpuszczalnej (wericiguat) w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zgonów sercowo-naczyniowych (siła rekomendacji: 2b, poziom dowodów: B-R). <u>Leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)</u> + U pacjentów z HFmrEF stosowanie SGLT2i (flozyn) może być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelności sercowo-naczyniowej (siła rekomendacji: 2a, poziom dowodów: B-R). + U pacjentów z obecnymi lub przeszłymi objawami HFmrEF (LVEF 41–49%) stosowanie β-adrenolityków, ARNi, ACEi lub ARB oraz MRA opartych na dowodach klinicznych dla HFrEF może być rozważane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelności sercowo-naczyniowej, zwłaszcza u pacjentów z LVEF przy dolnej granicy tego przedziału (siła rekomendacji: 2b, poziom dowodów: B-NR).
--	---



Rysunek 12. Zalecenia dla pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 41%–49%)

Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)

- + U pacjentów z HFpEF i nadciśnieniem tętniczym leczenie farmakologiczne powinno być dostosowane do osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego zgodnie z opublikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej w celu zapobiegania chorobowości (Klasa zaleceń: 1, poziom dowodów: C-LD).
- + U pacjentów z HFpEF stosowanie SGLT2i (flozyn) może być korzystne w zmniejszaniu liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej. (Klasa zaleceń: 2a, poziom dowodów: B-R).
- + U pacjentów z HFpEF leczenie migotania przedsionków (AF) może być przydatne w celu poprawy objawów (Klasa zaleceń: 2a, poziom dowodów: C-EO).
- + U wybranych pacjentów z HFpEF stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie u pacjentów z LVEF przy dolnej granicy tego spektrum. (Klasa zaleceń: 2b, poziom dowodów: B-R).
- + U wybranych pacjentów z HFpEF stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie u pacjentów z LVEF przy dolnej granicy tego spektrum (Klasa zaleceń: 2b, poziom dowodów: B-R).
- + U wybranych pacjentów z HFpEF stosowanie ARNi może być rozważone w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji, szczególnie u pacjentów z LVEF przy dolnej granicy tego spektrum (Klasa zaleceń: 2b, poziom dowodów: B-R).
- + U pacjentów z HFpEF rutynowe stosowanie azotanów lub inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) w celu poprawy wydolności lub jakości życia (QOL) jest nieskuteczne (Klasa zaleceń: 3-brak korzyści, poziom dowodów: B-R).



Rysunek 13. Zalecenia dla pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≥50%)

Siła rekomendacji:

- + **KLASA 1 (silne zalecenie)** Korzyści >>> Ryzyko
Stosowanie jest jednoznacznie zalecane.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Jest zalecane”, „Jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne”, „Powinno być wykonane/podane/inne”, „Strategia A jest zalecana/wskazana zamiast strategii B”, „Strategia A powinna być wybrana zamiast strategii B”.

- + **KLASA 2a (umiarkowane zalecenie)** Korzyści >> Ryzyko
Stosowanie jest uzasadnione, warto rozważyć.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Jest uzasadnione”, „Może być przydatne/skuteczne/korzystne”, „Strategia A jest prawdopodobnie zalecana zamiast strategii B”, „Uzasadnione jest wybranie strategii A zamiast strategii B”.

- + **KLASA 2b (słabe zalecenie)** Korzyści ≥ Ryzyko (korzyści niepewne)
Dowody ograniczone, stosowanie można rozważyć.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Może być uzasadnione”, „Może być rozważone”, „Przydatność/skuteczność jest nieznaną/niejasną/niepewną lub słabo udokumentowaną”.

- + **KLASA 3: brak korzyści (umiarkowane zalecenie)** Korzyści = Ryzyko
Stosowanie nie przynosi korzyści, nie zaleca się.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Nie jest zalecane”, „Nie jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne”, „Nie powinno być wykonywane/podawane/inne”.

- + **KLASA 3: szkodliwość (silne zalecenie)** Korzyści < Ryzyko
Stosowanie jest szkodliwe, zabronione.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Potencjalnie szkodliwe”, „Powoduje szkodę”, „Więże się ze zwiększoną zachorowalnością/śmiertelnością”, „Nie powinno być wykonywane/podawane/inne”.

Poziom (jakość) dowodów:

- + **POZIOM A**
 - o Dowody wysokiej jakości pochodzące z więcej niż 1 randomizowanego badania klinicznego (RCT).
 - o Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości.

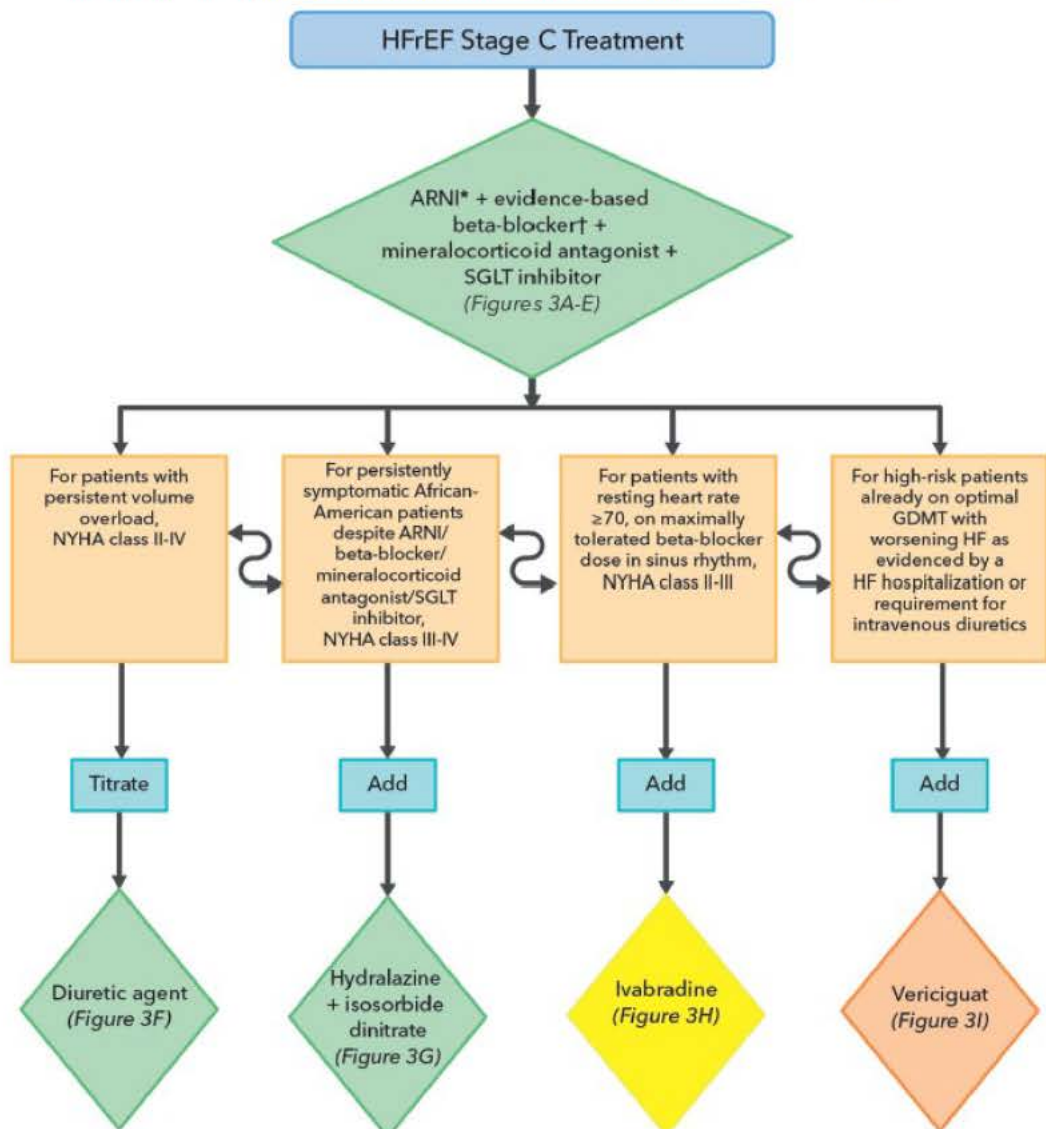
	- o Jedno lub więcej badań RCT potwierdzonych przez wysokiej jakości badania rejestrowe. + POZIOM B-R (randomizowane) - o Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej randomizowanych badań klinicznych (RCT). - o Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych umiarkowanej jakości. + POZIOM B-NR (nierandomizowane) - o Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych. - o Metaanalizy takich badań. + POZIOM C-LD (ograniczone dane, ang. limited data) - o Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami w zakresie projektu lub wykonania. - o Metaanalizy takich badań. - o Badania fizjologiczne lub mechanistyczne u ludzi. + POZIOM C-EO (opinia ekspertów) - o Konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym.
ACC 2023 [17] (USA)	Dokument omawia kompleksowe postępowanie w HFpEF, prezentując algorytm postępowania obejmujący diagnostykę, terapię oraz organizację opieki <u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)</u> + Podkreślono rolę SGLT2i (flozyn) jako podstawy leczenia. + Dalsze postępowanie powinno być zindywidualizowane w zależności od charakterystyki klinicznej chorego (płeć, wartości frakcji wyrzutowej LV oraz obecności objawów przewodnienia): + Diuretyki: u pacjentów z objawami przewodnienia i zastoju, w celu redukcji obrzęków i duszności. + Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA): u pacjentów z HFpEF z podwyższonym BNP, wcześniejszą hospitalizacją HF lub LVEF bliżej dolnej granicy HFpEF. + ARNi (sakubitryl/walsartan): u pacjentów z HFpEF szczególnie przy EF bliższej zakresowi HFmrEF, zwłaszcza u kobiet oraz osób z EF poniżej „typowego” HFpEF. + ARB: gdy ARNi nie może być zastosowany, szczególnie w kontroli ciśnienia tętniczego. + Beta-blokery: mogą być stosowane u pacjentów z HFpEF, jeśli istnieją odrębne wskazania kliniczne, takie jak przebyty zawał serca, dławica piersiowa lub migotanie przedsionków. Jednocześnie zalecono monitorowanie tolerancji wysiłku z uwagi na ryzyko niewydolności chronotropowej. <i>Rysunek 14. Algorytm leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową</i> <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i>

Dokument przedstawia zaktualizowaną ścieżkę leczenia HFrEF, koncentrując się na szybkim wdrażaniu „czterech filarów” terapii oraz na narzędziach ułatwiających kolejność i tempo intensyfikacji terapii

Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)

- + ARNi są preferowanym leczeniem pierwszego wyboru w hamowaniu układu renina–angiotensyna, a ACEi lub ARB należy stosować jedynie w przypadku przeciwwskazań, nietolerancji lub braku dostępności ARNi.
- + Równoczesne i szybkie wdrażania wszystkich czterech filarów terapii HFrEF (ARNi/ACEi/ARB, beta-adrenolityk, MRA, inhibitor SGLT2), z celem osiągnięcia pełnej terapii w krótkim horyzoncie czasowym, optymalnie nieprzekraczającym 3 miesięcy.
- + Dopuszczalne i preferowane może być równoczesne rozpoczynanie kilku terapii w małych dawkach oraz ich stopniowa, częsta tytracja, zamiast sekwencyjnego, wielomiesięcznego dodawania kolejnych leków. Podejście to ma na celu szybsze uzyskanie korzyści klinicznych, w tym redukcji hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego.
- + Zmiany dotyczące leczenia uzupełniającego obejmują: wyraźniejsze zaakcentowanie roli wericiguatu, doprecyzowanie kryteriów stosowania iwabradyny oraz ograniczenie roli digoksyny.

ACC 2024 [18]
(USA)



Rysunek 15. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową

Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano

NICE 2025 [19] (Wielka Brytania)	Leczenie i monitorowanie przewlekłej niewydolności serca, z rozróżnieniem poszczególnych fenotypów HF: HFrEF, HFmrEF oraz HFpEF
	<u>Leczenie niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF)</u>
	+ Rekomenduje się stosowanie czterolekowej terapii podstawowej obejmującej inhibitor ACE, β-adrenolityk, antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz inhibitor SGLT2. + U pacjentów utrzymujących objawy pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek zaleca się rozważenie zamiany inhibitora ACE na ARNi. + W przypadku nietolerancji inhibitorów ACE rekomendowane jest stosowanie ARNi, natomiast u pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym po ACEi lub nietolerancją ARNi można rozważyć ARB.
	<u>Leczenie niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF)</u>
	+ Rekomenduje się rozważenie stosowania ACEi, β-adrenolityków, MRA oraz inhibitorów SGLT2. + W przypadku nietolerancji ACEi można rozważyć ARB. + NICE podkreśla także rolę dapagliflozyny i empagliflozyny jako terapii rekomendowanych przez wcześniejsze oceny HTA NICE.
	<u>Leczenie niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF)</u>
	+ Rekomenduje się rozważenie stosowania MRA oraz inhibitorów SGLT2. Wskazano, że inhibitory SGLT2 stanowią jedną z pierwszych terapii o udokumentowanym wpływie na zmniejszenie hospitalizacji w tej populacji pacjentów.
	<u>Rozpoczęcie i monitorowanie stosowania leków</u>
	+ W zakresie rozpoczynania i monitorowania terapii podkreślono konieczność indywidualizacji leczenia z uwzględnieniem stanu klinicznego, chorób współistniejących, rokowania oraz preferencji pacjenta. NICE odchodzi od klasycznego sekwencyjnego modelu wdrażania terapii na rzecz wcześniejszego włączania kilku klas leków równocześnie, przed osiągnięciem maksymalnych dawek poszczególnych preparatów. Zalecono regularne monitorowanie funkcji nerek, elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia i po każdej intensyfikacji dawkowania.
	+ W odniesieniu do terapii wspomagających zaleca się stosowanie diuretyków w celu kontroli objawów przewodnienia, szczepienia przeciw grypie i pneumokokom, ostrożne stosowanie amiodaronu oraz indywidualne podejście do ograniczeń podaży płynów i sodu. Wytyczne nie rekomendują rutynowego ograniczania spożycia płynów lub sodu u wszystkich pacjentów z HF.
	<i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i>

Skróty: ACC – American College of Cardiology, ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors), AHA – American Heart Association, ARB – antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers), ARNi – inhibitor receptora angiotensyny i neprylizyny (ang. angiotensin receptor–neprilysin inhibitor), BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. B-type natriuretic peptide), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), ESC – European Society of Cardiology, GDMT – leczenie zgodne z wytycznymi (ang. guideline-directed medical therapy), HF – niewydolność serca (ang. heart failure), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction), HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with mildly reduced ejection fraction), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction), HTA – ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment), LV – lewa komora ang. (left ventricle), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction), MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NYHA – New York Heart Association, PDE-5 – fosfodiesteraza typu 5 (ang. phosphodiesterase type 5), PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PUFA – wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. polyunsaturated fatty acids), RAASi – inhibitory układu renina–angiotensyna–aldosteron (ang. renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial), SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors)

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności serca są zgodne co do tego, że podstawą leczenia pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) jest kompleksowa farmakoterapia modyfikująca rokowanie, wdrażana możliwie wcześnie po rozpoznaniu choroby. Najczęściej rekomendowaną strategię terapeutyczną stanowi obecnie tzw. terapia oparta na „czterech filarach”, obejmująca inhibitor układu renina-angiotensyna (preferencyjnie ARNi, alternatywnie ACEi lub ARB), β-adrenolityk, antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA), inhibitor SGLT2. Wytyczne podkreślają, że leczenie to powinno być stosowane u pacjentów z objawową HFrEF (najczęściej NYHA II–IV, LVEF ≤40%) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF, redukcji śmiertelności sercowo-naczyniowej i całkowitej i poprawy jakości życia i wydolności funkcjonalnej. W dokumentach ACC 2024 oraz NICE 2025 dodatkowo zaakcentowano konieczność szybkiego wdrażania terapii wielolekowej, preferencyjnie w ciągu pierwszych 3 miesięcy od rozpoznania HFrEF, nawet poprzez równoczesne rozpoczynanie kilku klas leków w małych dawkach i ich stopniową titrację.

W przypadku niewydolności serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) wytyczne dopuszczają rozważenie stosowania ACEi, ARB, β -adrenolityków oraz MRA, choć siła rekomendacji jest słabsza niż dla HFrEF.

Natomiast w niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) rekomendacje koncentrują się głównie na inhibitorach SGLT2, leczeniu chorób współistniejących, kontroli objawów zastoju oraz indywidualizacji terapii. Beta-adrenolityki w HFpEF nie są rekomendowane rutynowo i mogą być stosowane jedynie przy współistniejących wskazaniach, takich jak migotanie przedsionków, choroba wieńcowa czy przebyty zawał serca.

W analizowanych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do konkretnego połączenia nebiwololu i ramiprylu ani do produktu złożonego zawierającego te substancje. Wytyczne formułują zalecenia głównie na poziomie klas leków. Ramipryl należy do klasy ACEi, natomiast nebiwolol do β -adrenolityków. Oznacza to, że ich stosowanie należy oceniać przez pryzmat zaleceń dotyczących tych klas terapeutycznych. W tym kontekście ramipryl jako ACEi oraz nebiwolol jako β -adrenolityk wpisują się w klasy leków zalecane w leczeniu pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, szczególnie w HFrEF. W praktyce klinicznej taki produkt złożony może wspierać uproszczenie farmakoterapii oraz poprawę adherencji poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, bez zmiany wcześniej ustalonego schematu leczenia.

2.3 Nadciśnienie tętnicze

2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie tętnicze (NT) 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 [20].

W klasyfikacji opartej na wcześniejszych wytycznych, w zależności od wartości ciśnienia tętniczego zmierzonego w gabinecie lekarskim, wyróżniano kilka kategorii ciśnienia: ciśnienie optymalne, prawidłowe, wysokie prawidłowe oraz nadciśnienie tętnicze 1., 2. i 3. stopnia. Dodatkowo wyodrębniano izolowane nadciśnienie skurczowe oraz izolowane nadciśnienie rozkurczowe [21]. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego/Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologii (ESC) przyjęto bardziej uproszczoną klasyfikację, obejmującą trzy główne kategorie: ciśnienie optymalne/niepodwyższone, ciśnienie podwyższone oraz nadciśnienie tętnicze. Szczegółowe wartości graniczne dla poszczególnych kategorii przedstawiono w poniższej tabeli [22] [23].

Tabela 9. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego [20]

Kategoria	Skurczowe (mmHg)		Rozkurczowe (mmHg)
wg wytycznych ESH (2023)			
ciśnienie optymalne	<120	i	<80
ciśnienie prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
ciśnienie wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe ^b	≥ 140	i	<90
izolowane nadciśnienie tętnicze rozkurczowe ^b	<140	i	≥ 90
wg wytycznych ESH (2024) i PTNT/PTK (2024)			
ciśnienie niepodwyższone (ESC)/optymalne (PTNT/PTK)	<120	i	<70
ciśnienie podwyższone	od 120 do <140	i/lub	od 70 do <90
nadciśnienie tętnicze	≥ 140	i/lub	≥ 90
Uwaga: gdy wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego należą do różnych kategorii, przyjmij kategorię wyższą. ^a na podstawie klinicznych pomiarów ciśnienia tętniczego (w gabinecie lekarskim) ^b Izolowane nadciśnienie skurczowe również sklasyfikuj wg stopni (1., 2. i 3.), w zależności od wysokości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. wg wytycznych ESH 2023, ESC 2024 i PTNT/PTK 2024			

2.3.2 Klasyfikacja

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) klasyfikuje nadciśnienie tętnicze pod kodami pod kodami I10-I15, z czego nadciśnienie tętnicze pierwotne (samoistne) klasyfikowane jest pod kodem ICD 10 I10 [3].

2.3.3 Etiologia i patogeneza

W zależności od etiologii wyróżnia się nadciśnienie tętnicze:

- + Pierwotne (>90% przypadków);
- + Wtórne.

Przyczyny NT pierwotnego:

Nadciśnienie tętnicze pierwotne jest spowodowane różnorodnymi czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które zaburzają działanie jednego lub kilku układów uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego, co prowadzi do ustalenia ciśnienia krwi na wyższym poziomie. Istotną rolę w rozwoju NT odgrywają: układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA), układ współczulny, peptydy natriuretyczne i substancje wytwarzane przez śródbłonek naczyń (prostacyklina, NO, endoteliny). Ryzyko rozwoju NT zwiększają: nadmierne spożycie sodu, mała aktywność fizyczna, otyłość (zwłaszcza brzuszna), stres psychiczny (zwiększenie napięcia układu współczulnego) [20].

Przyczyny NT wtórnego [20]:

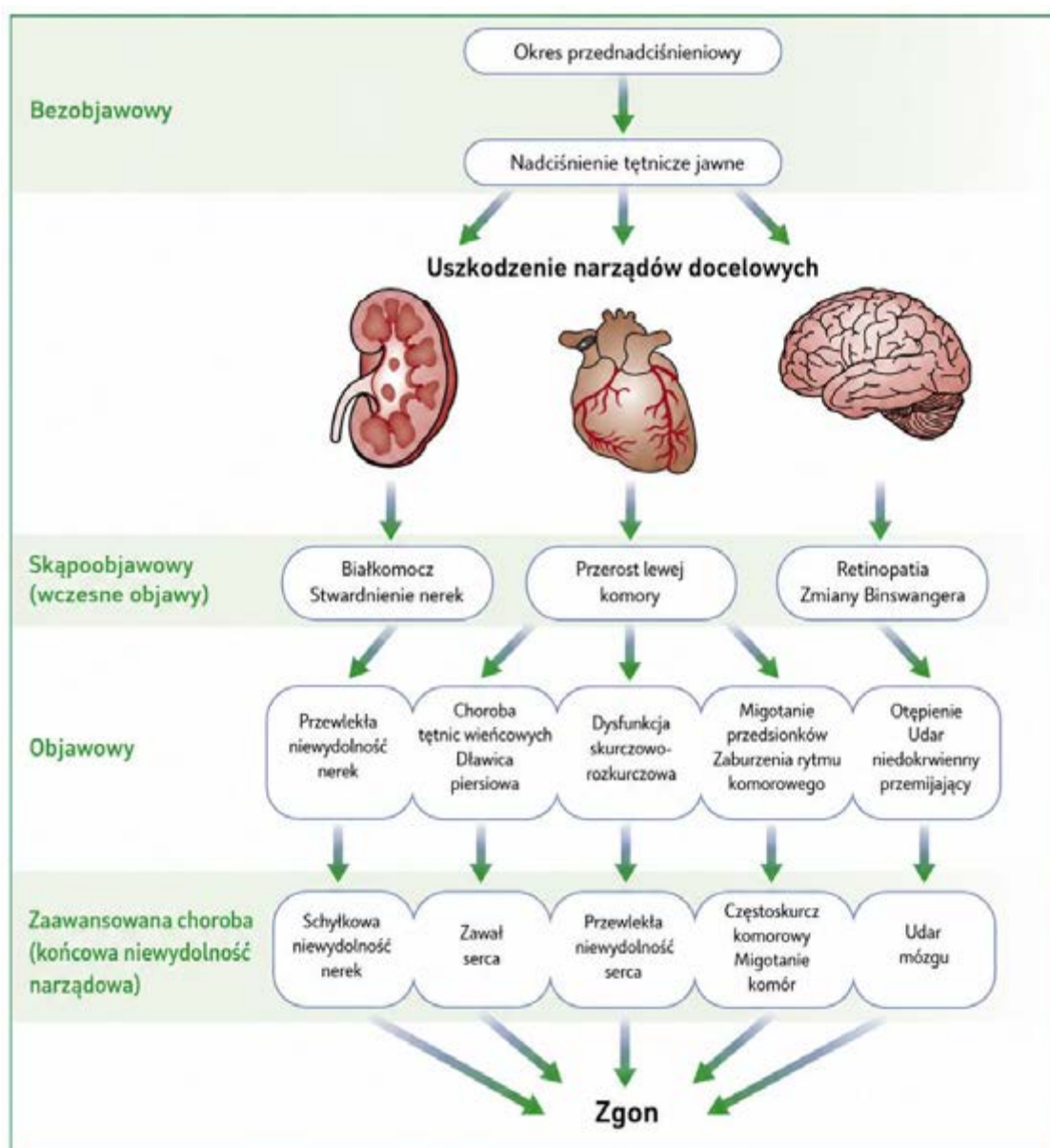
- 1) Choroby nerek:
 - + miąższowe (nadciśnienie miąższowonerkowe),
 - + naczyniowe (nadciśnienie naczyniowonerkowe),
 - + guzy wywodzące się z aparatu przykłębuszkowego nerek wydzielające w nadmiarze reninę,
 - + zespoły pierwotnej retencji sodu – zespół Liddle’a, zespół Gordona.
- 1) Choroby gruczołów wydzielania wewnętrznego – hiperaldosteronizm pierwotny, zespół Cushinga, guz chromochłonny i przyzwojaki, nadczynność lub niedoczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, zespół rakowiaka, akromegalia.
- 2) Koarktaacja aorty.
- 3) Stan przedrzucawkowy lub rzucawka.
- 4) Ostry stres – oparzenia, alkoholowy zespół abstynencyjny, psychogenna hiperwentylacja, hipoglikemia, po dużych zabiegach operacyjnych.
- 5) Obturacyjny bezdech senny.
- 6) Zwiększona objętość płynu wewnątrznaczyniowego.
- 7) Choroby układu nerwowego – zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, zespół Guillaina i Barrégo, porażenie czterokończynowe, dysautonomia rodzinna.
- 8) Leki – sympatykomimetyki (także w postaci kropli do nosa), kortykosteroidy, erytropoetyna, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory MAO, NSLPZ, preparaty lukrecji, karbenoksolon, doustne środki antykoncepcyjne.
- 9) Substancje toksyczne – narkotyki (amfetamina, kokaina), metale ciężkie, alkohol, nikotyna.

Do środowiskowych czynników zwiększających ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego należą przede wszystkim modyfikowalne elementy stylu życia. Obejmują one m.in. nieprawidłowy sposób żywienia, charakteryzujący się niedostatecznym spożyciem potasu, magnezu i wapnia przy jednoczesnym nadmiernym spożyciu sodu, nasyconych kwasów tłuszczowych, izomerów trans kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu. Istotne znaczenie mają również niska aktywność fizyczna, przewlekły stres oraz stosowanie używek, w tym spożywanie alkoholu i palenie tytoniu. Jednocześnie modyfikacja stylu życia, obejmująca wprowadzenie odpowiednio zbilansowanej diety oraz regularnej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności, może sprzyjać obniżeniu wartości ciśnienia tętniczego [20].

2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

NT na ogół przebiega bezobjawowo. Może występować ból głowy, zaburzenia snu, łatwe męczenie się. Inne objawy podmiotowe oraz objawy przedmiotowe pojawiają się wraz z rozwinieniem się powikłań narządowych NT. U większości chorych na niepowikłane pierwotne NT badanie przedmiotowe nie ujawnia istotnych nieprawidłowości poza wysokim ciśnieniem krwi. U niektórych chorych przez długi czas nadciśnienie ma charakter chwiejny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych od początku jest utrwalone. Z czasem prowadzi do: przerostu lewej komory serca; przyspieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych i tętnicach kończyn dolnych; zwiększenia sztywności tętnic; udaru mózgu; upośledzenia czynności nerek (wczesnym objawem jest albuminuria 30–300 mg/d; zmiany w nerkach rozwijają się zazwyczaj powoli; w przebiegu nadciśnienia łagodnego lub umiarkowanego objawy niewydolności nerek występują rzadko, zazwyczaj po wielu latach trwania nadciśnienia) i ich niewydolności; rozwarstwienia aorty; zmian w naczyniach siatkówki. Ryzyko zgonu z przyczyn naczyniowych jest zwiększone [20].

Rysunek poniżej przedstawia progresję naturalnego przebiegu nadciśnieniowej choroby sercowo-naczyniowej.



Rysunek 16. Progresja naturalnego przebiegu nadciśnieniowej choroby sercowo-naczyniowej, zmodyfikowany [24]

2.3.5 Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na wartościach ciśnienia tętniczego z wielokrotnych pomiarów wykonanych podczas kilku wizyt (standardowo ≥ 2 oddzielne wizyty w gabinecie w ciągu 4 tyg.), z wyjątkiem chorych z bardzo wysokim ciśnieniem tętniczym (NT 3. stopnia), z objawami związanymi z NT lub z powikłaniami związanymi z NT bądź z inną chorobą sercowo-naczyniową, u których rozpoznanie można ustalić podczas jednej wizyty. Kolejne pomiary ciśnienia tętniczego wykonaj w zależności od jego wartości wyjściowych po upływie kilku dni, tygodni lub miesięcy po pierwszym pomiarze. Zamiast wielokrotnych pomiarów ciśnienia tętniczego do potwierdzenia NT można wykorzystać pomiary poza gabinetem lekarskim. **NT pierwotne rozpoznaje się po wykluczeniu nadciśnienia wtórnego.** U każdej dorosłej osoby pomiar ciśnienia tętniczego (gabinetowy lub domowy) należy wykonywać co najmniej raz w roku [20].

Rozpoznanie różnicowe

- 1) NT wtórne: wskazania kliniczne i diagnostyka nadciśnienia wtórnego
 - + NT 2. lub 3. stopnia stwierdzone w młodym wieku (<40. rż.) lub nagły rozwój NT, lub gwałtowne pogorszenie kontroli ciśnienia u chorych w starszym wieku,
 - + nawracające choroby nerek i dróg moczowych w wywiadzie,
 - + powtarzające się napady pocenia się, bólu głowy, niepokoju lub kołatania serca (guz chromochłonny),
 - + hipokaliemia samoistna lub wywołana lekami moczopędnymi w wywiadzie, epizody osłabienia mięśni i tężyczki (hiperaldosteronizm),
 - + objawy sugerujące chorobę tarczycy lub nadczynność przytarczyc,
 - + ciąża w wywiadzie lub obecnie, okres po menopauzie, stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub substytucji hormonalnej,
 - + powiększone nerki w badaniu palpacyjnym (zwyródnienie wielotorbielowate nerek),
 - + szmery naczyniowe lub sercowe w badaniu osłuchowym (w jamie brzusznej – nadciśnienie naczyniowonerkowe; w okolicy przedsercowej lub w klatce piersiowej – koarktacja aorty),
 - + osłabione i opóźnione tętno na tętnicach udowych oraz obniżone ciśnienie krwi w tętnicach kończyn dolnych w porównaniu z ciśnieniem krwi mierzonym na ramieniu (koarktacja lub inna choroba aorty),
 - + różnica ciśnienia tętniczego między ramionami (koarktacja aorty, zwężenie tętnicy podobojczykowej),
 - + objawy przedmiotowe zespołu Cushinga, akromegalii lub choroby tarczycy,
 - + skórne znamiona nerwiakowłókniakowatości – plamy „kawy z mlekiem”, nerwiakowłókniaki (guz chromochłonny).
- 2) Efekt białego fartucha: wzrost ciśnienia tętniczego u niektórych osób w trakcie pomiaru wykonywanego przez lekarza lub pielęgniarkę. W takiej sytuacji należy wykonać ABPM. Jeśli w pomiarach gabinetowych wartości ciśnienia odpowiadają nadciśnieniu tętniczemu, a w pomiarach domowych lub ABPM (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*) są prawidłowe sugeruje NT białego fartucha.
Sytuacja odwrotna: w pomiarach gabinetowych wartości ciśnienia prawidłowe, a w pomiarach domowych lub ABPM – wysokie sugeruje NT ukryte [20]. Taki stan powinien być traktowany jak NT i wymaga zastosowania odpowiednich zasad leczenia [22].

Postępowanie diagnostyczne obejmuje:

- 1) Potwierdzenie rozpoznania NT;
- 2) Ustalenie przyczyny NT (pierwotne czy wtórne);
- 3) Ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, powikłań narządowych i chorób towarzyszących [22].

Nadciśnienie tętnicze rozpoznaje się na podstawie:

- 1) Wiarygodnego wywiadu wskazującego na podwyższone BP lub stosowania terapii hipotensyjnej;
- 2) Wartości BP w pomiarach domowych;
- 3) Wartości BP w ABPM;
- 4) Wartości BP w pomiarach gabinetowych potwierdzonych w pomiarach domowych/ABPM lub gdy BP wynosi $\geq 180/110$ mm Hg po wykluczeniu odwracalnych przyczyn [22].

Pomiary ciśnienia tętniczego (BP, ang. *blood pressure*)

W celu ustalenia wysokości ciśnienia tętniczego u pacjenta należy: wykonać pomiary tradycyjne (kliniczne, tzn. wykonywane w gabinecie lekarskim), potwierdzić NT za pomocą pomiarów poza gabinetem lekarskim – pomiarów domowych wykonywanych samodzielnie przez pacjenta lub automatycznego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM) [20].

a) Pomiar gabinetowy

Pomiary wykonywane w placówkach ochrony zdrowia lub przez personel medyczny są nazywane pomiarami gabinetowymi. Przez wiele lat były one podstawową metodą oceny BP. Jednak szeroka dostępność metod pozagabinetowych, które lepiej korelują z ryzykiem s-n, stopniowo zmniejsza ich znaczenie. Pomiary gabinetowe można przeprowadzać za pomocą sfigmomanometru sprężynowego, techniką osłuchową lub przy użyciu zwalidowanego aparatu automatycznego. Należy dobrać mankieta do obwodu ramienia i przeprowadzić co najmniej dwa, a najlepiej trzy, pomiary na tym samym ramieniu w odstępie jednej minuty. Wynik przedstawia się jako wartość średnią z dwóch ostatnich pomiarów [22].

Nienadzorowane automatyczne pomiary BP w gabinecie lekarskim, ze względu na brak jasno zdefiniowanych wartości granicznych BP w odniesieniu do tej metody oraz fakt, że nie zwiększają dokładności oceny ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z pomiarami gabinetowymi, nie są obecnie zalecane [22].

b) Pomiar domowy

Pomiary domowe BP to pomiary wykonywane samodzielnie przez pacjenta lub inną osobę. W Polsce prawie wszyscy pacjenci z NT mogą wykonywać takie pomiary. Dzięki możliwości monitorowania BP przez kilka kolejnych dni pomiary domowe dają lepszy wgląd w kontrolę NT niż jednorazowa rejestracja całodobowa. Wiarygodne pomiary domowe pomagają określić czas, w którym pacjent jest narażony na podwyższone BP. Angażują również pacjenta w terapię, co może zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń. Zaleca się stosowanie automatycznych aparatów z walidacją i odpowiednio dobranym mankiem na ramię. Dostępne są również walidowane aparaty nadgarstkowe, w tym służące do pomiarów nocnych [22].

c) Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego

Całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego (ABPM) to metoda pomiaru BP przez całą dobę, z wykorzystaniem aparatu noszonego przez pacjenta w codziennych warunkach. Jest to kluczowa metoda weryfikacji wartości BP uzyskanych podczas pomiarów gabinetowych i domowych. Pozwala również ocenić wartości BP w nocy. Do tego celu należy używać zwalidowanych aparatów z odpowiednio dobranym mankiem. Pomiar powinien być wykonywany co 15–20 minut w ciągu dnia i co 30 minut w nocy. Dzień i noc wyznacza się po zakończeniu rejestracji na podstawie podanego przez pacjenta czasu spoczynku. Aby rejestracja była uznana za udaną, co najmniej 70% pomiarów musi dostarczyć wiarygodnych wyników [22].

Interpretację wyników przedstawiono w tabeli oraz na schematach poniżej:

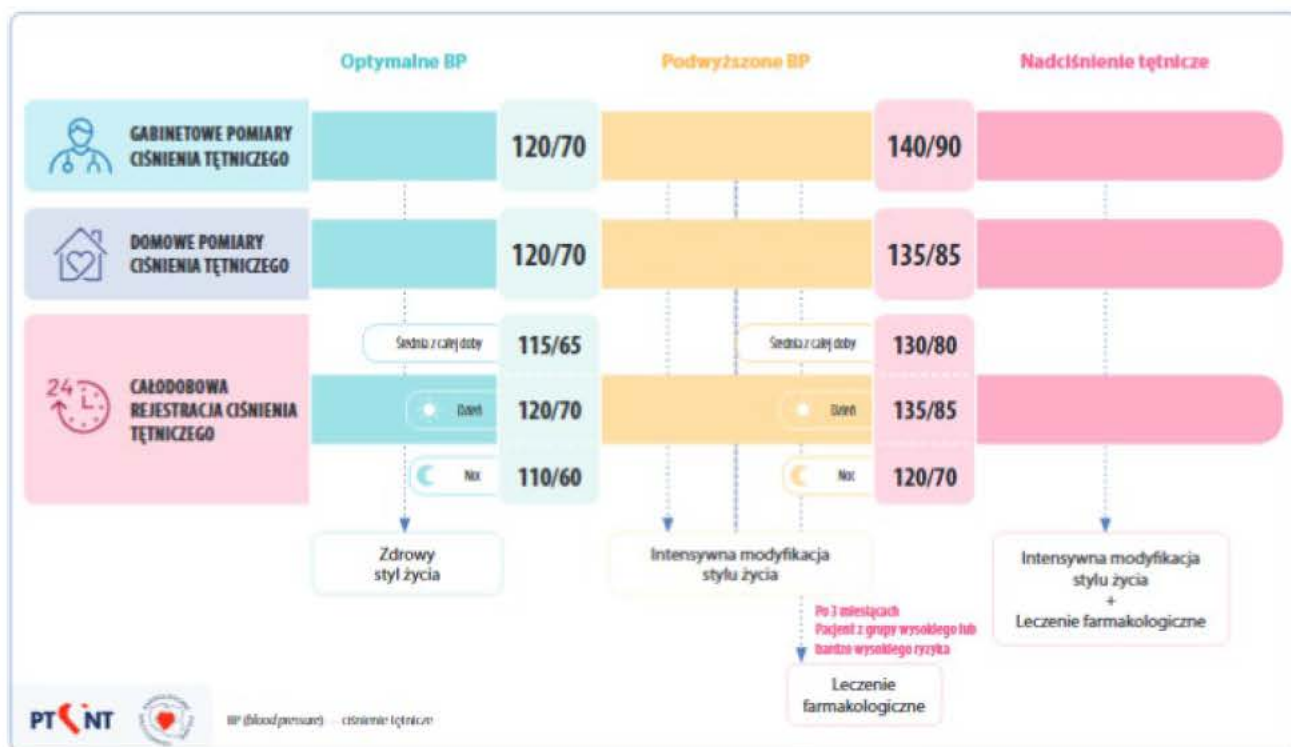
Tabela 10. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg) w zależności od metody pomiaru [20]

Metoda pomiaru/parametr	NT ^{a,b,c}	Podwyższone BP ^{b,c}	Niepodwyższone ^{b/} optymalne ^c BP
w gabinecie ^d	$\geq 140/90$	od 120/70 do <140/90	<120/70
automatyczne (ABPM)	–	–	–

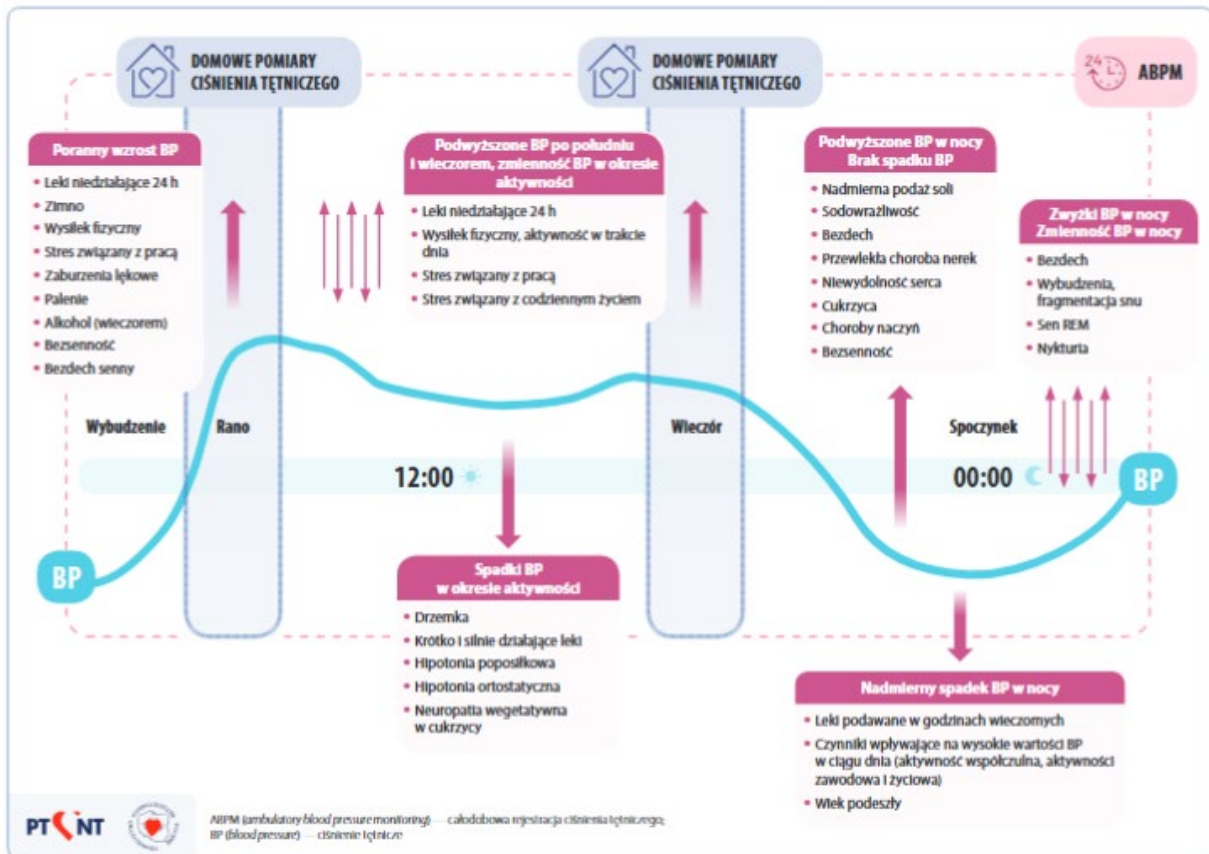
24 h	≥130/80	od 115/65 do <130/80	<115/65
w okresie dnia lub czuwania	≥135/85	od 120/70 do <135/85	<120/70
w okresie nocy lub snu	≥120/70	od 110/60 do <120/70	<110/60
w domu (HBPM)	≥135/85	od 120/70 do <135/85	<120/70

^a na podstawie wytycznych ESH (2023)^b na podstawie wytycznych ESC (2024)^c na podstawie wytycznych PTNT i PTK (2024)^d Odnosi się do standardowych pomiarów BP w gabinecie (a nie pomiarów bez nadzoru)

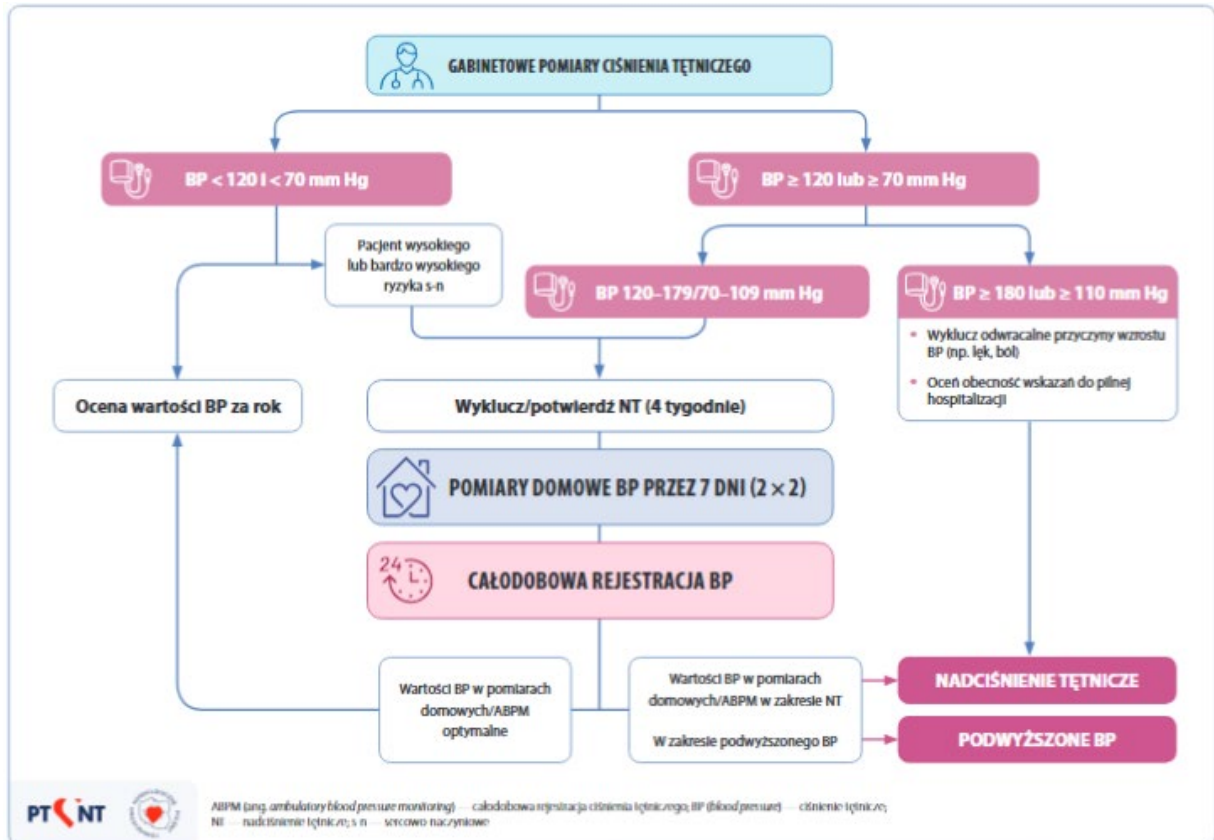
Skróty: ABPM – całodobowa rejestracja ciśnienia tętniczego (ang. ambulatory blood pressure monitoring); BP – ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure); HBPM – domowy pomiar ciśnienia tętniczego (ang. home blood pressure monitoring); NT – nadciśnienie tętnicze



Rysunek 17. Wartości graniczne ciśnienia tętniczego i rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [22]



Rysunek 18. Interpretacja wysokości i profilu ciśnienia tętniczego w pomiarach pozagabinetowych [22]



Rysunek 19. Zasady rozpoznawania nadciśnienia tętniczego [22]

Ocena kliniczna pacjenta z NT

Ocena kliniczna chorego na NT obejmuje wywiad, badanie przedmiotowe oraz badania podstawowe i rozszerzone. Jej celem jest wykrycie zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, rozpoznanie istotnych chorób współistniejących oraz potencjalnych przyczyn wtórnego NT. Ponadto celem oceny jest identyfikacja uszkodzeń narządów spowodowanych NT (HMOD, ang. *Hypertension-Mediated Organ Damage*) [22].

Kluczowe informacje na temat NT, które należy uzyskać podczas wywiadu i badania podmiotowego, zebrano w tabelach poniżej.

Tabela 11. Najważniejsze informacje z wywiadu u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym [22]

Przebieg NT u pacjenta
+ Wiek, w którym rozpoznano NT — czas trwania choroby. + Stabilne a szybko rosnące BP lub zwiększające się zapotrzebowanie na leki hipotensyjne. + Zapis aktualnych i przeszłych wartości BP w pomiarach domowych. + Obecne/uprzednio stosowane leki hipotensyjne, w tym ich skuteczność i tolerancja. + Przestrzeganie terapii. + Przebyte w okresie ciąży NT/PE/rzucawka.
Czynniki ryzyka
+ Występowanie NT u krewnych 1. stopnia, zwłaszcza <50. rż. + Wywiad rodzinny chorób nerek i przedwczesnej miażdżycy — u mężczyzn <55. rż., u kobiet <65. rż. + Palenie papierosów, w tym papierosów elektronicznych — obecnie i w przeszłości — liczba paczkołat. + Niewłaściwa dieta, ilość spożywanej soli w diecie, spożycie alkoholu — ilość i rodzaj. + Brak regularnej aktywności fizycznej/siedzący styl życia. + Zwiększenie lub utrata masy ciała w przeszłości. + Zaburzenia erekcji. + Zaburzenia snu: długość snu i jego jakość, chrapanie, bezdech senny — informacje również od partnera. + Stres związany z pracą lub życiem domowym — subiektywny poziom stresu. + U kobiet przedwczesna menopauza — naturalna/jatrogena. + Niska masa urodzeniowa, poród przedwczesny. + Zdarzenia związane z ciążą — nawracające poronienia, martwe urodzenia. + Przewlekłe choroby zapalne, częste i przedłużające się infekcje, zwłaszcza COVID-19 i grypa. + Długoletnie leczenie onkologiczne.
Wywiad i objawy HMOD, chorób układu s-n, udarów mózgu i chorób nerek
+ Mózg i oczy: bóle głowy, zawroty głowy, omdlenia, zaburzenia widzenia, TIA, deficyt sensoryczny lub motoryczny, udar, rewaskularyzacja tętnic szyjnych, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia pamięci, otępienie u osób starszych. + Serce: ból w klatce piersiowej, duszność, omdlenia, obrzęki obwodowe, przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa, objawy lub rozpoznanie arytmii — szczególnie migotanie przedsionków, niewydolność serca. + Nerki: pragnienie, poliuria, nykturia, krwiomocz, nawracające infekcje dróg moczowych, wywiad ze strony pacjenta lub rodziny — PChN, pielonefryt, wielotorbielowatość nerek, przebyte zabiegi urologiczne, wady wrodzone układu moczowego u młodych pacjentów, nadużywanie NLPZ. + Tętnice obwodowe: zimne kończyny — obserwowana asymetria ucieplenia i/lub zabarwienia skóry, chromanie przestankowe — dystans bezbólowy chromania, bóle spoczynkowe, owrzodzenie lub martwica skóry kończyn dolnych, przebyta rewaskularyzacja obwodowa.
Ocena w kierunku wtórnego NT
+ Młody wiek wystąpienia nadciśnienia (<40 lat) i wartości >160 mm Hg BP skurczowego lub nagły rozwój NT lub szybko pogarszająca się kontrola BP u starszych pacjentów. + Historia powtarzających się chorób nerek/dróg moczowych. + Napadowe dolegliwości sugerujące guz chromochłonny. + Historia spontanicznej lub wywołanej diuretykami hipokaliemii, epizody osłabienia/bolesnych skurczów mięśni — hiperaldosteronizm. + Nawracające zwężki BP z obrzękiem płuc z chwiejnymi parametrami funkcji nerek — zwężenie tętnicy nerkowej. + Objawy sugerujące choroby tarczycy lub nadczynność przytarczyc. + Stosowanie hormonalnej antykoncepcji lub substytucji hormonalnej.
Leczenie farmakologiczne - inne niż leki hipotensyjne

- + Nadużywanie substancji psychostymulujących / rekreacyjnych narkotyków, terapie współistniejące, np. glikokortykosteroidy, w tym leki bez recepty: paracetamol, NLPZ/inhibitory COX-2, leki immunosupresyjne, leki przeciwnowotworowe, obkurczające naczynia błony śluzowej nosa.

Skróty: BP - ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure), COVID-19 - choroba koronawirusowa 2019 (ang. coronavirus disease 2019), COX-2 - cyklooksygenaza 2 (ang. cyclooxygenase-2), HMOD - uszkodzenia narządowe spowodowane nadciśnieniem tętniczym (ang. hypertension-mediated organ damage), mm Hg - milimetry słupa rtęci (ang. millimetres of mercury), NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. non-steroidal anti-inflammatory drugs), NT - nadciśnienie tętnicze (ang. arterial hypertension / hypertension), PChN - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease), PE - stan przedrzucawkowy (ang. preeclampsia), r.ż. - rok życia (ang. year of age), s-n - sercowo-naczyniowy (ang. cardiovascular), TIA - przemijający napad niedokrwienny / przemijający atak niedokrwienny (ang. transient ischemic attack)

Tabela 12. Istotne elementy badania przedmiotowego powiązane z nadciśnieniem tętniczym [22]

Budowa ciała	
+	Masa ciała i wzrost mierzone na skalibrowanej wadze, z obliczeniem BMI.
	+ Obwód talii, obwód szyi.
Objawy uszkodzenia narządów spowodowane nadciśnieniem	
+	Badanie neurologiczne i ocena funkcji poznawczych.
	+ Osluchiwanie serca i tętnic szyjnych, nerkowych, udowych.
	+ Palpacja tętnic szyjnych i obwodowych.
Objawy NT wtórnego	
+	Ocena zmian na skórze: plamy <i>café-au-lait</i> związane z nerwiakowłókniakowatością — guz chromochłonny.
	+ Palpacja nerek w celu wykrycia powiększenia w przebiegu choroby wielotorbielowej nerek.
	+ Osluchiwanie serca i tętnic nerkowych w poszukiwaniu szmerów lub szmerów wskazujących na zwężenie aorty lub nadciśnienie naczyniowo-nerkowe.
	+ Objawy, cechy fenotypowe choroby Cushinga lub akromegalii.
	+ Objawy choroby tarczycy.

Skróty: BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)

Badania podstawowe [22]:

Podstawowe badania, które należy wykonać obowiązkowo przy diagnozowaniu NT, a następnie powtarzać w zależności od wskazań:

- + Uszkodzenia narządowe spowodowane nadciśnieniem tętniczym (HMOD):
 - o Elektrokardiogram (EKG)
- + Ocena metaboliczna:
 - o Wskaźnik masy ciała (BMI), obwód talii;
 - o Glukoza na czczo, hemoglobina glikowana (HbA_{1c}), doustny test obciążenia glukozą (OGTT);
 - o Lipidogram;
 - o Kwas moczowy;
- + Ocena funkcji nerek i elektrolitów
 - o Kreatynina, szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR);
 - o Badanie ogólne moczu;
 - o Albuminuria (ACR);
 - o Sód, potas;
- + Inne
 - o Morfologia;
 - o Hormon tyreotropowy (TSH).

Badania rozszerzone [22]:

Badania uzupełniające zalecane w ramach poszerzonej oceny przesiewowej w kierunku powikłań narządowych. Rozszerzone badania warto rozważyć już podczas wstępnej oceny pacjenta z NT, o ile ich wyniki mogą wpłynąć na dalsze leczenie.

- + Ocena ryzyka HMOD i/lub chorób układu sercowo-naczyniowego:
 - o Badanie echokardiograficzne;

- o Badanie dopplerowskie tętnic dogłównych;
- o Wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych (CAC)/angiografia tomografii komputerowej (angio-TK) tętnic wieńcowych;
- o N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP);
- o Lipoproteina (a);
- + Badania układu wydzielania wewnętrznego:
 - o Badanie ultrasonograficzne (USG) nerek i badanie dopplerowskie tętnic nerkowych;
 - o Aldosteron + renina po pionizacji;
 - o Poligrafia/polisomnografia;
 - o Ocena prędkości fali tętna, wskaźnik kostka–ramię;
 - o Badanie dna oka.

2.3.6 Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych oraz jednym z głównych modyfikowalnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) nadciśnienie tętnicze dotyczy około 1 na 3 dorosłych na świecie. Liczba osób z nadciśnieniem, definiowanym jako ciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mm Hg lub stosowanie leków hipotensyjnych, wzrosła z około 650 mln w 1990 r. do 1,3 mld w 2019 r [25]. Dane WHO z 2021 r. wskazują natomiast, że nadciśnienie tętnicze może dotyczyć około 1,4 mld osób na świecie, przy czym jedynie u 14% z nich choroba pozostaje odpowiednio kontrolowana [26].

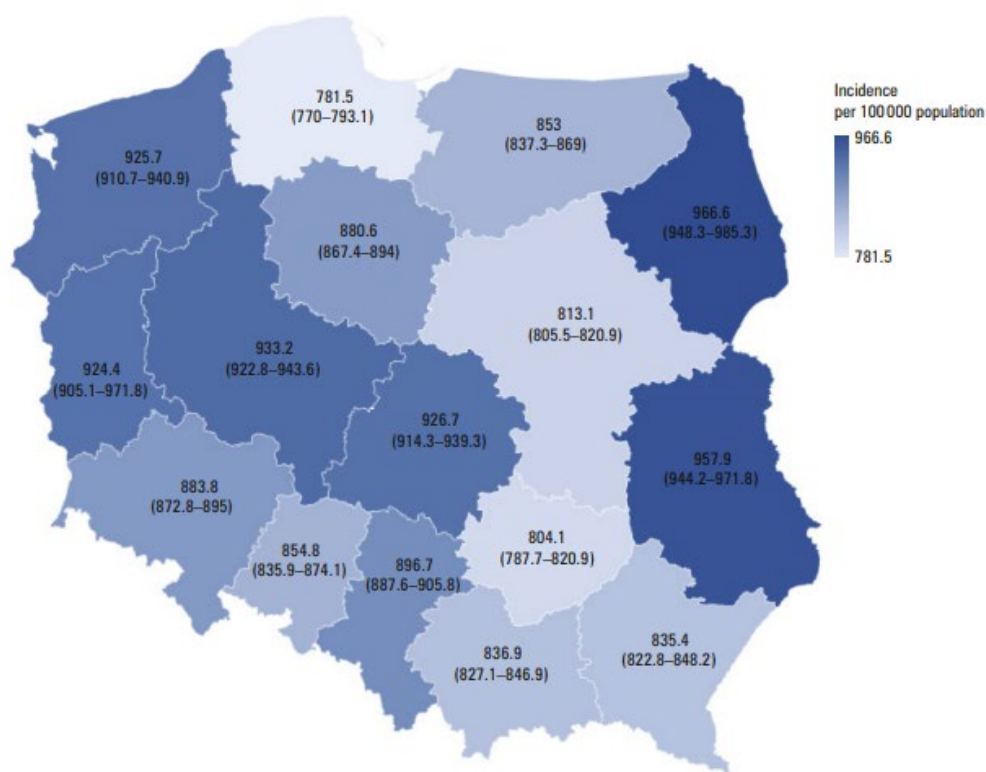
W danych ESC Atlas dla krajów członkowskich Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. ESC, *European Society of Cardiology*) w 2019 r. mediana standaryzowanej względem wieku częstości występowania NT u osób w wieku 30-79 lat wynosiła 36% u kobiet (IQR: 26–41%) oraz 41% u mężczyzn (IQR: 35–48%). W niektórych krajach europejskich: w Chorwacji, na Węgrzech, Litwie, Rumunii oraz Polsce u mężczyzn częstość przekraczała 50%. Widoczne są również różnice między krajami o różnym poziomie dochodu. W krajach ESC o średnim dochodzie mediana częstości występowania nadciśnienia wynosiła 41% u kobiet i 44% u mężczyzn, natomiast w krajach o wysokim dochodzie odpowiednio 27% u kobiet i 37% u mężczyzn. Jednocześnie odsetki leczenia były wyższe w krajach o wysokim dochodzie [27].

W Polsce nadciśnienie tętnicze należy do najczęstszych chorób przewlekłych i istotnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. W analizie danych rejestrowych z lat 2018-2022 liczba pacjentów z rozpoznanym, zarejestrowanym nadciśnieniem tętniczym wynosiła około 10,9-11,0 mln. Chorobowość wynosiła odpowiednio 0,5%, 0,5%, 0,5%, 0,4% i 0,4% ($P < 0,001$) u dzieci, tj. osób w wieku < 18 lat, oraz 34,4%, 34,8%, 34,9%, 35,2% i 35,2% ($P < 0,001$) wśród dorosłych w latach 2018, 2019, 2020, 2021 i 2022.

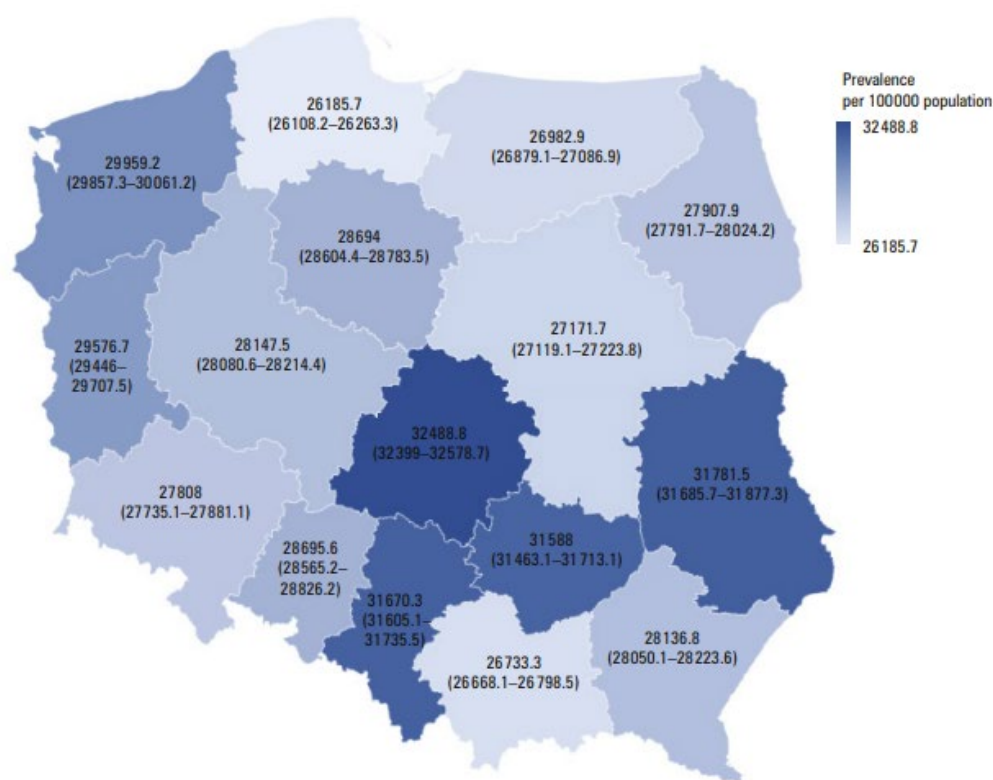
W 2022 r. liczba osób z NT wyniosła 10 901 819 osób (95% CI: 10 896 249; 10 907 391), podczas gdy chorobowość 28 819,9 na 100 000 osób (95% CI: 28 805,2; 28 834,7).

Natomiast po uwzględnieniu przypadków nierozpoznanych i niezarejestrowanych nadciśnienie może dotyczyć obecnie około 40% dorosłej populacji Polski. Dane z wcześniejszych badań populacyjnych wskazywały na zbliżony lub nieco wyższy zakres rozpowszechnienia – częstość występowania NT w Polsce szacowano na 33% w 2011 r., 43% w latach 2013-2014 oraz 33% w przekrojowym badaniu z maja 2018 r, jednocześnie liczba ta może być zaniżona ze względu na możliwy wpływ pandemii COVID-19 na wykrywalność i rejestrowanie choroby.

Częstość występowania nadciśnienia wyraźnie rośnie wraz z wiekiem. W 2022 r. średni wiek osób z zarejestrowanym NT wynosił 66,2 roku (SD: 14,1) u kobiet oraz 60,8 roku (SD: 14,8) u mężczyzn ($P < 0,001$). W populacji do 54. roku życia chorobowość rejestrowanego nadciśnienia tętniczego była wyższa wśród mężczyzn, natomiast w starszych grupach wieku była wyższa wśród kobiet, osiągając odpowiednio 94% i 87% w najstarszych grupach kobiet i mężczyzn [28].

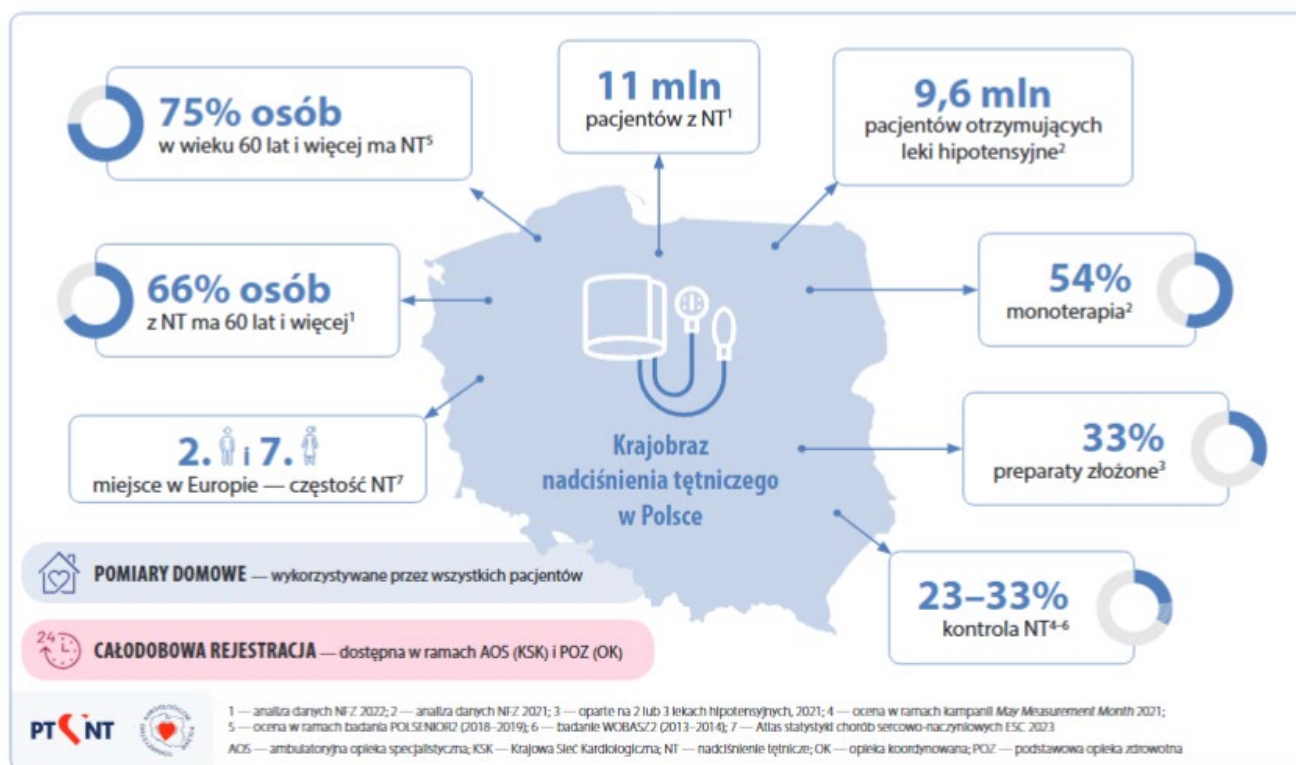


Rysunek 20. Zapadalność w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w podziale na województwa w 2022 roku (z 95% przedziałami ufności w nawiasach) [28]



Rysunek 21. Chorobowość w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w podziale na województwa w 2022 roku (z 95% przedziałami ufności w nawiasach) [28]

Poniższy rysunek podsumowuje aktualną sytuację epidemiologiczną i terapeutyczną dotyczącą NT w Polsce. Dane wskazują, że NT dotyczy ok. 11 mln osób, z czego 9,6 mln otrzymuje leczenie hipotensyjne. Jednocześnie kontrolę BP uzyskuje jedynie 23-33% chorych. Rysunek zwraca również uwagę na ograniczone wykorzystanie preparatów złożonych, mimo ich znaczenia w poprawie skuteczności leczenia i przestrzegania zaleceń terapeutycznych [22].



Rysunek 22. Krajobraz nadciśnienia tetniczego w Polsce [22]

Zgodnie z danymi przytoczonymi w raporcie *Stan polskiej kardiologii na tle Unii Europejskiej*, oszacowano, że w 2021 r. w Unii Europejskiej dzięki skutecznemu leczeniu nadciśnienia tętniczego można było uniknąć 19 721 zgonów (ang. *treatable deaths*) [29].

2.3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualnie obowiązujące zasady postępowania terapeutycznego w nadciśnieniu tętniczym samoistnym (pierwotnym) opisano w oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne organizacji i towarzystw kardiologicznych.

Ograniczono się do uwzględnienia wyłącznie wytycznych opublikowanych od 2021 roku. W opisie poniższych dokumentów skupiono się na rekomendacjach dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.

W celu identyfikacji aktualnych wytycznych klinicznych przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w dniu 13.05.2026 r.:

- + Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): <https://ptkardio.pl/>
- + Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PPTNT): <https://www.nadcisnienietetnicze.pl/>
- + European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/>
- + European Society of Hypertension (ESH): <https://www.eshonline.org/>
- + International Society of Hypertension (ISH): <https://ish-world.com/>

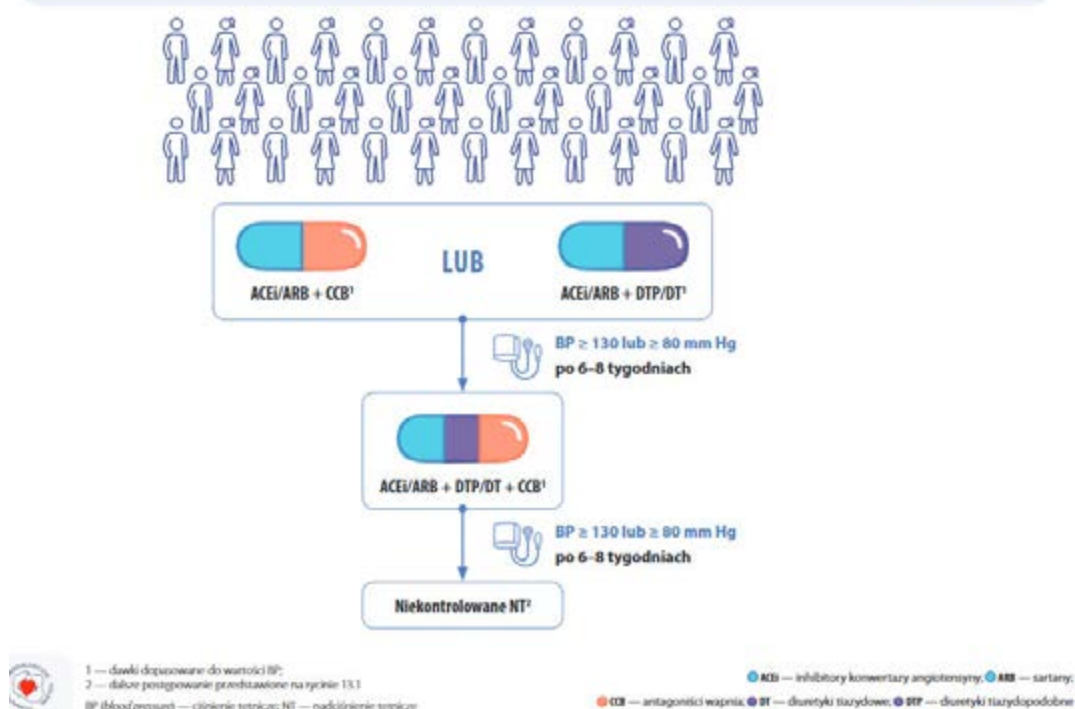
- + American Heart Association (AHA): <https://www.ahajournals.org/>
- + American College of Cardiology (ACC): <https://www.acc.org/>
- + National Institute for Health Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>

Tabela 13. Odnalezione wytyczne kliniczne – nadciśnienie tętnicze samoistne

Organizacja/Towarzystwo	Zakres wytycznych	Rok publikacji
Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT)/Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) [22]	Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym	2024
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) [30]	Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym	2024
European Society of Cardiology (ESC) [23]	Postępowanie w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym	2024
European Society of Hypertension (ESH) [21]	Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym	2023
American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) [31]	Wytyczne 2025 dotyczące zapobiegania, wykrywania, oceny oraz leczenia nadciśnienia tętniczego u dorosłych	2025
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [32]	Nadciśnienie tętnicze u dorosłych: diagnostyka i leczenie – aktualizacja w 2026 roku	2026

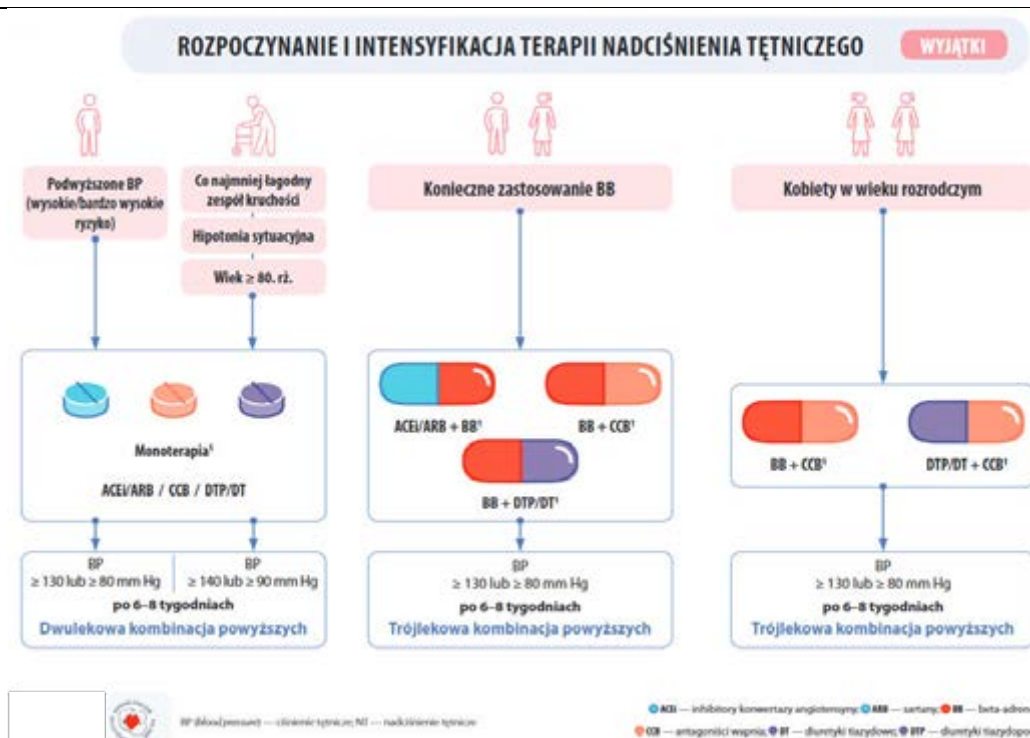
Tabela 14. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTNT/PTK 2024 [22] (Polska)	Wytyczne postępowania w nadciśnieniu tętniczym Rozpoczynanie leczenia NT i wartości docelowe: + Celem leczenia nadciśnienia tętniczego jest osiągnięcie wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg, o ile terapia jest dobrze tolerowana przez pacjenta. W populacji pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy zaleca się dążenie do wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie 120–129 mm Hg. + Niezależnie od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego wszyscy pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym lub nadciśnieniem tętniczym powinni wdrożyć postępowanie niefarmakologiczne obejmujące modyfikację stylu życia. + Jednocześnie farmakoterapia hipotensyjna powinna być stosowana u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, a także rozważana u chorych z wartościami ciśnienia 130-139/80-89 mm Hg obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, jeśli po około 3 miesiącach postępowania niefarmakologicznego nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Do podstawowych grup leków hipotensyjnych o udowodnionej skuteczności w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych wytyczne zaliczają: - o inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), - o antagonistów wapnia (CCB), - o diuretyki tiazydopodobne lub tiazydowe (DTP/DT), - o beta-adrenolityki (BB). + ACEi/ARB, CCB, DTP/DT stanowią preferowane leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu terapii nadciśnienia tętniczego ze względu na ich najwyższą skuteczność w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. + U większości chorych leczenie farmakologiczne należy rozpoczynać od terapii skojarzonej, najlepiej w postaci preparatu złożonego (SPC). Wyjątek mogą stanowić pacjenci w złym stanie ogólnym, z zespołem kruchości lub pacjenci z podwyższonym ciśnieniem tętniczym bez pełnoobjawowego nadciśnienia, u których decyzję o intensywności terapii należy indywidualizować. - o Preferowane połączenia lekowe w 1. kroku obejmują inhibitor ACE lub ARB z CCB albo DTP/DT. - o W kolejnym kroku (jeśli BP ≥ 130 lub ≥ 80 mm Hg po 6-8 tyg. terapii) ACEi lub ARB w skojarzeniu z CCB oraz DTP/DT. + Stosowanie odpowiednio dobranych terapii dwulekowych lub trójkowych, szczególnie w postaci SPC, pozwala uzyskać skuteczną kontrolę ciśnienia tętniczego u większości pacjentów. Zastosowanie preparatów złożonych poprawia adherencję, ułatwia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, zwiększa tolerancję leczenia oraz umożliwia szybsze osiągnięcie docelowych wartości ciśnienia tętniczego, co przekłada się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego.

ROZPOCZYNANIE I INTENSYFIKACJA TERAPII NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO
STANDARD


Rysunek 23. Podstawowa strategia terapii nadciśnienia tętniczego

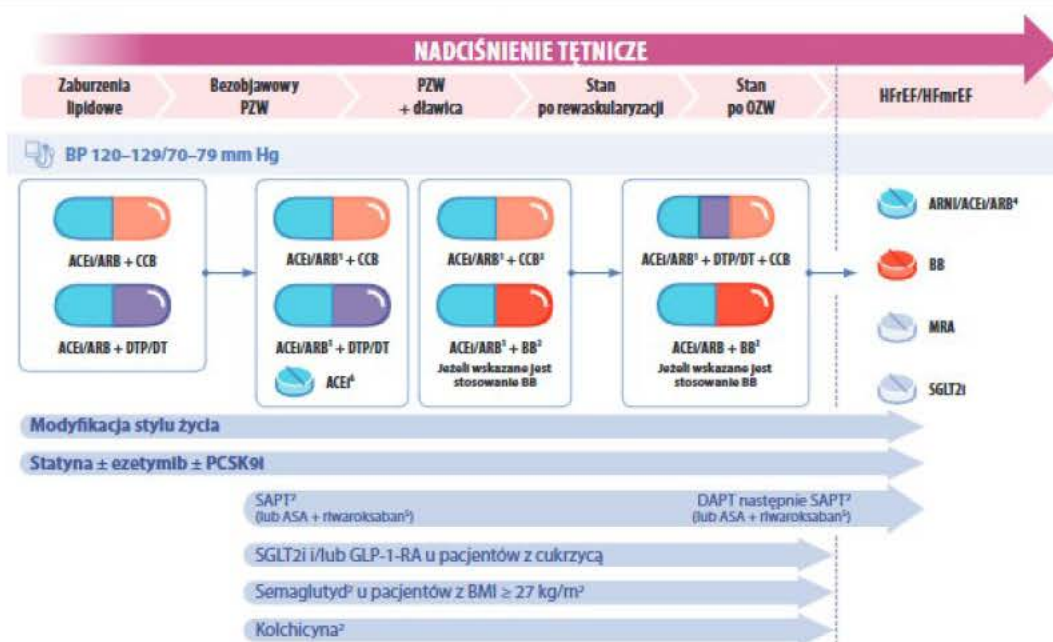
- + Monoterapia powinna być zarezerwowana głównie dla chorych z nadciśnieniem tętniczym, wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z co najmniej łagodnym zespołem kruchości, z hipotonią sytuacyjną i u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 80 lat). W tych grupach wytyczne dopuszczają rozpoczęcie leczenia od:
 - o monoterapii ACEi/ARB/CCB/DTP/DT,
 - o jeśli po 6–8 tygodniach BP nadal wynosi: ≥ 130 lub ≥ 80 mm Hg, albo ≥ 140 lub ≥ 90 mm Hg, należy przejść do terapii dwulekowej powyższymi lekami.
- + **Beta-adrenolityki** nie są rekomendowane rutynowo jako podstawowa terapia pierwszego wyboru u wszystkich pacjentów, jednak pozostają szczególnie zalecane u chorych z dodatkowymi wskazaniami klinicznymi, takimi jak: przewlekły zespół wieńcowy, stan po zawale serca, niewydolność serca, tachyarytmie, zwiększona częstość rytmu serca, dławica piersiowa. W tej populacji rekomendowane są następujące kombinacje:
 - o ACEi/ARB + BB,
 - o BB + CCB,
 - o BB + DTP/DT
 - o jeśli po 6–8 tygodniach ciśnienie pozostaje niekontrolowane, należy zastosować terapię trójkową powyższymi lekami.
- + U kobiet w wieku rozrodczym preferowane są:
 - o BB + CCB,
 - o DTP/DT + CCB,
 - o jeśli po 6–8 tygodniach BP nadal utrzymuje się $\geq 130/80$ mm Hg zaleca się intensyfikację do terapii trójkowej powyższymi lekami



Rysunek 24. Wyjątki od strategii terapii nadciśnienia tętniczego

Postępowanie w NT u pacjentów w kontinuum chorób układu s-n na podłożu miażdżycy:

- + Celem terapii jest obniżenie skurczowego BP do 120–129 mm Hg, o ile pacjent dobrze toleruje leczenie.
- + U pacjentów z PZW zaleca się stosowanie **ACEi** (lub ARB, jeśli występuje nietolerancja), zwłaszcza w przypadku współistnienia NT, cukrzycy czy NS.
- + **ACEi** powinny być rozważane u pacjentów z PZW obciążonych bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych niezależnie od wysokości BP.
- + Leczenie hipotensyjne należy rozpocząć przy wartościach ciśnienia 130–139/80–89 mm Hg (monoterapia **ACEi**) lub z wykorzystaniem terapii skojarzonej w przypadku NT.
- + W terapii NT należy się trzymać podstawowego algorytmu, wykorzystując „podstawową trójkę” leków. Preferowane jest skojarzenie **ACEi** i CCB (z wykorzystaniem SPC). Jeśli istnieją wskazania do stosowania **BB**, to można rozważyć skojarzenie **ACEi** i **BB** (z wykorzystaniem SPC).
- + Pacjenci z PZW i dławicą piersiową mogą skorzystać z CCB i **BB**.
- + U pacjentów z HFrEF należy stosować antagonistów receptora angiotensyny i inhibitory neprylizyny (ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors) lub **ACEi** (lub ARB w razie nietolerancji), **BB**, MRA i SGLT2i.



Rysunek 25. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów w kontinuum chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano

PTK 2024 [30]
(Polska)

Na podstawie ESC
2024 [23]
(Europa)

Dokument stanowi polskie tłumaczenie europejskich wytycznych ESC dotyczących postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym

Wytyczne podkreślają, że leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być oparte zarówno na ocenie wartości ciśnienia tętniczego, jak i całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dokument wskazuje, że celem terapii jest nie tylko obniżenie ciśnienia tętniczego, ale przede wszystkim redukcja ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego:

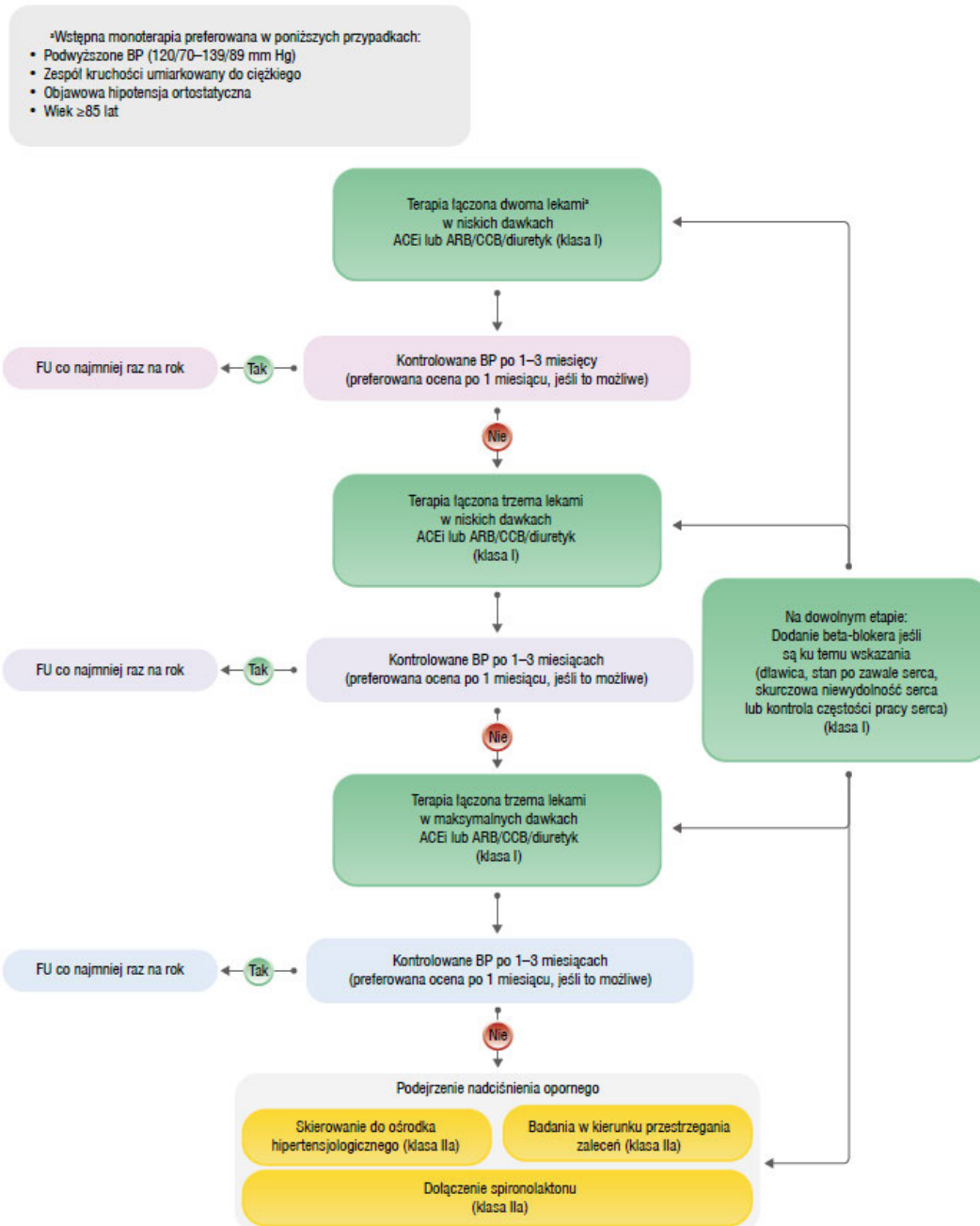
- + Zaleca się osiągnięcie skurczowego ciśnienia tętniczego w zakresie 120–129 mm Hg u większości leczonych pacjentów, jeśli terapia jest dobrze tolerowana.
- + Nadciśnienie tętnicze nadal definiowane jest jako wartości $\geq 140/90$ mm Hg, jednak wytyczne wprowadzają dodatkową kategorię „podwyższonego ciśnienia tętniczego” obejmującą wartości 120–139/70–89 mm Hg.

Leczenie farmakologiczne:

- + Spośród wszystkich leków obniżających ciśnienie krwi inhibitory ACE, ARB, dihydropirydynowe CCB i leki moczopędne (tiazdydy i leki tiazydopodobne, takie jak chlortalidon i indapamid) wykazały najskuteczniejszą redukcję ciśnienia krwi i zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego też są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w celu obniżenia ciśnienia krwi (Klasa I, poziom A).
- + Zaleca się łączenie **beta-blokerów** z innymi głównymi klasami leków obniżających ciśnienie krwi, gdy istnieją inne ważne wskazania do ich stosowania, np. w dławicy piersiowej, stanie po zawale mięśnia sercowego, niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lub w celu kontroli częstości akcji serca (Klasa I, poziom A).
- + 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 (Klasa I, poziom B).
- + Preferowane skojarzenia to bloker RAS (inhibitor ACE lub ARB) z dihydropirydynowym CCB lub lekiem moczopędnym (Klasa I, poziom B).
- + Wyjątki do rozważenia obejmują pacjentów w wieku ≥ 85 lat, osoby z objawowym niedociśnieniem ortostatycznym, umiarkowaną do ciężkiej kruchaścią 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

dihidropirydynowym blokerem kanału wapniowego i diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym, najlepiej w pojedynczej tabletce (Klasa I, poziom B).

- + Jeżeli nie uda się kontrolować ciśnienia krwi za pomocą skojarzenia trzech leków, należy rozważyć dodanie spironolaktonu (Klasa IIa, poziom B).
- + Jeżeli nie można kontrolować ciśnienia tętniczego za pomocą skojarzenia trzech leków i u pacjentów, u których spironolakton nie jest skuteczny lub nie jest tolerowany, należy rozważyć leczenie eplerenonem zamiast spironolaktonu lub dodanie **beta-bloker**a, 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).



Rysunek 26. Praktyczny algorytm farmakologicznego obniżania ciśnienia tętniczego

Zalecenia dotyczące pacjentów z chorobami 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: ACEi (lub ARB, jeśli ACEi nie są tolerowane) lub ARNi, beta blokery, MRA i SGLT2i (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 poważnej 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 IIb, poziom B). <i>Sila rekomendacji:</i> + <i>Klasa I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Zalecenie: Zaleca się lub jest wskazane.</i> + <i>Klasa II – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.</i> - o <i>Klasa IIa – Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Zalecenie: Należy rozważyć.</i> - o <i>Klasa IIb – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Zalecenie: Można rozważyć.</i> + <i>Klasa 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. Zalecenie: Nie zaleca się.</i> <i>Poziom dowodów:</i> + <i>Poziom A – Dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz.</i> + <i>Poziom B – Dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.</i> + <i>Poziom C – Uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów.</i>
ESH 2023 [21] (Europa)	Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym – Zatwierdzone przez Międzynarodowe Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ISH) oraz Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (ERA) Rozpoczynanie leczenia farmakologicznego: + U pacjentów w wieku 18-79 lat zalecanym progiem rozpoczęcia leczenia farmakologicznego jest ciśnienie gabinetowe ≥ 140 mmHg dla SBP i/lub ≥ 90 mmHg dla DBP (Klasa I, poziom A). + U pacjentów ≥ 80. roku życia zalecanym progiem rozpoczęcia leczenia farmakologicznego jest SBP ≥ 160 mmHg (Klasa I, poziom B). + U dorosłych pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, głównie chorobą wieńcową, leczenie farmakologiczne należy rozpocząć już przy wysokim prawidłowym ciśnieniu tętniczym (SBP ≥ 130 mmHg lub DBP ≥ 80 mmHg) (Klasa I, poziom A). Docelowe wartości ciśnienia tętniczego: + U pacjentów w wieku 18-64 lat celem leczenia jest obniżenie ciśnienia gabinetowego do $<130/80$ mmHg (Klasa I, poziom A). + U pacjentów w wieku 65-79 lat podstawowym celem leczenia jest obniżenie ciśnienia do $<140/80$ mmHg (Klasa I, poziom A). + U pacjentów ≥ 80 lat skurczowe ciśnienie tętnicze powinno zostać obniżone do zakresu 140–150 mmHg (Klasa I, poziom A). + Nie należy aktywnie dążyć do obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego poniżej 120 mmHg ani rozkurczowego poniżej 70 mmHg podczas leczenia farmakologicznego (Klasa III, poziom C). Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego: + Pięć głównych klas leków — inhibitory ACE, ARB, beta-blokery, antagoniści wapnia oraz diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne — skutecznie obniża ciśnienie tętnicze oraz redukuje ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w randomizowanych badaniach klinicznych. Leki te oraz ich kombinacje są zalecane jako podstawa strategii leczenia nadciśnienia tętniczego (Klasa I, poziom A).

- + Obniżenie ciśnienia tętniczego powinno być priorytetem ponad wybór konkretnej klasy leków hipotensyjnych, ponieważ korzyści z leczenia wynikają przede wszystkim z redukcji ciśnienia (Klasa I, poziom A).

Leczenie skojarzone:

- + Rozpoczęcie terapii od leczenia dwulekowego jest zalecane u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (Klasa I, poziom A).
- + Preferowane połączenia powinny obejmować **bloker układu RAS (ACEi lub ARB)** z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym (Klasa I, poziom A).
- + Jeżeli ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane przy zastosowaniu początkowej terapii dwulekowej w maksymalnych tolerowanych dawkach, leczenie należy eskalować do terapii trójkowej — zazwyczaj **bloker RAS** + antagonistą wapnia + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (Klasa I, poziom A).
- + Jeżeli ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane przy zastosowaniu terapii trójkowej, zaleca się rozszerzenie leczenia zgodnie z zaleceniami dotyczącymi prawdziwego nadciśnienia opornego (Klasa I, poziom A).

Monoterapia:

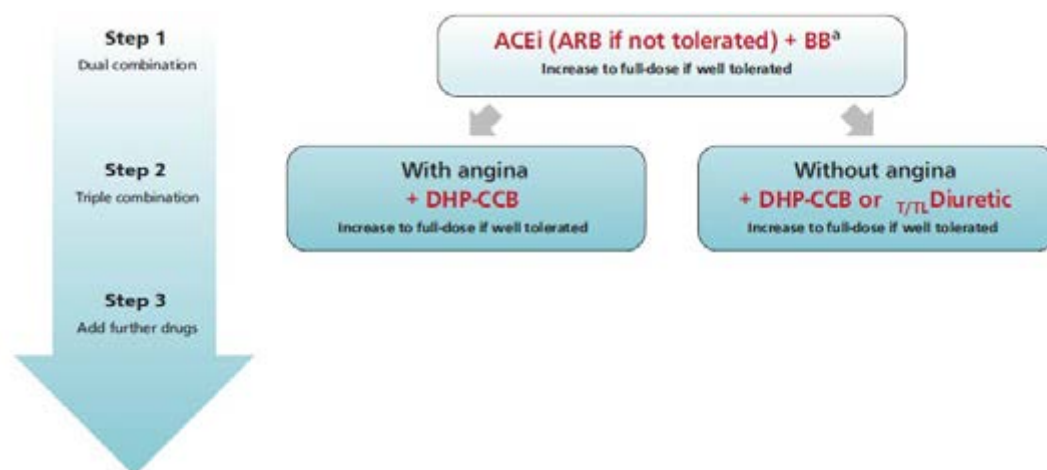
- + Rozpoczęcie leczenia od monoterapii należy rozważyć u pacjentów:
 - o z nadciśnieniem 1. stopnia i niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
 - o z jedynie nieznacznie podwyższonym ciśnieniem (<150/95 mmHg),
 - o z wysokim prawidłowym ciśnieniem i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
 - o u pacjentów kruchych i/lub w podeszłym wieku (Klasa I, poziom C).

Terapia SPC (Single Pill Combination):

- + Na każdym etapie leczenia należy preferować stosowanie terapii skojarzonej w jednej tabletkie (SPC), zarówno podczas rozpoczynania terapii dwulekowej, jak i na kolejnych etapach leczenia (Klasa I).

Pacjenci z chorobą wieńcową:

- + U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową zaleca się stosowanie leków o udokumentowanym korzystnym wpływie w CAD, takich jak inhibitory **ACE** (lub ARB w przypadku nietolerancji) oraz **beta-blokery** (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów z nadciśnieniem i chorobą wieńcową przebiegającą z dławicą piersiową szczególnie użyteczne są **beta-blokery** oraz dihydropirydynowi i niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (Klasa I, poziom A).
- + Beta-blokery nie powinny być zwykle łączone z niedihydropirydynowymi antagonistami wapnia (np. werapamilem lub diltiazemem) (Klasa III, poziom C).



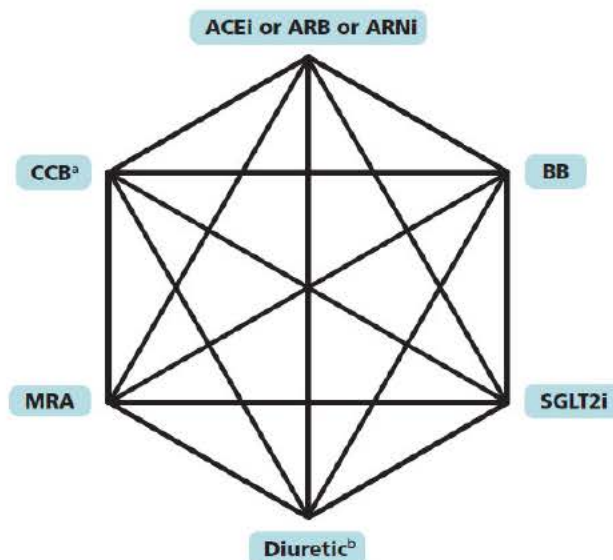
Rysunek 27. Leczenie obniżające ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową

^aDocelowa częstość rytmu serca poniżej 80 uderzeń na minutę; jeśli beta-bloker (BB) są przeciwwskazane lub nietolerowane, należy rozważyć zastosowanie niedihydropirydynowego antagonisty wapnia (non-DHP CCB) na dowolnym etapie terapii zamiast dihydropirydynowego antagonisty wapnia (DHP-CCB).

Niewydolność serca:

- + U pacjentów z objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF), w celu poprawy rokowania zaleca się stosowanie następujących leków obniżających ciśnienie tętnicze: inhibitorów **ACE** (lub ARB, jeśli ACEi nie są tolerowane) lub ARNi, **beta-blokerów**, antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz SGLT2i (Klasa I, poziom A).

- + U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i objawową niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową (HFpEF) zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 w celu poprawy wyników leczenia, również w kontekście ich umiarkowanego działania obniżającego ciśnienie tętnicze (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów z objawową HFpEF, u których ciśnienie tętnicze pozostaje powyżej wartości docelowych, można rozważyć stosowanie ARB i/lub MRA w celu zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz obniżenia ciśnienia tętniczego (Klasa IIb, poziom B).



Rysunek 28. Leki obniżające ciśnienie tętnicze w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca

^aNiedihydropirydynowi antagoniści wapnia (non-DHP CCB) nie są zalecani u pacjentów z HFrEF i nie powinni być łączeni z beta-adrenolitykami (BB).

^bStosowanie diuretyków:

należy stosować diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (T/TL), jeśli eGFR >45 ml/min/1,73 m²;

należy rozważyć przejście na diuretyk pętlowy, jeśli eGFR wynosi 30–45 ml/min/1,73 m²;

należy stosować diuretyk pętlowy, jeśli eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub u pacjentów z retencją płynów/obrzękami.

Siła rekomendacji:

- + Klasa I — „zaleca się”; istnieją dowody lub powszechna zgoda, że dane postępowanie jest skuteczne i korzystne.
- + Klasa II — postępowanie można rozważyć; dowody są mniej jednoznaczne.
- + Klasa III — nie zaleca się; brak korzyści lub możliwa szkodliwość.

Poziom dowodów:

- + Poziom A — najwyższa jakość danych (randomizowane badania kliniczne lub metaanalizy).
- + Poziom B — umiarkowana jakość danych.
- + Poziom C — ograniczone dane lub opinia ekspertów.

AHA/ACC 2025 [31]
(USA)

Postępowanie medyczne w nadciśnieniu tętniczym u dorosłych

Progi rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego oraz wykorzystanie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego do kwalifikacji do farmakoterapii:

- + U wszystkich dorosłych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego obniżającego ciśnienie tętnicze, gdy średnie skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) wynosi ≥ 140 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej (Klasa 1, poziom A).
- + U wszystkich dorosłych z nadciśnieniem tętniczym zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego obniżającego ciśnienie tętnicze, gdy średnie rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) wynosi ≥ 90 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej (Klasa 1, poziom A).
- + U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i klinicznie jawną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego obniżającego ciśnienie tętnicze, gdy średnie SBP wynosi ≥ 130 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej (Klasa 1, poziom A).

- + U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym i klinicznie jawną chorobą sercowo-naczyniową (CVD) zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego obniżającego ciśnienie tętnicze, gdy średnie DBP wynosi ≥ 80 mm Hg, w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej (Klasa 1, poziom C-LD).

Wstępny wybór leków w leczeniu nadciśnienia pierwotnego:

- + U dorosłych rozpoczynających farmakoterapię hipotensyjną jako leczenie pierwszego rzutu zalecane są:
 - o diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne,
 - o długo działający dihydropirydynowi antagoniści wapnia (CCB),
 - o **inhibitory ACE (ACEi)**,
 - o lub antagoniści receptora angiotensyny II (ARB),
 w celu zapobiegania chorobom sercowo-naczyniowym (Klasa 1, poziom A).

Wybór początkowej monoterapii vs początkowej terapii skojarzonej:

- + U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym stopnia 2 (SBP ≥ 140 mm Hg i DBP ≥ 90 mm Hg) zaleca się rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od 2 leków pierwszego rzutu z różnych klas, najlepiej w postaci preparatu złożonego w jednej tabletce (SPC), w celu poprawy kontroli ciśnienia tętniczego i adherencji (Klasa 1, poziom B-R).
- + U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym stopnia 1 (SBP 130–139 mm Hg i DBP 80–89 mm Hg) zasadne jest rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego od jednego leku pierwszego rzutu, z titracją dawki i sekwencyjnym dodawaniem kolejnych leków w razie potrzeby, aby osiągnąć kontrolę ciśnienia tętniczego (Klasa 2a, poziom C-EO).
- + U dorosłych z nadciśnieniem tętniczym jednoczesne stosowanie ACEi, ARB i/lub inhibitora reniny w skojarzeniu nie jest zalecane ze względu na potencjalne ryzyko szkody (Klasa 3-szkodliwa, poziom A).

Sila rekomendacji:

- + **KLASA 1 (silne zalecenie) Korzyści >>> Ryzyko**
Stosowanie jest jednoznacznie zalecane.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Jest zalecane”, „Jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne”, „Powinno być wykonane/podane/inne”, „Strategia A jest zalecana/wskazana zamiast strategii B”, „Strategia A powinna być wybrana zamiast strategii B”.

- + **KLASA 2a (umiarkowane zalecenie) Korzyści >> Ryzyko**
Stosowanie jest uzasadnione, warto rozważyć.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Jest uzasadnione”, „Może być przydatne/skuteczne/korzystne”, „Strategia A jest prawdopodobnie zalecana zamiast strategii B”, „Uzasadnione jest wybranie strategii A zamiast strategii B”.

- + **KLASA 2b (słabe zalecenie) Korzyści $\geq$ Ryzyko (korzyści niepewne)**
Dowody ograniczone, stosowanie można rozważyć.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Może być uzasadnione”, „Może być rozważone”, „Przydatność/skuteczność jest nieznana/niejasna/niepewna lub słabo udokumentowana”.

- + **KLASA 3: brak korzyści (umiarkowane zalecenie) Korzyści = Ryzyko**
Stosowanie nie przynosi korzyści, nie zaleca się.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Nie jest zalecane”, „Nie jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne”, „Nie powinno być wykonywane/podawane/inne”.

- + **KLASA 3: szkodliwość (silne zalecenie) Korzyści < Ryzyko**
Stosowanie jest szkodliwe, zabronione.

Sformułowania używane w zaleceniach: „Potencjalnie szkodliwe”, „Powoduje szkodę”, „Więże się ze zwiększoną zachorowalnością/śmiertelnością”, „Nie powinno być wykonywane/podawane/inne”.

Poziom (jakość) dowodów:

- + **POZIOM A**
 - o Dowody wysokiej jakości pochodzące z więcej niż 1 randomizowanego badania klinicznego (RCT).
 - o Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości.
 - o Jedno lub więcej badań RCT potwierdzonych przez wysokiej jakości badania rejestrowe.
- + **POZIOM B-R (randomizowane)**
 - o Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej randomizowanych badań klinicznych (RCT).

	○ <i>Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych umiarkowanej jakości.</i> + <i>POZIOM B-NR (nierandomizowane)</i> ○ <i>Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych.</i> ○ <i>Metaanalizy takich badań.</i> + <i>POZIOM C-LD (ograniczone dane, ang. limited data)</i> ○ <i>Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami w zakresie projektu lub wykonania.</i> ○ <i>Metaanalizy takich badań.</i> ○ <i>Badania fizjologiczne lub mechanistyczne u ludzi.</i> + <i>POZIOM C-EO (opinia ekspertów)</i> + <i>Konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym.</i>
NICE 2026 [32] (Wielka Brytania)	Leczenie nadciśnienia tętniczego u dorosłych Rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego: + Należy zaoferować leczenie przeciwnadciśnieniowe, oprócz zaleceń dotyczących stylu życia, dorosłym w każdym wieku z utrzymującym się nadciśnieniem tętniczym 2. stopnia. + Należy omówić rozpoczęcie leczenia przeciwnadciśnieniowego, oprócz zaleceń dotyczących stylu życia, u dorosłych poniżej 80. roku życia z utrzymującym się nadciśnieniem tętniczym 1. stopnia, którzy mają co najmniej jedno z następujących: ○ uszkodzenie narządowe, ○ ustaloną chorobę sercowo-naczyniową, ○ chorobę nerek, ○ cukrzycę, ○ szacowane 10-letnie ryzyko choroby sercowo-naczyniowej $\geq 10\%$. + Należy rozważyć leczenie przeciwnadciśnieniowe, oprócz zaleceń dotyczących stylu życia, u dorosłych poniżej 60. roku życia z nadciśnieniem 1. stopnia i szacowanym 10-letnim ryzykiem sercowo-naczyniowym poniżej 10%. + Należy rozważyć leczenie przeciwnadciśnieniowe, oprócz zaleceń dotyczących stylu życia, u osób powyżej 80. roku życia z nadciśnieniem 1. stopnia, jeśli ciśnienie gabinetowe przekracza 150/90 mmHg. Leczenie farmakologiczne — leczenie pierwszego rzutu (krok 1): + Należy zaoferować inhibitor ACE lub ARB dorosłym rozpoczynającym leczenie hipotensyjne pierwszego kroku, którzy: ○ mają cukrzycę typu 2 niezależnie od wieku lub pochodzenia rodzinnego lub ○ są w wieku poniżej 55 lat i nie są pochodzenia Black African lub African-Caribbean. + Jeżeli inhibitor ACE nie jest tolerowany, na przykład z powodu kaszlu, należy zaoferować ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego. + Nie należy łączyć inhibitora ACE z ARB w leczeniu nadciśnienia tętniczego. + Należy zaoferować antagonistę kanału wapniowego (CCB) dorosłym rozpoczynającym leczenie hipotensyjne pierwszego kroku, którzy: ○ są w wieku 55 lat lub starsi i nie mają cukrzycy typu 2 lub ○ są pochodzenia Black African lub African-Caribbean i nie mają cukrzycy typu 2. + Jeżeli CCB nie jest tolerowany, na przykład z powodu obrzęków, należy zaoferować diuretyk tiazydopodobny. + Jeżeli występują dowody niewydolności serca, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny i postępować zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi przewlekłej niewydolności serca. + Rozpoczynając lub modyfikując leczenie diuretyczne nadciśnienia tętniczego, należy preferować diuretyk tiazydopodobny, taki jak indapamid, zamiast klasycznych diuretyków tiazydowych, takich jak bendroflumetiazyd lub hydrochlorotiazyd. Leczenie skojarzone (krok 2): + Jeżeli nadciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane u dorosłych stosujących inhibitor ACE lub ARB w leczeniu pierwszego kroku, należy zaoferować dodatkowo: ○ CCB lub ○ diuretyk tiazydopodobny. + Jeżeli nadciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane u dorosłych stosujących CCB w leczeniu pierwszego kroku, należy zaoferować dodatkowo: ○ inhibitor ACE lub ○ ARB lub ○ diuretyk tiazydopodobny. Leczenie trójlekowe (krok 3):

	+ Jeżeli nadciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane u dorosłych stosujących leczenie drugiego kroku, należy zaoferować połączenie: - o inhibitora ACE lub ARB, - o CCB, - o oraz diuretyku tiazydopodobnego. Nadciśnienie oporne (krok 4): + Należy rozważyć dalsze leczenie diuretyczne małą dawką spironolaktonu u dorosłych z opornym nadciśnieniem rozpoczynających leczenie czwartego kroku, którzy mają stężenie potasu $\leq 4,5$ mmol/l. + Należy rozważyć alfa-bloker lub beta-bloker u dorosłych z opornym nadciśnieniem rozpoczynających leczenie czwartego kroku, którzy mają stężenie potasu $>4,5$ mmol/l. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: nie podano</i>
--	---

Skróty: ACC – American College of Cardiology, ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors), AHA – American Heart Association, ARB – antagoniści receptora angiotensyny II (ang. angiotensin receptor blockers), ARNi – inhibitor receptora angiotensyny i neprilizyny (ang. angiotensin receptor–neprilysin inhibitor), BB – beta-blokery (ang. beta-blockers), BP – ciśnienie tętnicze (ang. blood pressure), CCB – antagoniści kanału wapniowego (ang. calcium channel blockers), CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. cardiovascular disease), DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. diastolic blood pressure), DHP-CCB – dihydropyrydynowy antagonistą wapnia (ang. dihydropyridine calcium channel blocker), DT – diuretyk tiazydowy (ang. thiazide diuretic), DTP – diuretyk tiazydopodobny (ang. thiazide-like diuretic), eGFR – szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), ESC – European Society of Cardiology, ESH – European Society of Hypertension, HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with reduced ejection fraction), HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with mildly reduced ejection fraction), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (ang. heart failure with preserved ejection fraction), ISH – International Society of Hypertension, MRA – antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonist), NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NT – nadciśnienie tętnicze, PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, PTNT – Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, PZW – przewlekły zespół wieńcowy, RAS – układ renina–angiotensyna (ang. renin–angiotensin system), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial), SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure), SGLT2i – inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors), SPC – preparat złożony w jednej tabletki (single-pill combination), T/TL – diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny (thiazide/thiazide-like diuretic)

Aktualne wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego są zgodne co do tego, że podstawowym celem terapii jest skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego oraz redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego. U większości pacjentów zaleca się wdrożenie modyfikacji stylu życia oraz — w zależności od wartości ciśnienia i ryzyka sercowo-naczyniowego — rozpoczęcie leczenia farmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym podstawowe znaczenie mają następujące grupy leków: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi), antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), antagoniści wapnia (CCB), diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne oraz, w określonych sytuacjach klinicznych, β -adrenolityki. Wytyczne europejskie i polskie preferują rozpoczynanie terapii od leczenia skojarzonego, najlepiej w postaci preparatu złożonego (SPC), ponieważ poprawia to kontrolę ciśnienia i adherencję pacjentów. Najczęściej rekomendowane podstawowe połączenia obejmują ACEi lub ARB z CCB albo diuretykiem tiazydowym/tiazydopodobnym. β -adrenolityki nie są rutynowo rekomendowane jako podstawowa terapia pierwszego wyboru u wszystkich chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, ale są zalecane lub uzasadnione u pacjentów z dodatkowymi wskazaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak przewlekły zespół wieńcowy, stan po zawale serca, niewydolność serca, tachyarytmie, zwiększona częstość rytmu serca lub dławica piersiowa.

W analizowanych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do konkretnego połączenia nebiwololu i ramiprylu ani do produktu złożonego zawierającego te substancje. Wytyczne formułują zalecenia głównie na poziomie klas leków. Ramipryl należy do klasy ACEi, natomiast nebiwolol do β -adrenolityków. Oznacza to, że ich stosowanie należy oceniać przez pryzmat zaleceń dotyczących tych klas terapeutycznych. W tym kontekście ramipryl jako ACEi oraz nebiwolol jako β -adrenolityk wpisują się w klasy leków zalecane w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i obecnością dodatkowych wskazań sercowo-naczyniowych, w tym m.in.: niewydolnością serca i chorobą wieńcową. W praktyce klinicznej taki produkt złożony może wspierać uproszczenie farmakoterapii oraz poprawę adherencji poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, bez zmiany wcześniej ustalonego schematu leczenia.

2.4 Choroba wieńcowa

2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba niedokrwienna serca obejmuje wszystkie stany, w których dochodzi do niedokrwienia mięśnia sercowego, niezależnie od przyczyny i patomechanizmu, natomiast **choroba wieńcowa obejmuje te przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego, które wynikają ze zmian w tętnicach wieńcowych** prowadzących do ograniczenia przepływu wieńcowego.

Podział choroby wieńcowej:

- + Przewlekłe zespoły wieńcowe (CCS, ang. *Chronic Coronary Syndrome*):
 - o typowy przewlekły zespół wieńcowy (z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych);
 - o dławica bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych:
 - dławica mikronaczyniowa,
 - dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi,
 - dławica naczynioskurczowa (odmienna, Prinzmetalą).
- + Ostre zespoły wieńcowe (ACS, ang. *Acute Coronary Syndrome*) [33].

W wytycznych ESC z 2019 roku dotyczących diagnostyki i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych wprowadzono pojęcie przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS) [34] w celu opisanego objawów klinicznych choroby wieńcowej (CAD, ang. *Coronary Artery Disease*) w okresach stabilnych, szczególnie tych poprzedzających lub następujących po ostrym zespole wieńcowym (ACS).

Chorobę wieńcową zdefiniowano jako proces patologiczny, charakteryzujący się tworzeniem się blaszki miażdżycowej w tętnicach nasierdziowych, zarówno powodującej istotne zwężenie, jak i bez istotnego zwężenia. Na podstawie rozszerzonej koncepcji patofizjologicznej wprowadzono nową, bardziej kompleksową definicję CCS: „Przewlekły zespół wieńcowy to zbiór objawów klinicznych lub zespołów, które powstają w wyniku zmian strukturalnych i/lub czynnościowych związanych z przewlekłymi chorobami tętnic wieńcowych i/lub mikrokrążenia. Zmiany te mogą prowadzić do przejściowego, odwracalnego niedostosowania zapotrzebowania mięśnia sercowego w stosunku do podaży krwi, skutkującego hipoperfuzją (niedokrwieniem), zwykle (ale nie zawsze) wywołaną wysiłkiem, emocjami lub innym stresem, i mogą się objawiać dławicą piersiową, innym dyskomfortem w klatce piersiowej, dusznością lub przebiegać bezobjawowo. Przewlekłe choroby wieńcowe, choć stabilne przez długi czas, często mają charakter postępujący i mogą w każdej chwili ulec destabilizacji, powodując ostry zespół wieńcowy” [35].

Według wytycznych ESC European Society of Cardiology (2024) 5 najczęściej spotykanych sytuacji klinicznych wśród przewlekłych zespołów wieńcowych to:

- + Chorzy z nawracającym bólem dławicowym wywołanym obciążeniem lub z niedokrwieniem mięśnia sercowego z powodu istotnych zwężeń tętnic nasierdziowych;
- + Chorzy z dławicą piersiową lub niedokrwieniem mięśnia sercowego spowodowanym zaburzeniami naczynioruchowymi tętnic nasierdziowych lub nieprawidłowościami mikrokrążenia bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (dławica bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [ANOCA] i niedokrwienie bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych [INOCA]);
- + Chorzy stabilni po ostrym zespole wieńcowym lub rewaskularyzacji wieńcowej;
- + Chorzy stabilni z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej;
- + Chorzy bezobjawowi, u których chorobę tętnic nasierdziowych rozpoznano w badaniach przesiewowych [33].

2.4.2 Klasyfikacja

W klasyfikacji ICD-10 choroba wieńcowa jest ujmowana w szerszej grupie chorób niedokrwiennych serca, oznaczonej kodami I20–I25. Grupa ta obejmuje zarówno postacie objawiające się dławicą piersiową, jak i ostre zespoły niedokrwienne oraz przewlekłą chorobę niedokrwienną serca. W wykazie ICD-10 do grupy tej zaliczono [3]:

- + I20 – choroba niedokrwienna serca/dławica piersiowa;
- + I21 – ostry zawał mięśnia sercowego;
- + I22 – ponowny zawał serca;
- + I23 – niektóre powikłania występujące w czasie ostrego zawału mięśnia sercowego;
- + I24 – inne ostre postacie choroby niedokrwiennej serca;
- + **I25 – przewlekłą chorobę niedokrwienną serca.**

W obrębie kategorii I25 wyróżnia się następujące podkategorie:

- + **I25.0 – choroba serca i naczyń krwionośnych w przebiegu miażdżycy;**
- + **I25.1 – choroba serca w przebiegu miażdżycy;**
- + I25.2 – przebyty zawał serca;
- + I25.3 – tętniak serca;
- + I25.4 – tętniak tętnicy wieńcowej;
- + I25.5 – kardiomiopatia niedokrwienna;
- + I25.6 – nieme niedokrwienie mięśnia sercowego;
- + I25.8 – inne postacie przewlekłej choroby niedokrwiennej serca;
- + I25.9 – przewlekła choroba niedokrwienna serca, nieokreślona.

2.4.3 Etiologia i patogeneza

1) Przyczyny choroby niedokrwiennej serca:

- + Najczęściej (>98%) miażdżycą tętnic wieńcowych;
- + Rzadko – skurcz tętnicy wieńcowej (dławica odmienna, skurcz wywołany lekami [np. 5-fluorouracyl], innymi czynnikami [np. kokaina] lub po odstawieniu azotanów), zator tętnicy wieńcowej, zapalenie tętnic wieńcowych, zmiany w tętnicach wieńcowych w przebiegu zaburzeń metabolizmu, wady anatomiczne naczyń wieńcowych, uraz tętnicy wieńcowej, zakrzepica tętnicza wskutek zaburzeń hemostazy, zmniejszona podaż tlenu w stosunku do zapotrzebowania (zwiększenie i niedomykalność zastawki aortalnej, kardiomiopatia przerostowa, zatrucie tlenkiem węgla, niewyrównana nadczynność tarczycy, długotrwała hipotensja, niedokrwistość, mostki mięśniowe), rozwarstwienie aorty [33].

2) Przyczyny przewlekłego zespołu wieńcowego:

- + Najczęściej zwężenie nasierdziowej tętnicy wieńcowej przez blaszkę miażdżycową.

Klasyfikacja zwężeń tętnic nasierdziowych:

- + Zwężenie nieistotne – zmniejszenie średnicy światła tętnicy o <50% i pola przekroju światła tętnicy o <75%; blaszka miażdżycowa powodująca takie zwężenie może być przyczyną OZW, ale w stanie stabilnym nie powoduje dolegliwości;
- + Zwężenie istotne, subkrytyczne – przepływ wieńcowy może się w ograniczonym zakresie dostosowywać do zapotrzebowania energetycznego, ale w sytuacji dalszego wzrostu obciążenia (wysiłek fizyczny lub obciążenie wywołane farmakologicznie, np. dobutamina) występują objawy dławicowe;

- + Zwężenie krytyczne – średnica światła tętnicy zmniejszona o >80%, a pole przekroju o >90%; objawy niedokrwienia mięśnia sercowego występują już w spoczynku.

3) Przyczyny ostrego zespołu wieńcowego:

- + Zaburzenie równowagi między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a podażą tlenu, najczęściej wskutek nagłego ograniczenia drożności tętnicy wieńcowej przez zakrzep powstający na uszkodzonej blaszce miażdżycowej;
- + Niestabilna dławica piersiowa – najczęściej skutek uszkodzenia ekscentrycznej blaszki miażdżycowej; zakrzep ogranicza przepływ wieńcowy, ale go całkowicie nie blokuje;
- + Zawał serca z uniesieniem odcinka ST – na ogół zakrzep całkowicie i nagle zamyka światło tętnicy wieńcowej. Martwica zaczyna się rozwijać w ciągu 15–30 min od ustania przepływu krwi i postępuje od warstwy podwsierdziowej do nasierdziowej. Czas, w jakim dochodzi do martwicy, zależy od średnicy zamkniętego naczynia oraz od krążenia obocznego;
- + Zawał serca bez uniesienia odcinka ST – często następstwo niestabilnej dławicy piersiowej. Obszar objęty zawałem ma zwykle dość dobrze rozwinięte krążenie oboczne albo jest niewielki (tzn. zaopatrywany przez dystalny odcinek tętnicy wieńcowej).

4) Przyczyny uszkodzenia mięśnia sercowego:

- + Niedokrwienie mięśnia sercowego lub choroby i stany niezwiązane z niedokrwieniem – nie-niedokrwienne choroby serca, zabiegi na sercu oraz choroby pozasercowe [33].

2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Obraz kliniczny przewlekłego zespołu wieńcowego może być zróżnicowany. W stabilnej chorobie wieńcowej dominującym objawem jest zwykle ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, najczęściej zlokalizowany za mostkiem. Pacjenci opisują go zazwyczaj jako uczucie ucisku, gniecenia, rozpierania, dławienia, pieczenia lub palenia, natomiast charakter kłujący lub przeszywający jest mniej typowy dla bólu dławicowego. Dolegliwości mogą promieniować do szyi, gardła, żuchwy, barków, kończyn górnych, nadbrzusza, a rzadziej do okolicy międzyłopatkowej. Objawom bólowym mogą towarzyszyć niepokój, duszność, kołatanie serca oraz, u części chorych, zawroty głowy [33].

U niektórych pacjentów typowy ból dławicowy nie występuje, a niedokrwienie mięśnia sercowego manifestuje się tzw. równoważnikami dławicy piersiowej. Należą do nich m.in. duszność wysiłkowa, uczucie zmęczenia, ból w nadbrzuszu lub nudności. Taki obraz kliniczny obserwuje się częściej u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z cukrzycą. Istotnym problemem klinicznym pozostaje również nieme niedokrwienie mięśnia sercowego, czyli epizody niedokrwienia potwierdzone w badaniach diagnostycznych, ale przebiegające bez typowych dolegliwości [33].

W stabilnej postaci choroby wieńcowej dolegliwości bólowe pojawiają się najczęściej w trakcie wysiłku fizycznego lub pod wpływem stresu emocjonalnego, przy czym próg wysiłku wywołującego objawy może być zmienny. Ból trwa zwykle kilka minut, nie zależy od pozycji ciała ani od fazy oddychania i ustępuje po odpoczynku lub po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny, zazwyczaj w ciągu 1–3 minut. Nasilenie dolegliwości bywa większe w godzinach porannych, a czynnikami sprzyjającymi ich wystąpieniu mogą być ekspozycja na zimno oraz obfity posiłek [33].

Charakter dolegliwości dławicowych można oceniać z wykorzystaniem tradycyjnej klasyfikacji klinicznej objawów podejrzewanych o etiologię dławicową, przedstawionej w poniższej tabeli [34].

Tabela 15. Tradycyjna klasyfikacja kliniczna objawów o charakterze dławicowym [34]

Rodzaj dolegliwości	Charakterystyka
Typowa dławica	Charakteryzują ją 3 poniższe cechy: uczucie ucisku lub dyskomfortu w przedniej części klatki piersiowej, szyi, żuchwie, ramieniu albo kończynie górnej; wywołanie dolegliwości przez wysiłek fizyczny; ustępowanie po odpoczynku lub w ciągu 5 minut po podaniu azotanów.
Nietypowa dławica	Charakteryzują ją 2 z powyższych cech.
Ból niedławicowy	Charakteryzuje go tylko 1 z powyższych cech lub brak którejkolwiek z nich.

Zgodnie z klasyfikacją *Canadian Cardiovascular Society* nasilenie dławicy piersiowej ocenia się w czterech stopniach, zależnie od poziomu aktywności fizycznej wywołującej dolegliwości oraz stopnia ograniczenia codziennego funkcjonowania. Szczegółowe kryteria przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Stopnie zaawansowania dławicy według CCS [34]

Stopień	Zaawansowanie dławicy	Objawy
I	Dławica tylko podczas wyczerpującego wysiłku	Zwyczajna aktywność fizyczna, taka jak chodzenie po płaskim terenie lub wchodzenie po schodach, nie wywołuje dławicy. Dławica występuje przy większym, gwałtowniejszym lub dłużej trwającym wysiłku fizycznym, związanym z pracą lub rekreacją.
II	Dławica podczas umiarkowanego wysiłku	Niewielkie ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje m.in. przy szybkim chodzeniu po płaskim terenie lub szybkim wchodzeniu po schodach, przy wchodzeniu pod górę, po posiłkach, w zimnie, przy wietrznej pogodzie, pod wpływem stresu emocjonalnego lub w ciągu kilku godzin po przebudzeniu. Może także występować po przejściu >200 m po płaskim terenie lub przy wejściu na więcej niż jedno piętro w normalnym tempie i zwykłych warunkach.
III	Dławica podczas niewielkiego wysiłku	Znaczne ograniczenie zwyczajnej aktywności fizycznej. Dławica występuje po przejściu 100–200 m po płaskim terenie lub przy wejściu po schodach na jedno piętro w normalnym tempie i zwykłych warunkach.
IV	Dławica w spoczynku	Jakakolwiek aktywność fizyczna wywołuje dławicę. Dolegliwości mogą występować

Pacjenci mogą doświadczać zmiennego i nieprzewidywalnego przebiegu choroby, przechodząc między różnymi rodzajami CCS i ACS w ciągu całego życia. Objawy kliniczne CCS nie zawsze są specyficzne dla mechanizmu powodującego niedokrwienie mięśnia sercowego. Dlatego objawy dławicy mikronaczyniowej (MVA, ang. *Microvascular Angina*) mogą się nakładać na objawy dławicy naczynioskurczowej, a nawet dławicy wynikającej ze zwężenia w obrębie dużych i/lub średnich tętnic. Ponadto należy zauważyć, że CCS nie zawsze objawia się jako klasyczna dławica piersiowa, a objawy mogą różnić się w zależności od wieku i płci. Analizy z podziałem na płeć wskazują, że kobiety, u których podejrzewa się dławicę piersiową, są zwykle starsze i mają większe nasilenie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, mają częściej rozpoznane choroby współistniejące, występują u nich objawy inne niż dławicowe, takie jak duszność i zmęczenie, oraz mają większą częstość występowania MVA niż mężczyźni [35].

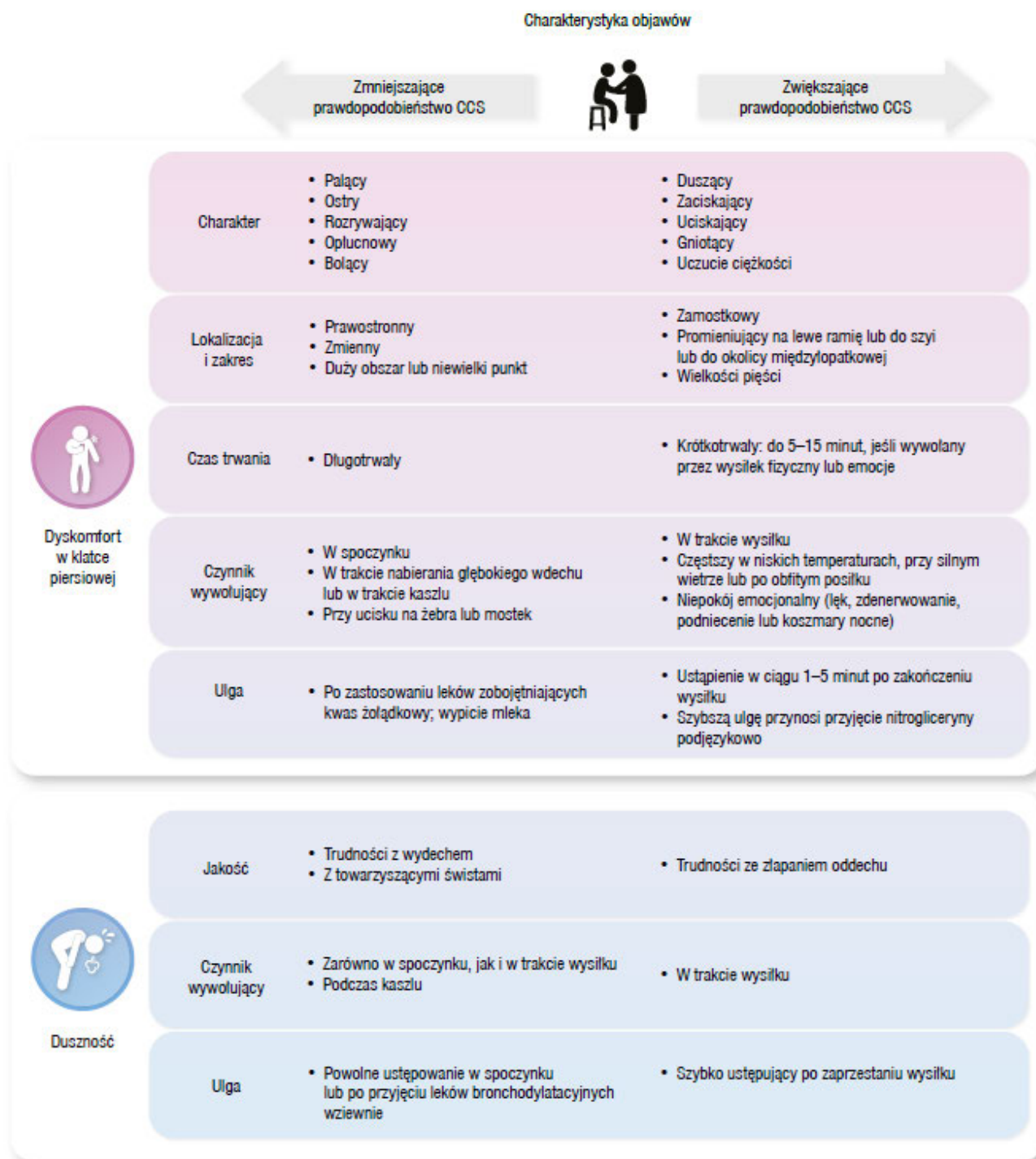
Rokowanie u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową jest zróżnicowane i zależy od profilu klinicznego chorego, zaawansowania choroby oraz współistniejących czynników ryzyka. Roczna umieralność w tej populacji wynosi około 1,2–3,8%, ryzyko zgonu z przyczyn sercowych szacuje się na 0,6–1,4%, natomiast ryzyko zawału serca niezakończonych zgonem na 0,6–2,7%. Do czynników związanych z gorszym rokowaniem należą przede wszystkim zaawansowany wiek, większe nasilenie objawów dławicowych oceniane w skali *Canadian Cardiovascular Society* (CCS), obniżona tolerancja wysiłku, nieprawidłowości w spoczynkowym zapisie EKG, obecność niemego niedokrwienia mięśnia sercowego oraz upośledzenie czynności skurczowej lewej komory. Niekorzystne znaczenie prognostyczne mają również rozległy obszar niedokrwienia w nieinwazyjnych testach obciążeniowych, zaawansowane zmiany w koronarografii, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, przerost lewej komory oraz spoczynkowa częstość rytmu serca przekraczająca 70/min [33].

2.4.5 Rozpoznanie

Dokładne zebranie wywiadu stanowi pierwszy etap diagnostyki przewlekłych zespołów wieńcowych (CCS). Najważniejszym objawem jest ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, jednak u wielu pacjentów objawy nie mają typowego charakteru dławicowego i mogą różnić się w zależności od wieku, płci oraz chorób współistniejących. W badaniach jedynie 10–25% pacjentów z podejrzeniem CCS prezentowało klasyczną dławicę piersiową, natomiast u 57–78% występowały objawy mniej charakterystyczne, a u 10–15% dominowała duszność wysiłkowa [36, 37].

Podczas, gdy wyniki starszych badań wskazywały, że kobiety częściej doświadczają mniej charakterystycznych objawów bólu w klatce piersiowej, najnowsze dane sugerują, że dławicowy ból w klatce piersiowej jest równie powszechny zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, choć ma nieco inną charakterystykę. Objawy zostały sklasyfikowane jako mniej charakterystyczna dławica piersiowa u ponad dwóch trzecich pacjentów obu płci. Należy zauważyć, że brak objawów dławicowych nie wyklucza CCS, ponieważ mogą one być nieobecne u pacjentów z cukrzycą z neuropatią autonomiczną lub u pacjentów w podeszłym wieku prowadzących siedzący tryb życia, pomimo CAD z bardzo istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych. Oczywiście, ból w klatce piersiowej nie zawsze jest dławicą piersiową (tj. ma pochodzenie niedokrwienne), ponieważ może być związany z chorobami pozawieńcowymi (np. zapalenie osierdzia) lub pozasercowymi [35].

Objawy bólu dławicowego są tradycyjnie klasyfikowane jako „typowe, nietypowe lub nie-dławicowe/nie-kardiologiczne” w oparciu o lokalizację bólu, a także czynniki wywołujące i łagodzące. Chociaż dławica piersiowa, która spełnia wszystkie trzy cechy, z dyskomfortem w klatce piersiowej zlokalizowanym zamostkowo, wywołanym wysiłkiem lub stresem emocjonalnym i ustępującym po odpoczynku lub nitroglicerynie, jest wysoce sugestywna dla niedokrwienia spowodowanego CAD z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych, wszystkie te cechy rzadko występują łącznie, w sytuacji, gdy niedokrwienie jest spowodowane dysfunkcją mikrokrążenia i skurczem naczyń. Z uwagi na fakt, że terminologia opisująca objawy dławicowe nie jest już zgodna z aktualnymi koncepcjami CCS, należy ją zastąpić szczegółowym opisem objawów Rysunek 29 [35].



Rysunek 29. Główne objawy przewlekłego zespołu wieńcowego: dławica piersiowa i duszność wysiłkowa [38]

Ważne jest, aby dokładnie ocenić ból w klatce piersiowej, w tym obiektywnie wykluczyć niedokrwienie mięśnia sercowego spowodowane CAD z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych, dławicą mikronaczyniową i/lub skurczem naczyń wieńcowych, przed sklasyfikowaniem go jako niekardiologicznego.

W wywiadzie należy udokumentować czynniki ryzyka choroby wieńcowej, w tym palenie tytoniu, hipercholesterolemię, wywiad rodzinny przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej lub nagłej śmierci sercowej, a także choroby współistniejące wpływające na ryzyko CAD i rokowanie, takie jak cukrzyca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroba nerek oraz choroby naczyń obwodowych i mózgowych.

W przypadku podejrzenia CCS ważne jest przeprowadzenie dokładnego badania fizykalnego, które obejmuje: pomiar ciśnienia tętniczego oraz obliczenie wskaźnika masy ciała (BMI), w celu oceny obecności niedokrwistości,

nadciśnienia tętniczego, wad zastawkowych serca, przerostu lewej komory lub arytmii. Zaleca się również poszukiwanie danych na chorobę naczyń wieńcowych, która może przebiegać bezobjawowo (badanie palpacyjne tętna obwodowego; osłuchiwanie tętnic szyjnych i udowych) oraz oznak innych chorób współistniejących, takich jak choroby tarczycy, nerek lub cukrzyca. Należy to wykorzystać w kontekście innych informacji klinicznych, takich jak obecność kaszlu lub kłującego bólu, co zmniejsza prawdopodobieństwo CCS. Należy również spróbować odtworzyć objawy za pomocą badania palpacyjnego i przetestować efekt działania nitrogliceryny podjęzykowo w celu sklasyfikowania objawów.

Podstawowym elementem wstępnej diagnostyki jest EKG spoczynkowe, które może ujawnić cechy niedokrwienia, przebyty zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu lub przewodzenia, przerost lewej komory oraz inne nieprawidłowości mogące wpływać na dalsze postępowanie diagnostyczne. Należy jednak podkreślić, że prawidłowy zapis EKG nie wyklucza CCS.

W diagnostyce pacjentów z podejrzeniem przewlekłego zespołu wieńcowego istotne znaczenie mają badania laboratoryjne umożliwiające ocenę ryzyka sercowo-naczyniowego, chorób współistniejących oraz rokowania. U wszystkich pacjentów zaleca się oznaczenie profilu lipidowego, w tym LDL-C, morfologii krwi z oceną hemoglobiny, kreatyniny z oceną czynności nerek oraz statusu glikemii na podstawie HbA_{1c} i/lub glukozy na czczo. U pacjentów z podejrzeniem CCS zaleca się również co najmniej jednorazową ocenę czynności tarczycy.

Zalecenia dotyczące podstawowych analiz biochemicznych we wstępnej diagnostyce osób z podejrzeniem przewlekłego zespołu wieńcowego znajdują się w tabeli poniżej [35, 38].

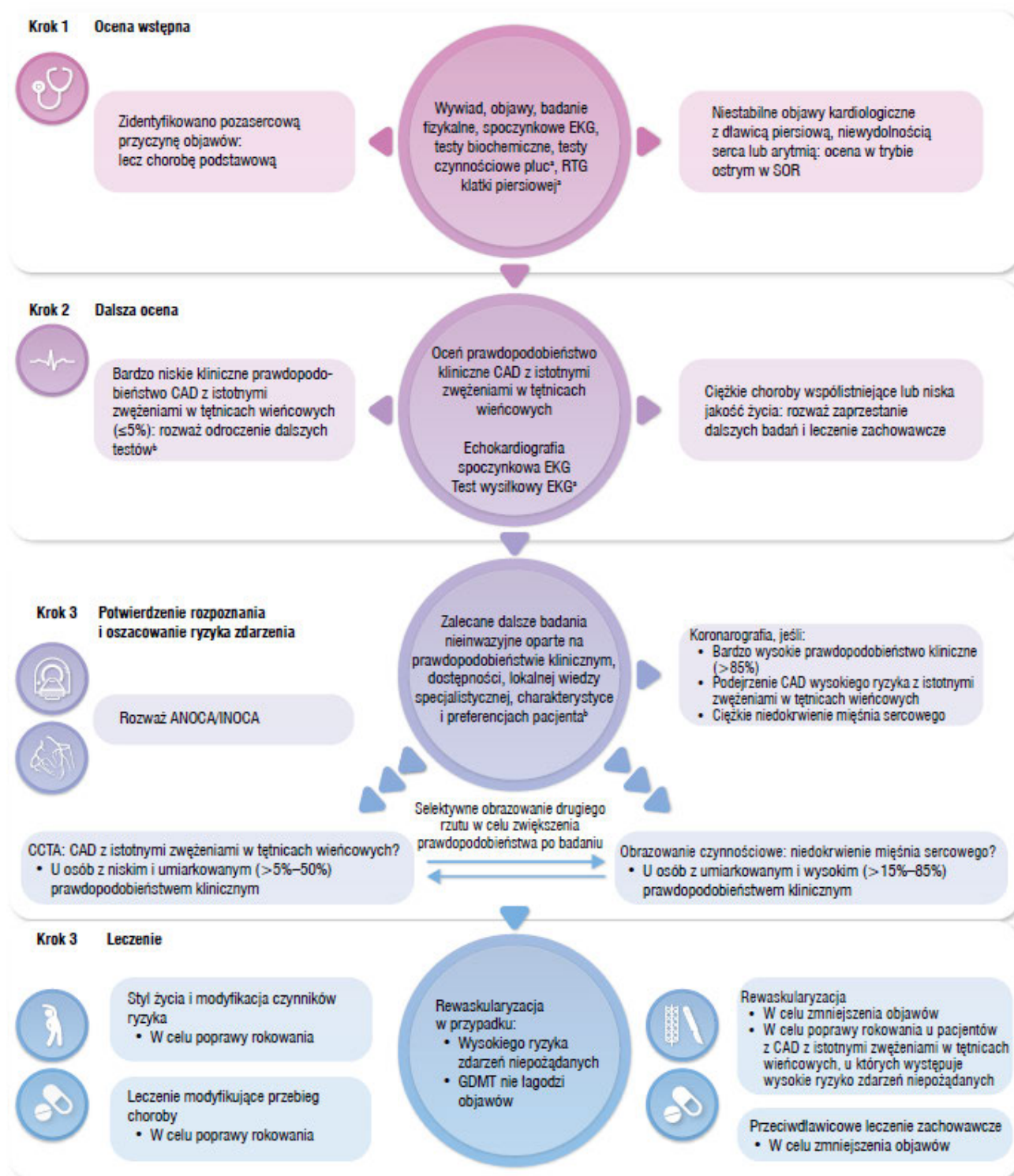
Tabela 17. Zalecenia dotyczące podstawowych analiz biochemicznych we wstępnej diagnostyce osób z podejrzeniem przewlekłego zespołu wieńcowego [38]

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
U wszystkich osób zaleca się następujące badania krwi w celu udoskonalenia stratyfikacji ryzyka, zdiagnozowania chorób współistniejących i ukierunkowania leczenia:		
profil lipidowy, w tym LDL-C	I	A
morfologia krwi, obejmująca oznaczenie hemoglobiny	I	B
kreatyniny z oceną czynności nerek	I	B
status glikemii z HbA _{1c} i/lub stężeniem glukozy w osoczu na czczo	I	B
U pacjentów z podejrzeniem CCS zaleca się ocenę czynności tarczycy co najmniej jednorazowo	I	B
Dodatkowo należy rozważyć oznaczenie stężenia hs-CRP i/lub fibrynogenu w osoczu	IIa	B
^a Klasa zaleceń: + Klasa I — dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że dana metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne; proponowane sformułowanie: „jest zalecane” lub „jest wskazane”. + Klasa II — dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności danej metody leczenia albo zabiegu nie są zgodne. + Klasa IIa — dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością danej metody leczenia lub zabiegu; proponowane sformułowanie: „należy rozważyć”. ^b Poziom wiarygodności danych naukowych + Poziom A — dane pochodzą z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz. + Poziom B — dane pochodzą z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji.		

Skróty: CCS - przewlekły zespół wieńcowy (ang. chronic coronary syndrome), HbA_{1c} - hemoglobina glikowana (ang. glycated haemoglobin / glycated hemoglobin), hs-CRP - białko C-reaktywne oznaczane metodą o wysokiej czułości (ang. high-sensitivity C-reactive protein), LDL-C - cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low-density lipoprotein cholesterol)

Dodatkowo ocena czynności nerek ma znaczenie prognostyczne, ponieważ dysfunkcja nerek zwiększa prawdopodobieństwo występowania CAD i wiąże się z gorszym rokowaniem. W przypadku klinicznego podejrzenia niestabilności choroby wieńcowej należy oznaczyć markery uszkodzenia mięśnia sercowego, takie jak troponina T lub I, zgodnie z algorytmem diagnostycznym dla ostrych zespołów wieńcowych. Oznaczenie NT-proBNP może być pomocne w potwierdzeniu lub wykluczeniu niewydolności serca.

Markery stanu zapalnego, takie jak hs-CRP i fibrynogen, mogą mieć wartość prognostyczną, jednak ich znaczenie poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka jest ograniczone [35].



Rysunek 30. Podejście etapowe do wstępnego leczenia osób z podejrzeniem przewlekłego zespołu wieńcowego [38]

^a U wybranych pacjentów; ^b Rozważ skurcz naczyń wieńcowych lub dysfunkcję mikronaczyń

Skróty: ANOCA – dławica piersiowa bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (ang. Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries), CAD – choroba wieńcowa (ang. Coronary Artery Disease), CCS – przewlekły zespół wieńcowy (ang. Chronic Coronary Syndrome), CCTA – angiogramografia komputerowa tętnic wieńcowych (ang. Coronary Computed Tomography Angiography), EKG – elektrokardiogram (ang. electrocardiogram, ECG), GDMT – leczenie zachowawcze zgodne z wytycznymi (ang. Guideline-Directed Medical Therapy), INOCA – niedokrwienie bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (ang. Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries), SOR – szpitalny oddział ratunkowy

2.4.6 Epidemiologia

W skali globalnej choroba niedokrwienna serca pozostaje jednym z najważniejszych problemów zdrowia publicznego, a jej znaczenie rośnie wraz ze starzeniem się populacji. W analizie Global Burden of Disease 2021 obejmującej lata 1990-2021 (dane dotyczą choroby niedokrwiennej serca ogółem, definiowanej kodami ICD-10 I20-I25.9, a więc obejmują zarówno postacie przewlekłe, jak i ostre) wykazano wzrost liczby nowych przypadków na świecie z 15,81 mln w 1990 r. do 31,87 mln 2021 r., tj. do 201,6% wartości z 1990. W tym samym okresie chorobowość wzrosła ponad dwukrotnie, z 112,17 mln do 254,28 mln osób. Obciążenie chorobą było większe u mężczyzn niż u kobiet, a największą liczbę przypadków obserwowano w starszych grupach wieku, szczególnie między 60. a 84. rokiem życia. Prognozy wskazują na dalszy wzrost obciążenia chorobą – według modelu BAPC (ang. *Bayesian Age-Period-Cohort model*) liczba nowych przypadków choroby niedokrwiennej serca może osiągnąć 56,43 mln w 2046 r., a liczba osób żyjących z tą chorobą 525,59 mln, co odpowiada odpowiednio 1,77- i 2,07-krotności wartości z 2021 r [39].

Zgodnie z danymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, ang. *European Society of Cardiology*) w Europie choroby sercowo-naczyniowe pozostają najczęstszą przyczyną zgonów, odpowiadając za ponad 3 mln zgonów rocznie. Największy udział w umieralności sercowo-naczyniowej miała choroba niedokrwienna serca, która odpowiadała za 33% zgonów sercowo-naczyniowych u kobiet oraz 40% u mężczyzn. Standaryzowane według wieku wskaźniki umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca były istotnie wyższe u mężczyzn niż u kobiet, mediana wynosiła odpowiednio 171,4/100 000 oraz 90,8/100 000. Obserwowano również zróżnicowanie zależne od poziomu dochodu krajów – w państwach o średnim dochodzie umieralność była wyższa niż w krajach o wysokim dochodzie, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [27].

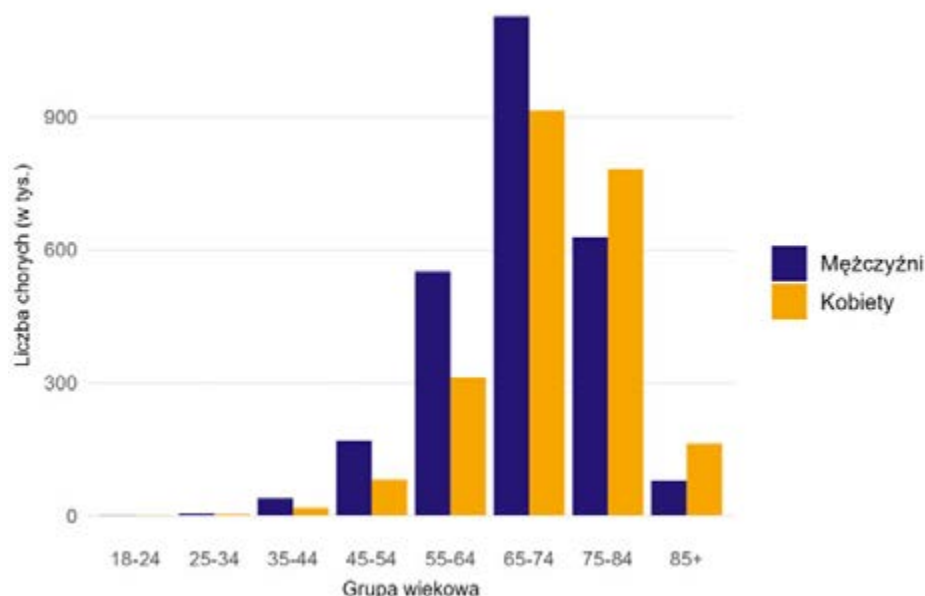
W raporcie Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z 2020 r. przedstawiono dane sprawozdawcze dotyczące pacjentów z rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca, identyfikowanej na podstawie kodów ICD-10 I20-I25 (wraz z rozszerzeniami) [40]. Według oszacowań NFZ w 2024 r. chorobowość rejestrowana z powodu przewlekłej choroby niedokrwiennej serca w 2024 r. wynosiła 2,3 mln osób, co odpowiadało 7% dorosłej populacji Polski. Liczba chorych była zbliżona u kobiet i mężczyzn i wynosiła odpowiednio 1,14 mln oraz 1,14 mln osób, przy czym współczynnik chorobowości był nieco wyższy u mężczyzn niż u kobiet: 77,8 vs 70,6 na 1 000 dorosłych osób. Po standaryzacji względem wieku i płci współczynnik chorobowości wynosił 63,2 na 1 000 dorosłych, w tym 61,2 na 1 000 kobiet oraz 65,5 na 1 000 mężczyzn. W latach 2014-2024 obserwowano stopniowy spadek rejestrowanej chorobowości przewlekłej choroby niedokrwiennej serca. Liczba chorych zmniejszyła się z 2,97 mln w 2014 r. do 2,28 mln w 2024 r., a udział chorych w populacji dorosłych spadł z 9% do 7% [41]. Równolegle standaryzowany współczynnik chorobowości zmniejszył się z 94,2 do 63,2 na 1 000 dorosłych osób. Szczegółowe dane przedstawione są w tabeli poniżej.

Tabela 18. Chorobowość rejestrowana w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca u osób dorosłych w Polsce w latach 2014 -2024 [41]

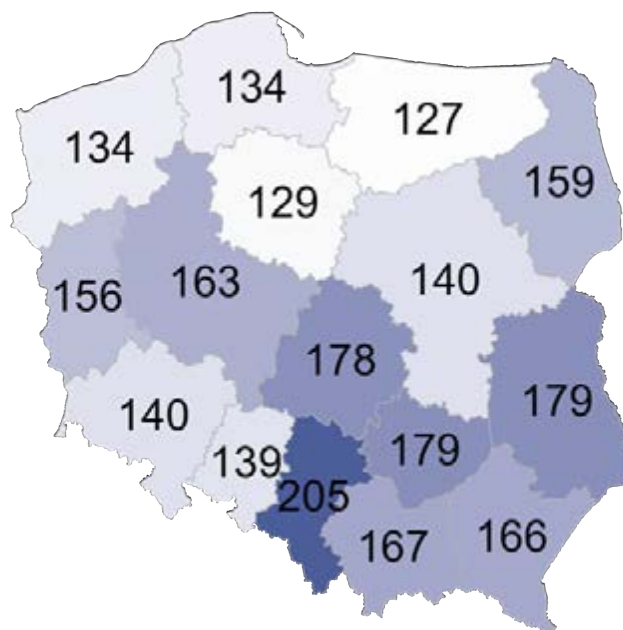
Rok	Liczba chorych (w tys.)			% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych			Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych		
	Suma	K	M		Suma	K	M	Suma	K	M
2014	2 971,0	1 641,0	1 330,0	9%	94,2	99,6	88,3	94,2	99,6	88,3
2015	2 861,0	1 561,0	1 300,0	9%	90,7	94,7	86,3	89,1	93,2	84,6
2016	2 776,0	1 498,0	1 278,0	9%	88	90,9	84,9	84,8	87,9	81,4
2017	2 690,0	1 436,0	1 254,0	9%	85,3	87,2	83,4	80,8	83	78,4
2018	2 587,0	1 364,0	1 223,0	8%	82,2	82,9	81,4	76,4	77,7	75
2019	2 519,0	1 313,0	1 205,0	8%	80,1	79,9	80,3	73,1	73,6	72,5
2020	2 383,0	1 232,0	1 150,0	8%	76,1	75,2	77	68,6	68,5	68,6
2021	2 275,0	1 166,0	1 109,0	7%	73,1	71,6	74,7	65,3	64,7	65,9
2022	2 215,0	1 123,0	1 092,0	7%	71,9	69,6	74,4	63,9	62,7	65,3
2023	2 217,0	1 113,0	1 104,0	7%	72	69,1	75,3	62,8	61,1	64,7
2024	2 276,0	1 136,0	1 140,0	7%	74	70,6	77,8	63,2	61,2	65,5

Skróty: K – kobiety; M – mężczyźni

Dane z podziałem na wiek i płeć wskazują, że chorobowość rejestrowana z powodu przewlekłej choroby niedokrwiennej serca zwiększa się wraz z wiekiem i koncentruje się przede wszystkim w starszych grupach wiekowych, szczególnie po 65. roku życia. W 2024 r. największą liczbę chorych odnotowano w grupach 65-74 oraz 75-84 lata. W grupach wiekowych 55-64 oraz 65-74 lata liczba chorych była większa wśród mężczyzn, natomiast w grupach wiekowych 75-84 oraz ≥85 lat większą liczbę chorych odnotowano wśród kobiet, co może być związane ze strukturą demograficzną populacji [41] [42]. Szczegółowy rozkład przedstawiony jest na wykresie poniżej.



Rysunek 31. Chorobowość rejestrowana w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca w zależności od płci i wieku w 2024 roku [41]



Rysunek 32. Współczynnik chorobowości rejestrowanej na 1 000 dorosłych osób w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca w podziale na województwa w 2024 roku (wartości surowe) [41]

W 2024 r. zarejestrowano łącznie 375 tys. nowych przypadków przewlekłej choroby niedokrwiennej serca, w tym 192 tys. u kobiet i 183 tys. u mężczyzn. Współczynnik zachorowalności wyniósł 12,2 na 1 000 dorosłych i był nieco wyższy u mężczyzn niż u kobiet, odpowiednio 12,5 vs 11,9 na 1 000 dorosłych. Po standaryzacji względem wieku i płci współczynnik zachorowalności wyniósł 10,6 na 1 000 dorosłych, również z nieznacznie wyższą wartością u mężczyzn niż u kobiet, odpowiednio 10,8 vs 10,4 na 1 000 dorosłych [41].

Tabela 19. Zachorowalność rejestrowana i współczynnik zachorowalności rejestrowanej w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2014–2024 [41]

Rok	Zachorowalność rejestrowana (w tys.)			Współczynnik zachorowalności na 1 000 dorosłych			Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik zachorowalności na 1 000 dorosłych		
	Suma	K	M	Suma	K	M	Suma	K	M
2014	418	230	187	13,2	14	12,4	13,2	14	12,4
2015	392	213	179	12,4	12,9	11,9	12,2	12,7	11,7
2016	379	205	174	12	12,4	11,5	11,6	12	11,1
2017	364	196	168	11,5	11,9	11,2	11	11,3	10,6
2018	350	187	163	11,1	11,4	10,9	10,4	10,7	10,1
2019	358	189	168	11,4	11,5	11,2	10,5	10,7	10,3
2020	291	154	136	9,3	9,4	9,1	8,4	8,6	8,3
2021	315	165	150	10,1	10,1	10,1	9,2	9,2	9,1
2022	323	167	156	10,5	10,3	10,7	9,4	9,4	9,5
2023	390	202	188	12,7	12,6	12,8	11,2	11,1	11,2
2024	375	192	183	12,2	11,9	12,5	10,6	10,4	10,8

Skróty: K – kobiety; M – mężczyźni

Według danych Eurostat za 2021 r., przytoczonych w raporcie *Stan polskiej kardiologii na tle Unii Europejskiej*, choroby układu krążenia były główną przyczyną zgonów w UE, odpowiadając za 1,71 mln zgonów, tj. 32,4% wszystkich zgonów. W Polsce w tym samym roku odnotowano ok. 181 tys. zgonów z powodu chorób układu krążenia, co stanowiło 34,8% wszystkich zgonów i przewyższało średnią dla UE o 2,4 punktu procentowego. Niekorzystna sytuacja Polski była widoczna również w odniesieniu do standaryzowanych współczynników umieralności: ogólny współczynnik zgonów z powodu chorób układu krążenia wynosił w Polsce 541,4 na 100 tys. mieszkańców wobec 343,4 na 100 tys. w UE. Wyższe wartości obserwowano zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet — odpowiednio 667,3 vs 412,5 na 100 tys. mężczyzn oraz 449,3 vs 288,6 na 100 tys. kobiet. Różnice względem średniej unijnej utrzymywały się także w analizie według wieku: w populacji <65 lat standaryzowany współczynnik umieralności wynosił w Polsce 70,0 vs 42,4 na 100 tys. mieszkańców w UE, natomiast w populacji ≥65 lat 2 487,7 vs 1 586,1 na 100 tys. mieszkańców. W przypadku chorób niedokrwienych serca, klasyfikowanych według ICD-10 jako I20-I25, standaryzowane współczynniki umieralności również były w Polsce wyższe niż średnio w UE i wynosiły 283,4 vs 154,9 na 100 tys. u mężczyzn oraz 173,3 vs 83,3 na 100 tys. u kobiet [29].

Oszacowano, że w 2021 r. w Unii Europejskiej można było uniknąć 82 610 zgonów (ang. *treatable deaths*), gdyby pacjenci mieli zapewniony dostęp do skutecznego leczenia [29].

2.4.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Aktualnie obowiązujące zasady postępowania terapeutycznego w chorobie wieńcowej opisano w oparciu o odnalezione wytyczne kliniczne organizacji i towarzystw kardiologicznych.

Ograniczono się do uwzględnienia wyłącznie wytycznych opublikowanych od 2021 roku. W opisie poniższych dokumentów skupiono się na rekomendacjach dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową.

W celu identyfikacji aktualnych wytycznych klinicznych przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej w dniu 14.05.2026 r.:

- + Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK): <https://ptkardio.pl/>
- + European Society of Cardiology (ESC): <https://www.escardio.org/>
- + American Heart Association (AHA): <https://www.ahajournals.org/>
- + American College of Cardiology (ACC): <https://www.acc.org/>
- + National Institute for Health Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>

Tabela 20. Odnalezione wytyczne kliniczne – choroba wieńcowa

Organizacja/Towarzystwo	Zakres wytycznych	Rok publikacji
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) [38]	Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych	2024
European Society of Cardiology (ESC) [35]	Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych	2024
American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) [43]	Wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową	2023

Tabela 21. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu choroby wieńcowej

Organizacja/ Akronim, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTK 2024 [38] (Polska) Na podstawie ESC 2024 [35] (Europa)	Dokument stanowi polskie tłumaczenie europejskich wytycznych ESC dotyczących postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych Leczenie przeciwdławicowe: + Zaleca się dostosowanie wyboru leków przeciwdławicowych do charakterystyki pacjenta, chorób współistniejących, przyjmowanych leków, tolerancji leczenia i patofizjologii dławicy piersiowej, biorąc również pod uwagę lokalną dostępność leków i ich koszt (Klasa I, poziom C). + U większości pacjentów z CCS zaleca się początkowe leczenie z zastosowaniem beta-adrenolityków i/lub CCB w celu uzyskania kontroli częstości akcji serca i redukcji objawów (Klasa I, poziom B). *stosowanie tych leków może wymagać ostrożności lub mogą być one przeciwwskazane u niektórych pacjentów z niskim ciśnieniem tętniczym (beta-adrenolityki i DHP-CCB), DM (beta-adrenolityki), zaburzeniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (beta-adrenolityki i inne niż DHP-CCB), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (niekardioselektywne beta-adrenolityki) + Jeśli nie można skutecznie kontrolować objawów dławicowych za pomocą leczenia wstępnego złożonego z samego beta-adrenolityku lub CCB, należy rozważyć zastosowanie połączenia beta-adrenolityku z DHP-CCB, jeśli nie ma przeciwwskazań (Klasa IIa, poziom B). + U pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów podczas leczenia beta-adrenolitykami i/lub CCB należy rozważyć długodziałające azotany lub ranolazynę jako terapię uzupełniającą lub element leczenia wstępnego u odpowiednio dobranych pacjentów (Klasa IIa, poziom B). *rozważenie terapii początkowej: iwabradyna, nikorandil, długodziałające azotany, ranolazyna lub trimetazydyna u pacjentów z nietolerancją beta-adrenolityków i/lub CCB lub przeciwwskazaniami do ich stosowania; ranolazyna i trimetazydyna u pacjentów z dławicą mikronaczyniową; nikorandil lub azotany u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych. Leki zostały wymienione w kolejności alfabetycznej. + W sytuacji gdy przepisywane są długodziałające azotany, należy rozważyć zachowanie odstępu bez azotanów lub z małą dawką azotanów w celu zmniejszenia tolerancji (Klasa IIa, poziom B). + U pacjentów z zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory (LVEF <40%) i niedostateczną kontrolą objawów należy rozważyć stosowanie iwabradyny jako dodatkowego leku

przeciwdławicowego lub należy rozważyć zastosowanie tego leku jako elementu terapii wstępnej u odpowiednio dobranych chorych (Klasa IIa, poziom B).

- + U pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów podczas leczenia beta-adrenolitykami i/lub CCB można rozważyć stosowanie nikorandilu lub trimetazydyny jako leczenia uzupełniającego lub jako część leczenia wstępnego u odpowiednio dobranych pacjentów (Klasa IIb, poziom B).
- + Iwabradyna nie jest zalecana w terapii dodatkowej u pacjentów z CCS, LVEF >40% i bez klinicznej niewydolności serca (Klasa III, poziom B).
- + Nie zaleca się łączenia iwabradyny z innymi niż DHP-CCB lub innymi, silnymi inhibitorami CYP3A4 (Klasa III, poziom B).
- + U pacjentów z kardiomiopatią przerostową lub przy jednoczesnym podawaniu inhibitorów fosfodiesterazy nie zaleca się stosowania azotanów (Klasa III, poziom B).

Zalecenia dotyczące **inhibitorów konwertazy angiotensyny** u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym:

- + U pacjentów z CCS zaleca się stosowanie inhibitorów **ACE** (lub ARB) w przypadku występowania określonych chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub HF (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów z CCS z bardzo wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych należy rozważyć stosowanie **ACEi** (Klasa IIa, poziom A).

Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym i przewlekłą niewydolnością serca:

- + Zaleca się, aby pacjenci z CCS z HF byli włączeni do wielodyscyplinarnego programu leczenia HF w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu HF i poprawy przeżycia (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów z CCS i HFrEF zaleca się stosowanie **ACEi**, MRA, SGLT2i (dapagliflozyny lub empagliflozyny) oraz, w stabilnych warunkach, **beta-adrenolityku** w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji i zgonu z powodu HF (Klasa I, poziom A).
- + U chorych z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (HFmrEF) lub HFpEF, zaleca się stosowanie SGLT2i (dapagliflozyny lub empagliflozyny) w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa I, poziom A).
- + U objawowych pacjentów z CCS i HFrEF, którzy nie tolerują ACEi lub ARNi, zaleca się stosowanie ARB w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (Klasa I, poziom B).
- + U pacjentów z CCS z HFrEF zaleca się sakubitryl/walsartan jako zamiennik dla ACEi lub ARB w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i z jakiegokolwiek przyczyny (Klasa I, poziom B).
- + U pacjentów z CCS z HF i objawami podmiotowymi i/lub przedmiotowymi zastoju zaleca się stosowanie leków moczopędnych w celu złagodzenia objawów, poprawy tolerancji wysiłku fizycznego i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF (Klasa I, poziom B).
- + U pacjentów z objawową niewydolnością serca (klasa II–III wg NYHA) o etiologii niedokrwiennej (pod warunkiem że nie przebyli zawału serca w ciągu ostatnich 40 dni) i z LVEF ≤35% pomimo ≥3 miesięcy optymalizowanego leczenia zaleca się wszczepienie ICD w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, pod warunkiem że oczekiwany czas przeżycia wynosi znacznie >1 roku w dobrym stanie czynnościowym (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów, którzy przebyli epizod arytmii komorowej powodującej niestabilność hemodynamiczną i u których spodziewane jest przeżycie >1 roku w dobrym stanie czynnościowym, zaleca się wszczepienie ICD w celu zmniejszenia ryzyka nagłego zgonu i śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, przy braku odwracalnych przyczyn arytmii lub w przypadku gdy arytmia komorowa wystąpiła >48 godzin po zawale serca (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów z CCS z objawową HF, rytmem zatokowym, LVEF ≤35% pomimo GDMT i czasem trwania zespołu QRS ≥150 ms o morfologii LBBB zaleca się zastosowanie CRT w celu zmniejszenia objawów poprawy i przeżywalności oraz zmniejszenia chorobowości (Klasa I, poziom A).
- + U pacjentów z HFrEF niezależnie od klasy NYHA lub szerokości zespołu QRS, którzy mają wskazanie do stymulacji komorowej w przypadku bloku AV wysokiego stopnia, zaleca się zastosowanie CRT zamiast stymulacji prawej komory w celu zmniejszenia zachorowalności. Dotyczy to również chorych z AF (Klasa I, poziom A).

Siła rekomendacji:

- + *Klasa I – Dane naukowe i/lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne, skuteczne. Zalecenie: Zaleca się lub jest wskazane.*
- + *Klasa II – Dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne.*

	○ Klasa IIa – Dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu. Zalecenie: Należy rozważyć. ○ Klasa IIb – Użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie. Zalecenie: Można rozważyć. + Klasa 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. Zalecenie: Nie zaleca się. Poziom dowodów: + 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.
AHA/ACC 2023 [43] (USA)	Postępowanie medyczne w przewlekłej chorobie wieńcowej Zalecenia dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego: + U dorosłych z przewlekłą chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym (ciśnienie skurczowe ≥ 130 mm Hg i/lub rozkurczowe ≥ 80 mm Hg), oprócz strategii niefarmakologicznych, zaleca się stosowanie zgodnej z wytycznymi terapii farmakologicznej (GDMT) z użyciem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) lub beta-blokerów jako leczenia pierwszego rzutu w przypadku istotnych wskazań klinicznych (np. świeży zawał serca lub dławica piersiowa), a w razie potrzeby dodanie kolejnych leków przeciwnadciśnieniowych (np. dihydropirydynowych antagonistów kanału wapniowego [CCB], długo działających diuretyków tiazydowych i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidowego) w celu optymalizacji kontroli ciśnienia tętniczego (Klasa: 1, poziom: B-R). Zalecenia dotyczące beta-blokerów: + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i LVEF $\leq 40\%$, z przebyłym zawałem serca lub bez przebytego zawału serca, zaleca się stosowanie beta-blokerów w celu zmniejszenia ryzyka przyszłych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), w tym zgonu sercowo-naczyniowego (Klasa: 1, poziom: A). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i LVEF $\leq 50\%$ zaleca się stosowanie metoprololu bursztynianu o przedłużonym uwalnianiu, karwedylolu lub bisoprololu z titracją do dawek docelowych, preferencyjnie względem innych beta-adrenolityków (Klasa: 1, poziom: A). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową, u których rozpoczęto leczenie beta-blokerem po przebyłym zawałe serca, bez wywiadu lub obecnie występującej LVEF $\leq 50\%$, dławicy piersiowej, arytmii lub niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, można rozważyć ponowną ocenę wskazań do długoterminowego (>1 roku) stosowania beta-adrenolityku w celu redukcji MACE (Klasa: 2b, poziom: B-NR). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową bez przebytego zawału serca lub LVEF $\leq 50\%$ stosowanie beta-blokerów nie przynosi korzyści w redukcji MACE, jeśli nie istnieje inne podstawowe wskazanie do terapii beta-blokerem (Klasa: 3-brak korzyści, poziom: B-NR). Zalecenia dotyczące inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron: + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową, którzy mają również nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, LVEF $\leq 40\%$ lub przewlekłą chorobę nerek (CKD), zaleca się stosowanie inhibitorów ACE lub ARB w przypadku nietolerancji inhibitorów ACE w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych (Klasa: 1, poziom: A). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową bez nadciśnienia tętniczego, cukrzycy lub przewlekłej choroby nerek oraz z LVEF $>40\%$ można rozważyć stosowanie inhibitorów ACE lub ARB w celu redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych (Klasa: 2b, poziom: B-NR). Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego w celu łagodzenia dławicy piersiowej: + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i dławicą piersiową zaleca się leczenie przeciwdławicowe z zastosowaniem beta-blokerów, antagonisty kanału wapniowego (CCB) lub długo działającego azotanu w celu łagodzenia dławicy lub objawów równoważnych (Klasa: 1, poziom: B-R). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i dławicą piersiową, którzy pozostają objawowi po leczeniu początkowym, zaleca się dodanie drugiego leku przeciwdławicowego z innej klasy terapeutycznej (beta-blokery, CCB, długo działające azotany) w celu łagodzenia dławicy lub objawów równoważnych (Klasa: 1, poziom: B-R). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową zaleca się stosowanie ranolazyny u pacjentów, którzy pozostają objawowi pomimo leczenia beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego lub długo działającymi azotanami (Klasa: 1, poziom: B-R).

	+ U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową zaleca się stosowanie podjęzykowej nitrogliceryny lub aerozolu z nitrogliceryną w celu natychmiastowego krótkotrwałego łagodzenia dławicy lub objawów równoważnych (Klasa: 1, poziom: B-NR). + U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową i prawidłową funkcją lewej komory dodanie iwabradyny do standardowej terapii przeciwdławicowej jest potencjalnie szkodliwe (Klasa: 3-szkodliwa, poziom: B-R). <i>Siła rekomendacji:</i> + KLASA 1 (silne zalecenie) Korzyści >>> Ryzyko <i>Stosowanie jest jednoznacznie zalecane.</i> <i>Sformułowania używane w zaleceniach: „Jest zalecane”, „Jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne”, „Powinno być wykonane/podane/inne”, „Strategia A jest zalecana/wskazana zamiast strategii B”, „Strategia A powinna być wybrana zamiast strategii B”.</i> + KLASA 2a (umiarkowane zalecenie) Korzyści >> Ryzyko <i>Stosowanie jest uzasadnione, warto rozważyć.</i> <i>Sformułowania używane w zaleceniach: „Jest uzasadnione”, „Może być przydatne/skuteczne/korzystne”, „Strategia A jest prawdopodobnie zalecana zamiast strategii B”, „Uzasadnione jest wybranie strategii A zamiast strategii B”.</i> + KLASA 2b (słabe zalecenie) Korzyści ≥ Ryzyko (korzyści niepewne) <i>Dowody ograniczone, stosowanie można rozważyć.</i> <i>Sformułowania używane w zaleceniach: „Może być uzasadnione”, „Może być rozważone”, „Przydatność/skuteczność jest nieznana/niejasna/niepewna lub słabo udokumentowana”.</i> + KLASA 3: brak korzyści (umiarkowane zalecenie) Korzyści = Ryzyko <i>Stosowanie nie przynosi korzyści, nie zaleca się.</i> <i>Sformułowania używane w zaleceniach: „Nie jest zalecane”, „Nie jest wskazane/przydatne/skuteczne/korzystne”, „Nie powinno być wykonywane/podawane/inne”.</i> + KLASA 3: szkodliwość (silne zalecenie) Korzyści < Ryzyko <i>Stosowanie jest szkodliwe, zabronione.</i> <i>Sformułowania używane w zaleceniach: „Potencjalnie szkodliwe”, „Powoduje szkodę”, „Wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością/śmiertelnością”, „Nie powinno być wykonywane/podawane/inne”.</i> <i>Poziom (jakość) dowodów:</i> + POZIOM A - o Dowody wysokiej jakości pochodzące z więcej niż 1 randomizowanego badania klinicznego (RCT). - o Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych wysokiej jakości. - o Jedno lub więcej badań RCT potwierdzonych przez wysokiej jakości badania rejestrowe. + POZIOM B-R (randomizowane) - o Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej randomizowanych badań klinicznych (RCT). - o Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych umiarkowanej jakości. + POZIOM B-NR (nierandomizowane) - o Dowody umiarkowanej jakości z jednego lub więcej dobrze zaprojektowanych i przeprowadzonych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych lub badań rejestrowych. - o Metaanalizy takich badań. + POZIOM C-LD (ograniczone dane, ang. limited data) - o Randomizowane lub nierandomizowane badania obserwacyjne lub rejestrowe z ograniczeniami w zakresie projektu lub wykonania. - o Metaanalizy takich badań. - o Badania fizjologiczne lub mechanistyczne u ludzi. + POZIOM C-EO (opinia ekspertów) + Konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym.
--	--

Skróty: ACC – American College of Cardiology, ACEi – inhibitor konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme inhibitor), AF – migotanie przedsionków (atrial fibrillation), AHA – American Heart Association, ARB – antagonist receptoru angiotensyny II (angiotensin receptor blocker), ARNi – antagonist receptoru angiotensynowego i inhibitor neprylizyny (angiotensin receptor–neprilysin inhibitor), AV – przedsionkowo-komorowy (atrioventricular), CCB – bloker kanału wapniowego / antagonist kanału wapniowego (calcium channel blocker), CCS – przewlekły zespół wieńcowy (chronic coronary syndrome), CKD – przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease), CRT – terapia resynchronizująca serca (cardiac resynchronization therapy), CYP3A4 – cytochrom P450 3A4 (cytochrome P450 3A4), DHP-CCB – dihydropirydynowy antagonist kanału wapniowego (dihydropyridine calcium channel blocker), DM – cukrzyca (diabetes mellitus), ESC – European Society of Cardiology, GDMT – leczenie zgodne z wytycznymi (guideline)

directed medical therapy), HF – niewydolność serca (heart failure), HFmrEF – niewydolność serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with mildly reduced ejection fraction), HFpEF – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (heart failure with preserved ejection fraction), HFrEF – niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (heart failure with reduced ejection fraction), ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator (implantable cardioverter-defibrillator), LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa (left bundle branch block), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (left ventricular ejection fraction), MACE – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular events), NYHA – New York Heart Association, QRS – zespół QRS (QRS complex), PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial), SGLT2i – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2 (sodium-glucose cotransporter 2)

Na podstawie przedstawionych wytycznych PTK/ESC 2024 oraz AHA/ACC 2023 można stwierdzić, że współczesne leczenie przewlekłej choroby wieńcowej opiera się na kompleksowym podejściu obejmującym kontrolę objawów dławicowych, redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego oraz leczenie chorób współistniejących. W zakresie leczenia przeciwdławicowego zalecane jest przede wszystkim stosowanie β -adrenolityków i/lub antagonistów kanału wapniowego (CCB) w celu kontroli objawów dławicy piersiowej i niedokrwienia. W przypadku niewystarczającej kontroli objawów rekomendowane jest dodanie kolejnego leku przeciwdławicowego, np. długo działających azotanów lub ranolazyny. U pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową współistniejącą z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca zalecane jest stosowanie inhibitorów ACE lub — w przypadku nietolerancji — ARB. W przypadku współistnienia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) zaleca się stosowanie ACEi, β -adrenolityków, antagonistów receptora mineralokortykoidowego oraz inhibitorów SGLT2. Jednocześnie wytyczne wskazują, że beta-adrenolityki są szczególnie rekomendowane u pacjentów z obniżoną LVEF oraz po przebytym zawale serca.

W analizowanych wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do konkretnego połączenia nebiwololu i ramiprylu ani do produktu złożonego zawierającego te substancje. Wytyczne formułują zalecenia głównie na poziomie klas leków. Ramipryl należy do klasy ACEi, natomiast nebiwolol do β -adrenolityków. Oznacza to, że ich stosowanie należy oceniać przez pryzmat zaleceń dotyczących tych klas terapeutycznych. W tym kontekście ramipryl jako ACEi oraz nebiwolol jako β -adrenolityk wpisują się w klasy leków zalecane w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą wieńcową, szczególnie w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, obniżonej frakcji wyrzutowej lewej komory lub objawów dławicowych. W praktyce klinicznej taki produkt złożony może wspierać uproszczenie farmakoterapii oraz poprawę adherencji poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, bez zmiany wcześniej ustalonego schematu leczenia.

3. Interwencja – Polpril Nebi®

3.1 Charakterystyka interwencji

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy złożony Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) stosowany w leczeniu:

- + nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + przewlekłej niewydolności serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + choroby wieńcowej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;
- + nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

W tabeli poniżej oraz w poszczególnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Polpril Nebi®. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Polpril Nebi® [44].

Tabela 22 Charakterystyka produktu leczniczego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) [44]

Nazwa produktu leczniczego, postać, opakowanie	Polpril Nebi®, 2,5 mg + 5 mg, numer pozwolenia: 29514 ○ 30 kapsulek, nr GTiN: 05909991593933 ○ 60 kapsulek, nr GTiN: 05909991593940 ○ 90 kapsulek, nr GTiN: 05909991593957 Polpril Nebi®, 5 mg + 5 mg, numer pozwolenia: 29515 ○ 30 kapsulek, nr GTiN: 05909991593964 ○ 60 kapsulek, nr GTiN: 05909991593971 ○ 90 kapsulek, nr GTiN: 05909991593988 Polpril Nebi®, 10 mg + 5 mg, numer pozwolenia: 29516 ○ 30 kapsulek, nr GTiN: 05909991593995 ○ 60 kapsulek, nr GTiN: 05909991594008 ○ 90 kapsulek, nr GTiN: 05909991594015
Podmiot odpowiedzialny	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. ul. Pelplińska 19; 83-200 Starogard Gdański
Postać farmaceutyczna	Kapsułki, twarde (kapsułki)
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: C09BX Ramipryl (Ramiprilum) i nebiwolol (Nebivololi hydrochloridum) Połączenia inhibitorów konwertazy angiotensyny w innych skojarzeniach
Mechanizm działania	Ramipryl (Ramiprilum) Ramiprylat, czynny metabolit proleku – ramiprylu, hamuje enzym dipeptydylokarboksypeptydazę I (synonimy: konwertaza angiotensyny; kininaza II). W osoczu i tkankach enzym ten katalizuje konwersję angiotensyny I do czynnej substancji zwężającej naczynia krwionośne – angiotensyny II, jak również katalizuje rozpad bradykininy – czynnego związku rozszerzającego naczynia krwionośne.

	Zmniejszenie wytwarzania angiotensyny II i hamowanie rozpadu bradykininy prowadzą do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Ponieważ angiotensyna II pobudza także uwalnianie aldosteronu, ramiprylat powoduje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Przeciętna reakcja na monoterapię inhibitorem ACE jest słabsza u pacjentów rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (u tych osób z nadciśnieniem tętniczym zazwyczaj występuje mała aktywność reniny) niż u pacjentów innych ras. Nebivolol (Nebivololi hydrochloridum) Nebivolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub l-nebiwololu). Wykazuje dwa działania farmakologiczne: - Jest konkurencyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi). - Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu.
Substancja czynna	Ramipryl (Ramiprilum) + Nebivolol (Nebivololi hydrochloridum)
Substancja pomocnicza	<u>Zawartość kapsułki:</u> mannitol, skrobia kukurydziana, kroscarmeloza sodowa, hypromeloza 2910 15 mPa*s, polisorb 80, celuloza mikrokrystaliczna (typ 102), krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, skrobia żelowana kukurydziana. <u>Osłonka kapsułki:</u> Żelatyna, błękit brylantowy FCF (E 133), żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko moce 5 mg + 5 mg i 10 mg + 5 mg), żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko moce 2,5 mg + 5 mg i 5 mg + 5 mg). <u>Tusz do kapsułek:</u> szelak, żelaza tlenek czarny (E 172), glikol propylenowy (E 1520), wodorotlenek amonu 28%
Wskazania do stosowania	Polpril Nebi® jest wskazany w: + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + leczeniu przewlekłej niewydolności serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + leczeniu choroby wieńcowej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

3.1.1 Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o określonej mocy.

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia.

Przed zmianą na Polpril Nebi® pacjenci powinni być kontrolowani za pomocą stabilnych dawek produktów zawierających pojedyncze substancje czynne przyjmowane w tym samym czasie przez co najmniej 4 tygodnie. Dawkę leku Polpril Nebi® należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych leku w momencie zmiany leczenia.

Jeśli zmiana dawkowania jest wymagana dla którejkolwiek z substancji czynnych w produkcie złożonym leku z jakiegokolwiek powodu (np. powiązana nowo zdiagnozowana choroba, zmiana stanu pacjenta lub z powodu interakcji lekowej), w celu ustalenia dawkowania należy określić odpowiednią dawkę poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ponieważ Polpril Nebi® jest stosowany wyłącznie jako terapia substytucyjna, dawki każdej substancji czynnej należy ustalić podczas stosowania produktów jednoskładnikowych.

Dobową dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy określić na podstawie klirensu kreatyniny:

klirens kreatyniny	Zalecana dawka
≥ 60 ml/min	1 kapsułka o podanej mocy na dobę.
30-60 ml/min	Nie zaleca się stosowania produktu. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawkowania poszczególnych składników.
10-30 ml/min	Nie zaleca się stosowania produktu. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawkowania poszczególnych składników.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym poddawani hemodializie: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg ramiprylu, dlatego produkt o mocy 10 mg + 5 mg jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Polpril Nebi® jest przeciwwskazane ze względu na ograniczone dane dotyczące stosowania nebiwololu u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być niższe, a kolejne dawki powinny być stopniowo zwiększane ze względu na większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów w bardzo podeszłym wieku i wyniszczonych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki początkowej. Jednak ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów powyżej 75 lat, należy zachować ostrożność i bardzo dokładnie kontrolować tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z nebiwololem u dzieci i młodzieży. Dotychczas nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ramiprylu u dzieci.

3.1.2 Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Polpril Nebi® codziennie o tej samej porze.

Polpril Nebi® można przyjmować przed posiłkami, w trakcie lub po posiłkach, ponieważ przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność (patrz punkt 5.2). Polpril Nebi® należy połykać, popijając płynem. Produktu nie wolno go żuć ani kruszyć.

3.1.3 Przedawkowanie

Ramipryl

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych (ze znacznym niedociśnieniem tętniczym, wstrząsem), bradykardia, zaburzenia równowagi elektrolitowej i niewydolność nerek. Pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Do zalecanych metod należą: zabiegi usuwające substancję czynną z organizmu (płukanie żołądka, podawanie adsorbentów) oraz techniki zapewniające stabilność hemodynamiczną, w tym podawanie agonistów receptorów alfa-1 adrenergicznych lub angiotensyny II (angiotensynamid). Ramiprylat, aktywny metabolit ramiprylu jest w niewielkim stopniu usuwany z krążenia ogólnego w procesie hemodializy.

Nebiwolol

Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu.

Objawy

Objawy przedawkowania beta-adrenolityków to: bradykardia, niedociśnienie tętnicze, skurcz oskrzeli i ostra niewydolność serca.

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub nadwrażliwości, pacjenta należy poddać szczegółowej obserwacji i leczeniu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi. Wchłanianiu produktu pozostającego w przewodzie pokarmowym można zapobiec przez płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywnego i środków przeczyszczających. Może być konieczne zastosowanie oddychania wspomaganego. Bradykardię lub nasilone reakcje ze strony nerwu błędnego należy leczyć przez podawanie atropiny lub metyloatropiny. Niedociśnienie i wstrząs należy leczyć podaniem osocza lub preparatów osoczozastępczych oraz, w razie konieczności, podawaniem amin katecholowych. Blokowaniu receptorów beta-adrenergicznych można przeciwdziałać podając w powolnym wlewie dożylnym izoprenaliny chlorowodorek, rozpoczynając od dawki około 5 µg/min lub dobutaminę, rozpoczynając od dawki 2,5 µg/min, aż do uzyskania pożądanego działania.

W przypadku braku reakcji na leczenie można podać izoprenalinę jednocześnie z dopaminą. Gdy powyższe sposoby okażą się nieskuteczne, należy rozważyć dożylne podanie glukagonu w dawce 50-100 µg/kg mc. W razie konieczności dawkę można powtórzyć w ciągu godziny, a następnie, jeśli będzie to konieczne, można podać glukagon we wlewie dożylnym w dawce 70 µg/kg mc. na godzinę. W skrajnych przypadkach bradykardii opornej na leczenie farmakologiczne może być konieczne wszczęcie stymulatora serca.

3.2 Status rejestracyjny technologii

W Tabeli 23 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 23. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Polska	
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Rodzaj procedury rejestracji leku: procedura narodowa. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Polpril Nebi®: 12.02.2026 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: + Polpril Nebi, 2,5 mg + 5 mg, numer pozwolenia: 29514 [45]. + Polpril Nebi, 5 mg + 5 mg, numer pozwolenia: 29515 [46]. + Polpril Nebi, 10 mg + 5 mg, numer pozwolenia: 29516 [47].
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Produkt leczniczy Polpril Nebi® jest wskazany w leczeniu:</u> + nadciśnienia tętniczego samoistnego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + przewlekłej niewydolności serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + choroby wieńcowej jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych; + nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych;

	+ nadciśnienia tętniczego samoistnego z towarzyszącą chorobą wieńcową jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.
Status leku sierocego	Nie

3.3 Status refundacyjny w Polsce

Wnioskowany produkt leczniczy Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) nie jest aktualnie objęty finansowaniem ze środków publicznych w żadnym wskazaniu.

W obecnej sytuacji refundacyjnej w Polsce finansowane ze środków publicznych są produkty lecznicze zawierające nebiwolol lub ramipryl, co oznacza, że dostęp do obu substancji czynnych jest zapewniony, jednak nie w postaci produktu złożonego.

3.4 Rekomendacje refundacyjne dla leku Polpril Nebi®

3.4.1 Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Produkt leczniczy Polpril Nebi®, będący produktem złożonym (ramipryl + nebiwolol) nie stanowił dotychczas przedmiotu oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Dotychczas AOTMiT nie oceniała zasadności finansowania produktów złożonych zawierających jednocześnie ramipryl i nebiwolol, ani terapii skojarzonej obejmującej stosowanie ww. substancji czynnych w postaci odrębnych produktów leczniczych, zarówno w analizowanym wskazaniu, jak i we wskazaniach pokrewnych.

W toku przeglądu zidentyfikowano natomiast stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące produktów złożonych zawierających ramipryl w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi, tj.:

- + Ramiprilum + Bisoprololi fumaras – Ladinorm, stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi [48];
- + Ramiprilum + Bisoprololi fumaras – Ramizek Plus, 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 [49];
- + Ramiprilum + Bisoprololi fumaras – Ramizek Plus, w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) nadciśnienia tętniczego ze współistniejącym przewlekłym zespołem wieńcowym [50];
- + Ramiprilum + Indapamidum – Polpril Plus, stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego [51];
- + Ramiprilum + Amlodipinum – Egitramlon, stosowany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia podczas jednoczesnego stosowania poszczególnych substancji czynnych w takich samych dawkach jak w preparacie złożonym, lecz w oddzielnych produktach leczniczych [52].

Ze względu na odmienny skład substancji czynnych w ww. produktach oraz brak ich bezpośredniej porównywalności do ocenianej technologii medycznej, odstąpiono od ich szczegółowego przedstawienia w niniejszej analizie.

3.4.2 Rekomendacje organizacji zagranicznych

Ze względu na narodową procedurę rejestracyjną i brak rejestracji w EMA, produkt leczniczy Polpril Nebi® nie posiada rekomendacji organizacji zagranicznych.

W wyniku przeglądu publicznie dostępnych źródeł zidentyfikowano produkty złożone zawierające stałe połączenie ramiprylu i nebiwololu, zarejestrowane w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod nazwami **Polpril Nebi [44]**, **Twilev [53]**, a także — jako inne nazwy produktu Twilev — **Nebotruv**, **Ezerdence** i **Nebopek**. Dostępne dokumenty rejestracyjne wskazują, że preparaty te są stosowane jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania ramiprylu i nebiwololu w postaci odrębnych produktów leczniczych w tych samych dawkach.

W celu przedstawiania dostępnych rekomendacji refundacyjnych dla złożonych produktów leczniczych zawierających ramipryl i nebiwolol w dniu 12.05.2026 r. przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie informacji na stronach internetowych instytucji odpowiedzialnych za ocenę technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*) oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- + Wielka Brytania - <https://www.nice.org.uk/>
- + Szkocja - <https://scottishmedicines.org.uk/>
- + Walia - <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/>
- + Irlandia - <https://www.ncpe.ie/>
- + Francja - <https://www.has-sante.fr/>
- + Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- + Niemcy - <https://www.iqwig.de/> i <https://www.g-ba.de/>
- + Australia - <https://www.health.gov.au> i <https://www.pbs.gov.au/>
- + Nowa Zelandia: PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency): <https://www.pharmac.govt.nz/>
- + Kanada - <https://www.cda-amc.ca/>
- + Szwecja - SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering): <https://www.sbu.se/en/>
- + Norwegia - FHI (Folkehelseinstituttet): <https://www.fhi.no/en>

W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: ramipril, nebivolol, Polpril Nebi®, Twilev, Nebotruv, Ezerdence oraz Nebopek.

Nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych ani ocen HTA dotyczących innych produktów złożonych zawierających ramipryl i nebiwolol (m.in. Polpril Nebi®, Twilev, Nebotruv, Ezerdence, Nebopek) opublikowanych przez główne zagraniczne agencje HTA.

4. Dobór komparatora

Zgodnie z Wytycznymi HTA [54] komparator stanowić powinna przede wszystkim technologia medyczna stanowiąca aktualną praktykę medyczną, która prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez lek objęty wnioskiem, uwzględniając przede wszystkim interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia: np. wyleczenie, wydłużenie przeżycia, opóźnienie rozwoju choroby, zapobieganie i kontrola objawów, zapobieganie/przeciwdziałanie działaniom niepożądanym.

W obecnej sytuacji refundacyjnej dostępnych jest wiele produktów leczniczych finansowanych ze środków publicznych, zawierających substancje czynne mogące stanowić alternatywę dla terapii skojarzonej ramiprylem i nebiwololem. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Polpril Nebi® dotyczy jednak ściśle określonej populacji pacjentów, tj. dorosłych chorych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających dawkom zawartym w produkcie złożonym.

Z uwagi na tak zdefiniowaną populację docelową przyjęto, że **komparator stanowią wyłącznie produkty lecznicze zawierające substancje składowe (tj. ramipryl i nebiwolol) stosowane osobno, w oddzielnych tabletkach**. W Załączniku 8.1 zostały przedstawione wszystkie refundowane produkty lecznicze zawierające ramipryl lub nebiwolol z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Pozostając przy kwestii komparatorów należy wskazać, że w terapii wielolekowej stosowanej w niewydolności serca, nadciśnieniu tętniczym czy chorobie wieńcowej, wykorzystywane są również inne produkty lecznicze (ARNi, ARB, CCB, diuretyki, MRA, SGLT2i), wdrażane równolegle z ramiprylem i nebiwololem lub na kolejnych etapach leczenia. **Należy jednak podkreślić, że w ocenianym stanie klinicznym wdrożenie wnioskowanej interwencji nie zakłada modyfikacji dotychczasowego schematu terapeutycznego ani wprowadzania nowych substancji czynnych, lecz ma na celu przede wszystkim uproszczenie farmakoterapii poprzez zastąpienie dwóch odrębnych produktów leczniczych jednym preparatem złożonym (terapia substytucyjna).** Takie podejście może przyczyniać się do poprawy adherencji pacjentów wynikającej ze zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek, przy jednoczesnym zachowaniu wcześniej ustalonego i skutecznego sposobu leczenia.

W związku z tym pozostałe produkty lecznicze stosowane równolegle w ramach terapii chorób współistniejących lub kompleksowego leczenia niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego czy choroby wieńcowej należy traktować jako element terapii tła. Produkty te nie stanowią bezpośredniej alternatywy dla ocenianej interwencji i z tego względu nie powinny być rozpatrywane jako właściwe komparatory w analizie.

Tabela 24. Zestawienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator

Technologia opcjonalna	Parametr	Opis	
Ramipryl (RAM) ChPL Ampril [55]	Mechanizm działania wg ChPL	Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozpadu bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i małą aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.	Właściwy komparator
	Wskazania wg ChPL	<u>Leczenie nadciśnienia tętniczego.</u> 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, udar lub choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub + cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka <u>Leczenie chorób nerek:</u> + Początkowe stadium glomerulopatii cukrzycowej stwierdzone na podstawie występowania mikroalbuminurii + Jawną glomerulopatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego + Jawną glomerulopatię o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g/dobę <u>Leczenie objawowej niewydolności serca</u> Profilaktyka wtórna u pacjentów po ostrym zawałe mięśnia sercowego: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału mięśnia sercowego u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt leczniczy Ampril należy włączyć do leczenia w okresie >48 godzin od wystąpienia ostrego zawału mięśnia sercowego	
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu niewydolności serca	Ramipryl (ACEi) i nebiwolol (β -adrenolityk) zalecane jako element terapii wielolekowej w leczeniu niewydolności serca, szczególnie przy obniżonej frakcji wyrzutowej.	
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego	Ramipryl (ACEi) jest zalecany jako element terapii pierwszego wyboru (skojarzonej lub w monoterapii) w leczeniu nadciśnienia tętniczego.	
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu choroby wieńcowej	Ramipryl (ACEi) jest zalecany jako monoterapia i terapia skojarzona w leczeniu przewlekłej choroby wieńcowej, szczególnie w przypadku pacjentów, u których stwierdza się nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek lub niewydolność serca.	
	Zakres wskazań objętych refundacją/	+ We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. + Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	

	Status refundacyjny w Polsce		
Nebivolol (Neb) ChPL Daneb [56]	Mechanizm działania wg ChPL [56]	Nebivolol jest mieszaniną racemiczną dwóch enancjomerów: nebiwololu SRRR (lub inaczej d-nebiwololu) i nebiwololu RSSS (lub inaczej l-nebiwololu). Produkt leczniczy wykazuje dwa działania farmakologiczne: + Jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-adrenergicznych: działanie to przypisywane jest enancjomerowi SRRR (d-enancjomerowi). + Wykazuje łagodne działanie rozszerzające naczynia, które wynika z oddziaływania na szlak przemian metabolicznych L-argininy/tlenku azotu. Pojedyncze oraz wielokrotne dawki nebiwololu powodują zwolnienie czynności serca i obniżenie ciśnienia tętniczego w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem, jak i z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. W dawkach leczniczych nebiwolol nie wywołuje antagonizmu wobec receptorów alfa adrenergicznych. Zarówno w czasie krótkotrwałego, jak i przewlekłego leczenia nebiwoletem, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zmniejszenia układowego oporu naczyniowego. Pomimo zwolnienia czynności serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone przez zwiększenie objętości wyrzutowej. Nie ustalono w pełni znaczenia klinicznego tych różnic hemodynamicznych, w porównaniu z innymi antagonistami receptorów beta1-adrenergicznych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nebiwolol nasila zależne od tlenku azotu rozszerzenie naczyń krwionośnych w reakcji na acetylocholinę (ACh), które jest zmniejszone u pacjentów z dysfunkcją śródbłonna.	Właściwy komparator
	Wskazania wg ChPL [56]	<u>Nadciśnienie tętnicze:</u> Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego. <u>Przewlekła niewydolność serca</u> Leczenie łagodnej i umiarkowanej stabilnej przewlekłej niewydolności serca jako leczenie uzupełniające standardową terapię u pacjentów w podeszłym wieku (70 lat lub więcej).	
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu niewydolności serca	Ramipryl (ACEi) i nebiwolol (β-adrenolityk) zalecane jako element terapii wielolekowej w leczeniu niewydolności serca, szczególnie przy obniżonej frakcji wyrzutowej.	
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego	Nebivolol (β-adrenolityk) może być stosowany jako element terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów z dodatkowymi wskazaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak przewlekły zespół wieńcowy, stan po zawale serca, niewydolność serca, tachyarytmie, zwiększona częstość rytmu serca lub dławica piersiowa.	
	Rekomendacje i wytyczne kliniczne w leczeniu choroby wieńcowej	Nebivolol (β-adrenolityk) jest zalecany jako element terapii skojarzonej w leczeniu przewlekłej choroby wieńcowej przede wszystkim w ramach leczenia przeciwdławicowego. β-adrenolityki zaleca się również przy współwystępującej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową.	
	Zakres wskazań objętych refundacją/ Status refundacyjny w Polsce	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	

5. Efekty zdrowotne

Zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w Wytycznych HTA [54] ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną powinna być wykonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej. Poniżej przedstawiono punkty końcowe, wraz z komentarzem, oceniane w badaniach dotyczących produktów leczniczych stosowanych w terapii niewydolności serca, nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej.

OCENA SKUTECZNOŚCI:

- + ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- + ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zakończonego/niezakończonego zgonem;
- + ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej;
- + ryzyko hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej;
- + ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- + ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca;
- + zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, ang. *Systolic Blood Pressure*),
- + zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. *Diastolic Blood Pressure*).
- + odsetek pacjentów z uzyskanym docelowym poziomem ciśnienia tętniczego.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA:

- + częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- + częstość występowania działań niepożądanych;
- + częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania;
- + częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs, ang. *Serious Adverse Events*).

Dodatkowo do analizy włączano badania przedstawiające punkty końcowe odnoszące się do parametrów biorównoważności. Podejście to wynika ze specyfiki ocenianego produktu leczniczego, który stanowi terapię złożoną zawierającą ramipryl i nebiwolol w jednej kapsułce, podczas gdy część zidentyfikowanych badań dotyczyła stosowania obu substancji czynnych w postaci odrębnych produktów leczniczych.

6. Rodzaj i jakość dowodów

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w procesie przygotowania analiz dla leku Polpril Nebi® poszukiwano dowodów, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji, jednocześnie uwzględniających ocenę we wskazanych w Rozdziale 5 punktach końcowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie przede wszystkim dowodów naukowych najwyższej jakości, zgodną z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej. Dowody o niższej jakości wykorzystywano uzupełniając. Do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, czy rejestrów pacjentów.

Tabela 25. Klasyfikacja doniesień naukowych na podstawie Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 [AOTMiT 2016]

Badanie eksperymentalne (clinical trial, interventional study)		
Badanie eksperymentalne z grupą kontrolną	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
	IIA	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (randomised controlled trial, RCT), w tym pragmatyczne badanie kliniczne z randomizacją (pRCT)
	IIB	Kontrolowane badanie kliniczne (ang. clinical controlled trial, CCT) z pseudorandomizacją
	IIC	Kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji (non-randomized clinical controlled trial)
Badanie eksperymentalne bez grupy kontrolnej	IID	Badanie jednoramienne (single-arm study)
Badanie obserwacyjne (observational study)		
+ Badanie analityczne (analytical study)		
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Badanie kohortowe porównawcze (comparative cohort study) z równoczesową grupą kontrolną (prospective cohort study with a parallel control group)
	IIIC	Badanie kohortowe porównawcze (comparative cohort study) z historyczną grupą kontrolną (prospective cohort study with a historical control group)
	IIID	Badanie kohortowe porównawcze na danych historycznych z równoczesową grupą kontrolną (retrospective cohort study with a parallel control group)
	IIIE	Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) (case-control study)
Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		Badanie kohortowe bez grupy kontrolnej
		Badanie kohortowe na danych historycznych bez grupy kontrolnej
		Badanie przekrojowe (cross-sectional study)
		Seryjne badania przekrojowe, Badanie wzdłuż czasu (longitudinal study, Repeated cross-sectional study)
+ Badanie opisowe (descriptive study); Badanie jakościowe (qualitative research)		
	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (case series)
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (case series)
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku (case report)
Opinia ekspertów		
	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów

Dodatkowo, w kontekście oceny preparatu złożonego zawierającego ramipryl i nebiwolol (Polpril Nebi®), uwzględniono wyniki badań biorównoważności, które stanowią podstawę do wnioskowania o porównywalnej biodostępności substancji czynnych w stosunku do ich jednoczesnego podawania w postaci oddzielnych produktów leczniczych. Wykazanie biorównoważności pozwala na przyjęcie założenia równoważności klinicznej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy preparatem złożonym a terapią skojarzoną stosowaną w postaci oddzielnych tabletek.

7. Podsumowanie

W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego, określono główny cel niniejszego opracowania, którym jest ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ramiprylu i nebiwololu w pojedynczej kapsułce (Polpril Nebi®) jako terapia substytucyjna w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- + nadciśnieniem tętniczym samoistnym,
- + przewlekłą niewydolnością serca,
- + chorobą wieńcową,
- + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca,
- + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową,

którzy osiągnęli odpowiednie leczenie za pomocą nebiwololu i ramiprylu w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym, ale w oddzielnych produktach leczniczych.

Dla potrzeb niniejszej analizy określono zestaw odpowiednich komparatorów dla wnioskowanego produktu złożonego, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej w analizowanym stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Wybór komparatorów oparto na wytycznych klinicznych oraz dostępnych technologiach refundowanych w polskich systemie ochrony zdrowia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) umożliwiający określenie populacji, interwencji, komparatorów, ocenianych efektów zdrowotnych oraz typu analizowanych badań, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Kontekst kliniczny według schematu PICO(S)

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z: + nadciśnieniem tętniczym samoistnym, + przewlekłą niewydolnością serca, + chorobą wieńcową, + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą przewlekłą niewydolnością serca, + nadciśnieniem tętniczym samoistnym z towarzyszącą chorobą wieńcową, u których uzyskano odpowiednią kontrolę choroby podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu i ramiprylu w oddzielnych produktach leczniczych, w dawkach odpowiadających produktowi złożonemu
Interwencja (I)	ramipryl w dawce 2,5 mg, 5 mg lub 10 mg w skojarzeniu z nebiwolelem w dawce 5 mg stosowane w postaci produktu złożonego
Komparator (C)	ramipryl w skojarzeniu z nebiwolelem (w dawkach analogicznych, jak we wnioskowanej interwencji) stosowane w postaci oddzielnych produktów leczniczych
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: + ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, + ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego zakończonego/niezakończonego zgonem, + ryzyko hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, + ryzyko hospitalizacji z powodu rewaskularyzacji wieńcowej, + ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych, + ryzyko wystąpienia lub pogorszenia niewydolności i/lub innej choroby serca, + zmiana poziomu ciśnienia skurczowego (SBP, ang. Systolic Blood Pressure), + zmiana poziomu ciśnienia rozkurczowego (DBP, ang. Diastolic Blood Pressure), + odsetek pacjentów z uzyskanym docelowym poziomem ciśnienia tętniczego; ocena bezpieczeństwa: + częstość występowania zdarzeń niepożądanych, + częstość występowania działań niepożądanych, + częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania,

	+ częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs,, ang. Serious Adverse Events)
Typ badań (S)	+ badania pierwotne – badania eksperymentalne z grupą kontrolną, + badania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT, + badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – badania obserwacyjne z grupą kontrolną, + badania biorównoważności

8. Załączniki

8.1 Refundowane technologie opcjonalne – sposób i poziom ich finansowania

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Nebivolol – A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Nebivololi hydrochloridum	Nebivolol Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,20	7,78	8,32	11,79	11,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Nebivololum	Daneb, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	9,47	10,23	10,84	14,31	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,23
Nebivololum	Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,05	8,69	9,23	12,91	12,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Nebivololum	Ebivol, tabl., 5 mg	60 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	16,00	17,28	18,32	24,39	24,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,40
Nebivololum	Ivineb, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,56	8,16	8,70	12,17	12,17	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Nebivololum	Nebicard, tabl., 10 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	15,22	16,44	17,42	23,18	23,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,37
Nebivololum	Nebicard, tabl., 10 mg	56 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do	30,44	32,88	34,85	43,47	43,47	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na		ryczałt	10,76

			stosowania doustnego						dzień wydania decyzji			
Nebivololum	Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,43	12,34	13,09	16,56	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,73
Nebivololum	Nebicard, tabl., 5 mg	56 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	16,98	18,34	19,44	25,20	24,56	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,95
Nebivololum	Nebilenin, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	12,18	13,15	13,94	17,41	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,50
Nebivololum	Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,52	12,44	13,19	16,66	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	7,58
Nebivololum	Nebinad, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	10,95	11,83	12,54	16,01	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,93
Nebivololum	Nebispes, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	11,00	11,88	12,59	16,06	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,98
Nebivololum	NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,90	9,61	10,18	13,65	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,57
Nebivololum	NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	15,20	16,42	17,40	23,16	23,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,97

Nebivololum	Nebivolol Aurovitas, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,62	8,23	8,77	12,24	12,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Nebivololum	Nebivolol Krka, tabl., 5 mg	30 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,05	8,69	9,23	12,91	12,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Nebivololum	Nebivolol Medreg, tabl., 5 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	7,20	7,78	8,32	11,79	11,79	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Nebivololum	Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	28,50	30,78	32,63	40,70	40,70	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,67
Nebivololum	Nebivor, tabl., 5 mg	30 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	8,50	9,18	9,73	13,41	13,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,45
Nebivololum	Nedal, tabl., 10 mg	28 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	14,40	15,55	16,48	22,24	22,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	5,37
Nebivololum	Nedal, tabl., 10 mg	56 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	28,80	31,10	32,97	41,59	41,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,76
Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	13,08	14,13	14,97	18,44	12,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	8,42
Ramipryl - A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym												
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki,	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny -	9,28	10,02	10,63	16,31	16,31	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL -	ryczałt	12,80

	tabl., 10 mg		produkty jednoskładnikowe i złożone						dzień wydania decyzji	u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia		
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,29	10,03	10,64	16,32	16,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,20	12,10	12,82	18,50	18,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	22,96	24,80	26,29	34,81	34,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	25,60

Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,60	6,05	6,59	10,00	10,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,48	12,40	13,14	18,82	18,82	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	ApoRami, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,80	14,90	15,80	21,48	21,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	ApoRami, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,90	7,45	7,99	11,40	11,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40

Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,60	15,77	16,72	22,40	22,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Axtil, tabl., 2.5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,65	3,94	4,48	6,41	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,66
Ramiprilum	Axtil, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,30	7,88	8,42	11,83	11,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,00	14,04	14,88	20,28	20,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,76

Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,95	9,67	10,25	15,93	15,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,99	9,71	10,29	15,97	15,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,20	9,94	10,53	16,21	16,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,29	10,03	10,64	16,32	16,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80

Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	60 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	29,18	31,51	33,40	41,92	41,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	23,04
Ramiprilum	Piramil 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	4,30	4,64	5,18	7,11	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,92
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,50	7,02	7,56	10,97	10,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,55	7,07	7,61	11,02	11,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40

Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,55	7,07	7,61	11,02	11,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,64	7,17	7,71	11,12	11,12	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,00	7,56	8,10	11,51	11,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,76
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	13,62	14,71	15,60	21,00	21,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,76

Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blis. po 14 szt.)	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,79	15,97	16,93	22,33	22,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,87
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	84 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	40,86	44,13	46,77	56,95	56,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	32,26
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2,5 mg	84 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,21	11,03	11,69	16,10	16,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	8,06
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,40	3,67	4,21	6,04	5,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,32

Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,81	7,35	7,89	11,10	11,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,37
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,29	7,87	8,41	11,62	11,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,84
Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	84 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	20,43	22,06	23,39	30,39	30,39	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	16,13
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	9,35	10,10	10,70	16,10	16,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95

Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 2.5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	2,45	2,65	3,19	5,02	5,02	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	4,70	5,08	5,62	8,83	8,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	11,00	11,88	12,59	17,99	17,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	5,50	5,94	6,48	9,69	9,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97

Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,39	13,38	14,18	19,58	19,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,45	13,45	14,26	19,66	19,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,45	13,45	14,26	19,66	19,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95

Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,48	13,48	14,29	19,69	19,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,55	13,55	14,36	19,76	19,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,60	13,61	14,43	19,83	19,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95

Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,00	15,12	16,03	21,43	21,43	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Tritace 2,5, tabl., 2.5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,00	6,48	7,02	8,85	5,55	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,50
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97

Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,70	7,24	7,78	10,99	10,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	8,30	8,96	9,50	12,71	11,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,58
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,80	13,82	14,66	20,06	20,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95

Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,90	13,93	14,76	20,16	20,16	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	12,95	13,99	14,83	20,23	20,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,95
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	14,20	15,34	16,25	21,93	21,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,80
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	43,08	46,53	49,31	59,83	59,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	38,40

Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	3,55	3,83	4,37	6,30	5,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,55
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	90 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	10,77	11,63	12,33	16,95	16,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	9,60
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,39	6,90	7,44	10,65	10,65	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,40	6,91	7,45	10,66	10,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97

Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	6,45	6,97	7,51	10,72	10,72	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,97
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	7,10	7,67	8,21	11,62	11,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,40
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	21,54	23,26	24,66	31,91	31,91	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	19,20
Substancja czynna			Nazwa i postać leku			Zawartość opakowania			Poziom odpłatności			
Nebivolol - D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)												
Nebivololi hydrochloridum			Nebivolol Genoptim, tabl., 5 mg			28 szt.			bezpłatnie			
Nebivololum			Daneb, tabl., 5 mg			28 szt.			bezpłatnie			
Nebivololum			Ebivol, tabl., 5 mg			30 szt.			bezpłatnie			
Nebivololum			Ebivol, tabl., 5 mg			60 szt.			bezpłatnie			
Nebivololum			Ivineb, tabl., 5 mg			28 szt.			bezpłatnie			
Nebivololum			Nebicard, tabl., 10 mg			28 szt.			bezpłatnie			

Nebivololum	Nebicard, tabl., 10 mg	56 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebicard, tabl., 5 mg	56 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebilenin, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebinad, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebispes, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebivolol Aurovitas, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebivolol Krka, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebivolol Medreg, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nebivor, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nedal, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nedal, tabl., 10 mg	56 szt.	bezpłatnie
Nebivololum	Nedal, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	bezpłatnie
Ramipryl - D2. Leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)			
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	ApoRami, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie

Ramiprilum	ApoRami, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Axtil, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	60 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	84 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, tabl., 2,5 mg	84 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	84 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ramicor, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie

Ramiprilum	Ramikor, tabl. powł., 2,5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ramikor, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt.	bezpłatnie

Ramiprilum	Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	bezpłatnie
Ramiprilum	Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	bezpłatnie

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Rodzaje niewydolności serca na podstawie pomiaru LVEF [2]	14
Rysunek 2. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca [2]	24
Rysunek 3. Liczba pacjentów chorych na niewydolność serca w Polsce w różnym wieku w 2018 roku [13]	25
Rysunek 4. Liczba pacjentów dotkniętych niewydolnością serca – chorobowość rejestrowana, zapadalność rejestrowana, zgony w latach 2013-2018 [13]	26
Rysunek 5. Chorobowość rejestrowana w niewydolności serca w podziale na województwa w 2023 roku (wartości bezwzględne) [14]	27
Rysunek 6. Zapadalność rejestrowana w niewydolności serca w podziale na województwa w 2023 roku (wartości bezwzględne) [14]	27
Rysunek 7. Śmiertelność z powodu w niewydolności serca w podziale na województwa w 2023 roku (wartości bezwzględne) [14]	27
Rysunek 8. Algorytm terapeutyczny obejmujący leczenie klasy I u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową	29
Rysunek 9. Strategiczno-fenotypowy przegląd leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	31
Rysunek 10. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową	32
Rysunek 11. Postępowanie u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową	32
Rysunek 12. Zalecenia dla pacjentów z łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF 41%–49%)	35
Rysunek 13. Zalecenia dla pacjentów z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF ≥50%)	36
Rysunek 14. Algorytm leczenia niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową	37
Rysunek 15. Algorytm leczenia niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową	38
Rysunek 16. Progresja naturalnego przebiegu nadciśnieniowej choroby sercowo-naczyniowej, zmodyfikowany [24]	43
Rysunek 17. Wartości graniczne ciśnienia tętniczego i rozpoczynanie terapii nadciśnienia tętniczego [22]	46
Rysunek 18. Interpretacja wysokości i profilu ciśnienia tętniczego w pomiarach pozagabinetowych [22]	47
Rysunek 19. Zasady rozpoznawania nadciśnienia tętniczego [22]	47
Rysunek 20. Zapadalność w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w podziale na województwa w 2022 roku (z 95% przedziałami ufności w nawiasach) [28]	51
Rysunek 21. Chorobowość w nadciśnieniu tętniczym w Polsce w podziale na województwa w 2022 roku (z 95% przedziałami ufności w nawiasach) [28]	51
Rysunek 22. Krajobraz nadciśnienia tętniczego w Polsce [22]	52
Rysunek 23. Podstawowa strategia terapii nadciśnienia tętniczego	54
Rysunek 24. Wyjątki od strategii terapii nadciśnienia tętniczego	55
Rysunek 25. Leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów w kontinuum chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy	56
Rysunek 26. Praktyczny algorytm farmakologicznego obniżania ciśnienia tętniczego	57
Rysunek 27. Leczenie obniżające ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą wieńcową	59
Rysunek 28. Leki obniżające ciśnienie tętnicze w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca	60
Rysunek 29. Główne objawy przewlekłego zespołu wieńcowego: dławica piersiowa i duszność wysiłkowa [38]	69
Rysunek 30. Podejście etapowe do wstępnego leczenia osób z podejrzeniem przewlekłego zespołu wieńcowego [38]	71
Rysunek 31. Chorobowość rejestrowana w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca w zależności od płci i wieku w 2024 roku [41]	73
Rysunek 32. Współczynnik chorobowości rejestrowanej na 1 000 dorosłych osób w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca w podziale na województwa w 2024 roku (wartości surowe) [41]	73

10. Spis tabel

Tabela 1. Definicja niewydolności serca z obniżoną, łagodnie obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową [2]	14
Tabela 2. Objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca [2]	19
Tabela 3. Stadia niewydolności serca wg ACCF i AHA [4]	19
Tabela 4. Klasyfikacja czynnościowa Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA) na podstawie nasilenia objawów oraz aktywności fizycznej [2]	20
Tabela 5. Badania zalecane u wszystkich pacjentów z podejrzeniem przewlekłej niewydolności serca [2]	23
Tabela 6. Chorobowość, zapadalność i śmiertelność w niewydolności serca w Polsce w latach 2013-2018 [13]	26
Tabela 7. Odnalezione wytyczne kliniczne – przewlekła niewydolność serca	28
Tabela 8. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu przewlekłej niewydolności serca	29
Tabela 9. Definicje i klasyfikacja ciśnienia tętniczego [20]	41
Tabela 10. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego (mm Hg) w zależności od metody pomiaru [20]	45
Tabela 11. Najważniejsze informacje z wywiadu u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym [22]	48
Tabela 12. Istotne elementy badania przedmiotowego powiązane z nadciśnieniem tętniczym [22]	49
Tabela 13. Odnalezione wytyczne kliniczne – nadciśnienie tętnicze samoistne	53
Tabela 14. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego	53
Tabela 15. Tradycyjna klasyfikacja kliniczna objawów o charakterze dławicowym [34]	67
Tabela 16. Stopnie zaawansowania dławicy według CCS [34]	67
Tabela 17. Zalecenia dotyczące podstawowych analiz biochemicznych we wstępnej diagnostyce osób z podejrzeniem przewlekłego zespołu wieńcowego [38]	70
Tabela 18. Chorobowość rejestrowana w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca u osób dorosłych w Polsce w latach 2014–2024 [41]	72
Tabela 19. Zachorowalność rejestrowana i współczynnik zachorowalności rejestrowanej w przewlekłej chorobie niedokrwiennej serca wśród osób dorosłych w Polsce w latach 2014–2024 [41]	74
Tabela 20. Odnalezione wytyczne kliniczne – choroba wieńcowa	75
Tabela 21. Streszczenie odnalezionych wytycznych klinicznych - postępowanie terapeutyczne w leczeniu choroby wieńcowej	75
Tabela 22. Charakterystyka produktu leczniczego Polpril Nebi® (ramipryl + nebiwolol) [44]	80
Tabela 23. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	83
Tabela 24. Zestawienie technologii terapeutycznych stanowiących potencjalny komparator	87
Tabela 25. Klasyfikacja doniesień naukowych na podstawie Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York 1996 [AOTMiT 2016]	90
Tabela 26. Kontekst kliniczny według schematu PICO(S)	91

11. Bibliografia

1. Gajewski, P., *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19>, 2025.
2. P, J., *Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca*. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 1/2022, 2022.
3. WHO, *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*. 2009.
4. Heidenreich, P.A., et al., *2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2022. **145**(18): p. e895-e1032.
5. Galderisi, M., et al., *Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(12): p. 1301-1310.
6. Lancellotti, P., et al., *Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(9): p. 961-968.
7. Gardner, R.S., et al., *N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure*. Eur Heart J, 2003. **24**(19): p. 1735-43.
8. Ho, J.E., et al., *Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated With Existing HFpEF Definitions*. Circulation, 2019. **140**(5): p. 353-365.
9. Reddy, Y.N.V., et al., *A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*. Circulation, 2018. **138**(9): p. 861-870.
10. Burkert Pieske, C.T., Rudolf A de Boer, Alan G Fraser, Stefan D Anker, Erwan Donal, Frank Edelmann, Michael Fu, Marco Guazzi, Carolyn S P Lam, Patrizio Lancellotti, Vojtech Melenovsky, Daniel A Morris, Eike Nagel, Elisabeth Pieske-Kraigher, Piotr Ponikowski, Scott D Solomon, Ramachandran S Vasan, Frans H Rutten, Adriaan A Voors, Frank Ruschitzka, Walter J Paulus, Petar Seferovic, Gerasimos Filippatos, *Corrigendum to: How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - The HFA-PEFF-SCORE An updated Consensus Statement of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2021. **42**(13): p. 1274.
11. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
12. Danuta Karasek, A.K., Władysław Sinkiewicz, Jan Błażejowski i Robert Bujak, *Epidemia niewydolności serca - problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy*. Folia Cardiologica Excerpta 2008;3(5):242-248.
13. *Analiza problemów zdrowotnych – Niewydolność serca*. Departament Analiz i Strategii MZ. 08.10.2025]; Available from: <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/niewydolnosc-serca/>.
14. *Analiza problemów zdrowotnych – Niewydolność serca*. Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia. 08.10.2025]; Available from: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/>.
15. P, J., *Uaktualnienie wytycznych ESC z 2021 roku dotyczących diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca — rok 2023*. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 2 /2023, 2023.
16. McDonagh, T.A., et al., *2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2023. **44**(37): p. 3627-3639.

17. Kittleson, M.M., et al., 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 2023. **81**(18): p. 1835-1878.
18. Maddox, T.M., et al., 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 2024. **83**(15): p. 1444-1488.
19. NICE, *Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (NG106)*. NICE guideline Published: 12 September 2018 Last updated: 3 September 2025.
20. Gajewski, P., *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.20>, 2025.
21. Mancia, G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*, 2023. **41**(12): p. 1874-2071.
22. Prejbisz A, *Guidelines for the management of hypertension in Poland 2024 — the position of the Polish Society of Hypertension/Polish Cardiac Society Experts*. *Arterial Hypertension*, 2024. **10**(3-4):53-111.
23. McEvoy, J.W., et al., 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*, 2024. **45**(38): p. 3912-4018.
24. Franz H. Messerli, B.W., Eberhard Ritz, *Essential hypertension*. 2007, Lancet.
25. WHO. *First WHO report details devastating impact of hypertension and ways to stop it*: <https://www.who.int/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>. 15.05.2026].
26. WHO, *Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults*. 2021.
27. Timmis, A., et al., *European Society of Cardiology: the 2023 Atlas of Cardiovascular Disease Statistics*. *Eur Heart J*, 2024. **45**(38): p. 4019-4062.
28. Ceglowska, U., et al., *Incidence and prevalence of registered hypertension in Poland*. *Pol Arch Intern Med*, 2024. **134**(6).
29. PTK, *Stan polskiej kardiologii na tle Unii Europejskiej*. 2025.
30. PTK, *Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w podwyższonym ciśnieniu tętniczym i nadciśnieniu tętniczym*. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 2-3/2024.
31. Jones, D.W., 2025 AHA/ ACC/ AANP/ AAPA/ ABC/ ACCP/ ACPM/ AGS/ AMA/ ASPC/ NMA/ PCNA/ SGIM *Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines*. *Hypertension*. 2025 Oct;82(10):e212-e316.
32. NICE, *Hypertension in adults: diagnosis and management (NG136)*. NICE guideline Published: 28 August 2019 Last updated: 26 February 2026.
33. Gajewski, P., *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna, Kraków: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.1>, 2025.
34. Knuuti, J., et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2020. **41**(3): p. 407-477.
35. Vrints, C., et al., 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 2024. **45**(36): p. 3415-3537.
36. Douglas, P.S., et al., *Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial*. *JAMA Cardiol*, 2023. **8**(10): p. 904-914.

37. Douglas, P.S., et al., *Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease*. N Engl J Med, 2015. **372**(14): p. 1291-300.
38. PTK, Wytyczne ESC 2024 dotyczące postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 4-5/2024.
39. Liang, P., et al., *Trends and predictive research on the global burden of ischemic heart disease from 1990 to 2021: an analysis of the Global Burden of Disease study 2021*. Front Public Health, 2025. **13**: p. 1569179.
40. NFZ, NFZ o zdrowiu, choroba niedokrwienna serca. 2020.
41. NFZ, Zaktualizowane dane i grafiki do raportu NFZ o zdrowiu_choroba niedokrwienna serca do 2024 roku. 2024.
42. GUS, Sytuacja osób starszych w Polsce w 2024 r. 2024.
43. Virani, S.S., 2023 AHA/ ACC/ ACCP/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023 Aug 29;148(9):e9-e119.
44. ChPL Polpril Nebi. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polpril Nebi (data dostępu: 22.05.2026).
45. URPLW MiPB, Pozwolenie nr 29514 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. 2026.
46. URPLW MiPB, Pozwolenie nr 29515 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. 2026.
47. URPLW MiPB, Pozwolenie nr 29516 na dopuszczenie do obrotu. 2026.
48. AOTMiT, Ramiprilum + Bisoprololi fumaras – Ladinorm; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9412-1-2026-zlc>. 2026.
49. AOTMiT, Ramipryl + Bisoprololu fumaranu – Ramizek Plus; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9497-33-2026-zlc>. 2026.
50. AOTMiT, Ramipryl + Bisoprololu fumaranu – Ramizek Plus; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9435-11-2026-zlc>. 2026.
51. AOTMiT, Ramiprilum + Indapamidum – Polpril Plus; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9124-109-2025-zlc>. 2025.
52. AOTMiT, Ramiprilum+Amlodipinum - Egiramlon; <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2012/844-materialy-2012/548-131-2012-zlc>. 2012.
53. ChPL Twilev. Charakterystyka Produktu Leczniczego Twilev (data dostępu: 22.05.2026).
54. AOTMiT, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Wersja 3.0. 2016. 2016.
55. ChPL Ampril, Charakterystyka Produktu Leczniczego Ampril (data dostępu: 13.05.2026).
56. ChPL Daneb, Charakterystyka Produktu Leczniczego Daneb (data dostępu: 13.05.2026).