



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum,  
losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum,  
telmisartanum i valsartanum  
we wskazaniach  
innych niż określone w ChPL**

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

Raport nr: OT.4321.21.2018

Data ukończenia: 13 grudnia 2018 r.

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>   | <b>9</b>  |
| 3.1. Leczenie renoprotekcyjne, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek i niewydolność serca w populacji pediatrycznej ..... | 9         |
| 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....   | 9         |
| 3.1.2. Opis badań włączonych do analizy .....   | 9         |
| 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej .....   | 12        |
| 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....  | 15        |
| 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....   | 16        |
| <b>4. Źródła .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>5. Załączniki .....</b>  | <b>23</b> |
| 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....  | 23        |
| 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....  | 29        |

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-38/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 42/2016 (dot. benazeprilum); 43/2016 (dot. candesartanum cilexetilum); 44/2016 (dot. enalaprilum); 45/2016 (dot. losartanum); 46/2016 (dot. quinaprilum); 47/2016 (dot. ramiprilum); 48/2016 (dot. spironolactonum); 49/2016 (dot. telmisartanum); 50/2016 (dot. valsartanum) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanych substancji czynnych w nw. wskazaniach:

| Substancja czynna                | Wskazania   |
|----------------------------------|---|
| <b>benazeprilum</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  |
| <b>candesartanum cilexetilum</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  |
| <b>enalaprilum</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  |
| <b>losartanum</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul> |
| <b>quinaprilum</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia</li> </ul>  |
| <b>ramiprilum</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>   |
| <b>spironolactonum</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>   |
| <b>telmisartanum</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>   |
| <b>valsartanum</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>• Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>• Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia.</li> </ul>   |

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W 07.12.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego, Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne,*
- europejskie i międzynarodowe: *National Institute for Health and Care Excellence, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, European Society of Cardiology, The International Society for Heart and Lung Transplantation, European Society of Hypertension, TripDataBase oraz G-I-N Network.*

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek u dzieci i młodzieży.

Ogólne zasady i wskazania do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży opierają się na ocenie stopnia nadciśnienia tętniczego, jego charakteru (pierwotne, wtórne), towarzyszących schorzeń i powikłań narządowych. Zaleca się monitorowanie i modyfikacje leczenia na podstawie pomiaru ABPM. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego i wskaźniki skuteczności leczenia zależą od etiologii nadciśnienia (PTNT 2015). Wszystkie odnalezione wytyczne w przypadku leczenia nadciśnienia tętniczego zalecają stosowanie inhibitorów ACE (m. in. benazepril; enalapril; quinapril; ramipril) lub ARB (m.in. kandesartan; losartan; walsartan) w skojarzeniu z antagonistą wapnia lub diuretykiem (ESC/ESH 2018, ESH 2016, PTFND 2015, PTNT 2015), a w przypadku niepowodzenia leczenia 3 lekami (ACE-I lub ARB + CCB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny) zaleca się włączenie spironolaktonu lub jeśli nie jest on dobrze tolerowany innego diuretyku lub alfa- albo beta- blokerów (ESC/ESH 2018, ESH 2016, PTFND 2015, PTNT 2015).

W przypadku przewlekłej choroby nerek należy rozważyć zindywidualizowane leczenie, gdyż wymaga ono na ogół terapii wielolekowej. Jako leczenie wstępne zaleca się standardowe postępowanie jak w leczeniu nadciśnienia tętniczego, tj. połączenie blokera RAS (inhibitora ACE lub ARB) z antagonistą wapnia lub diuretykiem (ESC/ESH 2018, PTNT 2015).

W przypadku niewydolności serca stosowanie beta-blokerów w skojarzeniu z innym lekiem z jednej z głównych grup. U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) zaleca się, aby leczenie obniżające ciśnienie krwi zawierało inhibitor ACE lub ARB, a także beta bloker i diuretyk i/lub MRA, jeśli jest to konieczne. W przypadku braku skuteczności leczenia do ww. terapii można dodać dihydropirydynowego antagonistę wapnia (ESC/ESH 2018).

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wymieniają telmisartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek u dzieci i młodzieży. Pozostałe interwencje podlegające ocenie są zalecane w odnalezionych wytycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek u dzieci i młodzieży.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |   |                               |
|--------------------------------|--|---|-------------------------------|
| ESC/ESH 2018 (europejskie)     | Wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego.<br>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego:  |   |                               |
|                                | <b>Rekomendacja</b>  |   | <b>Klasa i poziom dowodów</b> |
|                                | <b>Nadciśnienie tętnicze</b>   |   |                               |
|                                | U większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jako leczenie wstępne zaleca się leczenie skojarzone. Korzystne kombinacje powinny zawierać bloker RAS (inhibitor <b>ACE lub ARB</b> ) z CCB lub diuretykiem. Można stosować również inne kombinacje 5 głównych grup leków (tj. diuretyków, beta-blokerów, antagonistów wapnia, inhibitorów ACE i ARB). | I A   |                               |
|                                | Zaleca się rozpoczęcie leczenia za pomocą kombinacji 2 leków, najlepiej w SPC. Wyjątek stanowią wrażliwi starsi pacjenci oraz osoby z niskim ryzykiem i z nadciśnieniem 1. stopnia (szczególnie, jeśli SBP jest <150 mmHg)   | II B  |                               |
|                                | Jeśli stosowanie 2 leków nie przynosi efektów, należy włączyć trzeci lek, zazwyczaj bloker RAS (inhibitory ACE lub ARB) + CCB + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny, najlepiej jako SPC.   | I A   |                               |
|                                | Jeśli stosowanie kombinacji 3 leków nie jest skuteczne, należy włączyć <b>spironolakton</b> lub jeśli nie jest on tolerowany, inny diuretyk (np. amilorid lub inny diuretyk w wysokich dawkach), lub $\beta$ -bloker, lub $\alpha$ -bloker.  | I B   |                               |
|                                | Kombinacja 2 blokerów RAS (inhibitory ACE lub ARB) nie jest zalecana.  | III B   |                               |
|                                | <b>Niewydolność serca</b>  |   |                               |
|                                | W przypadku niewydolności serca zaleca się stosowanie beta-blokerów w skojarzeniu z innym lekiem z jednej z głównych grup.   | I A   |                               |
|                                | U pacjentów z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) zaleca się, aby leczenie obniżające ciśnienie krwi zawierało inhibitor ACE lub ARB, a także beta bloker i diuretyk i/lub MRA, jeśli jest to konieczne.   | I A   |                               |
|                                | W przypadku braku skuteczności leczenia do ww. leków można dodać dihydropirydynowe CCB.  | IIb C   |                               |
|                                | <b>Przewlekła choroba nerek</b>  |   |                               |
|                                | W przypadku przewlekłej choroby nerek należy rozważyć zindywidualizowane leczenie, biorąc pod uwagę tolerancję na lek i wpływ na czynność nerek i poziom elektrolitów.   | IIa C   |                               |
|                                | Blokery RAS są bardziej skuteczne w zmniejszaniu albuminurii niż inne leki hipotensyjne i są zalecane jako część strategii leczenia pacjentów z NT w przypadku mikroalbuminurii lub białkomoczu.   | I A   |                               |
|                                | Jako leczenie wstępne zaleca się połączenie blokera RAS z CCB lub diuretykiem.   | I A   |                               |
|                                | Skojarzenie dwóch blokerów RAS nie jest zalecane.  | III A   |                               |
|                                | Wytyczne w celu odnalezienia szczegółowych informacji dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży odsyłają do rekomendacji ESH z 2016 roku (uwzględniono w niniejszym opracowaniu).<br><i>Siła rekomendacji:</i>   |   |                               |
| Klasa rekomendacji             | Definicja  | Sugerowane słowo  |                               |
| Klasa I                        | Dowody i/lub ogólne porozumienie, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, przydatna skuteczna.  | Jest zalecane/wskazane (ang. is recommended/is indicated) |                               |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                      | Rekomendowane interwencje  |  |
|---|--|--|
|   | Klasa II   | Sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.                            |
|   | Klasa IIa  | Waga dowodów/opinii przemawia za użytecznością/skutecznością.  |
|   | Klasa IIb  | Przydatność/skuteczność jest mniej udowodniona na podstawie dowodów/opinii.  |
|   | Klasa III  | Dowód lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub postępowanie nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe. |
|   | Poziom dowodów   | Definicja  |
|   | A  | Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.  |
|   | B  | Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub, dużych nierandomizowanych badań.                               |
|   | C  | Dane pochodzące z konsensusu opinii ekspertów i/lub małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.                                   |
|   | <i>Konflikt interesów: brak informacji</i>   |  |
| ESH 2016 (europejskie)  | <u>Wytyczne dotyczą leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży.</u>   |  |
|   | Wybór leków powinien być ukierunkowany na podstawową patofizjologię dziecka i obecność współistniejących zaburzeń.   |  |
|   | W przypadku braku skuteczności monoterapii zaleca się stosowanie terapii skojarzonej.  |  |
|   | U chorych z przewlekłą chorobą nerek zaleca się stosowanie <b>inhibitorów ACE oraz leków blokujących receptor 1 angiotensyny II (ARB)</b> , a w przypadku przewlekłej niewydolności nerek zaleca się stosowanie diuretyków tiazydowych i tiazydopodobnych. |  |
|   | U chorych z zastoinową niewydolnością serca zaleca się stosowanie diuretyków pętlowych, beta-adrenergicznych blokerów, <b>inhibitorów ACE oraz leków blokujących receptor 1 angiotensyny II (ARB)</b> .  |  |
|   | Rekomendowane leki hipotensyjne stosowane u dzieci i młodzieży:  |  |
|   | Grupa leków  | Leki   |
|   | Diuretyki  | Amilorid; Chlortalidon; Furosemid; Hydrochlorotiazyd; <b>Spinorolakton</b> ; Eplerenon; Triamteren                                     |
|   | Beta blokery   | Atenolol; Metoprolol; Propranolol  |
|   | Antagoniści wapnia   | Amlodipina; Felodipina; Nifedipina (o wolnym uwalnianiu)   |
| <b>ACE-I</b>  | <b><u>Benazepril</u></b> ; Kaptopril; <b><u>Enalapril</u></b> ; Fosinopril; Lisinopril; <b><u>Ramipril</u></b>   |  |
| <b>Leki blokujące receptor 1 angiotensyny II (ARB)</b>              | <b><u>Kandesartan</u></b> ; Irbesartan; <b><u>Losartan</u></b> ; <b><u>Walsartan</u></b>   |  |
| Leki blokujące receptory $\alpha$ i $\beta$                         | Labetalol  |  |
| Agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, działające ośrodkowo | Klonidyna  |  |
| Agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, działające obwodowo  | Doksazosyna; Prazosyna   |  |
| Wazodylatatory  | Hydralazyna; Minoksydyl  |  |
|   | <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i>  |  |
|   | <i>Konflikt interesów: Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</i>   |  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |  |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
|--------------------------------|---|--|------------|--|--|-------------|--------------------|---------------------|---|--|-----------------------|---|--|---------------|--|--|
| PTNFD 2015 (Polska)            | <p>Rekomendacje PTNFD dotyczące postępowania z dzieckiem z podwyższonym ciśnieniem tętniczym (zalecenia zostały opracowane przez grupę ekspertów powołaną przez PTNFD).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego u dzieci: z NT wtórnym; z objawami uszkodzenia narządowego NT; z NT objawowym; z NT towarzyszącym cukrzycy typu 1 lub 2; z NT pierwotnym, u których 6-miesięczne leczenie nefarmakologiczne nie przyniosło efektu. (Siła rekomendacji: 1B)</li> <li>Dzieciom leczonym farmakologicznie, które nie są obciążone przewlekłą chorobą nerek, zaleca się obniżenie BP do wartości prawidłowych (wartości BP &lt; 90. centyla dla płci, wieku i wzrostu): dzieciom z przewlekłą chorobą nerek bez białkomoczu zaleca się obniżenie MAP mierzonego ABMP do wartości między 50.–90. centylem, dzieciom z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem &gt;0,5 g/dobę zaleca się obniżenie MAP mierzonego ABPM do wartości &lt; 50. centyla (Siła rekomendacji: 1B)</li> <li>Zaleca się, aby przy wyborze grupy stosowanych leków nadcisnieniowych u dzieci uwzględniać przyczynę wywołującą NT, wiek dziecka oraz towarzyszące schorzenia. (Siła rekomendacji: 1C)</li> <li>Zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego od monoterapii i dołączenie kolejnych leków w przypadku braku osiągnięcia docelowych wartości BP (Siła rekomendacji: 1C)</li> <li>U dziecka leczonego farmakologicznie zaleca się: kontrolę skuteczności leczenia; ocenę tolerancji stosowanych leków; monitorowanie działań niepożądanych leków</li> <li>Zaleca się rozpoznanie NT opornego na leczenie w sytuacji, kiedy mimo trójlekowej terapii (w tym diuretyku) oraz zmiany stylu życia nie osiągnięto u dziecka docelowych wartości skurczowego lub/i rozkurczowego BP (Siła rekomendacji: 1C)</li> </ul> <p>Przy wyborze leku hipotensyjnego należy uwzględnić patomechanizm NT, potencjalne działania niepożądane oraz dostępność formuły leku dostosowanego do wieku pacjenta (np. u dzieci z przewlekłą chorobą nerek zalecane są leki blokujące oś renina–angiotensyna–aldosteron, u dzieci z cukrzycą przeciwwskazane są leki wpływające na gospodarkę węglowodanową i lipidową beta-adrenolityki i diuretyki tiazydowe). U dzieci i młodzieży stosuje się leki podobnie jak u osób dorosłych.</p> <p>Wytyczne prezentują zalecenia leków wg wytycznych europejskich i amerykańskich, wśród nich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antagoniści receptora aldosteronu: eplerenon, <b>spironolakton</b>;</li> <li>Antagoniści receptora angiotensyny: <b>kandesartan</b>, <b>losartan</b>, olmesartan, <b>walsartan</b>, irbesartan;</li> <li>Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-I): <b>benazepril</b>, kaptopril, <b>enalapril</b>, fosinopril, lisinopril, <b>quinapril</b>, <b>ramipril</b>;</li> <li><math>\alpha</math>- i <math>\beta</math>-antagoniści: karwedilol, labetalol;</li> <li><math>\beta</math>-antagoniści: atenolol, bisoprolol/HCTZ, metoprolol, propranolol;</li> <li>antagoniści wapnia: amlodypina, felodipina, isradipina, nifedypina;</li> <li>ośrodkowy <math>\alpha</math>-adrenolityk: klonidina;</li> <li>diuretyki: amilorid, chlortalidon, furosemid, HTZ, hydrochlorotiazyd;</li> <li>wazodylatatory: hydralazyna, minoxidil.</li> </ul> <p>Wytyczne opisują iż wykazano, że leczenie farmakologiczne NT u dzieci korzystnie wpływa na postęp przewlekłej choroby nerek (działanie nefroprotecyjne) i może doprowadzić do regresji zmian w mięśniu sercowym w przypadku przerostu lewej komory.</p> <p>Siła rekomendacji: Jakość dowodów: A – randomizowane badania kliniczne, B – nierandomizowane badania kliniczne, C – seria przypadków, D – opinia eksperta.</p> |  |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
|                                | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="383 1054 674 1114">Poziom zalecenia</th> <th colspan="2" data-bbox="674 1054 2040 1114">Implikacje</th> </tr> <tr> <td data-bbox="383 1114 674 1173"></td> <th data-bbox="674 1114 1240 1173">Dla lekarzy</th> <th data-bbox="1240 1114 2040 1173">Dla zarządzających</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="383 1173 674 1232">Poziom 1 „zalecamy”</td> <td data-bbox="674 1173 1240 1232">U większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie</td> <td data-bbox="1240 1173 2040 1232">Można rozważyć stworzenie standardu lub wskaźnika jakości na bazie takiego zalecenia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 1232 674 1289">Poziom 2 „sugerujemy”</td> <td data-bbox="674 1232 1240 1289">U różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje</td> <td data-bbox="1240 1232 2040 1289">Stworzenie standardu na bazie takiego zalecenia będzie wymagało uwzględnienia wielu opinii</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 1289 674 1326">Bez kategorii</td> <td colspan="2" data-bbox="674 1289 2040 1326">Zalecenia powstałe z tzw. zdrowego rozsądku, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2</td> </tr> </tbody> </table>   | Poziom zalecenia   | Implikacje |  |  | Dla lekarzy | Dla zarządzających | Poziom 1 „zalecamy” | U większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie | Można rozważyć stworzenie standardu lub wskaźnika jakości na bazie takiego zalecenia | Poziom 2 „sugerujemy” | U różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje | Stworzenie standardu na bazie takiego zalecenia będzie wymagało uwzględnienia wielu opinii | Bez kategorii | Zalecenia powstałe z tzw. zdrowego rozsądku, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2 |  |
| Poziom zalecenia               | Implikacje  |  |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
|                                | Dla lekarzy   | Dla zarządzających   |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
| Poziom 1 „zalecamy”            | U większości pacjentów należy wdrożyć zalecane postępowanie   | Można rozważyć stworzenie standardu lub wskaźnika jakości na bazie takiego zalecenia       |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
| Poziom 2 „sugerujemy”          | U różnych pacjentów mogą być właściwe różne opcje   | Stworzenie standardu na bazie takiego zalecenia będzie wymagało uwzględnienia wielu opinii |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
| Bez kategorii                  | Zalecenia powstałe z tzw. zdrowego rozsądku, w których nie da się uwzględnić badań naukowych. Są sformułowane jako proste stwierdzenia; nie należy ich uważać za silniejsze niż poziom 1 i 2  |  |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |
|                                | Konflikt interesów: brak informacji.  |  |            |  |  |             |                    |                     |   |  |                       |   |  |               |  |  |

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|--|--|---|------|--|----------------------------------|--------------|---|--|---|-------------------|-----------|---|-------------------------|-----------------------|--|--------------------|--|---|-----------------------|-----------|--|--|------------------------------------|----------------|---------------|---|--|---|--|---|--|--|--|
| PTNT 2015 (Polska)   | <p><u>Wytyczne dotyczą zasad postępowania w nadciśnieniu tętniczym.</u></p> <p>Ogólne zasady i wskazania do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży opierają się na ocenie stopnia nadciśnienia tętniczego, jego charakteru (pierwotne, wtórne), towarzyszących schorzeń i powikłań narządowych. Zaleca się monitorowanie i modyfikacje leczenia na podstawie pomiaru ABPM. Leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego i wskaźniki skuteczności leczenia zależą od etiologii nadciśnienia.</p> <p>Lekami I rzutu dla dzieci (również w przypadku przewlekłej choroby nerek) są leki hamujące układ RAA, czyli <b>ACE-I (inhibitory konwertazy angiotensyny, ang. angiotensin-converting enzyme inhibitors) lub ARB (leki blokujące receptor AT1 dla angiotensyny II, ang. angiotensin receptor blockers).</b></p> <p>Osiągnięcie docelowego BP u chorych z PChN wymaga na ogół terapii wielolekowej. Zaleca się indywidualizację doboru kolejnych leków hipotensyjnych u dzieci w zależności od ich sytuacji klinicznej. Zalecaną grupą leków II rzutu u dzieci z PChN są <math>\beta</math>-adrenolityki ze względu na ich dodatkowy wpływ na układ RAA oraz na zmniejszenie białkomoczu. Diuretyki są wskazane w przypadku retencji płynów, co ma miejsce na ogół u dzieci z GFR poniżej 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U dzieci z dużym białkomoczem lub niskim GFR leki te często wymagają zwiększenia dawki w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne zachowują swoją skuteczność jedynie u pacjentów z GFR powyżej 30–40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dihydropirydynowi antagoniści wapnia, uprzednio stosowane jako leki I rzutu u dzieci z PChN, obecnie używane są jako leki dodatkowe, ze względu na ich działanie nasilające białkomocz. W skojarzeniu z lekami blokującymi układ RAA ten negatywny efekt nie występuje lub jest mniejszy.</p> <p><u>Rekomendowane leki hipotensyjne stosowane u dzieci:</u></p>   |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="383 612 1133 655">Grupa leków</th> <th data-bbox="1133 612 2051 655">Leki</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="383 655 1133 708"><b>Antagoniści receptora aldosteronu</b></td> <td data-bbox="1133 655 2051 708">Eplerenon*; <b>Spironolakton</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 708 1133 751"><b>ACE-I</b></td> <td data-bbox="1133 708 2051 751"><b>Benazepril*</b>; Kaptopril; <b>Enalapril*</b>; Fosinopril*; Lisinopril*; <b>quinapril*</b>; <b>Ramipril</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 751 1133 804"><b>Leki blokujące receptor 1 angiotensyny II (ARB)</b></td> <td data-bbox="1133 751 2051 804"><b>Kandesartan*</b>; Irbesartan*; <b>Losartan*</b>; <b>Walsartan*</b>; Olmesartan*</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 804 1133 847">Inhibitory reniny</td> <td data-bbox="1133 804 2051 847">Aliskiren</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 847 1133 890">Leki blokujące receptory <math>\alpha</math> i <math>\beta</math></td> <td data-bbox="1133 847 2051 890">Labetalol**; Karwedilol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 890 1133 933"><math>\beta</math>-adrenolityki</td> <td data-bbox="1133 890 2051 933">Atenolol; Bisoprolol/hydrochlorotiazyd**; Metoprolol*; Propranolol</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 933 1133 976">Antagoniści wapnia</td> <td data-bbox="1133 933 2051 976">Amlodipina*; Felodipina*; Isradipina; Nifedipina (o wolnym uwalnianiu)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 976 1133 1019">Agoniści receptorów <math>\alpha</math>-adrenergicznych, działające ośrodkowo</td> <td data-bbox="1133 976 2051 1019">Klonidyna; Metyldopa;</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 1019 1133 1062">Diuretyki</td> <td data-bbox="1133 1019 2051 1062">Amilorid; Chlortalidon; Furosemid; Hydrochlorotiazyd</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 1062 1133 1106">Agoniści receptorów <math>\alpha</math>-adrenergicznych, działające obwodowo</td> <td data-bbox="1133 1062 2051 1106">Doksazosyna; Prazosyna; Terazosyna</td> </tr> <tr> <td data-bbox="383 1106 1133 1149">Wazodylatatory</td> <td data-bbox="1133 1106 2051 1149">Hydralazyne**</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="371 1149 2051 1192">*leki posiadające akceptację FDA, zarejestrowane do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="371 1192 2051 1235">**niedostępne w Polsce; import docelowy</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="371 1235 2051 1299"> <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji (siłę rekomendacji odniesiono jedynie do postępowania, a nie do leków)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="176 1299 2051 1380"> <p><u>Skróty:</u><br/> ABPM - całodobowy pomiar BP, ACE-I – inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny, CCB – antagoniści wapnia, BP – ciśnienie tętnicze krwi, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, NT – nadciśnienie tętnicze, PChN – przewlekła choroba nerek, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron, RAS – układ renina-angiotensyna</p> </td> </tr> </tbody> </table> | Grupa leków   | Leki | <b>Antagoniści receptora aldosteronu</b> | Eplerenon*; <b>Spironolakton</b> | <b>ACE-I</b> | <b>Benazepril*</b> ; Kaptopril; <b>Enalapril*</b> ; Fosinopril*; Lisinopril*; <b>quinapril*</b> ; <b>Ramipril</b> | <b>Leki blokujące receptor 1 angiotensyny II (ARB)</b> | <b>Kandesartan*</b> ; Irbesartan*; <b>Losartan*</b> ; <b>Walsartan*</b> ; Olmesartan* | Inhibitory reniny | Aliskiren | Leki blokujące receptory $\alpha$ i $\beta$ | Labetalol**; Karwedilol | $\beta$ -adrenolityki | Atenolol; Bisoprolol/hydrochlorotiazyd**; Metoprolol*; Propranolol | Antagoniści wapnia | Amlodipina*; Felodipina*; Isradipina; Nifedipina (o wolnym uwalnianiu) | Agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, działające ośrodkowo | Klonidyna; Metyldopa; | Diuretyki | Amilorid; Chlortalidon; Furosemid; Hydrochlorotiazyd | Agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, działające obwodowo | Doksazosyna; Prazosyna; Terazosyna | Wazodylatatory | Hydralazyne** | *leki posiadające akceptację FDA, zarejestrowane do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci |  | **niedostępne w Polsce; import docelowy |  | <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji (siłę rekomendacji odniesiono jedynie do postępowania, a nie do leków)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> |  | <p><u>Skróty:</u><br/> ABPM - całodobowy pomiar BP, ACE-I – inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny, CCB – antagoniści wapnia, BP – ciśnienie tętnicze krwi, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, NT – nadciśnienie tętnicze, PChN – przewlekła choroba nerek, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron, RAS – układ renina-angiotensyna</p> |  |
|  | Grupa leków  | Leki  |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | <b>Antagoniści receptora aldosteronu</b>   | Eplerenon*; <b>Spironolakton</b>  |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | <b>ACE-I</b>   | <b>Benazepril*</b> ; Kaptopril; <b>Enalapril*</b> ; Fosinopril*; Lisinopril*; <b>quinapril*</b> ; <b>Ramipril</b> |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | <b>Leki blokujące receptor 1 angiotensyny II (ARB)</b>   | <b>Kandesartan*</b> ; Irbesartan*; <b>Losartan*</b> ; <b>Walsartan*</b> ; Olmesartan*                             |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | Inhibitory reniny  | Aliskiren   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | Leki blokujące receptory $\alpha$ i $\beta$  | Labetalol**; Karwedilol   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | $\beta$ -adrenolityki  | Atenolol; Bisoprolol/hydrochlorotiazyd**; Metoprolol*; Propranolol  |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | Antagoniści wapnia   | Amlodipina*; Felodipina*; Isradipina; Nifedipina (o wolnym uwalnianiu)  |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | Agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, działające ośrodkowo  | Klonidyna; Metyldopa;   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
|  | Diuretyki  | Amilorid; Chlortalidon; Furosemid; Hydrochlorotiazyd  |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
| Agoniści receptorów $\alpha$ -adrenergicznych, działające obwodowo   | Doksazosyna; Prazosyna; Terazosyna   |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
| Wazodylatatory   | Hydralazyne**  |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
| *leki posiadające akceptację FDA, zarejestrowane do leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci  |  |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
| **niedostępne w Polsce; import docelowy  |  |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
| <p><i>Sila rekomendacji: brak informacji (siłę rekomendacji odniesiono jedynie do postępowania, a nie do leków)</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>  |  |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |
| <p><u>Skróty:</u><br/> ABPM - całodobowy pomiar BP, ACE-I – inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny, CCB – antagoniści wapnia, BP – ciśnienie tętnicze krwi, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, MRA – antagonist receptoru mineralokortykoidowego, NT – nadciśnienie tętnicze, PChN – przewlekła choroba nerek, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron, RAS – układ renina-angiotensyna</p> |  |   |      |  |                                  |              |   |  |   |                   |           |   |                         |                       |  |                    |  |   |                       |           |  |  |                                    |                |               |   |  |   |  |   |  |  |  |



### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Leczenie renoprotekcyjne, nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek i niewydolność serca w populacji pediatrycznej

##### 3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających: benazepril, kandesartan, enalapril, losartan, quinapril, ramipril, spironolakton, telmisartan oraz walsartan w leczeniu we wskazaniach wymienionych w tabeli poniżej. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.11.2018 w bazie medycznej The Cochrane Library i stanowi aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w 2016 r. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.01.2016, tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-OT-434-38/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

| Populacja   | Interwencja          |
|---|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  | <b>Benazepril</b>    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  | <b>Kandesartan</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  | <b>Enalapril</b>     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul> | <b>Losartan</b>      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia</li> </ul>  | <b>Quinapril</b>     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>   | <b>Ramipril</b>      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>   | <b>Spironolakton</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>   | <b>Telmisartan</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia;</li> <li>Przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia;</li> <li>Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</li> </ul>  | <b>Walsartan</b>     |

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne badań RCT lub obserwacyjnych, badania eksperymentalne z grupą kontrolną, badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, publikowane od 2016 roku.

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

Do przeglądu systematycznego włączono 3 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- badanie *Marcovecchio 2017* porównujące quinapril vs placebo, w renoprotekcji u młodzieży z cukrzycą typu 1;
- badanie *Gupta 2018* porównujące enalapril vs placebo, w leczeniu kardioprotekcyjnym, w populacji dzieci leczonych chemioterapią z antracyklinami;
- badanie *Shima 2018* porównujące lisinopril + losartan vs lisinopril, w leczeniu renoprotekcyjnym u dzieci nefropatią IgA.

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe  |
|---|--|---|---|
| <b>Niewydolność serca</b>   |  |   |   |
| <p><b>Gupta 2018</b></p> <p><i>Źródło finansowania:</i><br/>brak informacji</p>   | <p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ośrodków: jednośrodkowe</li> <li>- liczba ramion: dwuramienne</li> <li>- randomizowane</li> <li>- podwójnie zaślepienie</li> <li>- hipoteza: brak informacji (enalapril działa kardioprotekcyjnie u pacjentów leczonych atacyklinami)</li> <li>- okres obserwacji: 6 miesięcy</li> <li>- interwencja:</li> <li>Grupa A: enalapril 0,1 mg/kg/dzień</li> <li>Grupa B: placebo</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 2-16 r. ż. w czasie diagnozy</li> <li>- potwierdzona diagnoza ostrej białaczki limfoblastycznej/chłoniaka (chłoniaka Hodgkina i chłoniaka nie-Hodgkina)</li> <li>- szacowana skumulowana dawka antracykliny <math>\geq 200\text{mg/m}^2</math></li> <li>- regularna obserwacja</li> <li>- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba nawrotowa</li> <li>- wcześniejsze leczenie (zaniedbane/nieregularne)</li> <li>- spoczynkowa frakcja wyrzutowa <math>&lt; 50\%</math>, lub frakcyjne skrócenie <math>&lt; 25\%</math></li> <li>- wcześniej istniejące choroby serca (kardiomiopatia, choroba zastawki)</li> <li>- istotna choroba nerek (stężenie kreatyniny w surowicy <math>&gt; 3</math> x normlane stężenie, i/lub szacowany eGFR <math>&lt; 30\text{ ml/min/m}^2</math>)</li> <li>- istotna choroba wątroby (<math>&gt; 3</math>x ALAT/AspAT)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 44 (48)</p> <p>Grupa B: 40 (44)</p> <p>(po 4 pacjentów z każdej grupy wyłączono z analizy z powodu odmowy udziału w badaniu lub nieregularnych obserwacji)</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- spadek liczby przypadków lub proporcji kardiotoksyczności rozumianej jako spadek LVEF (frakcji wyrzutowej lewej komory) <math>\geq 20\%</math> przez 6 miesięcy</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom biomarkerów sercowych (cTnI, proBNP, CK-MB) użytych do oceny kardiotoksyczności</li> <li>- wystąpienie niewydolności serca lub arytmii sercowych</li> </ul> |
| <b>Renoprotekcja</b>  |  |   |   |
| <p><b>Shima 2018</b></p> <p><i>Źródło finansowania:</i><br/>Health and Labor Sciences Research Grants (Research on Children and Families) from the Japanese Ministry of Health Labor and Welfare, and in part by a research grant from the Kidney Foundation, Japan</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- prospektywne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- II fazy,</li> <li>- otwarte,</li> <li>- brak informacji o typie hipotezy,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- okres obserwacji: 24 miesiące,</li> <li>- interwencje:</li> <li>Grupa LSP: lisinopril</li> <li>Grupa LSP i LSN: lisinopril + losartan</li> </ul>   | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nefropatia IgA potwierdzona biopsją z FMP w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- wskaźnik białko-kreatynina (uP/Cr) w porannym moczu <math>&gt; 0,2\text{ g/g}</math>,</li> <li>- dzieci w wieku 2-18 r.ż.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zapalenie nerek Henoch-Schönlein,</li> <li>- układowy toczeń rumieniowaty,</li> <li>- historia medyczna potwierdzająca alegrię lub nadwrażliwość na lisinopril lub losartan,</li> <li>- przewlekła choroba nerek <math>\geq \text{III}</math> stopniu (zdefiniowana jako oszacowana szybkość filtracji kłębuszkowej [eGFR] poniżej <math>60\text{ ml/min/1,73m}^2</math>,</li> <li>- aktywne infekcje,</li> <li>- ciężka niewydolność wątroby,</li> <li>- jakiegokolwiek leczenie sterydami, środkami immunosupresyjnymi, ACE-I, ARB, dipirydamolem lub Sairetio, japońskimi ziołowymi lekami,</li> </ul>  | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odsetek zaniku proteinurii (wskaźnik białko-kreatynina (uP./Cr) <math>&lt; 0,2\text{g/g}</math> w porannym moczu)</p> <p><u>Drugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zmiany w porannym uP/Cr,</li> <li>- Zmiany w eGFR,</li> <li>- Cechy patologiczne,</li> <li>- Bezpieczeństwo</li> </ul>   |

| Badanie  | Metodyka   | Populacja  | Punkty końcowe   |
|--|--|--|--|
|  |  | które stosuje się w celu zmniejszenia białkomoczu,<br>- ciąża<br><u>Liczba pacjentów:</u><br>Grupa LSP: 28 pacjentów (w tym 27 pacjentów ukończyło badanie),<br>Grupa LSP i LSN: 29 pacjentów (w tym 28 pacjentów ukończyło badanie)   |  |
| <p><b>Marcovecchio 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/> <i>University of Cambridge and Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Pfizer (dostarczenie aktywnych leków i placebo), Juvenile Diabetes Research Foundation, Diabetes UK, British Heart Foundation, JDRF Canadian Clinical Trial Network, Canadian Diabetes Association, the Heart and Stroke Foundation of Canada, National Health and Medical Research Council (Australia)</i></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe</li> <li>- liczba ramion: 4</li> <li>- randomizowane</li> <li>- podwójnie zaślepienie</li> <li>- hipoteza: brak informacji (młodzież z wysokim wskaźnikiem albumina-kreatynina może odnosić korzyści z przyjmowania ACE-I i statyn)</li> <li>- okres obserwacji: mediana 2,6 roku (zakres: 0,1-4,4)</li> <li>- interwencja:<br/>           Grupa 1: ACE-I + placebo<br/>           Grupa 2: ACE-I + statyna<br/>           Grupa 3: statyna + placebo<br/>           Grupa 4: placebo + placebo<br/>           (gdzie: ACE-I - quinapril 5-10 mg/dzień, statyna- atorwastatyna 10 mg/dzień)</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- młodzież w wieku 10-16 lat,</li> <li>- cukrzyca typu 1 zdiagnozowana przynajmniej rok wcześniej, lub w ciągu ostatniego roku przy niewykrywalnym poziomie peptydu C;</li> <li>- chorzy ze wskaźnikiem albumina-kreatynina w jednej trzeciej najwyższych pomiarów w przesiewanej populacji</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cukrzyca inna niż typu 1,</li> <li>- ciąża lub niechęć do przestrzegania zaleceń antykoncepcyjnych i testów ciążyowych,</li> <li>- ciężka hiperlipidemia lub historia rodzinna sugerująca rodziną hipercholesterolemię,</li> <li>- nadciśnienie niezwiązane z nefropatią cukrzycową,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie badanych leków,</li> <li>- niechęć/niezdolność do przestrzegania protokołu badania,</li> <li>- obecność współistniejących chorób (z wyłączeniem leczonej niedoczynności tarczycy i celiakii),</li> <li>- retinopatia proliferacyjna,</li> <li>- choroba nerek niewiązana z cukrzycą typu 1.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Pacjenci przyjmujący ACE-I: 222<br/>           Pacjenci przyjmujący placebo względem ACE-I: 221<br/>           Pacjenci przyjmujący statynę: 223<br/>           Pacjenci przyjmujący placebo względem statyny: 220</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w analizie powtarzanych pomiarów wskaźnika albumina-kreatynina</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Dla ACE-I:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciśnienie krwi,</li> <li>- GFR,</li> <li>- incydenty mikroglobinurii (definiowana jako wskaźnik albumina-kreatynina &gt;31,0 mg/g lub 3,5 mg/mmol dla mężczyzn, i 35,4 mg/g lub 4 mg/mmol u kobiet, w przynajmniej 2 próbkach z 3 próbek porannego moczu podczas którejkolwiek z wizyt)</li> </ul> <p>Dla statyn (nie uwzględniono w niniejszym raporcie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- poziom lipidów,</li> <li>- grubość błony śródkowej tętnicy szyjnej wewnętrznej,</li> <li>- poziom C-reaktywnego białka o wysokiej czułości,</li> <li>- poziom asymetrycznej dimetyloargininy</li> </ul> |
| <p>Skróty:</p> <p>ACE-I – inhibitory konwertazy angiotensyny; CK-MB – kinaza kreatyninowa; cTnI – sercowa troponina; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>End Stage Renal Disease</i>); FMP – focal mesangial proliferation; I (ang. <i>cardiac troponin I</i>); LSN – losartan; LSP – lizinopril; LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>); MB(ang. <i>creatinin kinase MB</i>); PChN – przewlekła choroba nerek; RMP – ramipril; proBNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>probrain natriuretic peptide</i>); RAS – układ renina-angiotensyna; MAP – średnie ciśnienie tętnicze</p> |  |  |  |

### 3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

#### Niewydolność serca

##### *Enalapril*

Poniżej przedstawiono wyniki badania *Gupta 2018* oceniającego działanie kardioprotekcyjne enalaprilu w populacji dzieci leczonych antracyklinami w chemioterapii.

Tabela 3. Wyniki analizy skuteczności – procentowa zmiana w LVEF (*Gupta 2018*)

| Punkt końcowy |            | n/N (%)          |                  | p                |
|---------------|------------|------------------|------------------|------------------|
|               |            | Enalapril (n=44) | Placebo (n=40)   |                  |
| Spadek LVEF   | <20%       | 44 (100)         | 37 (92)          | 0,21             |
|               | ≥20%       | 0                | 3 (8)            |                  |
|               | Ogółem     | 44 (100)         | 40 (100)         |                  |
| proBNP        | ≥100 pg/ml | <b>4 (9,1)</b>   | <b>15 (37,5)</b> | <b>&lt;0,001</b> |

W badaniu *Gupta 2018* u żadnego z pacjenta leczonego enalaprilem nie zaobserwowano spadku LVEF ≥20% (u wszystkich pacjentów parametr ten był mniejszy niż 30%), natomiast w grupie placebo u 3 pacjentów zaobserwowano spadek LVEF ≥20%, co stanowi 8% populacji w tej grupie, jednakże różnica ta nie jest istotna statystycznie (p=0,21). Dodatkowo, istotnie statystycznie mniej pacjentów w grupie enalaprilu osiągnęło poziom proBNP ≥100 pg/ml w porównaniu do grupy placebo.

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności – porównanie LVEF i biomarkerów sercowych po 6 mies. obserwacji (*Gupta 2018*)

| Punkt końcowy | Okres obserwacji [mies.] | Średnia (SD)         |                      | p                |
|---------------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
|               |                          | Enalapril            | Placebo              |                  |
| LVEF          | 0                        | 65,73 ± 5,41         | 64,85 ± 4,94         | 0,442            |
|               | 6                        | <b>62,25 ± 5,49</b>  | <b>56,15 ± 4,79</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| cTnl          | 0                        | 0,01 ± 0,00          | 0,01 ± 0,00          | 1,00             |
|               | 6                        | <b>0,01 ± 0,00</b>   | <b>0,011 ± 0,003</b> | <b>0,035</b>     |
| proBNP        | 0                        | 5,00 ± 0,00          | 5,00 ± 0,00          | -                |
|               | 6                        | <b>49,60 ± 35,97</b> | <b>98,60 ± 54,24</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| CK-MB         | 0                        | 1,00 ± 0,00          | 1,00 ± 0,00          | -                |
|               | 6                        | 1,08 ± 0,18          | 1,21 ± 0,44          | 0,079            |

Skróty:

CK-MB – kinaza kreatyninowa MB (ang. *creatinine kinase MB*), cTnl – sercowa troponina I (ang. *cardiac troponin I*), LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*), proBNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *probrain natriuretic peptide*)

Wartość LVEF była podobna między grupami na początku badania, jednak po 6 miesiącach obserwacji zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą wartość w zakresie LVEF w grupie leczonej enalaprilem w porównaniu do placebo. Poziom biomarkerów cTnl oraz proBNP był istotnie statystycznie niższy w grupie enalaprilu niż w grupie placebo po 6 miesiącach obserwacji.

#### Renoprotekcja

##### *Losartan*

W badaniu *Shima 2018* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano odsetek zaniku proteinurii (definiowany jako wskaźnik białko-kreatynina (uP/Cr) < 0,2g/g w porannym moczu). Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności dla badania *Shima 2018*

| Zmienna   | Grupa LSP<br>n = 28 |            | Grupa LSP i LSN<br>n = 29 |            | p value* |
|---|---------------------|------------|---------------------------|------------|----------|
|   | Początek            | Koniec     | Początek                  | Koniec     |          |
| Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)                             | 107,5±11,9          | 104,2±9,0  | 108,4±12,0                | 104,7±12,3 | 0,892    |
| Rozkurczowe ciśnienie krwi (mmHg)                           | 62,5±11,0           | 62,4±9,1   | 63,6±8,9                  | 55,8±12,1  | 0,093    |
| Wskaźnik białko-kreatynina (uP/Cr) w porannym moczu (g/gCr) | 0,7±0,8             | 0,3±0,3    | 0,5±0,3                   | 0,2±0,2    | 0,621    |
| Oszacowane eGFR <sup>a</sup> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )   | 120,1±13,8          | 124,3±14,0 | 121,3±15,3                | 124,9±19,4 | 0,900    |

| Zmienna  | Grupa LSP<br>n = 28 |            | Grupa LSP i LSN<br>n = 29 |            | p value* |
|--|---------------------|------------|---------------------------|------------|----------|
| Poziom IgA w surowicy (mg/dL)  | 256,3±84,8          | 249,3±91,2 | 234,0±89,1                | 217,7±79,2 | 0,399    |
| IgAN wg klasyfikacji Oxfordzkiej <sup>b</sup>  |                     |            |                           |            |          |
| M 0/1  | 23/5                | 25/1       | 29/0                      | 28/0       | 0,157    |
| E 0/1  | 27/1                | 26/0       | 28/1                      | 28/0       | 0,957    |
| S 0/1  | 20/8                | 12/14      | 14/15                     | 15/13      | 0,064    |
| T 0/1/2  | 20/8/0              | 13/13/0    | 17/12/0                   | 11/17/0    | 0,927    |
| C 0/1/2  | 14/13/1             | 17/9/0     | 10/18/1                   | 24/3/1     | 0,151    |
| Skróty:<br>eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; LSN – losartan; LSP – lizinopril<br>*wartość p dla różnicy zmiany między obiema grupami<br><sup>a</sup> szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) został określony za pomocą formuły Schwartza przy użyciu stałych 0,55 i 0,7 dla dorastających chłopców. Aby uniknąć nagłych sztucznych zmian w eGFR i uprościć ocenę funkcji nerek, użyto tylko jednego równania (wzór Schwartza) do określenia eGFR u danego pacjenta.<br><sup>b</sup> klasyfikacja Oxfordzka jest półilościową oceną 4 wybranych parametrów morfologicznych, gdzie<br><b>M</b> – rozplem mezangium,<br>0 – zwiększenie komórkowości mezangium (definiowane jako ≥ 4 komórki w 1 lub więcej segmentach kłębuszkowych w ≤50% kłębuszków<br>1 – zwiększenie komórkowości mezangium w >50% kłębuszków<br><b>E</b> – zwiększenie komórkowości kapilar kłębuszkowych,<br>0 – bez wzrostu komórkowości,<br>1 – zwiększenie komórkowości występuje przynajmniej w niektórych kapilarach,<br><b>S</b> – segmentalne twardnienie w kłębuszkach,<br>0 – bez cech twardnienia segmentalnego,<br>1 – cechy twardnienia segmentalnego występują w przynajmniej 1 kłębuszku<br><b>T</b> – włóknienie zrębu i zanik cewek<br>0 – obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek ≤ 25% powierzchni dostępnej ocenie<br>1 – obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje 26-50% powierzchni dostępnej ocenie<br>2 – obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje > 50% powierzchni dostępnej ocenie<br><b>C</b> – obecność półksiężyców komórkowych w kłębuszkach nerkowych<br>0 – brak półksiężyców,<br>1 – półksiężyc w co najmniej 1 kłębuszku, ale <25%<br>2 – półksiężyc w co najmniej 25% kłębuszków<br>[Źródło: Trimarchi 2017]<br>Ponadto w badaniu Shima 2018 natężenie osadów w mikroskopii immunofluorescencyjnej było stopniowane w skali od 0 do 3+ (0 – brak, 1+ - niewielkie, 2+ - umiarkowane, 3+ - intensywne) |                     |            |                           |            |          |

W żadnej z obu badanych grup nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

**Tabela 6. Wyniki analizy skuteczności dla badania Shima 2018 – czynniki związane z zanikaniem proteinurii**

| Zmienna                                  | Analiza jednoczynnikowa <sup>a</sup> |                     |             | Analiza wieloczynnikowa <sup>a</sup> |                     |             |
|--|--------------------------------------|---------------------|-------------|--------------------------------------|---------------------|-------------|
|  | HR                                   | [95%CI]             | p value     | HR                                   | [95%CI]             | p value     |
| Grupa LSP i LSN/Grupa LSP                | 1,34                                 | [0,76; 2,35]        | 0,31        | 1,17                                 | [0,64; 2,14]        | 0,62        |
| wg klasyfikacji Oxfordzkiej <sup>b</sup> |                                      |                     |             |                                      |                     |             |
| M1/M0                                    | 1,03                                 | [0,40; 2,25]        | 0,94        | 0,72                                 | [0,21; 1,97]        | 0,54        |
| <b>E1/E0</b>                             | <b>5,12</b>                          | <b>[1,19; 15,3]</b> | <b>0,03</b> | <b>6,60</b>                          | <b>[1,17; 30,6]</b> | <b>0,03</b> |
| S1/S0                                    | 1,41                                 | [0,79; 2,51]        | 0,25        | 1,40                                 | [0,77; 2,55]        | 0,27        |
| T1/T0                                    | 0,66                                 | [0,35; 1,17]        | 0,16        | 0,66                                 | [0,35; 1,20]        | 0,18        |
| C2/C0+C1                                 | 0,27                                 | [0,02; 1,24]        | 0,11        | 0,30                                 | [0,02; 1,42]        | 0,15        |

| Zmienna   | Analiza jednoczynnikowa <sup>a</sup> | Analiza wieloczynnikowa <sup>a</sup> |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Skróty:<br>eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; LSN – losartan; LSP – lizinopril   |                                      |                                      |
| *wartość p dla różnicy zmiany między obiema grupami   |                                      |                                      |
| <sup>a</sup> dla analizy jedno- i wielo- czynnikowej wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Cox'a  |                                      |                                      |
| <sup>b</sup> klasyfikacja Oxfordzka jest półilościową oceną 4 wybranych parametrów morfologicznych, gdzie   |                                      |                                      |
| <b>M</b> – rozplam mezangium,<br>0 – zwiększenie komórkowości mezangium (definiowane jako $\geq 4$ komórki w 1 lub więcej segmentach kłębuszkowych w $\leq 50\%$ kłębuszków<br>1 – zwiększenie komórkowości mezangium w $>50\%$ kłębuszków  |                                      |                                      |
| <b>E</b> – zwiększenie komórkowości kapilar kłębuszkowych,<br>0 – bez wzrostu komórkowości,<br>1 – zwiększenie komórkowości występuje przynajmniej w niektórych kapilarach,   |                                      |                                      |
| <b>S</b> – segmentalne twerdnienie w kłębuszkach,<br>0 – bez cech twerdnienia segmentalnego,<br>1 – cechy twerdnienia segmentalnego występują w przynajmniej 1 kłębuszku  |                                      |                                      |
| <b>T</b> – włóknienie zrębu i zanik cewek<br>0 – obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek $\leq 25\%$ powierzchni dostępnej ocenie<br>1 – obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje 26-50% powierzchni dostępnej ocenie<br>2 – obszar kory nerki objęty włóknieniem zrębu i zanikiem cewek obejmuje $> 50\%$ powierzchni dostępnej ocenie |                                      |                                      |
| <b>C</b> – obecność półksiężyców komórkowych w kłębuszkach nerkowych<br>0 – brak półksiężyców,<br>1 – półksiężyc w co najmniej 1 kłębuszku, ale $<25\%$<br>2 – półksiężyc w co najmniej 25% kłębuszków  |                                      |                                      |
| [Źródło: Trimarchi 2017]  |                                      |                                      |
| Ponadto w badania Shima 2018 natężenie osadów w mikroskopii immunofluorescencyjnej było stopniowane w skali od 0 do 3+ (0 – brak, 1+ - niewielkie, 2+ - umiarkowane, 3+ - intensywne)   |                                      |                                      |

Mimo, że wykazano istotność statystyczną w przypadku czynnika E1 (zarówno w analizach jednoczynnikowych jak i wieloczynnikowych) znaczenie kliniczne tego wyniku uznano za niewystarczające, gdyż tylko jeden pacjent w każdej z grup wykazał zwiększenie komórkowości w niektórych kapilarach komórkowych (E1). (informacja zawarta w tekście publikacji). Wobec powyższego należy uznać, że nie wykazano różnicy w szybkości zanikania proteinurii pomiędzy badanymi grupami (tj. lizinopril vs. lizinopril + losartan).

### Quinapril

Poniżej przedstawiono wyniki badania *Marcovecchio 2017* oceniającego działanie quinaprilu w populacji młodzieży z cukrzycą typu 1 z wysokim wskaźnikiem albumina-kreatynina.

W badaniu *Marcovecchio 2017* nie było istotnej różnicy między grupami w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiana w analizie powtarzanych pomiarów wskaźnika albumina-kreatynina.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności ACE-I vs placebo w badaniu *Marcovecchio 2017* (dane z suplementu do publikacji)

| Punkt końcowy                | ACE-I vs Placebo |              |      |
|------------------------------|------------------|--------------|------|
|                              | Efekt            | 95% CI       | p*   |
| Wskaźnik albumina-kreatynina | -0,01            | -0,05; 0,03  | 0,65 |
| Kreatynina                   | -0,006           | -0,02; 0,01  | 0,48 |
| Cystatyna C                  | -0,01            | -0,03; 0,00  | 0,14 |
| eGFR 1                       | -0,34            | -0,76; 0,08  | 0,11 |
| eGFR 2                       | 2,44             | -0,20; -5,09 | 0,07 |
| SBP z-score                  | -0,30            | -0,52; -0,08 | 0,01 |
| DBP z-score                  | -0,10            | -0,21; 0,01  | 0,07 |
| Zdarzenie mikroalbuminurii   | HR= 0,57         | 0,35; 0,94   | 0,03 |

Skróty:  
DBP- rozkurczowe ciśnienie krwi, eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego, eGFR 1 – eGFR na podstawie równań kreatyniny, eGFR 2 - eGFR na podstawie połączonych równań kreatynina-cystatyna C, SBP – skurczowe ciśnienie krwi.  
\* Autorzy badania dla drugorzędowych punktów końcowych przyjęli istotność statystyczną dla wartości  $p < 0,01$

Stosowanie ACE-I miało wpływ na mniejsze ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii, jednakże autorzy badania w kontekście negatywnych wyników pierwszorzędowego punktu końcowego i planu analizy statystycznej nie rozpatrują tego punktu jako istotnego statystycznie.

U grupy pacjentów stosującej ACE-I obserwowano obniżenie skurczowego ciśnienia, jednakże nie było ono istotne statystycznie ( $p=0,01$ , autorzy badania dla drugorzędowych punktów końcowych przyjęli istotność statystyczną dla wartości  $p<0,01$ ). Stosowanie ACE-I nie miało istotnego wpływu na GFR, a poziom cystatyny C był konsekwentnie niższy w grupie ACE-I niż w grupie placebo.

### 3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Enalapril

W badaniu *Gupta 2018* nie oceniano bezpieczeństwa.

#### Losartan

W badaniu *Shima 2018* najczęściej występującym działaniem niepożądanym występującym w obu badanych grupach były zawroty głowy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Zdarzenia niepożądane po 2 latach terapii – badanie *Shima 2018*

| Zmienna                                    | Grupa LSP (n=31) | Grupa LSP i LSN (n=31) | p value |
|--|------------------|------------------------|---------|
| Zawroty głowy                              | 8 (25,8%)        | 16 (50,0%)             | 0,067   |
| Mdłości                                    | 0                | 1 (3,2%)               | 1,00    |
| Ból głowy                                  | 0                | 1 (3,2%)               | 1,00    |
| Nadciśnienie tętnicze                      | 1 (3,2%)         | 0                      | 1,00    |
| Kaszel                                     | 1 (3,2%)         | 3 (9,4%)               | 0,612   |
| Podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy | 0                | 3 (9,4%)               | 0,238   |

Skróty:  
LSN – losartan; LSP – lizinopril

#### Quinapril

W badaniu *Marcovecchio 2017* 56 pacjentów (25%) wymagało redukcji dawki ACE-I (do 5 mg/dzień), głównie z powodu niedociśnienia ortostatycznego. Uporczywy kaszel występował rzadko i 5% pacjentów otrzymywało mniejszą dawkę na koniec badania. Wystąpiły 4 poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem ACE-I: klinicznie istotny spadek eGFR (2 pacjentów), epizod hipotensji (1 pacjent), podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALAT, 1 pacjent).

Tabela 9. Poważne zdarzenia niepożądane\* w badaniu *Marcovecchio 2017* (quinapril vs placebo)

| Zdarzenie  | Grupa ACE-I + Placebo (N=111) [n (%)] | Grupa ACE-I + Statyna (N=111) [n (%)] | Placebo + Placebo (N=109) [n (%)] |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe  | 9 (8,1)                               | 10 (9)                                | 11 (10,1)                         |
| Wymioty  | 5 (4,5)                               | 4 (3,6)                               | 4 (3,7)                           |
| Zaburzenia ogólne lub stan w miejscu podania                           | 4 (3,6)                               | 0                                     | 2 (1,8)                           |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                                   | 0                                     | 0                                     | 1 (0,9)                           |
| Infekcje i infestacje  | 11 (9,9)                              | 13 (11,7)                             | 14 (12,8)                         |
| Zapalenie żołądka i jelit  | 2 (1,8)                               | 3 (2,7)                               | 6 (5,5)                           |
| Urazy, zatrucia lub powikłania proceduralne                            | 14 (12,6)                             | 11 (9,9)                              | 10 (9,2)                          |
| Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub innych badań medycznych | 11 (9,9)                              | 17 (15,3)                             | 10 (9,2)                          |
| Zaburzenia metaboliczne lub odżywiania                                 | 29 (26,1)                             | 15 (13,5)                             | 12 (11)                           |
| Cukrzycowa kwasica ketonowa  | 17 (15,3)                             | 9 (8,1)                               | 8 (7,3)                           |
| Hiperglikemia  | 4 (3,6)                               | 3 (2,7)                               | 1 (0,9)                           |
| Zaburzenie mięśniowo-szkieletowe lub tkanki łącznej                    | 1 (0,9)                               | 1 (0,9)                               | 0                                 |
| Zaburzenie układu nerwowego  | 3 (2,7)                               | 6 (5,4)                               | 2 (1,8)                           |
| Zaburzenia psychiczne  | 2 (1,8)                               | 6 (5,4)                               | 6 (5,5)                           |

|  |           |           |           |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Zaburzenia nerek lub układu moczowego                            | 0         | 1 (0,9)   | 1 (0,9)   |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia | 3 (2,7)   | 1 (0,9)   | 0         |
| Zaburzenia skóry lub tkanki podskórnej                           | 0         | 0         | 1 (0,9)   |
| Procedura chirurgiczna lub medyczna                              | 35 (31,5) | 34 (30,6) | 29 (26,6) |
| Zmiana urządzenia medycznego                                     | 17 (15,3) | 13 (11,7) | 14 (12,8) |
| Zaburzenie naczyniowe  | 1 (0,9)   | 1 (0,9)   | 1 (0,9)   |
| Nadużywanie alkoholu   | 2 (1,8)   | 0         | 2 (1,8)   |
| Układ rozrodczy lub zaburzenie sutka                             | 1 (0,9)   | 0         | 0         |

\* Poważne zdarzenia niepożądane klasyfikowane wg Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 19

### 3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli opracowań wtórnych ani badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla substancji: benazepril, kandesartan, spironolakton, telmisartan, ramipril, walsartan w żadnym z wnioskowanych wskazań. Nie odnaleziono również opracowań dla substancji:

- enalapril, we wskazaniach: przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia, leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia;
- losartan, we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia, przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia;
- quinapril we wskazaniach: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia, przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia.

*Enalapril we wskazaniu: niewydolność serca inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18 rż*

W badaniu *Gupta 2018* oceniającym działanie kardioprotekcyjne enalaprilu vs placebo w populacji dzieci leczonych antracyklinami w chemioterapii obserwowano podobną wartość LVEF między grupami na początku badania, jednak po 6 miesiącach obserwacji zaobserwowano istotnie statystycznie wyższą wartość w zakresie LVEF w grupie leczonej enalaprilem w porównaniu do placebo. Poziom biomarkerów cTnI oraz proBNP był istotnie statystycznie niższy w grupie enalaprilu niż w grupie placebo po 6 miesiącach obserwacji. W badaniu nie oceniano bezpieczeństwa.

*Losartan we wskazaniu: leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż w ChPL – u dzieci do 18 rż*

W badaniu *Shima 2018* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano odsetek zaniku proteinurii (definiowany jako wskaźnik białko-kreatynina (uP/Cr) < 0,2g/g w porannym moczu).

Mimo, że wykazano istotność statystyczną w przypadku czynnika E1 (zarówno w analizach jednoczynnikowych jak i wieloczynnikowych) znaczenie kliniczne tego wyniku uznano za niewystarczające, gdyż tylko jeden pacjent w każdej z grup wykazał zwiększenie komórkowości w niektórych kapilarach komórkowych (E1). Wobec powyższego należy uznać, że nie wykazano różnicy w szybkości zanikania proteinurii pomiędzy badanymi grupami (tj. lizinopril vs. lizinopril + losartan).

*Quinapril we wskazaniu: leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 rż*

W badaniu *Marcovecchio 2017* ocenia działanie ACE-I (quinapril) w populacji młodzieży z cukrzycą typu 1 z wysokim wskaźnikiem albumina-kreatynina. Autorzy badania obserwowali brak istotnej różnicy między grupami w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, tj. zmiana w analizie powtarzanych pomiarów wskaźnika albumina-kreatynina. Stosowanie ACE-I miało wpływ na mniejsze ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii, jednakże autorzy badania w kontekście negatywnych wyników pierwszorzędowego punktu końcowego i planu analizy statystycznej nie rozpatrują tego punktu jako istotnego statystycznie. U grupy pacjentów stosującej ACE-I obserwowano obniżenie skurczowego ciśnienia, jednakże nie było ono istotne statystycznie, również leczenie ACE-I nie miało istotnego wpływu na GFR w porównaniu do placebo.

W badaniu tym oceniano bezpieczeństwo, 25% wymagało redukcji dawki ACE-I, głównie z powodu niedociśnienia ortostatycznego. Wystąpiły 4 poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem ACE-I: klinicznie istotny spadek eGFR (u 2 pacjentów), epizod hipotensji, podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej.



## 4. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Gupta 2018** Gupta V, et al. Role of ACE inh bitors in anthracycline-induced cardiotoxicity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Blood Cancer* 2018; e27308.
- Marcovecchio 2017** Marcovecchio ML, et al. ACE Inhibitors and Statins in Adolescents with Type 1 Diabetes. *N Eng J Med* 2017; 377: 1733-45.
- Shima 2018** Shima Y, et a. Lisinopril versus lisinopril and losartan for mild childhood IgA nephropathy: a randomized controlled trial (JSKDC01 study). *Pediatr Nephrol* 2018; 1-10 <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4099-8>

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ESC/ESH 2018** Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-104
- ESH 2016** Lurbe E, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(1):1-34.
- PTNFD 2015** Red. Żurowska A, i in. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej (PTNFD) dotyczące postępowania z dzieckiem z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2015; tom 9(5): 349-75
- PTNT 2015** Red. Tykarski A, i in. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1(1): 1-70.

### Pozostałe publikacje

- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2018 r. (Dz. U. MZ. z 2018 r., poz. 106)
- Opinia RP 42/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 42/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną benazeprilum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 43/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 43/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną candesartanum cilexetilum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 44/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 44/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną enalaprilum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 45/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 45/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną losartanum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 46/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 46/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną quinaprilum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 47/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 47/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ramiprilum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 48/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 48/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną spironolactonum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 49/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 49/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną telmisartanum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Opinia RP 50/2016** Opinia Rady Przejrzystości nr 50/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną valsartanum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Raport AOTMiT-OT-434-38/2015** „Benazeprilum, candesartanum cilexetilum, enalaprilum, losartanum, quinaprilum, ramiprilum, spironolactonum, telmisartanum i valsartanum we wskazaniach: innych niż określone w ChPL Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.” Raport nr AOTMiT-OT-434-38/2015, Data ukończenia 21 stycznia 2016r.

**Trimarchi 2017**

Trimarchi H. et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017 May;91(5):1014-1021.  
doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003. Epub 2017 Mar 22.

**Strony internetowe (dostęp: 10.12.2018 r.)****Benazeprilum**

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=3981](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=3981)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=3982](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=3982)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=3983](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=3983)

**Ramiprilum**

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=39218](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=39218)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=15973](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=15973)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=15974](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=15974)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=19621](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=19621)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=19614](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=19614)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=19617](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=19617)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=14527](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=14527)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=14524](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=14524)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=14526](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=14526)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=14526](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=14526)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=27524](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=27524)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=27535](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=27535)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=19681](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=19681)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=13306](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=13306)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=16326](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=16326)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=11308](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=11308)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=16100](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=16100)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=16135](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=16135)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=17491](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=17491)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=30564](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30564)

[http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/\(X\(1\)S\(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2\)\)/ProduktSzczegoly.aspx?id=30558](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(dhhdulfqomib0eqxo1jrjis2))/ProduktSzczegoly.aspx?id=30558)

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30561>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17308>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17305>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17307>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17627>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17622>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17625>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10587>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9325>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9326>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16191>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28671>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34675>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36582>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27253>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16188>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16190>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28668>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30041>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=30040>

***Spirolactonum***

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27705>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27706>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27708>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35023>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35024>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35025>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6268>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35231>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6269>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9425>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20164>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1688>

***Candesartanum cilexetilum***

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8806>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8807>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21803>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21799>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21801>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37207>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37208>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8201>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9097>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11089>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27615>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27616>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28907>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5414>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22479>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22480>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23211>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23213>

***Telmisartanum***

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25237>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25238>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8921>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20371>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26850>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26851>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9163>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9164>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29790>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29792>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28200>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28201>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34847>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29160>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29161>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24032>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24030>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28834>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28833>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27928>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27929>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25405>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25407>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=40127>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23578>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23579>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23083>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23084>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27014>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27015>  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/22\\_Telmisartanum123ratio\\_80mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Telmisartanum123ratio_80mg.pdf)

**Valsartanum**

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24890>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24976>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22492>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22494>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20661>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20665>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24253>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34882>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36030>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23820>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35982>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23819>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22057>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22059>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=39607>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10719>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10720>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20609>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20611>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21517>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21519>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29685>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29686>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20455>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20461>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34901>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34902>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18059>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18058>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22686>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36515>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34087>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24445>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24446>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23422>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23423>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28129>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36680>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36679>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20785>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23275>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=39369>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23274>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33213>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33215>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23773>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=24360>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28476>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28478>

**Losartan**

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21001>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1606>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12455>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13131>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36889>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19093>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22447>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9591>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36780>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12270>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19126>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22186>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37025>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37026>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27390>  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19533>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16406>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16044>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21464>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21465>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17914>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9355>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25194>

#### **Enalaprilum**

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2197>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2198>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2199>

#### **Quinaprilum**

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7488>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7487>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12523>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7489>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13413>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13414>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13415>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27346>

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13992>

## 5. Załączniki

### 5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

**Tabela 10. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ.**

| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] |
|---|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone  |                              |               |          |          |         |          |         |          |
| Benazeprilum  |                              |               |          |          |         |          |         |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</b>   |                              |               |          |          |         |          |         |          |
| Lotensin , tabl. powł., 10 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990118915 | 20,57    | 21,60    | 23,65   | 7,00     | ryczałt | 20,63    |
| Lotensin, tabl. powł., 20 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990119011 | 28,08    | 29,48    | 33,04   | 14,00    | ryczałt | 27,00    |
| Lotensin, tabl. powł., 5 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990118816 | 15,64    | 16,42    | 17,45   | 3,50     | ryczałt | 17,15    |
| Ramiprilum  |                              |               |          |          |         |          |         |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: 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</b> |                              |               |          |          |         |          |         |          |
| Ampril 10 mg, tabletki, 10 mg   | 30 tabletek                  | 5909991340766 | 10,26    | 10,77    | 15,58   | 15,58    | ryczałt | 12,80    |
| Ampril 10 mg tabletki, tabletki, 10 mg  | 30 szt.                      | 5909991308971 | 11,34    | 11,91    | 16,72   | 16,72    | ryczałt | 12,80    |
| Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990571468 | 12,42    | 13,04    | 17,85   | 17,85    | ryczałt | 12,80    |
| Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg   | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 5909990571475 | 24,84    | 26,08    | 33,54   | 33,54    | ryczałt | 25,60    |
| Ampril 10mg tabletki, tabletki, 10 mg   | 30 szt.                      | 5909991347420 | 10,80    | 11,34    | 16,15   | 16,15    | ryczałt | 12,80    |
| Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990571499 | 6,21     | 6,52     | 9,50    | 9,50     | ryczałt | 6,40     |
| Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg   | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 5909990571505 | 12,96    | 13,61    | 18,42   | 18,42    | ryczałt | 12,80    |
| Apo-Rami, tabl., 10 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990653379 | 14,29    | 15,00    | 19,59   | 19,59    | ryczałt | 11,95    |
| Apo-Rami, tabl., 2,5 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990653355 | 3,60     | 3,78     | 5,32    | 5,25     | ryczałt | 3,27     |
| Apo-Rami, tabl., 5 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990653362 | 7,19     | 7,55     | 10,37   | 10,37    | ryczałt | 5,97     |
| Axtil, tabl., 10 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990337989 | 15,98    | 16,78    | 21,59   | 21,59    | ryczałt | 12,80    |
| Axtil, tabl., 2,5 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990337958 | 4,00     | 4,20     | 5,85    | 5,63     | ryczałt | 3,42     |
| Axtil, tabl., 5 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990337972 | 7,94     | 8,34     | 11,32   | 11,25    | ryczałt | 6,47     |
| Ivpril, tabl., 10 mg  | 28 szt.                      | 5909990962020 | 13,28    | 13,94    | 18,53   | 18,53    | ryczałt | 11,95    |
| Ivpril, tabl., 2,5 mg   | 28 szt.                      | 5909990961955 | 3,42     | 3,59     | 5,13    | 5,13     | ryczałt | 3,20     |
| Ivpril, tabl., 5 mg   | 28 szt.                      | 5909990961986 | 6,64     | 6,97     | 9,79    | 9,79     | ryczałt | 5,97     |
| Piramil, tabl., 10 mg   | 28 szt.                      | 5909991286132 | 12,42    | 13,04    | 17,63   | 17,63    | ryczałt | 11,95    |
| Piramil, tabletki, 10 mg  | 30 tabletek                  | 5909991344603 | 10,26    | 10,77    | 15,58   | 15,58    | ryczałt | 12,80    |
| Piramil 10 mg, tabl., 10 mg   | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990661756 | 14,31    | 15,03    | 19,62   | 19,62    | ryczałt | 11,95    |
| Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990212170 | 5,72     | 6,01     | 7,65    | 5,63     | ryczałt | 5,22     |
| Piramil 5 mg, tabl., 5 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990212248 | 7,88     | 8,27     | 11,25   | 11,25    | ryczałt | 6,40     |
| Polpril, tabl., 10 mg   | 28 szt.                      | 5909990924653 | 14,71    | 15,45    | 20,04   | 20,04    | ryczałt | 11,95    |
| Polpril, kaps. twarde, 10 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990694655 | 15,98    | 16,78    | 21,37   | 21,00    | ryczałt | 12,32    |
| Polpril, tabl., 2,5 mg  | 28 szt.                      | 5909990924608 | 3,67     | 3,85     | 5,38    | 5,25     | ryczałt | 3,33     |
| Polpril, tabl., 5 mg  | 28 szt.                      | 5909990924646 | 7,35     | 7,72     | 10,54   | 10,50    | ryczałt | 6,01     |
| Polpril, kaps. twarde, 5 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990694631 | 7,88     | 8,27     | 11,09   | 10,50    | ryczałt | 6,56     |
| Ramicor, tabl. powł., 10 mg   | 28 tabl.                     | 5909991093334 | 10,15    | 10,66    | 15,25   | 15,25    | ryczałt | 11,95    |
| Ramicor, tabl. powł., 2,5 mg  | 28 tabl.                     | 5909991093280 | 2,70     | 2,84     | 4,38    | 4,38     | ryczałt | 3,20     |
| Ramicor, tabl. powł., 5 mg  | 28 tabl.                     | 5909991093303 | 5,13     | 5,39     | 8,21    | 8,21     | ryczałt | 5,97     |
| Ramipril Billev, tabl., 10 mg   | 28 szt.                      | 5909991070540 | 14,69    | 15,42    | 20,01   | 20,01    | ryczałt | 11,95    |
| Ramipril Billev, tabl., 5 mg  | 28 szt.                      | 5909991070441 | 7,34     | 7,71     | 10,53   | 10,50    | ryczałt | 6,00     |
| Ramistad 10, tabl., 10 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990017461 | 10,18    | 10,69    | 15,28   | 15,28    | ryczałt | 11,95    |

| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                         | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] |
|---|-------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|
| Ramistad 2,5, tabl., 2,5 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990017447 | 2,75     | 2,89     | 4,43    | 4,43     | ryczałt | 3,20     |
| Ramistad 5, tabl., 5 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990017454 | 5,56     | 5,84     | 8,66    | 8,66     | ryczałt | 5,97     |
| Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990047987 | 14,90    | 15,65    | 20,24   | 20,24    | ryczałt | 11,95    |
| Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2,5 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990047949 | 3,46     | 3,63     | 5,17    | 5,17     | ryczałt | 3,20     |
| Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990047963 | 7,45     | 7,82     | 10,64   | 10,50    | ryczałt | 6,11     |
| Tritace 10, tabl., 10 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990916016 | 15,98    | 16,78    | 21,37   | 21,00    | ryczałt | 12,32    |
| Tritace 10, tabletki, 10 mg   | 28 tabl.                      | 5909991367084 | 13,66    | 14,34    | 18,93   | 18,93    | ryczałt | 11,95    |
| Tritace 2,5, tabl., 2,5 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990478217 | 8,10     | 8,51     | 10,05   | 5,25     | ryczałt | 8,00     |
| Tritace 5, tabl., 5 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990478316 | 9,83     | 10,32    | 13,14   | 10,50    | ryczałt | 8,61     |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 28 szt.                       | 5909991264673 | 10,80    | 11,34    | 15,93   | 15,93    | ryczałt | 11,95    |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)   | 5909990610525 | 14,71    | 15,45    | 20,04   | 20,04    | ryczałt | 11,95    |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 30 szt.                       | 5909991226862 | 12,42    | 13,04    | 17,85   | 17,85    | ryczałt | 12,80    |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 30 szt.                       | 5909997203416 | 11,88    | 12,47    | 17,28   | 17,28    | ryczałt | 12,80    |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 30 szt.                       | 5909997211992 | 11,88    | 12,47    | 17,28   | 17,28    | ryczałt | 12,80    |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990610532 | 15,88    | 16,67    | 21,49   | 21,49    | ryczałt | 12,80    |
| Vivace 10 mg, tabl., 10 mg  | 90 szt.                       | 5909991004392 | 47,09    | 49,44    | 58,90   | 58,90    | ryczałt | 38,40    |
| Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg  | 90 szt.                       | 5909991004378 | 11,77    | 12,36    | 16,34   | 16,34    | ryczałt | 9,60     |
| Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)   | 5909990610433 | 3,67     | 3,85     | 5,38    | 5,25     | ryczałt | 3,33     |
| Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990610440 | 3,94     | 4,14     | 5,79    | 5,63     | ryczałt | 3,36     |
| Vivace 5 mg, tabl., 5 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)   | 5909990610488 | 7,35     | 7,72     | 10,54   | 10,50    | ryczałt | 6,01     |
| Vivace 5 mg, tabl., 5 mg  | 30 szt.                       | 5909997212296 | 6,53     | 6,86     | 9,84    | 9,84     | ryczałt | 6,40     |
| Vivace 5 mg, tabl., 5 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990610495 | 7,78     | 8,17     | 11,14   | 11,14    | ryczałt | 6,40     |
| Vivace 5 mg, tabl., 5 mg  | 90 szt.                       | 5909991004385 | 23,54    | 24,72    | 30,94   | 30,94    | ryczałt | 19,20    |
| Quinaprilum   |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: &lt;1&gt; nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci od 6 do 18 roku życia; &lt;2&gt; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6 do 18 roku życia; &lt;3&gt; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6 do 18 roku życia</b>                            |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| Accupro 10, tabl. powł., 10 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 tabl.) | 5909990707010 | 13,39    | 14,06    | 15,17   | 3,75     | ryczałt | 14,62    |
| Accupro 20, tabl. powł., 20 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 tabl.) | 5909990707119 | 17,17    | 18,03    | 20,19   | 7,50     | ryczałt | 16,96    |
| Accupro 40, tabl. powł., 40 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 tabl.)  | 5909991080129 | 26,30    | 27,62    | 31,18   | 14,00    | ryczałt | 25,14    |
| Accupro 5, tabl. powł., 5 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 tabl.) | 5909990706914 | 10,80    | 11,34    | 11,89   | 1,88     | ryczałt | 11,89    |
| Acurenal, tabl. powł., 10 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909991125516 | 11,18    | 11,74    | 12,85   | 3,75     | ryczałt | 12,30    |
| Acurenal, tabl. powł., 20 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909991125615 | 15,34    | 16,11    | 18,27   | 7,50     | ryczałt | 15,04    |
| Acurenal, tabl. powł., 40 mg  | 30 szt.                       | 5909990953882 | 25,26    | 26,52    | 30,23   | 15,00    | ryczałt | 23,76    |
| Acurenal, tabl. powł., 5 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909991125417 | 8,10     | 8,51     | 9,06    | 1,88     | ryczałt | 9,06     |
| Pulsaren 20, tabl. powł., 20 mg   | 30 szt.                       | 5909991165710 | 12,80    | 13,44    | 15,60   | 7,50     | ryczałt | 12,37    |
| Enalaprilum   |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: &lt;1&gt; niewydolność serca inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; &lt;3&gt; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</b>  |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| Enarenal, tabl., 10 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990015030 | 4,26     | 4,47     | 6,12    | 5,63     | ryczałt | 3,69     |
| Enarenal, tabl., 10 mg  | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)  | 5909990015054 | 8,37     | 8,79     | 11,77   | 11,25    | ryczałt | 6,92     |
| Enarenal, tabl., 20 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990020836 | 7,88     | 8,27     | 11,25   | 11,25    | ryczałt | 6,40     |
| Enarenal, tabl., 20 mg  | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)  | 5909990020829 | 14,58    | 15,31    | 20,12   | 20,12    | ryczałt | 12,80    |
| Enarenal, tabl., 5 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.)  | 5909990014934 | 2,91     | 3,06     | 3,89    | 2,81     | ryczałt | 3,89     |
| Enarenal, tabl., 5 mg   | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.)  | 5909990014958 | 5,31     | 5,58     | 7,23    | 5,63     | ryczałt | 4,80     |
| 45.0. Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone   |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| Losartanum  |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia</b> |                               |               |          |          |         |          |         |          |
| Apo-Lozart, tabl. powł., 50 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.)  | 5909990702886 | 10,80    | 11,34    | 14,85   | 12,20    | 30%     | 6,31     |



| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO  | WDS [zł] |
|---|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| Cozaar, tabl. powł., 100 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909991073428 | 22,12    | 23,23    | 28,75   | 24,40    | 30% | 11,67    |
| Cozaar, tabl. powł., 50 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990674411 | 12,96    | 13,61    | 17,12   | 12,20    | 30% | 8,58     |
| Lakea, tabl. powł., 50 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909991108212 | 11,88    | 12,47    | 16,13   | 13,07    | 30% | 6,98     |
| Loreblok, tabl. powł., 50 mg  | 28 szt.                      | 5909990770601 | 7,56     | 7,94     | 11,45   | 11,45    | 30% | 3,44     |
| Lorista, tabl. powł., 100 mg  | 28 szt.                      | 5909991272340 | 10,78    | 11,32    | 16,84   | 16,84    | 30% | 5,05     |
| Lorista, tabl. powł., 100 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990638659 | 20,47    | 21,49    | 27,01   | 24,40    | 30% | 9,93     |
| Lorista, tabl. powł., 50 mg   | 28 szt.                      | 5909991268404 | 5,39     | 5,66     | 9,17    | 9,17     | 30% | 2,75     |
| Lorista, tabl. powł., 50 mg   | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990818914 | 10,26    | 10,77    | 14,28   | 12,20    | 30% | 5,74     |
| Lorista, tabl. powł., 50 mg   | 56 szt.                      | 5909991268411 | 10,78    | 11,32    | 16,84   | 16,84    | 30% | 5,05     |
| Lorista, tabl. powł., 50 mg   | 56 szt. (4 blist.po 14 szt.) | 5909990649112 | 22,87    | 24,01    | 29,53   | 24,40    | 30% | 12,45    |
| Lorista, tabl. powł., 50 mg   | 84 szt.                      | 5909991268428 | 16,17    | 16,98    | 24,01   | 24,01    | 30% | 7,20     |
| Lorista, tabl. powł., 50 mg   | 84 szt. (6 blist.po 14 szt.) | 5909990649129 | 25,92    | 27,22    | 34,25   | 34,25    | 30% | 10,28    |
| Losacor, tabl. powł., 50 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909991055110 | 11,56    | 12,14    | 15,80   | 13,07    | 30% | 6,65     |
| Losagen, tabl. powł., 50 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990639885 | 7,13     | 7,49     | 11,01   | 11,01    | 30% | 3,30     |
| Losartan Bluefish, tabl. powł., 50 mg   | 28 szt.                      | 5909990760770 | 5,40     | 5,67     | 9,18    | 9,18     | 30% | 2,75     |
| Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 100 mg   | 28 tabl.                     | 5909991297060 | 10,69    | 11,22    | 16,74   | 16,74    | 30% | 5,02     |
| Losartan Genoptim, tabletki powlekane, 50 mg  | 28 tabl.                     | 5909991296940 | 5,35     | 5,62     | 9,13    | 9,13     | 30% | 2,74     |
| Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg   | 30 szt.                      | 5909990956654 | 11,01    | 11,56    | 15,22   | 13,07    | 30% | 6,07     |
| Losartanum 123ratio, tabl. powł., 50 mg   | 30 szt.                      | 5909990862238 | 7,38     | 7,75     | 11,41   | 11,41    | 30% | 3,42     |
| Losartic, tabl. powł., 50 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990621439 | 10,80    | 11,34    | 14,85   | 12,20    | 30% | 6,31     |
| Lozap 50, tabl. powł., 50 mg  | 30 szt.                      | 5909990573905 | 12,96    | 13,61    | 17,27   | 13,07    | 30% | 8,12     |
| Presartan, tabl. powł., 100 mg  | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990724352 | 20,52    | 21,55    | 27,29   | 26,14    | 30% | 8,99     |
| Presartan, tabl. powł., 50 mg   | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 5909990724345 | 8,64     | 9,07     | 12,73   | 12,73    | 30% | 3,82     |
| Rasoltan 50 mg, tabl. powł., 50 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990085644 | 7,13     | 7,49     | 11,01   | 11,01    | 30% | 3,30     |
| Xartan, tabl. powł., 50 mg  | 30 szt.                      | 5909990481118 | 18,79    | 19,73    | 23,39   | 13,07    | 30% | 14,24    |
| Zeprez, tabl. powł., 50 mg  | 30 szt.                      | 5909990887194 | 7,13     | 7,49     | 11,16   | 11,16    | 30% | 3,35     |
| Valsartanum   |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: &lt;1&gt; nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 6 roku życia; &lt;2&gt; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; &lt;3&gt; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</b> |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| Apo-Valsart, tabl. powł., 160 mg  | 28 tabl.                     | 5909990870905 | 16,42    | 17,24    | 22,76   | 22,76    | 30% | 6,83     |
| Apo-Valsart, tabl. powł., 80 mg   | 28 tabl.                     | 5909990870561 | 10,37    | 10,89    | 14,40   | 12,20    | 30% | 5,86     |
| Avasart, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt.. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990773763 | 20,20    | 21,21    | 26,73   | 24,40    | 30% | 9,65     |
| Avasart, tabl. powł., 80 mg   | 28 szt.. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990773695 | 10,26    | 10,77    | 14,28   | 12,20    | 30% | 5,74     |
| Awalone, tabletki powlekane, 160 mg   | 28 tabl.                     | 5909990688739 | 15,01    | 15,76    | 21,28   | 21,28    | 30% | 6,38     |
| Awalone, tabletki powlekane, 80 mg  | 28 tabl.                     | 5909990688548 | 7,51     | 7,89     | 11,40   | 11,40    | 30% | 3,42     |
| Axudan, tabl. powł., 160 mg   | 28 szt.                      | 5909991230395 | 15,66    | 16,44    | 21,96   | 21,96    | 30% | 6,59     |
| Axudan, tabl. powł., 160 mg   | 28 szt.                      | 5909990831067 | 21,60    | 22,68    | 28,20   | 24,40    | 30% | 11,12    |
| Axudan, tabletki powlekane, 160 mg  | 28 tabl.                     | 5909991253912 | 14,31    | 15,03    | 20,55   | 20,55    | 30% | 6,17     |
| Axudan, tabl. powł., 160 mg   | 56 szt.                      | 5909990831081 | 32,40    | 34,02    | 42,55   | 42,55    | 30% | 12,77    |
| Axudan, tabl. powł., 320 mg   | 28 szt.                      | 5909990831159 | 37,80    | 39,69    | 48,22   | 48,22    | 30% | 14,47    |
| Axudan, tabl. powł., 80 mg  | 28 szt.                      | 5909990830961 | 10,80    | 11,34    | 14,85   | 12,20    | 30% | 6,31     |
| Axudan, tabletki powlekane, 80 mg   | 28 tabl.                     | 5909991253226 | 7,40     | 7,77     | 11,28   | 11,28    | 30% | 3,38     |
| Axudan, tabl. powł., 80 mg  | 56 szt.                      | 5909990830985 | 15,71    | 16,50    | 22,02   | 22,02    | 30% | 6,61     |
| Bespres, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990751877 | 20,41    | 21,43    | 26,95   | 24,40    | 30% | 9,87     |
| Bespres, tabletki powlekane, 160 mg   | 28 tabl.                     | 5909991350680 | 14,04    | 14,74    | 20,26   | 20,26    | 30% | 6,08     |
| Bespres, tabl. powł., 80 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990751594 | 10,21    | 10,72    | 14,23   | 12,20    | 30% | 5,69     |
| Diovan, tabl. powł., 160 mg   | 14 szt. (1 blist.po 14 szt.) | 5909990929238 | 15,12    | 15,88    | 19,39   | 12,20    | 30% | 10,85    |
| Diovan, tabl. powł., 160 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990929214 | 30,24    | 31,75    | 37,27   | 24,40    | 30% | 20,19    |

| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO  | WDS [zł] |
|---|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| Diovan, tabl. powł., 80 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990929115 | 19,99    | 20,99    | 24,51   | 12,20    | 30% | 15,97    |
| Ivisart, tabl., 160 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990686254 | 15,65    | 16,43    | 21,95   | 21,95    | 30% | 6,59     |
| Ivisart, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990685981 | 7,69     | 8,07     | 11,58   | 11,58    | 30% | 3,47     |
| Nortivan, tabl. powł., 160 mg   | 28 szt.                      | 5909990726844 | 18,36    | 19,28    | 24,80   | 24,40    | 30% | 7,72     |
| Nortivan, tabl. powł., 80 mg  | 28 szt.                      | 5909990726776 | 9,72     | 10,21    | 13,72   | 12,20    | 30% | 5,18     |
| Nortivan Neo, tabletki powlekane, 160 mg  | 28 tabl.                     | 5909991055929 | 14,90    | 15,65    | 21,17   | 21,17    | 30% | 6,35     |
| Nortivan Neo, tabletki powlekane, 80 mg   | 28 tabl.                     | 5909991055899 | 7,45     | 7,82     | 11,33   | 11,33    | 30% | 3,40     |
| Tensart, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990682065 | 19,82    | 20,81    | 26,33   | 24,40    | 30% | 9,25     |
| Tensart, tabl. powł., 80 mg   | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990681877 | 11,34    | 11,91    | 15,42   | 12,20    | 30% | 6,88     |
| Valorion, tabletki powlekane, 160 mg  | 28 tabl.                     | 5909991299590 | 15,01    | 15,76    | 21,28   | 21,28    | 30% | 6,38     |
| Valorion, tabletki powlekane, 80 mg   | 28 tabl.                     | 5909991299583 | 7,51     | 7,89     | 11,40   | 11,40    | 30% | 3,42     |
| Valsacor 160, tabl. powł., 160 mg   | 60 szt.                      | 5909990818983 | 44,82    | 47,06    | 55,87   | 52,28    | 30% | 19,27    |
| Valsacor 160 mg tabletki, tabl. powł., 160 mg   | 90 szt.                      | 5909990818990 | 64,80    | 68,04    | 79,01   | 78,41    | 30% | 24,12    |
| Valsacor 160 mg, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990074969 | 20,95    | 22,00    | 27,52   | 24,40    | 30% | 10,44    |
| Valsacor 320 mg, tabl. powł., 320 mg  | 28 szt.                      | 5909990779147 | 42,12    | 44,23    | 52,76   | 48,79    | 30% | 18,61    |
| Valsacor 320 mg, tabl. powł., 320 mg  | 28 szt.                      | 5909991261801 | 30,77    | 32,31    | 40,84   | 40,84    | 30% | 12,25    |
| Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 320 mg   | 28 szt.                      | 5909991216306 | 28,30    | 29,72    | 38,25   | 38,25    | 30% | 11,48    |
| Valsacor 80, tabl. powł., 80 mg   | 60 szt.                      | 5909990818853 | 22,68    | 23,81    | 29,55   | 26,14    | 30% | 11,25    |
| Valsacor 80 mg, tabl. powł., 80 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990074945 | 10,69    | 11,22    | 14,73   | 12,20    | 30% | 6,19     |
| Valsacor 80 mg, tabl. powł., 80 mg  | 90 szt.                      | 5909990818860 | 32,40    | 34,02    | 41,37   | 39,21    | 30% | 13,92    |
| Valsargen, kaps. twarde, 160 mg   | 28 szt.                      | 5909990857081 | 14,89    | 15,63    | 21,15   | 21,15    | 30% | 6,35     |
| Valsargen, kaps. twarde, 80 mg  | 28 szt.                      | 5909990856954 | 7,50     | 7,88     | 11,39   | 11,39    | 30% | 3,42     |
| Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 160 mg  | 28 szt.                      | 5909990810697 | 16,51    | 17,34    | 22,86   | 22,86    | 30% | 6,86     |
| Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990810635 | 8,53     | 8,96     | 12,47   | 12,20    | 30% | 3,93     |
| Valsartan Aurobindo, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt.                      | 5909990986057 | 14,90    | 15,65    | 21,17   | 21,17    | 30% | 6,35     |
| Valsartan Genoptim, tab. powlekane, 160 mg  | 28 tabl.                     | 5909991266455 | 14,99    | 15,74    | 21,26   | 21,26    | 30% | 6,38     |
| Valsartan Genoptim, tab. powlekane, 160 mg  | 56 tabl.                     | 5909991266479 | 29,98    | 31,48    | 40,01   | 40,01    | 30% | 12,00    |
| Valsartan Genoptim, tab. powlekane, 80 mg   | 28 tabl.                     | 5909991266387 | 7,50     | 7,88     | 11,39   | 11,39    | 30% | 3,42     |
| Valsotens, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt.                      | 5909990693276 | 16,96    | 17,81    | 23,33   | 23,33    | 30% | 7,00     |
| Vallap, tabl. powł., 160 mg   | 28 szt.                      | 5909990804580 | 21,60    | 22,68    | 28,20   | 24,40    | 30% | 11,12    |
| Vallap, tabletki powlekane, 160 mg  | 28 tabl.                     | 5909991344375 | 14,04    | 14,74    | 20,26   | 20,26    | 30% | 6,08     |
| Vallap, tabl. powł., 160 mg   | 56 szt.                      | 5909991088118 | 34,34    | 36,06    | 44,59   | 44,59    | 30% | 13,38    |
| Vallap, tabl. powł., 80 mg  | 28 szt.                      | 5909990804542 | 10,80    | 11,34    | 14,85   | 12,20    | 30% | 6,31     |
| Vallap, tabl. powł., 80 mg  | 56 szt.                      | 5909991088101 | 16,41    | 17,23    | 22,75   | 22,75    | 30% | 6,83     |
| Valzek, tabl., 160 mg   | 28 tabl.                     | 5909991202330 | 18,58    | 19,51    | 25,02   | 24,40    | 30% | 7,94     |
| Valzek, tabl., 80 mg  | 28 tabl.                     | 5909991202286 | 9,29     | 9,75     | 13,26   | 12,20    | 30% | 4,72     |
| Vanatex, tabl. powł., 160 mg  | 28 szt.                      | 5909990827480 | 21,60    | 22,68    | 28,20   | 24,40    | 30% | 11,12    |
| Vanatex, tabl. powł., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990827459 | 10,80    | 11,34    | 14,85   | 12,20    | 30% | 6,31     |
| Walsartan KRKA, tabl. powł., 160 mg   | 28 szt.                      | 5909991003081 | 20,17    | 21,18    | 26,70   | 24,40    | 30% | 9,62     |
| Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg  | 28 szt.                      | 5909991002794 | 10,09    | 10,59    | 14,10   | 12,20    | 30% | 5,56     |
| Telmisartanum   |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją: &lt;1&gt; nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt; przewłoka choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; &lt;3&gt; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</b> |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| Actelsar, tabl., 40 mg  | 28 szt.                      | 5909990891832 | 10,22    | 10,73    | 14,25   | 12,20    | 30% | 5,71     |

| Nazwa, postać i dawka leku   | Opak.                        | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO  | WDŚ [zł] |
|--|------------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| Actelsar, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990891863 | 20,47    | 21,49    | 27,01   | 24,40    | 30% | 9,93     |
| Micardis, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990440726 | 25,81    | 27,10    | 30,61   | 12,20    | 30% | 22,07    |
| Micardis, tabl., 80 mg   | 14 szt.                      | 5909990440818 | 20,52    | 21,55    | 25,06   | 12,20    | 30% | 16,52    |
| Micardis, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990440825 | 30,24    | 31,75    | 37,27   | 24,40    | 30% | 20,19    |
| Polsart, tabl., 40 mg  | 28 szt.                      | 5909990936670 | 13,21    | 13,87    | 17,38   | 12,20    | 30% | 8,84     |
| Polsart, tabl., 80 mg  | 28 szt.                      | 5909990936700 | 26,42    | 27,74    | 33,27   | 24,40    | 30% | 16,19    |
| Pritor, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990463428 | 28,08    | 29,48    | 32,99   | 12,20    | 30% | 24,45    |
| Pritor, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990463527 | 32,35    | 33,97    | 39,49   | 24,40    | 30% | 22,41    |
| Telmabax, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909991060220 | 8,91     | 9,36     | 12,87   | 12,20    | 30% | 4,33     |
| Telmabax, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909991060268 | 17,82    | 18,71    | 24,23   | 24,23    | 30% | 7,27     |
| Telmisartan Apotex, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990992058 | 10,12    | 10,63    | 14,14   | 12,20    | 30% | 5,60     |
| Telmisartan Apotex, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990992065 | 20,35    | 21,37    | 26,89   | 24,40    | 30% | 9,81     |
| Telmisartan EGIS, tabl. powł., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909991036768 | 10,10    | 10,61    | 14,12   | 12,20    | 30% | 5,58     |
| Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909991036867 | 20,20    | 21,21    | 26,73   | 24,40    | 30% | 9,65     |
| Telmisartan EGIS, tabl. powł., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909991229801 | 17,01    | 17,86    | 23,38   | 23,38    | 30% | 7,01     |
| Telmisartan Mylan, tabl., 40 mg  | 28 szt.                      | 5909991018429 | 8,64     | 9,07     | 12,58   | 12,20    | 30% | 4,04     |
| Telmisartan Mylan, tabl., 80 mg  | 28 tabl.                     | 5909991018436 | 17,17    | 18,03    | 23,55   | 23,55    | 30% | 7,07     |
| Telmisartan Sandoz, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990840472 | 12,96    | 13,61    | 17,12   | 12,20    | 30% | 8,58     |
| Telmisartan Sandoz, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990840557 | 25,92    | 27,22    | 32,74   | 24,40    | 30% | 15,66    |
| Telmisartanum 123ratio, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990821839 | 9,45     | 9,92     | 13,44   | 12,20    | 30% | 4,90     |
| Telmisartanum 123ratio, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990821792 | 18,36    | 19,28    | 24,80   | 24,40    | 30% | 7,72     |
| Telmix, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990974863 | 12,33    | 12,95    | 16,46   | 12,20    | 30% | 7,92     |
| Telmix, tabl., 40 mg   | 56 tabl.                     | 5909990974887 | 20,30    | 21,32    | 26,84   | 24,40    | 30% | 9,76     |
| Telmix, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990974979 | 24,67    | 25,90    | 31,42   | 24,40    | 30% | 14,34    |
| Telmix, tabl., 80 mg   | 56 tabl.                     | 5909990974993 | 40,61    | 42,64    | 51,17   | 48,79    | 30% | 17,02    |
| Telmizek, tabl., 40 mg   | 28 szt.                      | 5909990902002 | 13,61    | 14,29    | 17,80   | 12,20    | 30% | 9,26     |
| Telmizek, tabletki, 80 mg  | 28 szt.                      | 5909991361969 | 16,42    | 17,24    | 22,76   | 22,76    | 30% | 6,83     |
| Telmizek, tabl., 80 mg   | 28 szt.                      | 5909990902095 | 27,00    | 28,35    | 33,87   | 24,40    | 30% | 16,79    |
| Tezeo, tabl., 40 mg  | 28 tabl.                     | 5909990818082 | 12,92    | 13,57    | 17,07   | 12,20    | 30% | 8,53     |
| Tezeo, tabl., 40 mg  | 56 szt.                      | 5909991086626 | 20,43    | 21,45    | 26,97   | 24,40    | 30% | 9,89     |
| Tezeo, tabl., 80 mg  | 28 tabl.                     | 5909990818150 | 25,79    | 27,08    | 32,60   | 24,40    | 30% | 15,52    |
| Tezeo, tabl., 80 mg  | 56 szt.                      | 5909991086633 | 40,87    | 42,91    | 51,44   | 48,79    | 30% | 17,29    |
| Tolura, tabl., 40 mg   | 56 tabl.                     | 5909997077628 | 25,22    | 26,48    | 32,00   | 24,40    | 30% | 14,92    |
| Tolura, tabl., 40 mg   | 84 szt.                      | 5909997077635 | 30,62    | 32,15    | 39,18   | 36,59    | 30% | 13,57    |
| Tolura, tabl., 80 mg   | 56 tabl.                     | 5909997077697 | 50,44    | 52,96    | 61,49   | 48,79    | 30% | 27,34    |
| Tolura, tabl., 80 mg   | 84 szt.                      | 5909997077703 | 61,24    | 64,30    | 74,84   | 73,19    | 30% | 23,61    |
| Tolura 40 mg tabletki, tabl. powł., 40 mg  | 28 tabl.                     | 5909997077604 | 13,55    | 14,23    | 17,74   | 12,20    | 30% | 9,20     |
| Tolura 80 mg tabletki, tabl. powł., 80 mg  | 28 tabl.                     | 5909997077673 | 26,19    | 27,50    | 33,02   | 24,40    | 30% | 15,94    |
| Zanacodar, tabl., 40 mg  | 28 szt.                      | 5909990941841 | 8,64     | 9,07     | 12,58   | 12,20    | 30% | 4,04     |
| Zanacodar, tabl., 80 mg  | 28 szt.                      | 5909990941926 | 17,28    | 18,14    | 23,66   | 23,66    | 30% | 7,10     |
| Candesartanum cilexetilum  |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: &lt;1&gt; nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6 roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia</b> |                              |               |          |          |         |          |     |          |
| Atacand, tabl., 16 mg  | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990430123 | 29,33    | 30,80    | 36,32   | 24,40    | 30% | 19,24    |
| Atacand, tabl., 8 mg   | 14 szt. (1 blist.po 14 szt.) | 5909990430017 | 16,53    | 17,36    | 19,37   | 6,10     | 30% | 15,10    |
| Atacand, tabl., 8 mg   | 28 szt. (2 blist.po 14 szt.) | 5909990430024 | 18,09    | 18,99    | 22,50   | 12,20    | 30% | 13,96    |
| Candepres, tabl., 16 mg  | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.)  | 5909990739653 | 22,14    | 23,25    | 28,77   | 24,40    | 30% | 11,69    |

| Nazwa, postać i dawka leku   | Opak.                       | Kod EAN       | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO  | WDŚ [zł] |
|--|-----------------------------|---------------|----------|----------|---------|----------|-----|----------|
| Candepres, tabl., 32 mg  | 28 tabl.                    | 5909990739707 | 34,20    | 35,91    | 44,44   | 44,44    | 30% | 13,33    |
| Candepres, tabl., 8 mg   | 28 szt. (4 blist.po 7 szt.) | 5909990739592 | 11,07    | 11,62    | 15,13   | 12,20    | 30% | 6,59     |
| Candesartan Genoptim, tabl., 16 mg   | 28 szt.                     | 5909991306991 | 16,74    | 17,58    | 23,10   | 23,10    | 30% | 6,93     |
| Candesartan Genoptim, tabl., 8 mg  | 28 szt.                     | 5909991306885 | 8,40     | 8,82     | 12,33   | 12,20    | 30% | 3,79     |
| Carzap, tabl., 16 mg   | 28 tabl.                    | 5909990937172 | 19,44    | 20,41    | 25,93   | 24,40    | 30% | 8,85     |
| Carzap, tabl., 16 mg   | 56 szt.                     | 5909990937196 | 42,55    | 44,68    | 53,21   | 48,79    | 30% | 19,06    |
| Carzap, tabl., 32 mg   | 28 tabl.                    | 5909990937264 | 38,88    | 40,82    | 49,35   | 48,79    | 30% | 15,20    |
| Carzap, tabl., 8 mg  | 28 tabl.                    | 5909990937080 | 9,72     | 10,21    | 13,72   | 12,20    | 30% | 5,18     |
| Carzap, tabl., 8 mg  | 56 szt.                     | 5909990937103 | 21,28    | 22,34    | 27,87   | 24,40    | 30% | 10,79    |
| Kandesar, tabl., 16 mg   | 28 szt.                     | 5909990962945 | 19,44    | 20,41    | 25,93   | 24,40    | 30% | 8,85     |
| Kandesar, tabl., 8 mg  | 28 szt.                     | 5909990962839 | 9,72     | 10,21    | 13,72   | 12,20    | 30% | 5,18     |
| Kangen, tabl., 16 mg   | 28 szt.                     | 5909991020507 | 17,15    | 18,01    | 23,53   | 23,53    | 30% | 7,06     |
| Karbis, tabl., 16 mg   | 28 szt.                     | 5909990772193 | 23,22    | 24,38    | 29,90   | 24,40    | 30% | 12,82    |
| Karbis, tabl., 16 mg   | 56 tabl.                    | 5909990772209 | 42,34    | 44,46    | 52,99   | 48,79    | 30% | 18,84    |
| Karbis, tabl., 32 mg   | 28 tabl.                    | 5909990772230 | 42,34    | 44,46    | 52,99   | 48,79    | 30% | 18,84    |
| Karbis, tabl., 8 mg  | 28 szt.                     | 5909990772162 | 11,61    | 12,19    | 15,70   | 12,20    | 30% | 7,16     |
| Karbis, tabl., 8 mg  | 56 tabl.                    | 5909990772179 | 23,00    | 24,15    | 29,67   | 24,40    | 30% | 12,59    |
| Ranacand, tabl., 16 mg   | 28 szt.                     | 5909990801350 | 22,68    | 23,81    | 29,33   | 24,40    | 30% | 12,25    |
| Ranacand, tabl., 8 mg  | 28 szt.                     | 5909990801367 | 11,99    | 12,59    | 16,10   | 12,20    | 30% | 7,56     |
| <b>38.0. Antagoniści aldosteronu - spironolakton</b>   |                             |               |          |          |         |          |     |          |
| Spironolactonum  |                             |               |          |          |         |          |     |          |
| <b>Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją: &lt;1&gt;nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL - u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt;pozawałowa dysfunkcja skurczowa lewej komory</b> |                             |               |          |          |         |          |     |          |
| Finospir, tabl., 100 mg  | 30 szt.                     | 5909990965977 | 16,74    | 17,58    | 22,24   | 21,22    | 30% | 7,39     |
| Finospir, tabl., 25 mg   | 100 szt.                    | 5909990965861 | 15,12    | 15,88    | 20,02   | 17,69    | 30% | 7,64     |
| Finospir, tabl., 25 mg   | 30 szt.                     | 5909990965854 | 7,02     | 7,37     | 8,95    | 5,31     | 30% | 5,23     |
| Finospir, tabl., 50 mg   | 100 szt.                    | 5909990965885 | 27,54    | 28,92    | 35,37   | 35,37    | 30% | 10,61    |
| Finospir, tabl., 50 mg   | 30 szt.                     | 5909990965878 | 9,18     | 9,64     | 12,51   | 10,61    | 30% | 5,08     |
| Ismian, tabl. powł., 100 mg  | 20 tabl.                    | 5909991277192 | 9,53     | 10,01    | 13,62   | 13,62    | 30% | 4,09     |
| Ismian, tabl. powł., 100 mg  | 30 tabl.                    | 5909991277208 | 14,30    | 15,02    | 19,68   | 19,68    | 30% | 5,90     |
| Ismian, tabl. powł., 25 mg   | 100 tabl.                   | 5909991277123 | 11,91    | 12,51    | 16,65   | 16,65    | 30% | 5,00     |
| Ismian, tabl. powł., 25 mg   | 20 tabl.                    | 5909991277079 | 2,38     | 2,50     | 3,54    | 3,54     | 30% | 1,06     |
| Ismian, tabl. powł., 25 mg   | 30 tabl.                    | 5909991277086 | 3,56     | 3,74     | 5,32    | 5,31     | 30% | 1,60     |
| Ismian, tabl. powł., 50 mg   | 30 tabl.                    | 5909991277147 | 7,15     | 7,51     | 10,38   | 10,38    | 30% | 3,11     |
| Spironol, tabl., 25 mg   | 100 szt.                    | 5909990110223 | 18,68    | 19,61    | 23,75   | 17,69    | 30% | 11,37    |
| Spironol, tabl., 25 mg   | 20 szt.                     | 5909990110216 | 5,35     | 5,62     | 6,67    | 3,54     | 30% | 4,19     |
| Spironol, tabl. powł., 50 mg   | 30 szt.                     | 5909991244651 | 8,10     | 8,51     | 11,38   | 10,61    | 30% | 3,95     |
| Spironol, tabl. powł., 50 mg   | 60 szt.                     | 5909991244668 | 16,20    | 17,01    | 21,67   | 21,22    | 30% | 6,82     |
| Spironol 100, tabl. powł., 100 mg  | 20 szt.                     | 5909990673124 | 10,04    | 10,54    | 14,15   | 14,15    | 30% | 4,25     |
| Verospiron, kaps. twarde, 100 mg   | 30 szt.                     | 5909990488513 | 15,66    | 16,44    | 21,10   | 21,10    | 30% | 6,33     |
| Verospiron, tabl., 25 mg   | 20 szt.                     | 5909990117215 | 5,40     | 5,67     | 6,72    | 3,54     | 30% | 4,24     |
| Verospiron, kaps. twarde, 50 mg  | 30 szt.                     | 5909990488414 | 9,72     | 10,21    | 13,08   | 10,61    | 30% | 5,65     |

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

## 5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2018 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1              | MeSH descriptor: [Enalapril] explode all trees  | 1688            |
| #2              | MeSH descriptor: [Losartan] explode all trees   | 1121            |
| #3              | MeSH descriptor: [Ramipril] explode all trees   | 561             |
| #4              | MeSH descriptor: [Spironolactone] explode all trees   | 819             |
| #5              | MeSH descriptor: [Valsartan] explode all trees  | 726             |
| #6              | (benazepril or candesartan or enalapril or losartan or quinapril or ramipril or spironolactone or telmisartan or valsartan):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 10461           |
| #7              | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6  | 10509           |
| #8              | (child or children or childhood or adolescen* or paediatr* or pediatr* or young* or newborn* or neonate* or infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)        | 276335          |
| #9              | MeSH descriptor: [Infant] explode all trees   | 15086           |
| #10             | MeSH descriptor: [Child] explode all trees  | 1406            |
| #11             | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees   | 97932           |
| #12             | #8 or #9 or #10 or #11  | 276335          |
| #13             | #7 and #12 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Dec 2018, in Cochrane Reviews, Trials  | 236             |