

Analiza Problemu Decyzyjnego

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca
u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 14 września 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	14
1 Cel opracowania.....	15
1.1 Definicja.....	15
1.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
1.3 Rozpoznanie	19
1.4 Przebieg naturalny i rokowanie	22
1.5 Obraz kliniczny.....	25
1.6 Epidemiologia	26
1.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne	32
1.8 Wpływ choroby na jakość życia	36
1.9 Leczenie przewlekłej niewydolności serca	39
1.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej	43
1.9.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe.....	43
1.9.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne.....	44
1.9.1.2.1 European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA)	44
1.9.1.2.2 American College of Cardiology.....	46
1.9.1.2.3 Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership	51
1.9.1.2.4 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	52
1.9.1.2.5 Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS)....	53
1.9.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	56
1.10 Finansowanie leczenia HF w Polsce.....	60
2 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>)	63
3 Wybór populacji docelowej.....	65
4 Liczebność populacji docelowej	66
5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).....	68
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna).....	69
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	78
6 Rekomendacji agencji HTA	78
6.1 Rekomendacje AOTMiT	78

6.2	Rekomendacje zagraniczne	78
7	Dobór komparatorów.....	80
8	Dobór punktów końcowych	83
9	Zakres analiz	86
9.1	Analiza kliniczna	86
9.2	Analiza ekonomiczna	88
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	89
10	Załączniki.....	91
10.1	Terapie finansowane w leczeniu HF	91
10.1	Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF.....	95
10.2	Wkład autorów w opracowanie raportu	126
	Spis Tabel.....	127
	Spis Wykresów.....	129
	Piśmiennictwo	130

Wykaz skrótów

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACEI	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (z ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
ARNI	Antagoniści receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (z ang. <i>angiotensin receptor neprilysin inhibitors</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (z ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CaReMeUK	<i>Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CHFS	<i>Canadian Heart Failure Society</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPAP	stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (z ang. <i>continuous positive airway pressure</i>)
CRT	Terapia resynchronizacyjna (z ang. <i>cardiac resynchronization therapy</i>)
eGFR	Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	Elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HF	Przewlekła niewydolność serca (z ang. <i>heart failure</i>)
HFA	<i>Heart Failure Association</i>
HFmrEF	Niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i>)
HFpEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HFrEF	Niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (z ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i>)
HRV	Zmienność rytmu zatokowego (z ang. <i>heart rate variability</i>)

HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	Wszczepialny kardiowerter-defibrylator (z ang. <i>implantable cardioverter defibrillator</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LAVI	Wskaźnik objętości lewego przedsionka (z ang. <i>left atrial volume index</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LK	Lewa komora
LP	Lewy przedsionek
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
LVMI	Wskaźnik masy lewej komory (z ang. <i>left ventricular mass index</i>)
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NS	Niewydolność serca
NT-pro BNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (z ang. <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTK	<i>Polskie Towarzystwo Kardiologiczne</i>
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TK	Tomografia komputerowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glikozowego 2 (SGLT2), stosowanego u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF).

Problem zdrowotny

Niewydolność serca (HF) to stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania.

Zmiany pojemności serca powodują objawy kliniczne tj. męczliwość, znużenie, wydłużenie czasu odpoczynku potrzebnego do odzyskania sił po wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody. Objawy HF rozwijają się często przez wiele lat na podłożu różnych chorób, a w przebiegu choroby stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Stopień wydolności chorego jest powszechnie opisywany przy pomocy czterostopniowej klasyfikacji NYHA (I-IV), gdzie im wyższy stopień tym większe jej ograniczenie.

Zgodnie z prognozami zapadalność na niewydolność serca rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnianie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawa przeżycia wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca czy starzenie się społeczeństwa. Szacuje się, że w 2017 roku na świecie na HF chorowało 64,34 milionów osób. Na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia chorobowość na HF w Polsce w 2018 r. wyniosła 1 242 129 przypadków, co stanowi 3,2% populacji naszego kraju.

HF może również doprowadzić do wystąpienia powikłań takich, jak nagła śmierć sercowa, migotanie przedsionków lub zatorowość obwodowa. Choroba ta obarczona jest niekorzystnym rokowaniem, w ciągu 5 lat umiera ogółem ok. 60% mężczyzn i 40% kobiet z HF, a mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Śmiertelność z powodu HF w Polsce w 2018 r. wyniosła 142 379 przypadków, co stanowiło 33,8% wszystkich zgonów w tym roku.

Nawet w przypadku, gdy chory otrzymuje optymalne leczenie wciąż doświadcza dolegliwości związanych z postępującą chorobą i jest narażony na częste hospitalizacje. Szacuje się, że HF jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród pacjentów > 65 r.ż. Wysoki współczynnik hospitalizacji wśród chorych na HF jest istotną składową kosztów bezpośrednich leczenia tej jednostki chorobowej, przyczyniając się także do zwiększenia kosztów pośrednich, związanych z utratą produktywności i opieką nieformalną nad osobami chorymi.

Z tego względu ważne jest rozszerzenie dostępu chorych do opcji terapeutycznych pozwalających na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF. Zgodnie z opublikowanymi w 2021 r.

wytycznymi *European Society of Cardiology (ESC)* i *Heart Failure Association (HFA)* farmakoterapia jest podstawą leczenia HFrEF i powinna zostać wdrożona przed rozważeniem terapii inwazyjnych oraz obok interwencji nefarmakologicznych. Istnieją trzy główne cele leczenia pacjentów z HFrEF:

1. zmniejszenie śmiertelności,
2. zapobieganie nawrotom hospitalizacji z powodu pogorszenia HF oraz poprawa stanu klinicznego, wydolności funkcjonalnej i jakości życia chorych (*ESC-HFA 2021*).
3. poprawa stanu klinicznego, wydolności funkcjonalnej i jakości życia chorych (*ESC-HFA 2021*).

Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (*ChPL Jardiance 2021*).

Wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Rozpoznanie HFrEF wymaga obecności objawów HF oraz zredukowanej frakcji wyrzutowej $LVEF \leq 40\%$ (*ESC-HFA 2021*). Klasyfikacja objawów NYHA odnosi się do ciężkości objawów niewydolności, gdzie I oznacza chorych bezobjawowych zdolnych do zwykłych aktywności, a II-IV chorych objawowych zdolnych do, lub z upośledzeniem codziennej aktywności (*Papadimitriou 2019*). Zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją jako objawową przewlekłą niewydolność serca należy rozumieć chorych z klasą II-IV (*ESC-HFA 2021*).

Aktualne zalecenia wiodących towarzystw medycznych wskazują, że o ile nie występują przeciwwskazania, empagliflozyna powinna być stosowana u wszystkich chorych z HFrEF w uzupełnieniu do leczenia ACE-I/ARNI, β -blokerem oraz MRA, bez względu na obecność cukrzycy (... "Unless contraindicated or not tolerated,

dapagliflozin or empagliflozin are recommended for all patients with HFrEF already treated with an ACE-I/ARNI, a beta-blocker, and an MRA, regardless of whether they have diabetes or not" ...) (*ESC-HFA 2021*). Wytyczne precyzują, że przeciwwskazania do zastosowania empagliflozyny obejmują: 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub jej nietolerancja; 2) ciążę/planowana ciążę i karmienie piersią; 3) $eGFR < 20$ ml/min/1,73 m² (ten zapis występuje również w *ChPL Jardiance 2021*); 4) objawy hipotensji lub ciśnienie skurczowe krwi < 95 mmHg (*ESC-HFA 2021*).

Oceniana interwencja i niezaspokojone potrzeby medyczne

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszanie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach i wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczenie sodu do kanalik dalszego. Może to zwiększać sprężenie zwrotne kanalikowo-kłębuszkowe i zmniejszać ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego. To działanie powoduje, że niezależnie obok wpływu na normalizację glikemii obserwuje się zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i poprawę parametrów nerkowych.

Pomimo znacznych postępów w leczeniu tej jednostki chorobowej wciąż obarczona jest ona niekorzystnym rokowaniem i wysokim wskaźnikiem zgonów. Zalecane w schemacie podstawowym leki na HFrEF są dostępne i refundowane dla pacjentów polskich, jednak nawet w przypadku, gdy chory otrzymuje optymalne leczenie

wciąż doświadcza dolegliwości związanych z postępującą chorobą i jest narażony na częste hospitalizacje. Szacuje się, że HF jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród pacjentów > 65 r.ż. Również eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu tożsamym z ocenianym w niniejszym wniosku wskazywali, że „stosowane aktualnie leki są wciąż za mało efektywne” i „obecnie stosowane formy terapii osiągnęły już szczyt swoich możliwości i tylko poprzez wprowadzenie nowych metod leczniczych można będzie osiągnąć znaczącą redukcję chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca” (AOTMiT AWA 324/2020). Z tego względu ważne jest rozszerzenie dostępu chorych do opcji terapeutycznych pozwalających na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF. Empagliflozyna oraz dapagliflozyna są w wytycznych wskazane do stosowania jako leki obniżające ryzyko hospitalizacji z powodu HF oraz zgonów – ich refundacja odpowiada zatem na niezaspokojone potrzeby chorych na HFrEF i jest zgodna z głównymi celami leczenia tej jednostki chorobowej.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej ESC i HFA wskazują, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz układu współczulnego za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonistą receptora angiotensyny II oraz inhibitora neprylizyny (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* – ARNI), β -blokerami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA) wykazuje poprawę przeżycia, zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF i zmniejsza objawy u pacjentów z HFrEF. Te leki służą jako podstawa farmakoterapii chorych na HFrEF. Ta triada ACE-I/ARNI, β -

bloker i MRA jest zalecana u wszystkich chorych, o ile nie występują przeciwwskazania lub brak tolerancji leczenia. Wytyczne wskazują także, że ARNI mogą zastępować ACE-I u odpowiednich chorych, objawowych pomimo zastosowania ACE-I, β -blokerów i MRA, lub mogą być rozważane jako pierwsza linia leczenia zamiast ACE-I. Blokery receptora angiotensyny (ARB) są wskazywane jako alternatywa u chorych nietolerujących ACE-I lub ARNI. Ponadto wytyczne wskazują inne leki (diuretyki pętłowe, iwabradyna, werycyguat, hydralazyna i diazotanum izosorbidu oraz digoksyna), które mogą być stosowane w ramach SoC, zależnie od potrzeb, w wybranych grupach chorych (ESC-HFA 2021). Postępowanie takie zatem stanowi **optymalne leczenie standardowe** (SoC, ang. *Standard of Care*).

Stosowanie inhibitorów SGLT2: empagliflozyny lub dapagliflozyny zalecane jest u wszystkich chorych już leczonych ACE-I lub ARNI, β -blokerami i MRA, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, z wyjątkiem pacjentów z nietolerujących takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego (ESC-HFA 2021).

Podobnie, eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu tożsamym z ocenianym w niniejszym wniosku, jako leki obecnie powszechnie stosowane w leczeniu HFrEF wskazali: ACEI, ARNI, ARB, β -bloker, MRA. Jako leki stosowane w dalszej kolejności, jedynie w wyselekcjonowanych grupach chorych, wymieniano iwabradynę i digoksynę (AOTMiT AWA 324/2020).

Spośród leków zalecanych jako postępowanie standardowe u chorych na HFrEF finansowaniem ze środków publicznych objęte są substancje czynne z grup: ACE-I, ARB i β -blokerów, jedna substancja czynna z grupy antagonistów aldosteronu (antagonistów receptora mineralokortykoidowego – MRA), tj. spironolakton,

diuretyki pętlowe oraz iwabradyna. Finansowaniem nie jest objęty zalecany wytycznymi klinicznymi jako terapia standardowa w wybranych grupach chorych przedstawiciel ARNI – sakubitryl/walsartan (*ACC 2021, NICE 2021*).

W badaniu rejestracyjnym *EMPEROR-Reduced* pacjenci w ramach SoC stosowali farmakoterapię zgodną z aktualnymi zaleceniami, która obejmowała ACE-I, ARB, ARNI, β -blokery, MRA, diuretyki, digoksynę, iwabradynę oraz hydralazyne i azotany (*AKL Jardiance 2021*).

Zgodnie z wytycznymi (*ESC-HFA 2021*) empagliflozyna stanowi zatem terapię dodaną (*add-on*) do optymalnego leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), zatem alternatywnym postępowaniem będzie **kontynuacja dotychczas stosowanego optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo** (stosowane w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).

Potencjalnym komparatorem dla empagliflozyny mogłaby być inna flozyna zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej w rozważanej populacji docelowej tj. dapagliflozyna. Produkt leczniczy Forxiga był poddany ocenie przez AOTMiT (w tej ocenie AOTMiT empagliflozyna nie została wskazana jako komparator dla dapagliflozyny z uwagi na brak rejestracji w leczeniu HFrEF w momencie jej rozpoczęcia), a Prezes Agencji nie rekomendował objęcia dapagliflozyny refundacją (*AOTMiT 19/2021*). Lek ten nie jest obecnie objęty finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu HF (*MZ 20/08/2021*). Z uwagi na powyższe dapagliflozyna nie została wybrana jako komparator dla empagliflozyny.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2021*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy (wiek > 18 r.ż.), na przewlekłą, objawową niewydolność serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%; HFrEF);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. *Standard of Care*);

- **Komparatory** (C, z ang. *comparison*) – kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo;
- **Punkty końcowe** (O, z ang. *outcomes*)
 - zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca);
 - hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem);
 - jakość życia i objawy choroby;
 - pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR;
 - złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników;
 - składowe złożonych punktów końcowych.
 - bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań** (S, z ang. *study design*) – Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów). Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych

Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia

ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w populacji chorych na HF.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych

kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HF. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy

wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

ANALIZA

PROBLEMU

DECYZYJNEGO

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Jardiance® (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), stosowanego u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HFrEF).

1.1 Definicja

Niewydolność serca (NS) definiuje się jako stan, w którym w wyniku zaburzenia czynności serca dochodzi do zmniejszenia pojemności minutowej (rzutu) serca w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek ustroju, bądź gdy właściwa pojemność minutowa jest utrzymywana dzięki podwyższonemu ciśnieniu napełniania, co powoduje objawy kliniczne, a szczególnie ograniczenie tolerancji wysiłku i nadmierne zatrzymywanie w organizmie sodu i wody (*Surdacki 2019*).

Można wyróżnić niewydolność serca:

- świeżo rozpoznaną – występującą po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów;
- przemijającą – gdy objawy stwierdza się jedynie w ograniczonym przedziale czasowym (np. wyłącznie w ostrej fazie zawału serca);
- przewlekłą – w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną (bez istotnych zmian nasilenia objawów w ciągu ok. 1 miesiąca), pogarszającą się lub niewyrównaną (*Surdacki 2020*).

Dodatkowo wyróżnia się niewydolność serca:

- w zależności od frakcji wyrzutowej komory:
 - ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność skurczowa, HFrEF; z ang. *heart failure with reduced ejection fraction*);
 - z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (niewydolność rozkurczowa, HFpEF, z ang. *heart failure with preserved ejection fraction*);
 - z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFmrEF, z ang. *heart failure with mid-range ejection fraction*);
- w zależności od dominującego zespołu objawów zastoju w krążeniu małym lub krążeniu dużym: lewokomorową i prawokomorową (bądź obukomorową);
- ze zwiększoną pojemnością minutową serca (*Surdacki 2020*).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 niewydolność serca oznaczana jest kodem I50, przy czym nie wyróżnia się oddzielnych kodów zależnie od dynamiki objawów, czasu trwania NS lub w zależności od frakcji wyrzutowej lewej komory. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły dotyczące umiejscowienia niewydolności serca w klasyfikacji ICD-10.

Tabela 1. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
I50	Niewydolność serca
I50.0	Niewydolność serca zastoinowa
I50.1	Niewydolność serca lewokomorowa
I50.9	Niewydolność serca, nie określona

W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań (główne, oraz opcjonalne kody dodatkowe dotyczące stopnia nasilenia oraz przebiegu schorzenia) odnoszące się do niewydolności serca.

Tabela 2. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2021).

ICD-11	Rozpoznanie
Kod główny	
BD10	Zastoinowa niewydolność serca
BD11	Lewokomorowa niewydolność serca
BD11.0	Lewokomorowa niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową
BD11.1	Lewokomorowa niewydolność serca z umiarkowanie zmniejszoną frakcją wyrzutową
BD11.2	Lewokomorowa niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową
BD11.Z	Lewokomorowa niewydolność serca, nieokreślona
BD12	Niewydolność serca ze zwiększoną pojemnością minutową serca (<i>high output syndromes</i>)
BD13	Prawokomorowa niewydolność serca
BD14	Obukomorowa niewydolność serca
Kody dodatkowe odnoszące się do stopnia nasilenia objawów NS[^]	
XS3A	Klasa I wg NYHA – brak ograniczeń aktywności fizycznej
XS6B	Klasa II wg NYHA – niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej
XS9T	Klasa III wg NYHA – znaczne ograniczenie aktywności fizycznej
XS9F	Klasa IV wg NYHA – dyskomfort odczuwany przy dowolnej aktywności fizycznej
Kody dodatkowe odnoszące się do przebiegu choroby[@]	
XT5R	Ostra (NS)

ICD-11	Rozpoznanie
XT8W	Przewlekła (NS)

[^] dodawane do wszystkich kodów głównych z wyjątkiem BD12;

[@] dodawane do wszystkich kodów głównych z wyjątkiem BD11.0-2, BD12.

W dalszej części raportu skrót HF (z ang. *heart failure*) oznaczał będzie przewlekłą niewydolność serca (w odróżnieniu od skrótu NS, oznaczającego niewydolność serca ogółem), a skrót HFrEF oznaczał będzie przewlekłą, objawową niewydolność serca z zredukowaną frakcją wyrzutową. Zgodnie z wytycznymi objawowa niewydolność serca odpowiada kategorii NYHA II-IV, a za zredukowaną frakcję wyrzutową przyjmuje się wartość $\leq 40\%$ (*ESC-HFA 2021*).

1.2 Etiologia i patofizjologia

Ogółem przyczyną przewlekłej niewydolności serca są choroby serca, które zaburzają napełnianie lub wyrzut krwi z komory/komór. W przypadku HFrEF przyczyną mogą być:

- choroba niedokrwienna serca (najczęściej w następstwie zawału serca),
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze,
- wady zastawkowe,
- kardiomiopatie.

W patogenezie HF można wyróżnić pewne podstawowe mechanizmy:

- pierwotne upośledzenie kurczliwości, spowodowane:
 - uszkodzeniem lub utratą kardiomiocytów (komórek mięśnia sercowego), które mogą być wywołane m. in. zawałem serca, reakcją autoimmunologiczną, zakażeniami, toksynami i/lub innymi czynnikami,
 - zmniejszoną kurczliwością żywotnych obszarów mięśnia serca, np. przemijające ostre niedokrwienie, „zamrożenie” (hibernacja) mięśnia lewej komory przy przewlekłym zmniejszeniu przepływu wieńcowego lub „ogłuszenie” po epizodzie ostrego niedokrwienia,
- przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór – skutek nadciśnienia tętniczego lub wad serca,
- upośledzenie rozkurczu – wywołane chorobami osierdzia, przerostem mięśnia sercowego, kardiomiopatią restrykcyjną lub przerostową,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie.

Rozwój HFrEF uwarunkowany jest rozwojem mechanizmów kompensacyjnych, które w sytuacjach nieprawidłowego napełniania i upośledzonej kurczliwości mięśnia sercowego, prowadzących do obniżenia ciśnienia tętniczego, mają za zadanie utrzymać pojemność minutową oraz ciśnienie perfuzyjne (*Surdacki 2019*).

Przykładem kompensacyjnego mechanizmu hemodynamicznego jest mechanizm Starlinga, który polega na tym, że przy biernym spoczynkowym rozciągnięciu sarkomerów (tj. po zwiększonym napływie krwi do komory) powstaje większa liczba mostków miozynowych, co w efekcie warunkuje silniejszy skurcz mięśnia serca (*Beręsewicz 2019*). Negatywnym skutkiem tego mechanizmu jest podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napełnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podwsierdziowej ściany lewej komory. Wskutek podwyższonego naprężenia w ścianie komory dochodzi także do kompensacyjnego przerostu mięśnia serca. W efekcie poza podtrzymaniem kurczliwości, dochodzi również do zwolnienia czynnej relaksacji i zmniejszenia biernej podatności komory, co z kolei zwiększa ciśnienie napełniania. Ponadto przerost ten ma charakter patologiczny ze względu na reekspresję białek płodowych, zachodzącą apoptozę kardiomiocytów oraz rozwój włóknienia (*Surdacki 2019*).

Udział w rozwoju HFrEF, poza czynnikami hemodynamicznymi, mają także kompensacyjne mechanizmy neurohormonalne, wśród których przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymywanie sodu i wody. Obserwuje się wzrost we krwi:

- stężenia katecholamin,
- aktywności reninowej osocza, stężenia angiotensyny II i aldosteronu,
- stężenia wazopresyny,
- stężenia peptydów natriuretycznych (w miarę rozwoju HF rozwija się oporność na działanie tych substancji) (*Surdacki 2019*).

Po upływie miesięcy lub lat od zadziałania czynnika uszkodzającego dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego, poszerzenia jamy lewej komory oraz pogłębienia dysfunkcji skurczowej. Prowadzi to do dalszego zmniejszenia pojemności minutowej oraz, na zasadzie błędnego koła, do nasilenia aktywacji neurohormonalnej (*Surdacki 2019*).

Zaburzenia hemodynamiczne, do których dochodzi w HF, są wynikiem:

- zmniejszenia się liczby kurczących się kardiomiocytów,
- zmniejszenia kurczliwości komórek mięśnia serca wskutek zmian molekularnych,

- ograniczenia neurohormonalnej regulacji objętości minutowej,
- zwłóknienia mięśnia sercowego,
- progresji względnej niedomykalności zastawki mitralnej,
- rozwoju nadciśnienia płucnego.

W rozwoju objawów oraz progresji HF uczestniczą także czynniki ogólnoustrojowe, które przyczyniają się do stopniowego ograniczenia wydolności wysiłkowej pacjentów:

- zaburzenia odruchowej regulacji układu krążenia i układu oddechowego,
- dysfunkcja śródbłonna naczyń,
- nieprawidłowości mięśni szkieletowych,
- upośledzenie czynności nerek,
- przewlekła aktywacja mechanizmów zapalnych,
- niedobór żelaza (czynnościowy lub bezwzględny),
- zaburzenia hormonalne z przewagą procesów katabolicznych (*Surdacki 2019*).

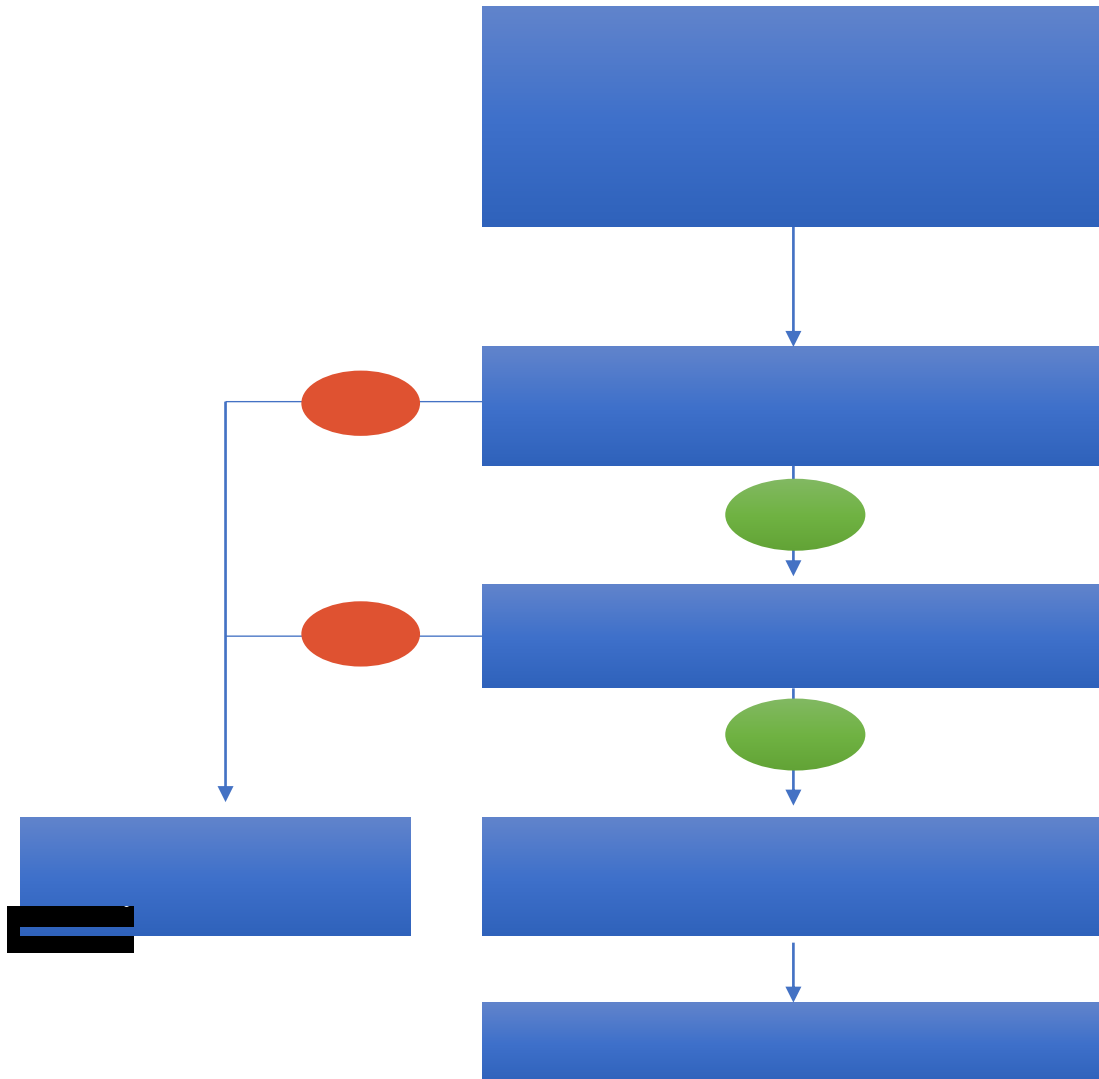
W przebiegu HF dochodzi także do tzw. przemodelowania elektrycznego komórek, co usposabia do rozwoju groźnych arytmii komorowych. Jest to wynikiem m. in. zaburzeń metabolizmu jonów wapnia w kardiomiocytach oraz zwłóknienia relatywnego i spadku ekspresji koneksyny w niskooporowych połączeniach międzykomórkowych (*Surdacki 2019*).

1.3 Rozpoznanie

NS rozpoznaje się w przypadku występowania typowych objawów podmiotowych/przedmiotowych oraz po stwierdzeniu istotnego upośledzenia czynności skurczowej (LVEF < 40%) lub cechy spoczynkowej dysfunkcji rozkurczowej, zwykle za pomocą echokardiografii. Objawy przedmiotowe we wczesnych stadiach choroby mogą nie występować, zwłaszcza w przypadku zachowanej lub umiarkowanie zmniejszonej frakcji wyrzutowej i u chorych leczonych diuretykami. W takim przypadku za przesłankę diagnostyczną może służyć zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu, a także poprawa stanu klinicznego po leczeniu farmakologicznym typowym dla NS (*Surdacki 2019, Surdacki 2020*).

Do rozpoznawania NS zaleca się postępowanie zgodnie z algorytmem przedstawionym w wytycznych *European Society of Cardiology* z 2021 r. Proponowany algorytm rozpoznawania NS przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca u osób zgłaszających się w trybie ambulatoryjnym na podstawie wytycznych *European Society of Cardiology* z 2021 (*ESC-HF 2021*).



* lub przy silny podejrzeniu NS lub gdy niedostępne są wyniki oznaczenia NT-proBNP/BNP;

Miejsce echokardiografii w algorytmie zależy od dostępności oznaczenia peptydów natriuretycznych. Jeżeli możliwe jest wykonanie pomiaru stężenia BNP lub NT-proBNP, proponuje się wykonanie echokardiografii jedynie u chorych ze zwiększonym stężeniem tych peptydów. W przeciwnym wypadku badanie echokardiograficzne należy wykonać na wcześniejszym etapie. Echokardiografia pozwala ponadto na dodatkową ocenę wielu parametrów struktury i czynności serca, co ma szczególne znaczenie w diagnostyce różnicowej, zwłaszcza przy $LVEF \geq 40\%$ (*ESC-HF 2021, Surdacki 2019*). W tabeli poniżej przedstawiono porównanie charakterystyki lewej komory serca w HFrEF i HFpEF.

Tabela 3. Porównanie charakterystyki lewej komory serca w HF ze zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (za: *Surdacki 2019*).

Parametr	HFrEF	HFpEF
Objętość końcoworozkurczowa LK	↑	N
Objętość końcowoskurczowa LK	↑	N/↓
Masa mięśnia LK	↑	↑
Iloraz masa/objętość	N/↓	↑
Mechanizm przerostu kardiomiocytów	wydłużenie	pogrubienie
Typ przemodelowania LK	ekscentryczny	koncentryczny
Kształt LK	sferyczny	zwykle niezmieniony
Ciśnienie końcoworozkurczowe w LK	↑	↑
Średnie ciśnienie w LP	↑	↑
Aktywacja neurohumoralna	↑	↑

LK – lewa komora, LP – lewy przedsionek, ↓ - zmniejszenie, N – prawidłowe, ↑ - zwiększenie.

W diagnostyce HF można posłużyć się wynikami badań pomocniczych, wśród których zalecane są:

- badania laboratoryjne:
 - stężenie peptydów natriuretycznych w osoczu – wynik ujemny z dużym prawdopodobieństwem wyklucza HF;
 - morfologia krwi – obecna może być niedokrwistość (nasilająca lub wywołująca HF) albo zwiększony hematokryt (np. w przypadku przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wad serca z przeciekiem prawo-lewym);
 - gospodarka wodno-elektrolitowa – hipo- lub hiperkaliemia (mogą być skutkami ubocznymi stosowanych leków), hiponatremia (zaawansowana HF, zbyt małe dawki ARB/ACEI, stosowanie diuretyków tiazydowych);
 - kreatynina – zwiększone stężenie może być skutkiem ubocznym stosowanych leków;
 - parametry wątrobowe – zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH, zwiększone stężenie bilirubiny w osoczu (zastój żylny w krążeniu dużym, z powiększeniem wątroby);
 - gospodarka żelaza – obecne wykładniki niedoboru żelaza, najczęściej o charakterze czynnościowym;
 - dimer D, troponiny sercowe (w zaawansowanej/zdekompensowanej HF może wystąpić niewielkie zwiększenie stężenia troponin), TSH – zalecane w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych;
- EKG – zwykle ujawnia cechy choroby podstawowej;

- RTG klatki piersiowej – zwykle stwierdza się powiększenie serca (z wyjątkiem większości przypadków stanów hiperkinetycznych i niewydolności rozkurczowej), cechy zastojowego płynu w krążeniu płucnym, niekiedy płyn w jamach opłucnej i szczelinach międzypłatowych;
- echokardiografia – podstawowe badanie w diagnostyce HF (patrz: wyżej);
- koronarografia – jedynie w przypadku określonych wskazań klinicznych;
- próba wysiłkowa – zmniejszenie szczytowego minutowego zużycia tlenu $< 12-14$ ml/kg/min jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, a prawidłowy wynik badania praktycznie wyklucza HF jako przyczynę objawów;
- TK wielorzędowa i MRI – zalecane, gdy inne metody nie pozwoliły ustalić rozpoznania;
- biopsja endomiokardialna – wskazana w przypadku niejasnej przyczyny HF, podejrzenia choroby wymagającej swobodnego leczenia (np. olbrzymiokomórkowego zapalenia mięśnia sercowego) oraz w diagnostyce ostrego odrzucania przeszczepu serca (Surdacki 2019, Surdacki 2020).

Podstawowym badaniem w diagnostyce HF jest echokardiografia, która pozwala m. in. ocenić czynność skurczową lewej komory – poprzez analizę odcinkowej i globalnej kurczliwości lewej komory oraz pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) metodą Simpsona. Wynik pomiaru LVEF $< 40\%$ świadczy o istotnej dysfunkcji skurczowej lewej komory, a wartości pośrednie 41-49% uważa się za tzw. szarą strefę i stanowią jedno z kryteriów diagnostycznych HFmrEF (Surdacki 2019).

W diagnostyce różnicowej NS należy uwzględnić przede wszystkim inne możliwe przyczyny częstych objawów, tj. duszności, obrzęków i poszerzenia żył szyjnych (Surdacki 2019, Surdacki 2020).

1.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Objawy HF rozwijają się często przez wiele lat na podłożu różnych chorób. Stadia choroby, wyróżniane na podstawie objawów klinicznych oraz obecności choroby strukturalnej serca, są opisane przez klasyfikację AACF i AHA (tabela poniżej).

Tabela 4. Stadia HF według klasyfikacji AACF i AHA (za: Surdacki 2019).

Stadium HF	Definicja
A	Duże ryzyko rozwoju HF, ale bez objawów HF i choroby strukturalnej serca
B	Choroba strukturalna serca predysponująca do HF, ale bez objawów HF
C	Strukturalna choroba serca z występującymi uprzednio lub obecnie objawami HF (właściwa HF)
D	HF oporna na leczenie zachowawcze, wymagająca leczenia inwazyjnego

Przewlekła niewydolność serca to choroba postępująca, w przebiegu której stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa. Postępowaniu HF sprzyja głównie nieleczona lub nieskutecznie leczona choroba podstawowa (przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze). Stopień wydolności chorego jest powszechnie opisywany przy pomocy klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*) (*Surdacki 2019*). Klasyfikację NYHA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: *Surdacki 2020*).

Klasa	Wydolność wysiłkowa
I	Bez ograniczeń – zwykły wysiłek fizyczny nie powoduje większego zmęczenia, duszności ani kołatania serca
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej – bez dolegliwości w spoczynku, ale aktywność mniejsza niż zwykła powoduje wystąpienie objawów
IV	Każda aktywność fizyczna wywołuje dolegliwości; objawy podmiotowe niewydolności serca występują nawet w spoczynku, a jakakolwiek aktywność nasila dolegliwości

W przebiegu HF może dochodzić do występowania zaostrzeń, wywołanych takimi czynnikami, jak:

- ostry zespół wieńcowy,
- zła kontrola ciśnienia tętniczego,
- tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie,
- zatorowość płucna,
- zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego,
- stany krążenia hiperkinetycznego,
- zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc),
- pogorszenie wydolności nerek,
- nieprzestrzeganie ograniczeń podaży sodu i płynów oraz zaleceń dotyczących rodzaju i dawek stosowanych leków,
- jatrogenne (w tym nadmierna podaż sodu i płynów),
- nadużywanie alkoholu,
- używanie kokainy (*Surdacki 2019*).

HF może również doprowadzić do wystąpienia powikłań takich, jak nagła śmierć sercowa, migotanie przedsionków (10-30% chorych w II/III klasie wg NYHA, 40-50% chorych w IV klasie wg NYHA oraz ok. 4% chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory) lub zatorowość obwodowa (zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego) (*Surdacki 2019*).

Śmiertelność w całej populacji chorych z HF (niezależnie od etiologii) wynosi ok. 10% rocznie, a w populacji chorych z HFrEF roczną śmiertelność szacuje się na 10-15%. W populacji chorych z HFpEF szacowana roczna śmiertelność jest niższa: 5-6%, choć wyniki niektórych badań wskazują, że u pacjentów > 65 r.ż. śmiertelność w obu postaciach HF jest podobna. W ciągu 5 lat umiera ogółem ok. 60% mężczyzn i 40% kobiet z HF, a mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat. Nagła śmierć sercowa jest przyczyną ok. 64% zgonów u chorych w klasie II wg NYHA, ok. 59% u chorych w klasie III wg NYHA i ok. 33% zgonów chorych w klasie IV wg NYHA (*Surdacki 2019*).

W przypadku objawowej skurczowej HF stwierdzono poprawę rokowania przez następujące czynniki:

- przyjmowanie ACEI (poprawa rokowania o ok. 16%) lub ARB (wpływ na rokowanie prawdopodobnie słabszy niż ACEI), β -blokerów (poprawa o 30-35%), antagonisty aldosteronu (poprawa o 22-30%), ARNI (poprawa o 16%), lub w przypadku Afroamerykanów, hydralazyny z diazotaniem sorbidu (poprawa o ok. 40%); stosowanie diuretyków w monoterapii nie wpływa na przebieg choroby;
- zastosowanie CRT, wszczepienie ICD, w pewnych grupach chorych zastosowanie rewaskularyzacji wieńcowej (*Surdacki 2019*).

Z kolei czynnikami pogarszającymi rokowanie u chorych z HF są, poza podeszłym wiekiem i klasą III-IV wg NYHA:

- LFEV \leq 20%,
- hipotensja,
- przebyte nagłe zatrzymanie czynności serca,
- przyspieszona częstotliwość rytmu serca,
- złożone komorowe zaburzenia rytmu,
- szczytowe minutowe zużycie tlenu < 12-14 ml/kg/min,
- choroba wieńcowa będąca przyczyną HF,
- mały wskaźnik masy ciała,
- współistnienie cukrzycy lub niewydolności nerek,
- niedokrwistość,
- niektóre parametry biochemiczne (hiponatremia, wzrost stężenia kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego, BNP, troponin sercowych [bez innych cech OZW], niedobór żelaza, cechy reakcji zapalnej, wykładniki zaburzeń czynności wątroby),
- poszerzenie zespołu QRS, patologiczne załamki Q lub przerost mięśnia lewej komory w EKG<

- migotanie przedsionków,
- zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego (HRV, z ang. *heart rate variability*),
- naprzemiennosc załamka T,
- nadciśnienie płucne,
- bezdech senny,
- zespół kruchości,
- depresja (*Surdacki 2019*).

1.5 Obraz kliniczny

Objawy niewydolności serca są efektem tzw. niewydolności wstecznej i niewydolności rzutu i występują w różnych konstelacjach. Na podstawie dominujących objawów wyróżnia się HF lewokomorową oraz prawokomorową (*Surdacki 2019*).

Niewydolność lewokomorowa związana jest z zastojem w krążeniu małym; typowo pacjent odczuwa duszność w spoczynku lub podczas wysiłku (*orthopnoë* lub napadowa duszność nocna), kaszel (przeważnie suchy), może pojawić się u niego także świszczący oddech. W badaniu przedmiotowym stwierdza się przyspieszenie oddechu oraz trzeszczenia nad polami płucnymi, którym mogą towarzyszyć świsty i firczenia (*Surdacki 2019*).

W przypadku niewydolności prawokomorowej, związanej z zastojem w krążeniu dużym, typowym objawem są obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych częściach ciała. Poza tym mogą pojawić się ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (wskutek powiększenia wątroby), nykturia oraz brak łaknienia. Objawami przedmiotowymi może być płyn przesiękowy w jamach ciała, powiększenie i tkliwość wątroby w badaniu palpacyjnym (w przebiegu wieloletniej HF wątroba staje się stwardniała i zanikowa) oraz niewielkiego stopnia żółtaczkę. Można również stwierdzić nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy refluks wątrobowo-szyjny czy objaw Kussmaula (wzrost ciśnienia żylnego w żyłach szyjnych w czasie wdychu) (*Surdacki 2019*).

Poza objawami niewydolności lewo- i prawokomorowej można wyróżnić także objawy wspólne i inne, w tym objawy małej pojemności minutowej serca. Pacjenci z HF mogą odczuwać zmniejszoną tolerancję wysiłku, męczliwość, znużenie, wydłużenie czasu odpoczynku potrzebnego do odzyskania sił po wysiłku. Poza tym mogą pojawić się także:

- skąpomocz (przy większym zaawansowaniu choroby),
- zadyszka przy schylaniu się (*bednopnoë*),

- kołatanie serca,
- zawroty głowy, omdlenia splątanie (zwłaszcza u osób starszych) – objawy zaburzeń przepływu mózgowego,
- depresja,
- szybki przyrost masy ciała (> 2 kg/tydzień), lub w zaawansowanej HF, utrata masy ciała (*Surdacki 2019*).

W badaniu przedmiotowym u chorych z HF stwierdza się bledność i ochłodzenie skóry kończyn oraz objawy aktywacji współczulnej: wzmożoną potliwość i (rzadko) sinicę obwodową. Osłuchiwanie serca może ujawnić przyspieszenie akcji serca oraz obecność III (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub IV tonu serca, a także wzmożoną akcentację składowej płucnej II tonu. Dodatkowo stwierdza się boczne przemieszczenie uderzenia koniuszkowego. U pacjentów z HF może dojść do zmniejszenia amplitudy ciśnienia tętniczego oraz niewielkiego podwyższenia ciśnienia rozkurczowego, a także do wystąpienia tętna naprzemiennego lub (rzadko, np. w przypadku tamponady serca) tętna dziwaczego. Innymi objawami mogą być oddech Cheyn'a i Stokesa i niekiedy stan podgorączkowy (w wyniku obkurczenia naczyń skórnych i następnego ograniczenia utraty ciepła) (*Surdacki 2019*).

1.6 Epidemiologia

Świat

Na podstawie danych publikowanych w rejestrze *Global Health Data Exchange* (GHDx) szacuje się, że w 2017 roku na świecie na HF chorowało 64,34 milionów osób, a współczynnik chorobowości na HF wynosił 8,52:1 000 000 ludności. Odnotowano, że chorobowość jest znamienne wyższa wśród kobiet w porównaniu z mężczyznami – 9,16 vs 7,69 na milion ludności (OR = 1,19 [95% CI: 1,18; 1,20], $p < 0,001$) (*Lippi 2020*). Liczba zachorowań jest najwyższa wśród mężczyzn w wieku 70-74 lat oraz kobiet w wieku 75-79 lat (*Bragazzi 2021*).

Europa

Zgodnie z wynikami badania przeprowadzonego przez *The Heart Failure Association* (HFA) wśród 42 krajów członkowskich *European Society of Cardiology* (ESC), obejmującego lata 2018-2019 mediana zapadalności na HF wyniosła 3,20 (IQR: 2,66-4,17) przypadków na 1 000 osobołat, wahając się od ≤ 2 we Włoszech i Danii do ≥ 6 w Estonii i Niemczech. Mediana chorobowości wniosła z kolei 17,20 (IQR: 14,30-

21) przypadków na 1 000 osobolat, wahając się od ≤ 12 w Grecji i Hiszpanii do > 30 na Litwie i w Niemczech (*HFA Atlas 2021*).

Polska

Na podstawie najnowszych danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia chorobowość na HF w Polsce w 2018 r. wyniosła 1 242 129 przypadków (*AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021*), co stanowi 3,2% populacji naszego kraju (*NET 2020*). Współczynnik chorobowości wyniósł 3 234:100 000 ludności. W 5-letnim okresie obserwacji liczba chorych z niewydolnością serca wzrosła o 5,5%, z 1,18 mln do 1,24 mln, wśród kobiet o 2,6% do 705 tys., a w wśród mężczyzn o 9,5% do 537 tys. w 2018 roku (*NET 2020*).

Zapadalność na HF w 2018 roku wyniosła 127 036 przypadków; współczynnik zapadalności wynosiła natomiast 331:100 000 ludności (*AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021*). Na przestrzeni lat 2014-2018 zmniejszeniu uległa natomiast wartość współczynnika zapadalności rejestrowanej, z 440 do 331 na 100 000 ludności. U kobiet wskaźnik ten zmniejszył się o 45% – z 471 do 325 na 100 000 ludności, a u mężczyzn o około 20% – z 407 do 337 na 100 000 ludności (*NET 2020*).

Szczegółowe dane za poszczególne lata oraz w podziale na płeć chorych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 6. Chorobowość i zapadalność na HF w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (*AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021*).

Rok	Chorobowość		Zapadalność	
	wartość bezwzględna	współczynnik chorobowości [/:100 000 ludności]	wartość bezwzględna	współczynnik zapadalności [/:100 000 ludności]
2013	1 112 877	2 891	182 441	474
2014	1 177 270	3 060	163 319	440
2015	1 214 044	3 159	153 667	400
2016	1 239 594	3 225	143 455	371
2017	1 252 942	3 260	142 607	373
2018	1 242 129	3 234	127 036	331

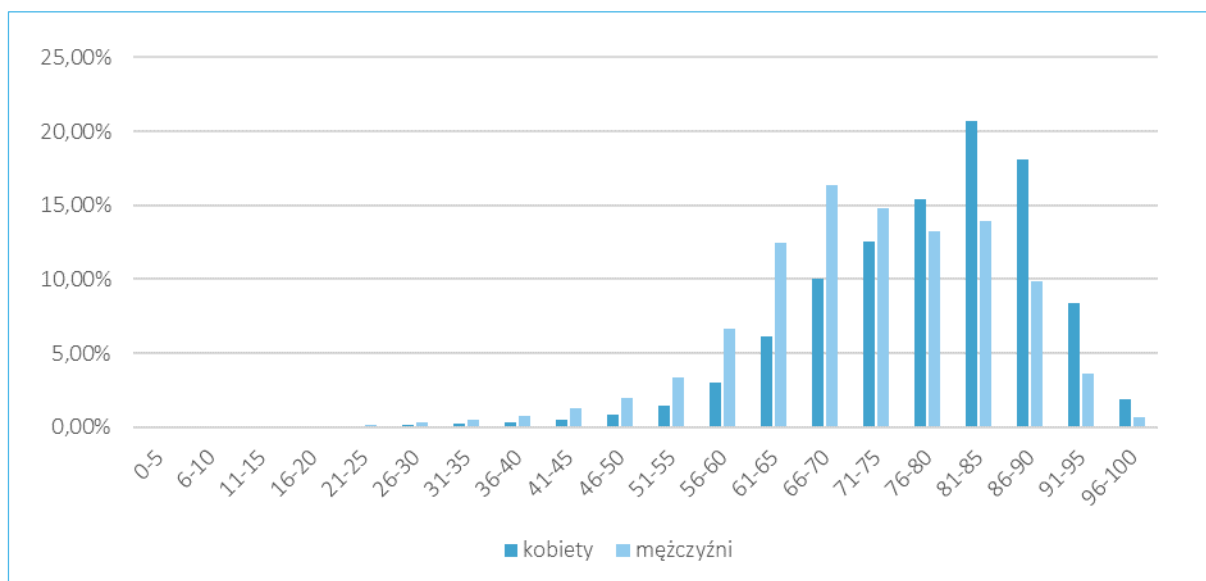
W przypadku mężczyzn najliczniejszą grupę chorych stanowiły osoby w grupie wiekowej 65-69 (16,7%), a w przypadku kobiet osoby w grupie wiekowej 80-84 (20,8%). W 2018 roku chorzy w wieku 60 lat i więcej stanowili 88,2% wszystkich chorych z niewydolnością serca w Polsce, a osoby w wieku 80 lat i więcej 36,6%. Od 2014 roku nastąpił niewielki wzrost średniego wieku chorych z niewydolnością serca

z 74,2 do 74,5 roku życia (u kobiet z 76,5 do 77,1 roku życia, u mężczyzn z 70,8 do 71,0 lat). Średni wiek pacjenta pierwszorazowego wyniósł w 2018 roku 72,9 lat (u kobiet 75,9, a u mężczyzn 69,8) i był zbliżony do średniego wieku w 2014 roku. Jednak mediana wieku zmniejszyła się z 75 lat w 2014 roku do 74 lat w 2018 roku (u kobiet z 78 do 77 lat, a u mężczyzn z 71 do 70 lat) (*NET 2020*). Szczegółowe dane w podziale na wiek i płeć chorych przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 7. Chorobowość i zapadalność na HF w Polsce w 2018 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (*MZ 2021*).

Grupa wiekowa	Chorobowość- wartość bezwzględna			Zapadalność- wartość bezwzględna		
	kobiety	mężczyźni	ogółem	kobiety	mężczyźni	ogółem
0-5	152	183	335	25	37	62
6-10	308	370	678	9	9	18
11-15	171	178	349	7	6	13
16-20	145	209	354	24	47	71
21-25	533	779	1 312	59	112	171
26-30	1 117	1 658	2 775	111	199	310
31-35	1 713	2 602	4 315	153	378	531
36-40	2 350	4 091	6 441	221	637	858
41-45	3 752	6 889	10 641	441	1 038	1 479
46-50	5 858	10 706	16 564	678	1 576	2 254
51-55	10 296	17 847	28 143	1 137	2 493	3 630
56-60	21 025	35 527	56 552	2 199	4 672	6 871
61-65	43 490	67 081	110 571	4 545	8 127	12 672
66-70	70 613	88 089	158 702	7 536	10 237	17 773
71-75	88 218	79 420	167 638	9 039	9 237	18 276
76-80	108 536	71 060	179 596	10 022	8 193	18 215
81-85	146 105	74 796	220 901	12 509	8 082	20 591
86-90	127 717	52 778	180 495	10 007	5 254	15 261
91-95	59 184	19 358	78 542	4 574	1 863	6 437
96-100	13 502	3 723	17 225	1 176	367	1 543

Wykres 2. Struktura wiekowa chorych z HF w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).



Zgodnie z danymi opracowanymi przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia śmiertelność z powodu HF w Polsce w 2018 r. wyniosła 142 379 przypadków (MZ 2021), co stanowiło 33,8% wszystkich zgonów w tym roku (NET 2020). Współczynnik śmiertelności z powodu HF wyniósł 371:100 000 ludności (MZ 2021). Od 2014 roku obserwuje się wzrost bezwzględnej liczby zgonów pacjentów z niewydolnością serca o 27%. W latach 2014-2018 obserwowano także tendencję wzrostową wskaźnika zgonów na 100 000 ludności – z 291 w 2014 do 371 na 100 000 ludności w 2018 roku, co przemawia za faktem, że trend ten nie wynika jedynie ze zmian w wielkości populacji. Dodatkowo, na przełomie 2017 i 2018 roku zarejestrowano przecięcie się krzywych zapadalności i umieralności, co oznacza, że pierwszy raz w całym okresie obserwacji w 2018 roku wystąpiła sytuacja, w której liczba zgonów była większa od liczby pacjentów pierwszorazowych, przy utrzymującej się na stałym poziomie chorobowości (NET 2020).

Tabela 8. Śmiertelność z powodu HF w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

Rok	Śmiertelność	
	wartość bezwzględna	współczynnik śmiertelności [/:100 000 ludności]
2013	110 797	288
2014	112 123	291
2015	123 538	321
2016	123 366	321
2017	135 829	353

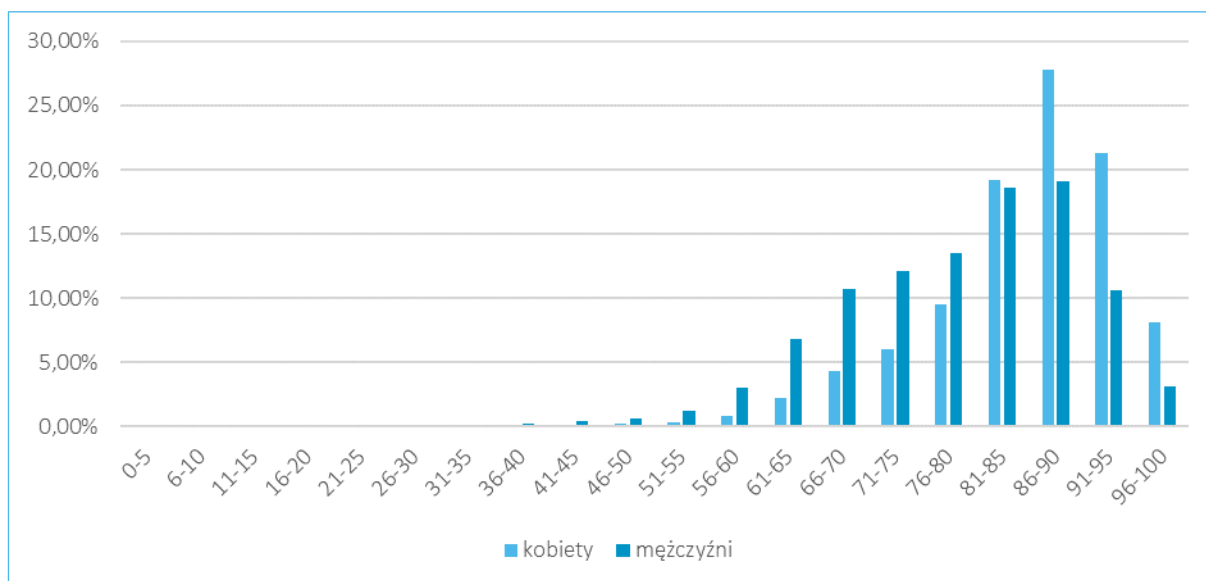
Rok	Śmiertelność	
	wartość bezwzględna	współczynnik śmiertelności [/:100 000 ludności]
2018	142 379	371

W 2018 roku zmarło 78 tys. kobiet z niewydolnością serca (396:100 000 ludności) i 64 tys. mężczyzn (344:100 000 ludności). Średnio chorzy umierali w wieku 81,4 lat, przy czym kobiety w wieku 84,2 lat i mężczyźni 78,0 lat (*NET 2020*). Szczegółowe dane w podziale na wiek i płeć chorych przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 9. Śmiertelność z powodu HF w Polsce w 2018 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (*MZ 2021*).

Grupa wiekowa	Śmiertelność- wartość bezwzględna		
	kobiety	mężczyźni	ogółem
0-5	9	9	18
6-10	3	5	8
11-15	6	7	13
16-20	0	6	6
21-25	6	11	17
26-30	12	34	46
31-35	24	59	83
36-40	39	130	169
41-45	89	236	325
46-50	124	382	506
51-55	258	792	1 050
56-60	651	1 893	2 544
61-65	1 704	4 351	6 055
66-70	3 361	6 841	10 202
71-75	4 728	7 709	12 437
76-80	7 434	8 606	16 040
81-85	15 078	11 906	26 984
86-90	21 822	12 218	34 040
91-95	16 732	6 762	23 494
96-100	6 384	1 958	8 342

Wykres 3. Struktura wiekowa zgonów z powodu HF w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).



Zgodnie z wynikami europejskiego badania *EURObservational Research Programme – The Heart Failure Pilot Survey* wśród polskich chorych, u których możliwe było oznaczenie frakcji wyrzutowej lewej komory chorzy z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (LVEF < 40%) stanowili 59% (Zabojszcz 2013).

1.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na niewydolność serca (ICD: I50) stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym.

Uzyskane informacje dotyczące kosztów bezpośrednich i pośrednich leczenia niewydolności serca w USA i Niemczech wskazują, iż jest to jednostka chorobowa poważnie obciążająca systemy ochrony zdrowia. Całkowity koszt terapii pacjentów z niewydolnością serca w 2016 r. w USA określono na poziomie od 74 do 113 miliardów dolarów rocznie, a w Niemczech na ponad 4 miliardy dolarów na rok (*Lesyuk 2018*). Wysokość kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta zależała od ciężkości choroby, liczby incydentów niewydolności serca i występowania chorób współistniejących (*Shaffie 2018*). W opracowaniach wskazano, że wielu chorych musiało być hospitalizowanych (*Nichols 2015, Farre 2016*). Większość kosztów bezpośrednich w krajach z Afryki, Azji, Ameryki Północnej oraz Europy stanowiły środki wydane na leczenie stacjonarne (*Lesyuk 2018*). W ramach oceny kosztów pośrednich oszacowano, iż 15% wszystkich kosztów związanych jest z utratą produktywności (*Delgado 2014*). Jako ważny składnik kosztów pośrednich wskazano również cenę opieki nieformalnej nad osobami chorymi na niewydolność serca (*Zhu 2017*).

Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez polskie społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Całkowite koszty pośrednie niewydolności serca w Polsce oszacowano w 2014 r. na 3,6 mld złotych, a w 2015 r. poziom tych wydatków wzrósł do 3,9 mld złotych. Najbardziej znaczącą kategorię kosztów stanowiły przedwczesne zgony, które odpowiadały za 60-62% kosztów leczenia niewydolności serca (*Gawałko 2020*). Roczne wydatki na świadczenia z ubezpieczeń społecznych, związane z niezdolnością do pracy z powodu niewydolności serca wyniosły w 2015 r. ok. 190 mln złotych (86 % to wydatki na renty z tytułu niezdolności do pracy, a 13 % wydatki na absencję chorobową). Przykładowo, z powodu niewydolności serca w 2015 r. 9,5 tys. osób co najmniej raz przebywało na zwolnieniu lekarskim. W tej liczbie 7,8 tys. stanowili mężczyźni. 44 % zaświadczeń dotyczyło osób w przedziale 50-59 lat, zaś 24 % stanowił przedział 60-64 lata (*Lechowicz-Dyl 2017*).

Niewydolność serca jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu niewydolności serca w 2020 roku wydano 31 040 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 617 449. Liczba ta jest wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto

zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w latach 2015-2020, wzrasta każdego roku (ZUS 2021). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 [I.50] (ZUS 2021).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	617 449	31 040
2019	611 302	30 830
2018	574 692	27 996
2017	524 217	25 589
2016	454 187	22 416
2015	432 681	21 453

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2020 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania I.50 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 729 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 541 osób. Zanotowano, że w 2020 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych i ponownych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem niewydolności serca zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: [I.50] (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	729	645	82	2	541	468	73	-
2019	600	514	85	1	279	249	29	1
2018	432	375	57	-	291	256	35	-
2017	389	329	60	-	246	208	38	-
2016	330	276	54	-	178	148	30	-
2015	283	239	43	1	168	148	20	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez

lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2020 ogółem wydano 1070 pierwszorazowych i 3060 ponownych orzeczeń rentowych. Warto zauważyć, że wartość ta jest wyższa w porównaniu do lat poprzednich. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane niewydolnością serca (ZUS 2021).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
ogółem								
2020	1070	969	84	17	3060	2777	269	14
2019	828	744	67	17	2485	2274	188	23
2018	807	723	60	24	2694	2428	250	16
2017	727	647	64	16	2924	2619	294	11
2016	740	648	70	22	2599	2371	214	14
2015	733	637	74	22	2679	2381	276	22
niezdolność do samodzielnej egzystencji								
2020	20	14	3	3	228	199	23	6
2019	36	28	5	3	258	221	28	9
2018	20	15	3	2	259	221	29	9
2017	30	24	6	-	273	237	30	6
2016	22	17	3	2	312	279	26	7
2015	28	18	6	4	328	286	34	8
całkowita niezdolność do pracy								
2020	577	520	44	13	1420	1294	118	8
2019	413	370	30	13	1161	1078	70	13
2018	431	382	29	20	1238	1137	94	7
2017	394	347	32	15	1397	1266	128	-3
2016	414	363	34	17	1288	1177	105	6
2015	424	368	40	16	1332	1203	116	13
częściowa niezdolność do pracy								
2020	473	435	37	1	1412	1284	128	-
2019	379	346	32	1	1066	975	90	1
2018	356	326	28	2	1197	1070	127	-

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2017	303	276	26	1	1254	1116	136	2
2016	304	268	33	3	999	915	83	1
2015	281	251	28	2	1019	892	126	1

Chorzy z rozpoznaniem niewydolności serca mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania ICD-10 I.50 przyznano 61 osobom, w tym 25 kobietom i 36 mężczyznom. Liczba orzeczeń różniła się w stosunku do roku 2017, gdzie rentę przyznano 34 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2021).

Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 I.50 (ZUS 2021).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2020	61	36	25	-
2019	38	23	15	-
2018	37	24	13	-
2017	34	22	12	-

Celem oszacowania kosztów bezpośrednich przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępnione przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń zgodnie z Jednorodnymi Grupami Pacjentów (JGP). System JGP wyróżnia grupę chorych na niewydolność krążenia. W zakresie powyższego katalogu odnaleziono podgrupy zastoinowej niewydolności serca, lewokomorowej niewydolności serca oraz nieokreślonej niewydolności serca na podstawie których oszacowano koszty związane z leczeniem niewydolności serca. Przedstawione informacje wskazują, iż liczba hospitalizowanych w 2020 roku na z tytułu niewydolności serca z różnych przyczyn spadła w stosunku do roku 2019; jedną z przyczyn może być trwająca pandemia COVID-19. Ponadto, znacząco spadła średnia wartość hospitalizacji w latach 2018-2020 w stosunku do roku 2017. Szczegółowe dane pozyskane z rozliczeń w ramach JGP zostały podane w tabeli poniżej (NFZ 2021).

Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu niewydolności serca (NFZ 2021).

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.0	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.1	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.9	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50.0, I.50.1, I.50.9 [zł]
2020	127 012	146 922	120,56	47 801	18 915	79 354	17 610 199

rok	liczba pacjentów	liczba hospitalizacji	średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.0	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.1	liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 I.50.9	całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 I.50.0, I.50.1, I.50.9 [zł]
2019	175 680	208 684	107,28	67 972	25 844	113 904	22 284 202
2018	177 935	211 254	99,67	72 895	24 676	112 577	11 318 121
2017	169 675	200 599	2766,31	73 910	22 896	102 661	551 722 866

1.8 Wpływ choroby na jakość życia

Według definicji zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia, pod pojęciem jakości życia rozumie się świadomość jednostki o jej pozycji życiowej w kontekście kultury i systemu wartości, w których żyje oraz w odniesieniu do swoich celów, oczekiwań, standardów i obaw. Wobec powyższego uwzględnienie oceny jakości życia u pacjentów z chorobami przewlekłymi powinno stanowić nieodłączny element postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Jakość życia chorych obciążonych chorobą przewlekłą może być obniżona z różnych przyczyn. Wpływ na QoL (z ang. *Quality of Life*) mogą mieć takie aspekty jak możliwość stosowania skutecznego leczenia, sposób radzenia sobie pacjenta z chorobą oraz dostęp do opieki medycznej (Trindade 2019).

Niewydolność serca jest złożonym zespołem klinicznym spowodowanym przez strukturalne i/lub funkcjonalne nieprawidłowości serca i/lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzsercowym w spoczynku lub podczas stresu. Charakteryzuje się szeregiem objawów, takich jak duszność, obrzęk stawów skokowych i zmęczenie, którym mogą towarzyszyć podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych i obrzęki obwodowe. Niewydolność serca w istotny sposób zmienia jakość życia pacjentów w podstawowych obszarach: fizycznym, poznawczo-emocjonalnym i społeczno-zawodowym. Do oceny stanu pacjenta z niewydolnością serca służy skala NYHA (z ang. *New York Heart Association*), która kategoryzuje stopień nasilenia objawów podmiotowych. Klasyfikacja ta stanowi narzędzie do oceny stadium zaawansowania choroby oraz poziomu jakości życia. Im jest ona niższa, tym wyższy poziom na skali NYHA (Mościcka 2015).

Za jedną z głównych przyczyn obniżenia poziomu życia wśród pacjentów z niewydolnością serca uważana jest zwiększona liczba hospitalizacji. Ważną rolę w zmniejszeniu śmiertelności i zredukowaniu liczby pobyków w szpitalu u osób z niewydolnością serca przypisuje się wpływowi zachowań prozdrowotnych, które skrupulatnie poprawiają poziom życia pacjentów, zmniejszając tym samym częstość hospitalizacji. To właśnie takie czynniki jak właściwa dieta czy redukcja stresu przyczyniają się do poprawy rokowań chorych na niewydolność serca. Za ważną kwestię, która pojawia się przy okazji leczenia tej choroby wskazuje się podejście psychiczne. Badania przygotowane przez Kraai *et al.* wskazują na poprawę jakości

życia u osób, które optymistycznie podchodzą do leczenia i samej choroby (*Kraai 2017*). Należy zaznaczyć, że w obszarze psychologicznym diagnoza niewydolności serca jest niezwykle trudnym doświadczeniem, które wywołuje wysoki poziom stresu, a dla wielu pacjentów oznacza pierwsze tak poważne zmierzanie się z własną śmiertelnością, na której dotychczas się nie koncentrowali. Ze względu na niekorzystne rokowanie, ograniczoną wydolność fizyczną oraz liczne hospitalizacje proces leczenia, zwłaszcza w zaawansowanym stadium choroby, jest dla pacjentów obciążający emocjonalnie (*Mościcka 2015*). Objawy mogą powodować różne komplikacje związane z codziennym życiem, jak zwiększony poziom stresu czy niska samoocena. Stąd też niezwykle ważne jest odpowiednie podejście pacjenta, aby zredukować poziom negatywnych emocji związanych z chorobą. Należy zatem dążyć do zaadaptowania pacjenta do choroby, ponieważ to powoduje zachowanie równowagi i zdolności chorego do zaspokajania swoich potrzeb, zmianę stylu życia w sytuacjach stresowych, podwyższenie poziomu zadowolenia, a ostatecznie poprawę jakości życia w fizjologicznym, psychicznym i społecznym aspekcie. Dlatego też podczas szkoleń personelu w zakresie opieki pielęgniarskiej należy aspekty związane z przygotowaniem pacjenta do przeciwstawiania się chorobie uznawać za priorytetowe (*Mansouri 2019*).

W literaturze przedmiotu jako ważne czynniki poprawy jakości życia pacjentów z niewydolnością życia wskazuje się stosowanie ćwiczeń fizycznych. Za skuteczne metody w redukcji objawów niewydolności serca uznano hydroterapię oraz jogę. Ćwiczenia poprawiają działanie pracy serca, regulują oddech oraz obniżają tętno. Ponadto te metody aktywności fizycznej wiążą się z niską intensywnością. Należy pamiętać, że osoby z niewydolnym mięśniem sercowym szybko się męczą i wprowadzanie mocno obciążających ćwiczeń szybko może ich zniechęcić do jakiegokolwiek ruchu. Zarówno yoga, jak i hydroterapia poprawiają kondycję fizyczną pacjentów oraz zmniejszają objawy lęku, który odczuwają pacjenci (*Hägglund 2017*). To właśnie poczucie niepewności może zwiększać ryzyko problemów z sercem, a w konsekwencji przyczyniać się do spadku poziomu jakości życia (*Yu Chen 2018*). Dodatkowo wskazano, iż osoby z typem osobowości D, który jest utożsamiany z osobowością stresową lub podatną na stres częściej chorują na niewydolność mięśnia sercowego. Osoby z takim typem osobowości są bardziej podatne na brak wsparcia społecznego, a to może przyczynić się do utraty kontroli nad chorobą. Stąd też dla chorych powinno przygotować się specjalne programy wsparcia oraz rozszerzyć działalność edukacyjną w celu poprawy rokowań leczenia niewydolności serca (*Park 2020*). Pozytywny wpływ programów zdrowotnych dla pacjentów sprawia, że coraz częściej są one poddawane ocenie EBM i wprowadzane do praktyki. We Francji prowadzono projekt badawczy ETIC skierowany do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, mający na celu weryfikację wpływu i skuteczności programu interwencyjno-edukacyjno-motywowującego dla pacjentów. Programem objętych zostanie ponad 400 pacjentów ze zdiagnozowaną niewydolnością serca i klasą I, II, lub III. W Stanach Zjednoczonych badacze dyskutują nad

efektywnością psychoterapii i przeprowadzono w ostatnich latach badanie potwierdzające, że nawet krótka interwencja z elementami terapii poznawczej, prowadzona przez pielęgniarki w grupie pacjentów z niewydolnością serca i objawami depresji, przynosi korzyści na poziomie jakości życia chorych. Nie-wielka liczba pacjentów uczestnicząca w projekcie wymaga potwierdzenia na większej populacji, jednak wstępne wnioski brzmią obiecująco dla dalszych badań. Zwiększony zakres opieki w formie wizyt do-mowych oraz interwencji telefonicznych (edukacja, monitoring symptomów choroby oraz kontrola BMI) to weryfikowany w grupie japońskich pacjentów z niewydolnością serca program potwierdzający wy-mierne korzyści profilaktyki wtórnej w zakresie poprawy funkcjonowania psychicznego pacjentów oraz realnego zmniejszenia liczby hospitalizacji. To również bardzo wstępne, aczkolwiek pozytywne doniesie-nia, które warto zweryfikować (*Mościcka 2015*).

W obszarze organizacji życia codziennego niewydolność serca może oznaczać konieczność wielokrot-nych hospitalizacji, dostosowania własnego stylu życia do rekomendowanego programu diagnostyki, le-czenia i rehabilitacji oraz wiązać się z dodatkowymi kosztami lub w przypadku braku możliwości konty-nuacji pracy zawodowej stratą dotychczasowych dochodów (*Mościcka 2015*).

Badania przeprowadzone w Danii wskazały, iż sytuacja na rynku pracy osób ze zdiagnozowaną niewy-dolnością serca jest trudna, gdyż 1/3 pacjentów nie wraca na rynek pracy. Wyższe prawdopodobieństwo związane z powrotem do pracy zauważono u osób młodych w wieku od 18 do 30 lat w porównaniu do dorosłych w wieku od 51 do 60 lat. Łatwiej na rynek według opracowań duńskich badaczy wracali męż-czyźni w porównaniu do kobiet oraz osoby z wyższym wykształceniem w stosunku do osób z wykształ-ceniem podstawowym (*CardioSmart 2016*).

Poniższe przykłady wpływu niewydolności serca na jakość życia wskazują, iż jest to jednostka chorobowa w znaczący sposób ograniczająca działalność pacjentów oraz mogąca przyczynić się do dalszych proble-mów zdrowotnych o podłożu somatycznym oraz psychicznym. Ważne jest zatem, aby pacjenci mieli do-stęp nie tylko do terapii lekowych ograniczających skutki samej choroby, ale mogli korzystać z opieki psychologicznej oraz być ukierunkowywani na nefarmakologiczne metody leczenia.

1.9 Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Na leczenie przewlekłej niewydolności serca składa się postępowanie nefarmakologiczne oraz farmakologiczne i inwazyjne, a u części chorych wskazana jest także rehabilitacja. Podstawowymi celami terapii są:

- leczenie choroby podstawowej, będącej przyczyną HF,
- profilaktyka i leczenie stanów odpowiedzialnych za zaostrzenia HF,
- zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju,
- poprawa tolerancji wysiłku,
- hamowanie progresji przebudowy lewej komory,
- zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu HF i nagłej śmierci sercowej (*Surdacki 2019*).

Postępowanie nefarmakologiczne

Istotnym elementem leczenia HF jest postępowanie nefarmakologiczne. W przypadku występowania nasilonych objawów zatrzymywania sodu i wody ustroju zaleca się **ograniczenie podaży sodu** (zwykle do 2-3 g dziennie) oraz **podaż płynów** do 1,5-2,0 l dziennie (konieczne w przypadku stężenia sodu < 130 mmol/l). Rekomendowana jest także **regularna kontrola masy ciała** w celu wykrycia możliwego zatrzymywania wody w ustroju. Osobom otyłym zaleca się redukcję masy ciała, a u chorych z cechami niedożywienia dąży się do poprawienia stanu odżywienia. Pacjentom z HF rekomenduje się **ograniczenie spożycia alkoholu** (do 10-12 g/d u kobiet i ≤ 20-25 g/d u mężczyzn) oraz **całkowite zaprzestanie palenia tytoniu**. W miarę możliwości chorzy z HF powinni **unikać stosowania określonych leków**:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz koksycybów,
- glikokortykosteroidów,
- leków antyarytmicznych klasy I (zwłaszcza Ic i Ia), soli litu i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (u chorych z depresją za stosunkowo bezpieczne uważa się inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny),
- dronedaronu – zwiększa śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zaostrzenia u chorych ze skurczową HF klasy II-IV według NYHA,
- niedihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego (werapamil, diltiazem) – działają inotropowo - ujemnie oraz zwiększają ryzyko zaostrzenia HF,

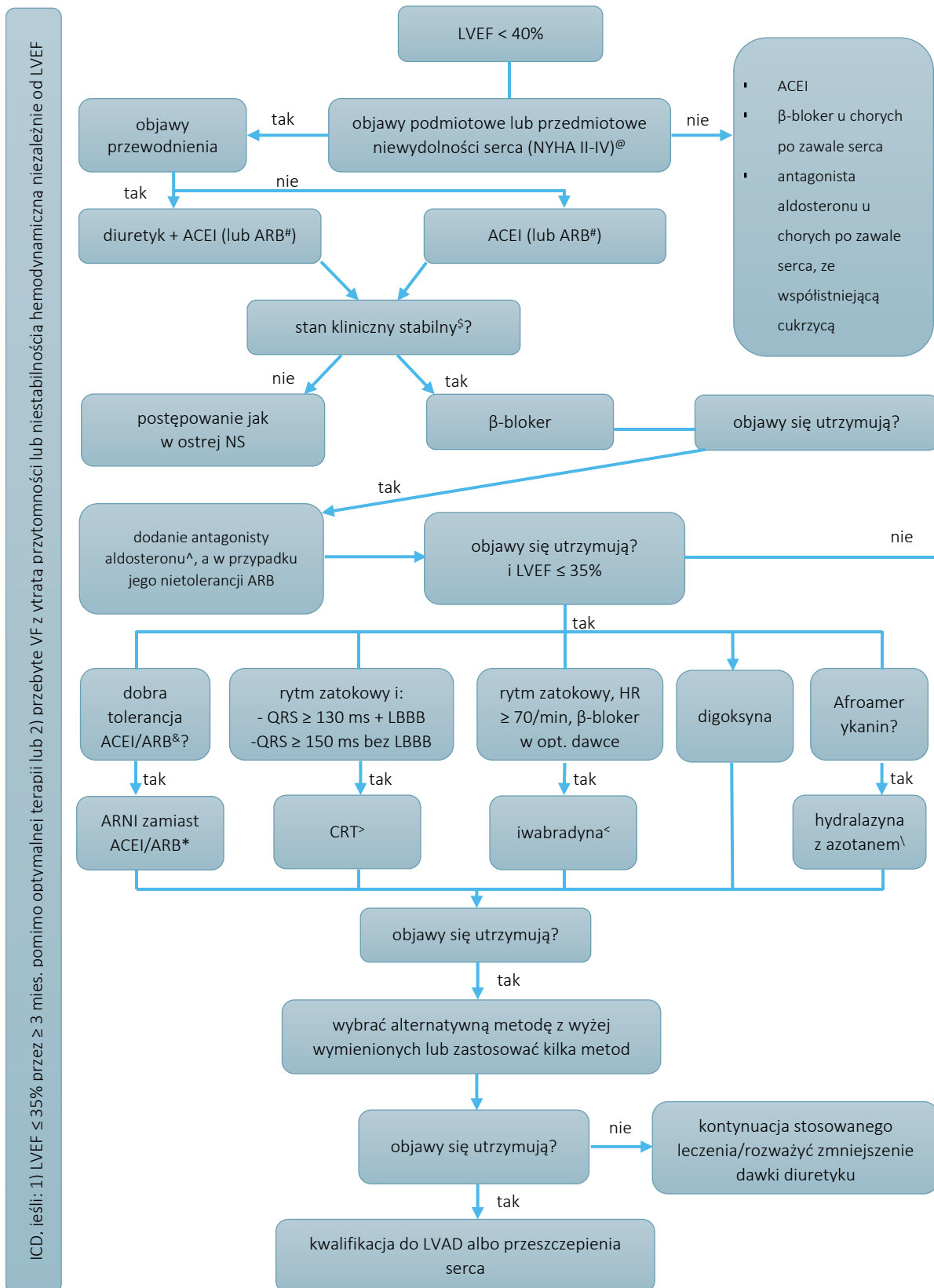
- dihydropirydynowych blokerów kanału wapniowego – krótkodziałające prowadzą do aktywacji współczulnej i zwiększają śmiertelność (w określonych sytuacjach można stosować blokery dłużej działające),
- α_1 -blokerów,
- moksonidyny – zwiększa ryzyko zgonu w wyniku progresji HF i nagłej śmierci sercowej; przeciwwskazana jest u chorych ze skurczową HF w klasie II-IV według NYHA,
- metforminy – można ją bezpiecznie stosować u chorych ze stabilną HF, zwłaszcza ze współistniejącą cukrzycą typu 2 i nadwagą,
- pochodnych tiazolidynodionu – bezwzględnie przeciwwskazane u chorych z HF w III i IV klasie według NYHA,
- antracyklin – przeciwwskazane przy zmniejszonej LVEF (*Surdacki 2019*).

Chorym z przewlekłą niewydolnością serca zaleca się **szczepienie** przeciwko pneumokokom oraz (co-roczone) przeciwko grypie. Istotna jest również regularna codzienna **aktywność fizyczna** o umiarkowanym nasileniu, a w stabilnym stanie klinicznym także, w miarę możliwości, trening fizyczny. Pacjentom z HF rekomenduje się unikanie podróży do okolic położonych na wysokości > 1500 m n.p.m. lub gorących i wilgotnych, a zalecanym środkiem transportu przy długotrwałej podróży jest samolot. Istotne jest także wczesne rozpoznawanie i **leczenie istotnej klinicznej depresji**. W przypadku występowania bezdechu sennego należy rozważyć stosowanie **CPAP** (stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych) (*Surdacki 2019*).

Leczenie farmakologiczne i inwazyjne

Opis leczenia HFrEF w ramach niniejszego rozdziału oparto na zaleceniach zawartych w podręczniku Interna Szczeklika 2019, które opracowano na podstawie wytycznych *European Society of Cardiology* z 2016 r., *American College of Cardiology Foundation* i *American Heart Association* z 2013 r. oraz ich aktualizacji z 2017 r. (*Surdacki 2019*). Szczegółowy opis wytycznych praktyki klinicznej zawarto w następujących rozdziałach. Proponowany w podręczniku algorytm leczenia HFrEF przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 4. Postępowanie w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją lewej komory (za: *Surdacki 2019*).



ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, ARNI – inhibitor neprylizyny z ARB, CRT – terapia resynchronizacyjna, HR – częstotliwość rytmu serca, ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator, LBBB – blok lewej odnogi pęczka Hisa, LVAD – urządzenie wspomagające czynność lewej komory, LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory, VF – migotanie komór;

- ⊙ u chorych z migotaniem przedsionków z szybkim rytmem komór – w razie niestabilności hemodynamicznej kardiowersja elektryczna (jeśli arytmii nie udaje się szybko opanować leczeniem farmakologicznym), a przy braku możliwości jej natychmiastowego wykonania lub przeciwwskazaniach bezwzględnych amiodaron i.v. (ew. digoksyna i.v. jako alternatywna dla amiodaronu w celu kontroli częstotliwości rytmu komór po wykluczeniu dodatkowej drogi przewodzenia); przy braku cech ostrej dekomensacji kontrola częstotliwości rytmu – β-bloker z ew. dołączeniem digoksyny;
- # w przypadku nietolerancji ACEI lub przeciwwskazań do ACEI (uporczywy kaszel lub obrzęk naczynioruchowy);
- § chorzy bez istotnych objawów przewodnienia, objawowej hipotensji i hipoperfuzji, niewymagający nienaparstnicowych leków inotropowododatnich w ciągu ostatnich dni;
- ^ u chorych otrzymujących optymalną dawkę β-blokera i ACEI (albo ARB), u których LVEF jest ≤ 35%. Jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi > 5 mmol/l, a kreatyniny > 220 μmol/l (2,5 mg/dl), należy zachować szczególną ostrożność; u chorych hospitalizowanych w ciągu ostatnich 6 mies. lub jeśli BNP > 250 pg/ml lub NT-proBNP > 500 pg/ml u mężczyzn, a 750 pg/ml u kobiet;
- & w dawce równoważnej dla enalaprylu 10 mg 2 × dz.;
- * pod warunkiem, że stężenie w osoczu BNP ≥ 150 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, a w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 mies. - BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 400 pg/ml;
- > w przypadku rytmu zatokowego i zespołów QRS o morfologii innej niż LBBB CRT należy rozważyć w razie QRS ≥ 150 ms, a można rozważyć przy QRS 130-149 ms; u chorych z migotaniem przedsionków należy rozważyć CRT, jeśli czas trwania zespołów QRS wynosi ≥ 130 ms, pod warunkiem przyjęcia strategii zapewniającej stymulację dwukomorową;
- < u chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca w ciągu ostatniego roku; rozważyć też, jeśli β-bloker przeciwwskazany lub nie jest tolerowany;
- \ rozważyć też w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań zarówno do ACEI, jak i ARB.

Ogółem terapię farmakologiczną HF rEF należy rozpocząć od małych dawek, które należy stopniowo zwiększać do docelowych (lub maksymalnych tolerowanych przez pacjenta). U chorych hospitalizowanych leczenie β-blokerem, ACEI, ARB lub antagonistą aldosteronu należy w miarę możliwości rozpocząć przed wypisaniem ze szpitala. U chorych spełniających określone kryteria należy (na każdym etapie) rozważyć kwalifikację do wszczęcia ICD (kardiowerter-defibrylator) (*Surdacki 2019*).

Podstawową grupą leków w terapii HF rEF są **ACEI**, które należy stosować u każdego chorego niezależnie od występowania objawów klinicznych NS. Wpływają one korzystnie na przeżywalność i wydolność czynnościową oraz zmniejszają objawy odczuwane przez chorego, a także częstość hospitalizacji. U chorych po zawale serca dodatkowo zapobiegają ponownemu zawałowi (*Surdacki 2019*).

W przypadku objawowych chorych (NYHA II-IV), którzy nie tolerują ACEI z powodu uporczywego kaszlu, wystąpienia obrzęku naczynioruchowego lub reakcji uczuleniowych, można zamiennie zastosować leki a grupy **ARB**, które zmniejszają ryzyko zaostrzenia NS oraz zgonu. Niektóre wytyczne wskazują, że można je także stosować u bezobjawowych chorych po zawale serca, w przypadku nietolerancji ACEI (*Surdacki 2019*).

Kolejną grupą leków szeroko stosowaną u chorych z HF rEF są **β-blokery**. Rekomendowane są one u pacjentów II-IV klasie wg NYHA albo z bezobjawową dysfunkcją lewej komory po zawale serca, jeśli stosowane są już ACEI lub ARB w optymalnych dawkach. Niektóre wytyczne zalecają stosowanie β-blokerów także u chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory bez przebytego zawału. Leki te u chorych z HF rEF zmniejszają częstość hospitalizacji, zwiększają wydolność czynnościową i hamują postęp dysfunkcji serca oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej i ryzyko śmierci wskutek progresji NS (*Surdacki 2019*).

Pacjenci przyjmujący ACEI/ARB i β -bloker, z LVEF \leq 35% (lub \leq 40%, jeśli niedawno przebyli zawał serca i mają objawy NS lub cukrzycę) w II-IV klasie według NYHA powinni dodatkowo otrzymywać **bloker receptora aldosteronowego**. Leki te zmniejszają chorobowość i śmiertelność w tej podgrupie chorych. Dodatkowo, u chorych z objawami przewodnienia zaleca się stosowanie **diuretyku** w najmniejszej skutecznej dawce. U większości chorych, zwłaszcza z umiarkowaną lub ciężką HF, rekomendowane są diuretyki pętlowe (Surdacki 2019).

W przypadku dalszej nieskuteczności leczenia, w określonych subpopulacjach pacjentów, możliwe jest zastosowanie leków z grupy ARNI, iwabradyny, digoksyny lub hydralazyny z azotanem, a u części chorych zalecana jest terapia resynchronizacyjna (CRT). Po wyczerpaniu możliwości farmakoterapii opcją leczenia pozostaje wszczęcie urządzenia wspomagającego pracę lewej komory (LVAD) lub przeszczepienie serca (Surdacki 2019).

1.9.1 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu odnalezienia najnowszych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej poszukiwano dokumentów opublikowanych przez wiodące krajowe i zagraniczne towarzystwa medyczne. Wyszukiwanie ograniczono do dokumentów opracowanych po publikacji wyników dla pierwszej z flozyn zarejestrowanych w leczeniu HFrEF (dapagliflozyny) tj. po publikacji wyników badania *DAPA-HF* na *ESC Congress* w 2019 r.

W poniższych rozdziałach opisano zalecenia opublikowane przez:

- Grupę Roboczą ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK 2021);
- *European Society of Cardiology* (ESC) i *Heart Failure Association* (HFA) (ESC-HFA 2021);
- *American College of Cardiology* (ACC 2021);
- *Cardio-Renal-Metabolic* (CaReMeUK) *Partnership* (CaReMeUK 2021);
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2021);
- *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) i *Canadian Heart Failure Society* (CHFS) (CCS-CHFS 2021);

Data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2021 r.

1.9.1.1 Wytyczne kliniczne krajowe

W 2021 r. eksperci zrzeszeni w ramach Grupy Roboczej ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego wydali dokument dotyczący postępów w leczeniu chorych ze zmniejszoną frakcją

wyrzutową lewej komory (HFrEF) dokonanych po wprowadzeniu do praktyki klinicznej **inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyny)**. Jak zauważają eksperci wyniki dużych badań RCT wskazują na wysoką wartość tej grupy leków w zmniejszaniu powikłań kardiologicznych u chorych na HFrEF, niezależnie od współwystępującej cukrzycy typu 2. Z uwagi na powyższe wydaje się, że inhibitory SGLT2, stosowane w połączeniu z innymi lekami na HF, staną się wiodącą metodą leczenia chorych na HFrEF (*PTK 2021*).

1.9.1.2 Wytyczne kliniczne zagraniczne

1.9.1.2.1 European Society of Cardiology (ESC) i Heart Failure Association (HFA)

Zgodnie z opublikowanymi w 2021 r. wytycznymi **European Society of Cardiology (ESC)** i **Heart Failure Association (HFA)** farmakoterapia jest podstawą leczenia HFrEF i powinna zostać wdrożona przed rozważeniem terapii inwazyjnych oraz obok interwencji nefarmakologicznych. Istnieją trzy główne cele leczenia pacjentów z HFrEF:

1. zmniejszenie śmiertelności,
2. zapobieganie nawrotom hospitalizacji z powodu pogorszenia HF oraz
3. poprawa stanu klinicznego, wydolności funkcjonalnej i jakości życia chorych (*ESC-HFA 2021*).

Chorym na objawową HFrEF (II-IV wg NYHA, LVEF \leq 40%) zaleca się stosowanie ACEI lub ARNI, β -blokerów i antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRA, z ang. *mineralocorticoid receptor antagonists*) z uwagi na ich wykazany wpływ na przeżycie, zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z przyczyn HF oraz złagodzenie objawów. Triada lekowa: ACEI lub ARNI, β -blokerów i MRA stanowi podstawę leczenia chorych na HFrEF (I, A), z wyjątkiem pacjentów nietolerujących takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego. ARNI zaleca się u chorych objawowych pomimo zastosowania ACEI, β -blokerów i MRA. Można je rozważyć także wymiennie do ACEI (*ESC-HFA 2021*).

Rekomenduje się dodanie inhibitorów SGLT2: **empagliflozyny** lub **dapagliflozyny** do opisanej triady lekowej, jako iż ich zastosowanie zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF (I, A). Stosowanie inhibitorów SGLT2: **empagliflozyny** lub **dapagliflozyny** zalecane jest u wszystkich chorych leczonych ACEI lub ARNI, β -blokerami i MRA, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, z wyjątkiem pacjentów nietolerujących takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego (*ESC-HFA 2021*).

Przeciwwskazania do zastosowania **inhibitorów SGLT2** obejmują: 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub jej nietolerancja; 2) ciąża/planowana ciąża i karmienie piersią; 3) eGFR $<$ 20 ml/min/1,73 m² (przy

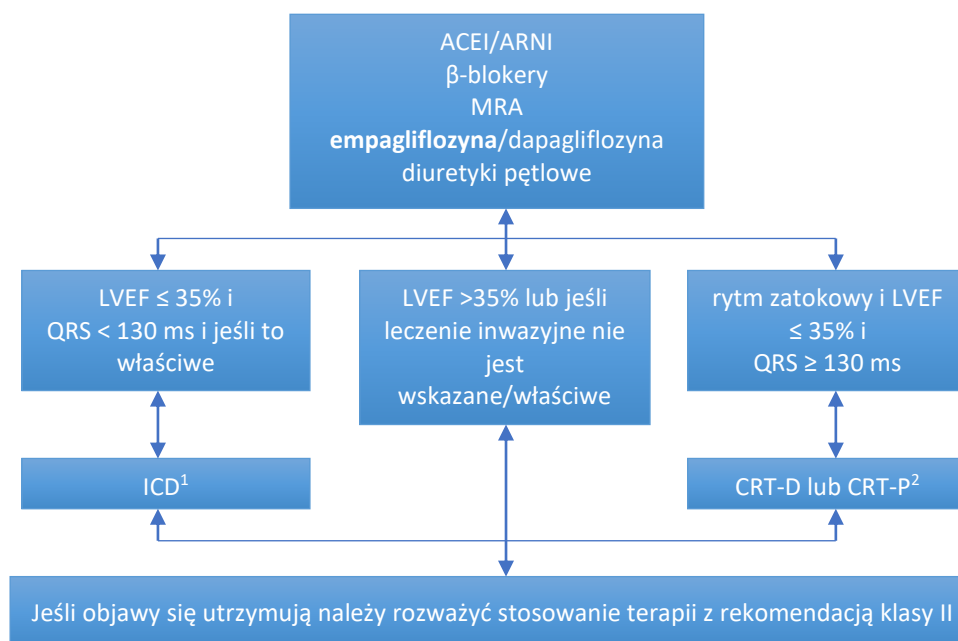
czym jak zaznaczono do badań oceniających zastosowanie dapagliflozyny rekrutowano chorych z eGFR > 25 ml/min/1,73 m²); 4) objawy hipotensji lub ciśnienie skurczowe krwi < 95 mmHg (*ESC-HFA 2021*).

Inne leki mogą być stosowane, zależnie od potrzeb, w wybranych grupach chorych:

- diuretyki – zalecane u chorych z oznakami i/lub objawami z niewydolnością w celu złagodzenia objawów HF, poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF (I, C);
- ARB – rekomendowane u pacjentów objawowych nietolerujących leczenia ACEI lub ARNI (chorzy powinni otrzymywać także β -bloker i MRA) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (I, B);
- iwabradyna – zalecane u objawowych chorych z LVEF \leq 35%, z rytmem zatokowym przy spoczynkowej częstotliwości akcji serca \geq 70 uderzeń/min pomimo leczenia β -blokerami w zatwierdzonym dawkowaniu/ ich maksymalną, tolerowaną dawką, ACEI/ARNi i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (IIa, B); leczenie można rozważyć również u chorych objawowych z LVEF \leq 35%, z rytmem zatokowym przy spoczynkowej częstotliwości akcji serca \geq 70 uderzeń/min z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia β -blokerami w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (chorzy powinni otrzymywać także ACEI/ARNi i MRA) (IIa, C);
- werycyguat – może być rozważany u chorych z HFrEF II-IV NYHA z pogorszeniem HF pomimo leczenia ACEI/ARNi, β -blokerami i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (IIb, B);
- skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu – może być rozważane u pacjentów rasy czarnej z LVEF \leq 35% lub LVEF \leq 45% przy jednoczesnym poszerzeniu lewej komory serca III-IV NYHA pomimo leczenia ACEI/ARNi, β -blokerami i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu HF (IIa, B); może być także rozważone u chorych objawowych nietolerujących z lub z przeciwwskazaniami do leczenia ACEi, ARB lub ARNI, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (IIb, B);
- digoksyna – może być rozważona u chorych z objawowym HFrEF z rytmem zatokowym pomimo leczenia ACEi/ARNi, β -blokerami i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny lub z powodu HF) (IIb, B) (*ESC-HFA 2021*).

Algorytm postępowania rekomendowany przez ESC i HFA przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 5. Algorytm leczenia chorych na HFrEF wg wytycznych ESC i HFA (ESC-HFA 2021).



CRT – terapia resynchronizacyjna z użyciem defibrylatora (CRT-D) lub rozrusznika (CRT-P); ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator serca (z ang. *implantable cardioverter-defibrillator*);

1 nieniedokrwienne – klasa rekomendacji IIa, niedokrwienne – klasa rekomendacji I;

2 QRS 130-149 ms – klasa rekomendacji IIa, QRS \geq 150 ms – klasa rekomendacji I.

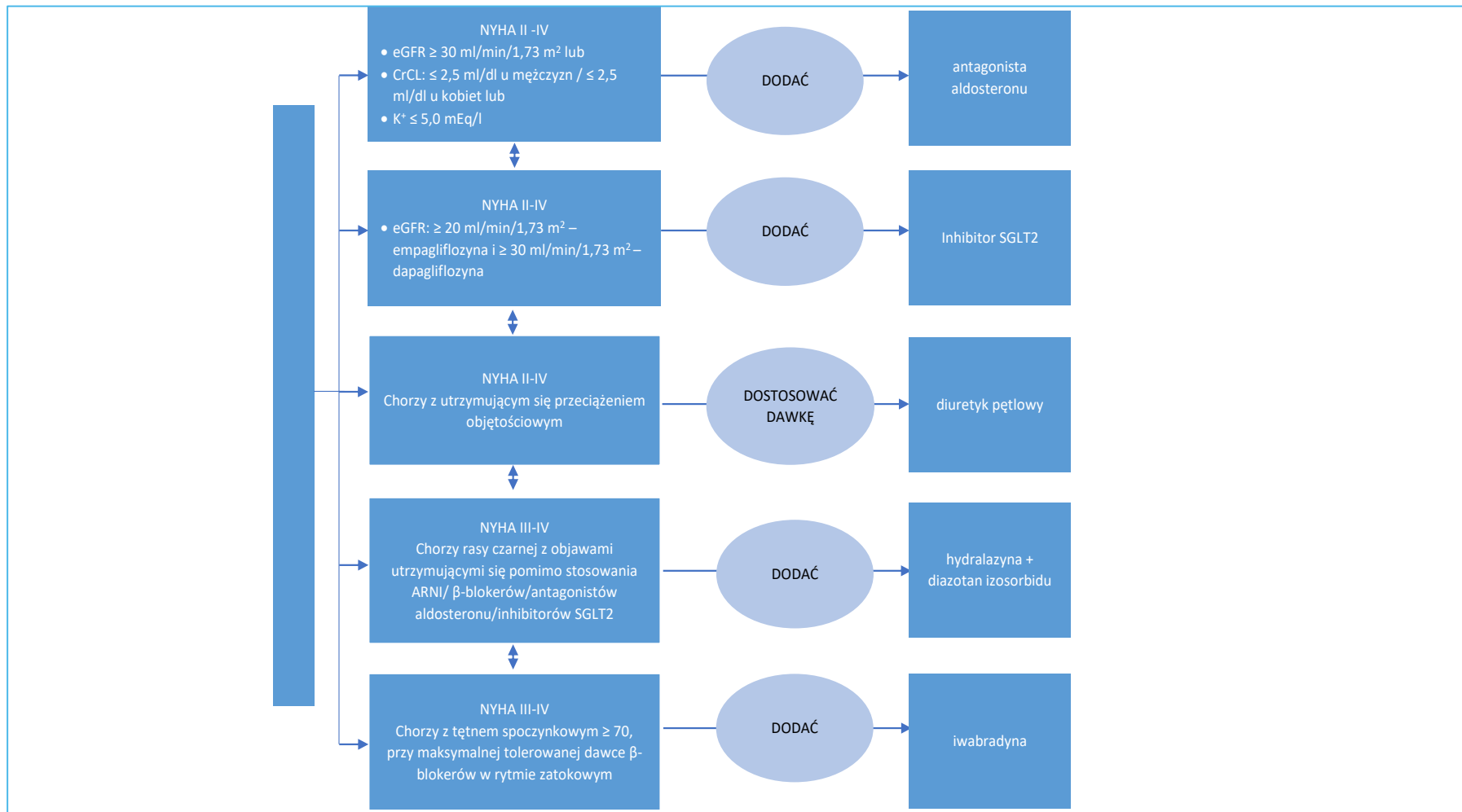
1.9.1.2.2 American College of Cardiology

Zaktualizowane wytyczne *American College of Cardiology* wskazują, że w leczeniu początkowym pacjentów z nowo zdiagnozowaną HFrEF w stadium C należy zastosować ARNI/ACEI/ARB lub β -bloker, a w niektórych przypadkach ARNI/ACEI/ARB i β -bloker jednocześnie [I]. Preferowane jest zastosowanie ARNI, a w dalszej kolejności ACEI/ARB, u chorych z przeciwwskazaniami do ARNI. Niezależnie od zastosowanej terapii początkowej należy zwiększać dawkę leków do maksymalnej tolerowanej lub docelowej (ACC 2021).

Do schematu leczenia można, w określonych sytuacjach klinicznych, dodać kolejne leki: antagonistów aldosteronu, **inhibitory SGLT2**, kolejne diuretyki, skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu [I] lub iwabradynę [II] (ACC 2021).

Zalecany algorytm postępowania przedstawiono na schemacie poniżej.

Wykres 6. Algorytm leczenia chorych na HFrEF w stadium C wg wytycznych ACC (ACC 2021).



Zalecane dawkowanie poszczególnych leków podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zalecane dawkowanie terapii uwzględnionych w wytycznych ACC (ACC 2021).

Grupa leków	Substancja czynna	Dawka początkowa	Dawka docelowa
β-blokery	bisoprolol	1,25 mg 1 × dziennie	10 mg 1 × dziennie
	karwedilol	3,25 mg 2 × dziennie	25 mg 2 × dziennie <85 kg; 50 mg 2 × dziennie ≥ 85 kg
	bursztynian metoprololu	12,5-25 mg dziennie	200 mg dziennie
ARNI	sakubitryl/walsartan	24/26 mg-49/51 mg 2 × dziennie	97/103 mg 2 × dziennie
ACEI	kaptopril	6,25 mg 3 × dziennie	50 mg 3 × dziennie
	enalapril	2,5 mg 2 × dziennie	10-20 mg 2 × dziennie
	lisinopril	2,5-5 mg dziennie	20-40 mg dziennie
	rampiril	1,25 mg dziennie	10 mg dziennie
ARB	kandesartan	4-8 mg dziennie	32 mg dziennie
	losartan	25-50 mg dziennie	150 mg dziennie
	walsartan	40 mg 2 × dziennie	160 mg 2 × dziennie
antagoniści aldosteronu	epieronon	25 mg dziennie	50 mg dziennie
	spironolakton	12,5-25 mg dziennie	25-50 mg dziennie
inhibitory SGLT2	dapagliflozyna	10 mg dziennie	10 mg dziennie
	empagliflozyna	10 mg dziennie	10 mg dziennie
wazodilatatory	hydralazyna	25 mg 3 × dziennie	75 mg 3 × dziennie
	diazotan izosorbidu	20 mg 3 × dziennie	40 mg 3 × dziennie
	hydralazyna + diazotan izosorbidu w stałym dawkowaniu	20 mg/37,5 mg (1 tabletki) 3 × dzien- nie	2 tabletki 3 × dziennie
	iwabradyna	2,5-5 mg 2 × dziennie	dostosowanie dawki do częstości akcji serca 50-60 uderzeń/min; dawka mak- symalna 7,5 mg 2 × dziennie

Leczenie ARNI należy rozpoczynać u chorych z HFref (EF ≤ 40%) II-IV wg NYHA w połączeniu z zalecanym wytycznymi klinicznymi postępowaniem medycznym (GDMT, z ang. *guideline-directed medical therapy*). W przypadku gdy wcześniej stosowano ACEI należy odczekać 36 godzin do rozpoczęcia podawania ARNI. Po zastosowaniu dawki początkowej, u chorych stosujących ≤ 10 mg ekwiwalentu enalaprilu lub ≤ 160 mg ekwiwalentu walsartanu należy podawać 24/26 mg 2 × dziennie, a u pacjentów stosujących > 10 mg ekwiwalentu enalaprilu lub > 160 mg ekwiwalentu walsartanu należy podawać dawkę 49/51 mg 2 × dziennie. Tolerancja leczenia powinna być oceniona po 2 tygodniach i jeśli to możliwe należy zwiększać dawkę do docelowej 97/103 mg 2 × dziennie. Należy monitorować ciśnienie krwi, poziom elektrolitów, oraz stan nerek po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki (ACC 2021).

W przypadku stosowania ACEI/ARB, po zastosowaniu dawki początkowej, należy zwiększać dawkę leków w ciągu 2 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. Po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy monitorować ciśnienie krwi, stan nerek oraz stężenie potasu (ACC 2021).

Jeśli stosowane są β -blokery o udowodnionej skuteczności (karwedilol, bursztynian metoprololu, bisoprolol), po zastosowaniu dawki początkowej, również zaleca się zwiększać dawkę leków w ciągu 2 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. Po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy monitorować rytm serca, ciśnienie krwi oraz oznaki przeciążenia (ACC 2021).

W przypadku stosowania diuretyków pętlowych, po zastosowaniu dawki początkowej, należy zwiększać dawkę do zniesienia oznak przeciążenia w ciągu kilku dni do tygodni. W niektórych przypadkach może być konieczne zmniejszenie ich dawki z jednoczesnym zwiększeniem dawek ARNI/ACEI/ARB. W kolejnym etapie leczenia, w momencie osiągnięcia wysokich dawek diuretyków pętlowych (np. ekwiwalentu 80 mg furosemidu 2 × dziennie) należy rozważyć zmianę leku na inny z diuretyk pętłowy lub dodanie diuretyku tiazydowego stosowanego jednocześnie z diuretykiem pętlowym. Na każdym etapie, po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy monitorować stan nerek, poziom elektrolitów i ciśnienie krwi (ACC 2021).

Jeśli stosowane są leki antagoniści aldosteronu, po zastosowaniu dawki początkowej, należy rozważyć zwiększanie dawki tych leków w ciągu 2 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. W ciągu 2-3 dni po rozpoczęciu terapii i w czasie 7 dni po rozpoczęciu lub zwiększania dawki należy monitorować poziom elektrolitów (zwłaszcza potasu), stan nerek. Następnie kontrolę należy przeprowadzać w ciągu kolejnych 3 miesięcy i co 3 kolejne miesiące (ACC 2021).

Jak zaznaczono w wytycznych wyniki badań klinicznych wskazują, że dodanie do schematu leczenia **inhibitorów SGLT2** – **empagliflozyny** lub **dapagliflozyny** poprawia wyniki kliniczne oraz parametry typu PROs. Leczenie inhibitorami SGLT2 możliwe jest u chorych z HFrEF (EF \leq 40%) II-IV wg NYHA niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2. Rozpoczęcie terapii inhibitorami SGLT2 możliwe jest po ocenie eGFR, które powinno wynosić \geq 20 ml/min/1,73 m² dla leczenia empagliflozyną i \geq 30 ml/min/1,73 m² dla leczenia dapagliflozyną. Przeciwwskazania do terapii inhibitorami SGLT2 zebrano w tabeli poniżej (ACC 2021).

Tabela 16. Przeciwwskazania i środki ostrożności w czasie terapii inhibitorami SGLT2 wg zaleceń ACC (ACC 2021).

Przeciwwskazania i środki ostrożności w czasie terapii inhibitorami SGLT2	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1 – zwiększone ryzyko kwasicy ketonowej; • nadwrażliwość na substancję czynną; • laktacja (brak danych klinicznych); • dializoterapia.
Środki ostrożności	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR: ≥ 20 ml/min/1,73 m² dla leczenia empagliflozyną i ≥ 30 ml/min/1,73 m² dla leczenia dapagliflozyną; • ciąża; • zwiększone ryzyko infekcji grzybiczych narządów płciowych; • może przyczynić się do zmniejszenia objętości; należy rozważyć zmianę dawki leku moczopędnego, jeśli ma to zastosowanie; • kwasica ketonowa u pacjentów z cukrzycą – zaleca się czasowe przerwanie leczenia przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, aby uniknąć potencjalnego ryzyka; zaleca się ocenę pacjentów, u których występują oznaki i objawy kwasicy metabolicznej pod kątem kwasicy ketonowej, niezależnie od poziomu glukozy we krwi; • ostre uszkodzenie nerek i zaburzenia czynności nerek – należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia w przypadku zmniejszonego spożycie doustnego lub utraty płynów; • urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek – należy ocenić pacjentów pod kątem oznak i objawów infekcji dróg moczowych i leczyć niezwłocznie, jeśli jest to wskazane; • martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) – rzadkie, poważne, zagrażające życiu przypadki występowały zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn; należy ocenić pacjentów zgłaszających się z bólem lub tkliwością, rumieniem lub obrzękiem w okolicy narządów płciowych lub krocza wraz z gorączką lub złym samopoczuciem.

eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. *estimated glomerular filtration rate*).

W przypadku stosowania hydralazyny + diazotanu izosorbidu, po zastosowaniu dawki początkowej, należy zwiększać dawkę co 2 tygodnie do osiągnięcia dawki docelowej lub maksymalnej tolerowanej. Po rozpoczęciu terapii i w czasie zwiększania dawki należy ciśnienie krwi (ACC 2021).

Leczenie iwabradyną możliwe jest u chorych z HFrEF (EF $\leq 35\%$) II lub III wg NYHA w trakcie terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami β -blokerów, z rytmem zatokowym przy spoczynkowej częstości akcji serca 70 uderzeń/min. Po zastosowaniu dawki początkowej należy zwiększać dawkę do 2,5 mg 2 × dziennie przyjmowanych z posiłkiem u chorych ≥ 75 r.ż. i do 5,0 mg 2 × dziennie przyjmowanych z posiłkiem u chorych < 75 r.ż. W ciągu 2-4 tygodni należy ponownie ocenić rytm serca i zależnie od osiągniętych wyników należy dokonać kolejnych modyfikacji dawkowania:

- częstość akcji serca < 50 uderzeń/min lub objawy bradykardii – zaleca się zmniejszenie dawki o 2,5 mg 2 × dziennie przyjmowanych z posiłkiem lub zaprzestanie podawania u chorych aktualnie przyjmujących o 2,5 mg 2 × dziennie; należy monitorować rytm serca;
- częstość akcji serca 50-60 uderzeń/min – zaleca się utrzymanie aktualnego dawkowania; należy monitorować rytm serca;

- częstość akcji serca > 60 uderzeń/min – zaleca się zwiększenie dawki o 2,5 mg 2 × dziennie przyjmowanych z posiłkiem aż do osiągnięcia maksymalnej dawki 7,5 mg 2 × dziennie przyjmowanych z posiłkiem; należy monitorować rytm serca (ACC 2021).

Tabela 17. Przeciwwskazania i środki ostrożności w czasie terapii iwabradyną wg zaleceń ACC (ACC 2021).

Przeciwwskazania i środki ostrożności w czasie terapii iwabradyną	
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • HFpEF; • dławica piersiowa z prawidłową EF; • nadwrażliwość na substancję czynną; • ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha); • ostra zdekompensowana NS; • ciśnienie krwi < 90/50 mmHg; • zespół chorej zatoki bez stymulatora; • blok węzła zatokowo-przedsionkowego • blok II lub III stopnia bez stymulatora; • spoczynkowa częstość akcji serca < 60 uderzeń/min; • utrzymujące się migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków; • zależność od stymulatora przedsionkowego.
Środki ostrożności	<ul style="list-style-type: none"> • choroba węzła zatokowego; • zaburzenia przewodzenia w sercu; • wydłużenie odcinka QT.

1.9.1.2.3 Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership

Brytyjscy eksperci zrzeszeni w ramach **Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership** opublikowali algorytm postępowania u chorych na HF. U pacjentów z HFrEF podstawowe postępowanie obejmuje podanie ACEI lub w przypadku przeciwwskazań ARB lub jeśli EF < 35% ARNI (sakubitryl/walsartan). Przed i po rozpoczęciu leczenia oraz przed i po rozpoczęciu dostosowywania dawkowania leków należy ocenić stężenie sodu i potasu w osoczu oraz stan nerek. W przypadku eGFR 30-45 ml/min/1,73 m² należy rozważyć stosowanie niższych dawek lub wolniejszego zwiększania dawki ACEI/ARB/ARNI (CaReMeUK 2021).

W przypadku utrzymujących się objawów chorem należy zaoferować **inhibitor SGLT2 – dapagliflozynę** (algorytm powstał przed rejestracją empagliflozyny na terenie UE do stosowania w leczeniu HFrEF). W wytycznych zaznaczono, że obecnie dane kliniczne dotyczące stosowania dapagliflozyny w populacji z niewydolnością IV wg NYHA lub eGFR < 30 ml/min są ograniczone. Leku nie należy stosować u chorych z współwystępującą cukrzycą typu 1 lub cukrzycową kwasimą ketonową w wywiadzie. W przypadku chorych z współwystępującą cukrzycą typu 2 konieczne może być zmniejszenie dawek leków obniżających poziom cukru we krwi (insuliny lub pochodnych sulfonilomocznika) jeśli HbA1c < 7,5% (58 mmol/mol) (CaReMeUK 2021).

1.9.1.2.4 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Zgodnie z algorytmem leczenia zaaprobowanym przez *National Institute for Health and Care Excellence* u chorych na HFrEF w ramach leczenia pierwszego rzutu można zastosować ACEI i β -bloker (NICE 2021).

ACEI nie należy stosować u chorych z podejrzeniem hemodynamicznie istotnej choroby zastawki, dopóki choroba nie zostanie oceniona przez specjalistę. Terapię ACEI należy rozpoczynać od małej dawki i zwiększać ją w krótkich odstępach czasu (na przykład co 2 tygodnie) aż do osiągnięcia docelowej lub maksymalnej tolerowanej dawki. Zaleca się ocenę stężenia sodu i potasu w surowicy oraz ocenę czynności nerek przed i 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia ACEI oraz po każdym zwiększeniu dawki. Ciśnienie krwi należy oceniać przed i po każdym zwiększeniu dawki ACEI. Po osiągnięciu docelowej lub maksymalnej tolerowanej dawki ACEI należy monitorować leczenie co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie co najmniej co 6 miesięcy i w dowolnym momencie, gdy stan pacjenta się pogarsza (NICE 2021).

ARB stanowią postępowanie alternatywne dla chorych z nietolerancją ACEI. Podczas leczenia ARB zaleca się ocenę stężenia sodu i potasu w surowicy oraz ocenę czynności nerek przed i po rozpoczęciu leczenia oraz po każdym zwiększeniu dawki. Ciśnienie krwi należy oceniać po każdym zwiększeniu dawki. Po osiągnięciu docelowej lub maksymalnej tolerowanej dawki ARB należy monitorować leczenie co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie co najmniej co 6 miesięcy i w dowolnym momencie, gdy stan pacjenta się pogarsza (NICE 2021).

W przypadku pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie terapii ACEI lub ARB należy rozważyć leczenie hydralazyny w skojarzeniu z azotanem (NICE 2021).

Jak zaznaczono w wytycznych nie należy wstrzymywać leczenia β -blokerami wyłącznie ze względu na wiek lub obecność choroby naczyń obwodowych, zaburzenia erekcji, cukrzycę, śródmiąższową chorobę płuc lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Leczenie β -blokerami należy wprowadzać zgodnie z zasadą „start low, go slow”, a po każdym dostosowaniu dawkowania należy ocenić rytm serca i stan kliniczny pacjenta. Ciśnienie krwi należy oceniać przed i po każdym zwiększeniu dawki. W przypadku osób, których stan jest stabilny i którzy już przyjmują β -bloker z powodu chorób współistniejących (na przykład dusznicy bolesnej lub nadciśnienia) i u których rozwija się HFrEF należy zmienić lek na β -bloker zatwierdzony do leczenia niewydolności serca (NICE 2021).

Dodanie MRA do ACEI lub ARB należy rozważyć u pacjentów objawowych pomimo stosowanego leczenia. Zaleca się ocenę stężenia sodu i potasu w surowicy oraz ocenę czynności nerek przed i po rozpoczęciu leczenia oraz po każdym zwiększeniu dawki (NICE 2021).

Inhibitor SGLT2, dapagliflozyna, zalecana jako opcja leczenia objawowej przewlekłej HFrEF u dorosłych tylko wtedy, gdy jest stosowana jako dodatek do zoptymalizowanej standardowej opieki, na którą składają się:

- ACEI lub ARB, z β -blokerami i, jeśli tolerowane, MRA lub,
- sakubitryl + walsartan, z β -blokerami i, jeśli tolerowane, MRA (*NICE 2021*).

Iwabradyna jest zalecana jako opcja leczenia przewlekłej niewydolności serca u osób:

- ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca klasy II do IV wg NYHA z dysfunkcją skurczową i
- którzy mają rytm zatokowy z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min oraz
- którzy otrzymują iwabradynę w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, w tym terapią β -blokerami, ACEI i antagonistami aldosteronu, lub gdy leczenie β -blokerami jest przeciwwskazane lub nietolerowane oraz
- z LVEF $\leq 35\%$.

Leczenie iwabradyną należy rozpocząć dopiero po 4-tygodniowym okresie stabilizacji zoptymalizowanej standardowej terapii inhibitorami ACE, β -blokerami i antagonistami aldosteronu (*NICE 2021*).

Skojarzenie sakubitryl + walsartan jest zalecane jako opcja leczenia objawowej przewlekłej HFrEF tylko u osób:

- z objawami klasy II do IV wg NYHA i
- z LVEF $\leq 35\%$ oraz
- którzy już przyjmują stałą dawkę ACEI lub ARB (*NICE 2021*).

Skojarzenie hydralazyny z azotanem można rozważyć u chorych wywodzących się z rodziny afrykańskiej lub karaibskiej, które mają umiarkowaną lub ciężką niewydolność serca [klasa III/IV wg NYHA] ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (*NICE 2021*).

Digoksyna jest zalecana w przypadku nasilenia lub ciężkiej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową pomimo leczenia pierwszego rzutu niewydolności serca (*NICE 2021*).

1.9.1.2.5 Canadian Cardiovascular Society (CCS) i Canadian Heart Failure Society (CHFS)

W wydanych w 2021 r. wspólnych wytycznych *Canadian Cardiovascular Society* i *Canadian Heart Failure Society* skupiono się na terapii chorych z objawową HFrEF z LVEF $\leq 40\%$. Jako postępowanie

standardowe, u chorych bez przeciwwskazań, zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego składającego się z jednego z leków z kategorii: ARNI (lub ACEI/ARB), β -blokerów, MRA i **inhibitorów SGLT2** [rekomen-dacja silna; jakość dowodów umiarkowana], w zalecanych dawkach docelowych lub jeśli nie mogą one zostać osiągnięte w maksymalnych dawkach tolerowanych [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wy-soka]. Dodatkowo, po ocenie czynników klinicznych do schematu leczenia można włączyć kolejne leki: iwabradynę, werycycuat, skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu czy digoksyny (*CCS-CHFS 2021*).

Stosowanie ARNI, zamiast ACEI/ARB, zalecane jest u chorych na HFrEF objawowych pomimo stosowania właściwych GDMT [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka]. Chorem wymagającym hospitalizacji z powodu dekompensacyjnej HF z HFrEF zaleca się zmianę leczenia z ACEI/ARB na ARNI po ich ustabili-zowaniu, a przed wypisem do domu [rekomen-dacja silna; jakość dowodów umiarkowana]. ARNI zale-cane są również jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z nowo zdiagnozowaną HFrEF; jest to postę-powanie alternatywne do stosowania ACEI/ARB [rekomen-dacja słaba; jakość dowodów umiarkowana] (*CCS-CHFS 2021*).

Zaleca się stosowanie ACEI lub w przypadku ich nietolerancji ARB u chorych z HF i ostrym zawałem mię-śnia sercowego lub z LVEF < 40% po przebyciu zawału mięśnia sercowego [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka] (*CCS-CHFS 2021*).

Stosowanie β -blokerów należy rozpocząć niezwłocznie po zdiagnozowaniu HF, w tym w trakcie hospita-lizacji, pod warunkiem, że pacjent jest hemodynamicznie stabilny [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka]. U chorych z IV wg NYHA konieczne jest osiągnięcie stabilizacji przed rozpoczęciem leczenia β -blokerami [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka]. Leczenie β -blokerami zalecane jest u wszyst-kich chorych z LVEF < 40% bez przebytego zawału mięśnia sercowego [rekomen-dacja silna; jakość do-wodów umiarkowana] (*CCS-CHFS 2021*).

MRA stanowią opcję leczenia chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego i LVEF < 40% i objawami HF lub cukrzycą [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka] (*CCS-CHFS 2021*).

Leczenie **inhibitorami SGLT2** – **empagliflozyną** lub **dapagliflozyną** zalecane jest chorych z HFrEF, nieza-leżnie od stwierdzenia cukrzycy typu 2 [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka]. **Inhibitory SGLT2** – **empagliflozyna** lub **dapagliflozyna** lub **kanagliflozyna** mogą być stosowane w leczeniu chorych z cu-krzycą typu 2 i miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka hospi-talizacji z powodu HF i zgonu [rekomen-dacja silna; jakość dowodów wysoka]. **Inhibitory SGLT2 (dapagli-flozyna)** są również rekomendowane u chorych z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 50 lat z dodatkowymi

czynnikami ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka]. **Inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna lub kanagliflozyna)** mogą być stosowane u pacjentów z albuminuriową chorobą nerek, niezależnie od stwierdzenia cukrzycy typu 2, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i progresji choroby nerek [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].

Iwabradynę należy stosować u chorych z HFrEF, u których nie udało się osiągnąć kontroli objawów pomimo leczenia GDMT, z spoczynkową częstością akcji serca ≥ 70 uderzeń/min i rytmem zatokowym [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka] (*CCS-CHFS 2021*).

Sugeruje się rozważenie digoksyny u pacjentów z HFrEF i migotaniem przedsionków, słabą kontrolą częstość rytmu komór i/lub utrzymującymi się objawami pomimo terapia β -blokerami w optymalnie tolerowanych dawkach lub gdy β -bloker nie są tolerowane, w przypadku przewlekłej HF, nowo zdiagnozowanej HF lub hospitalizacji z powodu HF [rekomendacja słaba; jakość dowodów niska]. Włączenie digoksyny można rozważyć także u pacjentów z HFrEF z rytmem zatokowym, którzy nadal mają umiarkowane do ciężkich objawów pomimo odpowiednich dawek GDMT w celu złagodzenia objawów i ograniczenia ryzyka hospitalizacji [rekomendacja słaba; jakość dowodów umiarkowana] (*CCS-CHFS 2021*).

Skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu można rozważyć u chorych z HFrEF, u których nie można zastosować ACEI/ARNI/ARB z uwagi na występującą hiperkaliemię, zaburzenia funkcji nerek lub inne przeciwwskazania w przypadku przewlekłej HF [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana], nowo zdiagnozowanej HF [rekomendacja słaba; jakość dowodów niska] lub hospitalizacji z powodu HF [rekomendacja słaba; jakość dowodów niska]. Dodanie hydralazyny + diazotanu izosorbidu do GDMT można rozważyć również u chorych rasy czarnej z HFrEF i zaawansowanymi objawami [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana] (*CCS-CHFS 2021*).

1.9.1.3 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC i HFA praktyki klinicznej standardem postępowania u pacjentów z HFrEF jest stosowanie **triady lekowej: ACEI/ARNI, β -blokerów i MRA**. Ponadto, po ocenie dodatkowych czynników klinicznych do schematu leczenia można włączyć kolejne leki: diuretyki, ARB, iwabradynę, werycyguat, skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu (ESC-HFA 2021).

Obecnie, po opublikowaniu wyników próby *EMPEROR-Reduced*, stosowanie **inhibitorów SGLT2 - empagliflozyny lub dapagliflozyny** u chorych na HFrEF **zalecane jest niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2** (*PTK 2021, ESC-HFA 2021, ACC 2021, CCS-CHFS 2021, CaReMeUK 2021* [dot. dapagliflozyny]), u **wszystkich chorych leczonych ACEI lub ARNI, β -blokerami i MRA, jako iż ich zastosowanie zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF** (*ESC-HFA 2021*).

Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Rekomendacje
<p>Grupa Robocza ds. Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, 2021 [Polska] (PTK 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się stosowanie inhibitorów SGLT2 u chorych na HFrEF, niezależnie od współwystępującej cukrzycy typu 2.
<p>European Society of Cardiology i Heart Failure Association, 2021 [Europa] (ESC-HFA 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Triada lekowa: ACEI lub ARNI, β-blokerów i MRA stanowi podstawę leczenia chorych na HFrEF (I, A). ARNI zaleca się u chorych objawowych pomimo zastosowania ACEI, β-blokerów i MRA. Można je rozważyć także wymiennie do ACEI; <ul style="list-style-type: none"> ◦ Rekomenduje się dodanie inhibitorów SGLT2: empagliflozyny lub dapagliflozyny do opisanej triady lekowej, jako iż ich zastosowanie zmniejsza ryzyko hospitalizacji i zgonu z powodu HF (I, A). Stosowanie inhibitorów SGLT2: empagliflozyny lub dapagliflozyny zalecane jest u wszystkich chorych leczonych ACEI lub ARNI, β-blokerami i MRA, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, z wyjątkiem pacjentów z nietolerującymi takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego; • Inne leki mogą być stosowane, zależnie od potrzeb, w wybranych grupach chorych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ diuretyki – zalecane u chorych z oznakami i/lub objawami z niewydolnością w celu złagodzenia objawów HF, poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu HF (I, C); ◦ ARB – rekomendowane u pacjentów objawowych nietolerujących leczenia ACEI lub ARNI (chorzy powinni otrzymywać także β-bloker i MRA) w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (I, B); ◦ iwabradyna – zalecane u objawowych chorych z LVEF \leq 35%, z rytmem zatokowym przy spoczynkowej częstości akcji serca \geq 70 uderzeń/min pomimo leczenia β-blokerami w zatwierdzonym dawkowaniu/ ich maksymalną, tolerowaną dawką, ACEI/ARNI i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (IIa, B); leczenie można rozważyć również u chorych objawowych z LVEF \leq 35%, z rytmem zatokowym przy spoczynkowej częstości akcji serca \geq 70 uderzeń/min z przeciwwskazaniami lub nietolerancją leczenia β-blokerami w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (chorzy powinni otrzymywać także ACEI/ARNI i MRA) (IIa, C); ◦ werycycuat – może być rozważany u chorych z HFrEF II-IV NYHA z pogorszeniem HF pomimo leczenia ACEI/ARNI, β-blokerami i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizacji z powodu HF (IIb, B); ◦ skojarzenie hydrałazyny + diazotanu izosorbidu – może być rozważane u pacjentów rasy czarnej z LVEF \leq 35% lub LVEF \leq 45% przy jednoczesnym poszerzeniu lewej komory serca III-IV NYHA pomimo leczenia ACEI/ARNI, β-blokerami i MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu HF (IIa, B); może być także rozważone u chorych objawowych nietolerujących z lub z przeciwwskazaniami do leczenia ACEI, ARB lub ARNI, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (IIb, B); ◦ digoksyna – może być rozważona u chorych z objawowym HFrEF z rytmem zatokowym pomimo leczenia ACEI/ARNI, β-blokerami i MRA w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji (z jakiegokolwiek przyczyny lub z powodu HF) (IIb, B)
<p>American College of Cardiology, 2021 [USA] (ACC 2021)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z nowo zdiagnozowaną HFrEF w stadium C należy zastosować ARNI [preferowane] lub ACEI lub ARB lub β-bloker, a w niektórych przypadkach ARNI/ACEI/ARB i β-bloker jednocześnie [I]. Do schematu leczenia można, w określonych sytuacjach klinicznych, dodać kolejne leki: antagonistów aldosteronu, inhibitory SGLT2, kolejne diuretyki, skojarzenie hydrałazyny+diazotanu izosorbidu [I] lub iwabradynę [II]. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dodanie do schematu leczenia antagonistów aldosteronu możliwe jest u chorych z HFrEF II-IV wg NYHA i eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m² lub CrCL: \leq 2,5 ml/dl u mężczyzn / \leq 2,5 ml/dl u kobiet lub K⁺ \leq 5,0 mEq/l.

Towarzystwo, rok [region] (piśmiennictwo)	Rekomendacje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dodanie do schematu leczenia inhibitorów SGLT2 – empagliflozyny lub dapagliflozyny poprawia wyniki kliniczne oraz parametry typu PROs. Leczenie inhibitorami SGLT2 możliwe jest u chorych z HFrEF (EF ≤ 40%) II-IV wg NYHA niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2. Rozpoczęcie terapii inhibitorami SGLT2 możliwe jest po ocenie eGFR, które powinno wynosić ≥ 20 ml/min/1,73 m² dla leczenia empagliflozyną i ≥ 30 ml/min/1,73 m² dla leczenia dapagliflozyną. ○ Dodanie do schematu leczenia hydrałazyny+diazotanu izosorbidu możliwe jest u chorych z HFrEF III-IV wg NYHA rasy czarnej z objawami utrzymującymi się pomimo stosowania ARNI/ β-blokerów/antagonistów aldosteronu/inhibitorów SGLT2 ○ Dodanie do schematu leczenia iwabradyny możliwe jest u chorych z HFrEF III-IV wg NYHA z spoczynkową częstością akcji serca ≥ 70 uderzeń/min, przy maksymalnej tolerowanej dawce β-blokerów w rytmie zatokowym.
<p><i>Cardio-Renal-Metabolic Partnership, 2021</i> [Wielka Brytania] (<i>CaReMeUK 2021</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Podstawowe postępowanie obejmuje podanie ACEI lub w przypadku przeciwwskazań ARB lub jeśli EF < 35% ARNI (sakubitryl/walsartan). ● W przypadku utrzymujących się objawów chorym należy zaoferować inhibitor SGLT2 – dapagliflozynę.
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence, 2021</i> [Wielka Brytania] (<i>NICE 2021</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Leczenia pierwszego rzutu obejmuje zastosowanie ACEI i β-blokerów. ● ARB stanowią postępowanie alternatywne dla chorych z nietolerancją ACEI. ● W przypadku pacjentów, u których niemożliwe jest zastosowanie terapii ACEI lub ARB należy rozważyć leczenie hydrałazyny w skojarzeniu z azotanem. ● Dodanie MRA do ACEI lub ARB należy rozważyć u pacjentów objawowych pomimo stosowanego leczenia. ● Inhibitor SGLT2, dapagliflozyna, zalecana jako opcja leczenia objawowej przewlekłej HFrEF u dorosłych tylko wtedy, gdy jest stosowana jako dodatek do zoptymalizowanej standardowej opieki, na którą składają się: ACEI lub ARB, z β-blokerami i, jeśli tolerowane, MRA lub sakubitryl + walsartan, z β-blokerami i, jeśli tolerowane, MRA. ● Iwabradyna jest zalecana jako opcja leczenia przewlekłej niewydolności serca u osób: ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca klasy II do IV wg NYHA z dysfunkcją skurczową i którzy mają rytm zatokowy z częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń/min oraz którzy otrzymują iwabradynę w skojarzeniu ze standardowym leczeniem, w tym terapią β-blokerami, ACEI i antagonistami aldosteronu, lub gdy leczenie β-blokerami jest przeciwwskazane lub nietolerowane oraz z LVEF ≤ 35%. Leczenie iwabradyną należy rozpocząć dopiero po 4-tygodniowym okresie stabilizacji zoptymalizowanej standardowej terapii inhibitorami ACE, β-blokerami i antagonistami aldosteronu. ● Skojarzenie sakubitryl + walsartan jest zalecane jako opcja leczenia objawowej przewlekłej HFrEF tylko u osób: z objawami klasy II do IV wg NYHA i z LVEF ≤ 35% oraz którzy już przyjmują stałą dawkę ACEI lub ARB. ● Skojarzenie hydrałazyny z azotanem można u chorych wywodzących się z rodziny afrykańskiej lub karaibskiej, które mają umiarkowaną lub ciężką niewydolność serca [klasa III/IV wg NYHA] ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. ● Digoksyna jest zalecana w przypadku nasilenia lub ciężkiej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową pomimo leczenia pierwszego rzutu niewydolności serca.
<p><i>Canadian Cardiovascular Society i Canadian Heart Failure Society, 2021</i> [Kanada] (<i>CCS-CHFS 2021</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Postępowanie standardowe, u chorych bez przeciwwskazań, obejmuje stosowanie leczenia skojarzonego składającego się z jednego z leków z kategorii: ARNI (lub ACEI/ARB), β-blokerów, MRA i inhibitorów SGLT2 [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana], w zalecanych dawkach docelowych lub jeśli nie mogą one zostać osiągnięte w maksymalnych dawkach tolerowanych [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka]. Dodatkowo, po ocenie czynników klinicznych do schematu leczenia można włączyć kolejne leki: iwabradynę, werycycuat, skojarzenie hydrałazyny + diazotanu izosorbidu czy digoksyny. <ul style="list-style-type: none"> ○ ARNI, zamiast ACEI/ARB, zalecane są u chorych na HFrEF objawowych pomimo stosowania właściwych GDMT [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].

Towarzystwo, rok [region]
(piśmiennictwo)

Rekomendacje

- ARNI zalecane są jako leczenie pierwszego rzutu u chorych z nowo zdiagnozowaną HFrEF; jest to postępowanie alternatywne do stosowania ACEI/ARB [rekomendacja słaba; jakość dowodów umiarkowana].
- zmianę leczenia z ACEI/ARB na ARNI zaleca się chorym wymagającym hospitalizacji z powodu dekompenacyjnej HF z HFrEF, po ich ustabilizowaniu, a przed wypisem do domu [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana].
- ACEI lub w przypadku ich nietolerancji ARB zalecane są u chorych z HF i ostrym zawałem mięśnia sercowego lub z LVEF < 40% po przebyciu zawału mięśnia sercowego [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- Stosowanie β -blokerów należy rozpocząć niezwłocznie po zdiagnozowaniu HF, w tym w trakcie hospitalizacji, pod warunkiem, że pacjent jest hemodynamicznie stabilny [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka]. U chorych z IV wg NYHA konieczne jest osiągnięcie stabilizacji przed rozpoczęciem leczenia β -blokerami [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- leczenie β -blokerami zalecane jest u wszystkich chorych z LVEF < 40% bez przebytego zawału mięśnia sercowego [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana].
- MRA stanowią opcję leczenia chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego i LVEF < 40% i objawami HF lub cukrzycą [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- leczenie **inhibitorami SGLT2 – empagliflozyną** lub **dapagliflozyną** zalecane jest chorych z HFrEF, niezależnie od stwierdzenia cukrzycy typu 2 [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- **inhibitory SGLT2 – empagliflozyna** lub **dapagliflozyna** lub **kanagliflozyna** mogą być stosowane w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i zgonu [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- **inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna)** są rekomendowane u chorych z cukrzycą typu 2 w wieku \geq 50 lat z dodatkowymi czynnikami ryzyka miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- **inhibitory SGLT2 (dapagliflozyna** lub **kanagliflozyna)** mogą być stosowane u pacjentów z albuminuriową chorobą nerek, niezależnie od stwierdzenia cukrzycy typu 2, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i progresji choroby nerek [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- iwabradyna jest zalecana u chorych z HFrEF, u których nie udało się osiągnąć kontroli objawów pomimo leczenia GDMT, z spoczynkową częstością akcji serca \geq 70 uderzeń/min i rytmem zatokowym [rekomendacja silna; jakość dowodów wysoka].
- digoksyny można rozważyć u pacjentów z HFrEF i migotaniem przedsionków, słabą kontrolą częstość rytmu komór i/lub utrzymującymi się objawami pomimo terapii β -blokerami w optymalnie tolerowanych dawkach lub gdy β -blokery nie są tolerowane, w przypadku przewlekłej HF, nowo zdiagnozowanej HF lub hospitalizacji z powodu HF [rekomendacja słaba; jakość dowodów niska].
- digoksyny można rozważyć u pacjentów z HFrEF z rytmem zatokowym, którzy nadal mają umiarkowane do ciężkich objawów pomimo odpowiednich dawek GDMT w celu złagodzenia objawów i ograniczenia ryzyka hospitalizacji [rekomendacja słaba; jakość dowodów umiarkowana].
- skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu można rozważyć u chorych z HFrEF, którzy nie można zastosować ACEI/ARNI/ARB z uwagi na występującą hiperkalemię, zaburzenia funkcji nerek lub inne przeciwwskazania w przypadku przewlekłej HF [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana], nowo zdiagnozowanej HF [rekomendacja słaba; jakość dowodów niska] lub hospitalizacji z powodu HF [rekomendacja słaba; jakość dowodów niska].
- dodanie hydralazyny + diazotanu izosorbidu do GDMT można rozważyć również u chorych rasy czarnej z HFrEF i zaawansowanymi objawami [rekomendacja silna; jakość dowodów umiarkowana].

ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny, ARB – bloker receptora angiotensynowego, ARNI – inhibitor neprylizyny z ARB, eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. *estimated glomerular filtration rate*).

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

1.10 Finansowanie leczenia HF w Polsce

Wszystkie leki zalecane jako postępowanie standardowe u chorych na HF_{rEF} są objęte finansowaniem tj. substancje czynne z grup: ACEI, ARB i β -blokerów, jedna substancja czynna z grupy MRA (tj. spironolakton), diuretyki pętlowe oraz iwabradyna. Finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu HF nie jest objęty zalecany wytycznymi klinicznymi jako terapia standardowa lek złożony sakubityryl/walsartan (ARNI; ACC 2021, NICE 2021). Inne dodatkowe substancje zalecane wytycznymi klinicznymi w wybranych grupach chorych na HF_{rEF}: inhibitory SGLT2, digoksyny, werycyguat, skojarzenie hydralazyny + diazotanu izosorbidu również nie są objęte finansowaniem.

Spironolakton objęty jest finansowaniem w zakresie wskazań rejestracyjnych – leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca [III-IV NYHA] jako uzupełnienie standardowego leczenia) (produkt leczniczy Finospir).

Zakres wskazań refundacyjnych dla iwabradyny został ograniczony do bardzo wąskiej populacji chorych tj. pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w klasach II –IV wg NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca \geq 75 uderzeń/min, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym: z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane (MZ 20/08/2021).

W poniższej tabeli podsumowano grupy limitowe oraz substancje czynne uwzględnione w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia (MZ 20/08/2021). Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w wyżej wymienionych grupach limitowych w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych – informacje te zawarto w załączniku.

Tabela 19. Finansowanie leczenia HF w Polsce.

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny- produkty jednoskładnikowe i złożone	benazepryl chinapryl cilizapryl cilizapryl + hydrochlorotiazyd enalapryl imidapryl lizynopryl + amlodypina lizynopryl + hydrochlorotiazyd perynodopryl perynodopryl + amlodypina perynodopryl + indapamid quinapryl ramipryl ramipryl + felodypina ramipryl + hydrochlorotiazyd	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
45.0, Antagoniści angiotensyny II- produkty jednoskładnikowe i złożone	cyleksetyl kandesartanu cyleksetyl kandesartanu + amlodypina cyleksetyl kandesartanu + hydrochlorotiazyd eprosartan irbesartan losartan losartan + amlodypina losartan + hydrochlorotiazyd telmisartan telmisartan + amlodypina temisartan + hydrochlorotiazyd walsartan walsartan + amlodypina walsartan + hydrochlorotiazyd	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
40.0, Leki beta-adrenolityczne- selektywne- do stosowania doustnego	acebutolol bisoprolol metoprolol nebiwolol	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

Grupa limitowa	Substancja czynna	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	karwedilol	udokumentowana niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV	ryczaft
31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna	iwabradyna	przewlekła niewydolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z potwierdzonym w badaniu EKG rytmem zatokowym i częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane	ryczaft
38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton	spironolakton	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%
37.0, Leki moczopędne-pętlowe	furosemid	we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczaft

2 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Zgodnie z prognozami zapadalność na niewydolność serca rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, poprawa przeżycia wśród pacjentów z chorobą niedokrwienną serca czy starzenie się społeczeństwa.

Pomimo znacznych postępów w leczeniu tej jednostki chorobowej wciąż obciążona jest ona niekorzystnym rokowaniem i wysokim wskaźnikiem zgonów. Zalecane w schemacie podstawowym leki na HFrEF są dostępne i refundowane dla pacjentów polskich, jednak nawet w przypadku, gdy chory otrzymuje optymalne leczenie wciąż doświadcza dolegliwości związanych z postępującą chorobą i jest narażony na częste hospitalizacje. Szacuje się, że HF jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród pacjentów > 65 r.ż. Również eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu tożsamym z ocenianym w niniejszym wniosku wskazywali, że „stosowane aktualnie leki są wciąż za mało efektywne” i „obecnie stosowane formy terapii osiągnęły już szczyt swoich możliwości i tylko poprzez wprowadzenie nowych metod leczniczych można będzie osiągnąć znaczącą redukcję chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca” (AOTMiT AWA 324/2020). Z tego względu ważne jest rozszerzenie dostępu chorych do opcji terapeutycznych pozwalających na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji z powodu HF.

Mechanizmy odpowiedzialne za korzyści sercowo-naczyniowe empagliflozyny wciąż nie zostały w pełni wyjaśnione, jednak jak udowodniono zmniejsza ona reabsorpcję glukozy w nerkach, prowadząc do zwiększonego wydalania z moczem glukozy, sodu i wody. Prowadzi to do redukcji objętości osocza, co jest odzwierciedlone wzrostem hematokrytu i stężenia hemoglobiny i zmniejszeniem sztywności tętnic i oporności naczyń u pacjentów z cukrzycą typu 2. Sugeruje się, że leczenie empagliflozyną może prowadzić do zmiany metabolizmu poprzez zmianę sposobu pozyskiwania energii pochodzącego z utleniania tłuszczu i glukozy na bardziej energooszczędny, taki jak z ketonów. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie empagliflozyny jest związane dodatkowo z utratą masy ciała i zmniejszeniem markerów otyłości oraz obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi bez wzrostu tętna (Abraham 2019). Jak wykazano w badaniach klinicznych stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 istotnie wpływało na zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, co stanowiło punkt wyjścia do oceny empagliflozyny w populacji chorych na HFrEF (Parker 2019), gdzie prawdopodobnie występują te same korzystne efekty kliniczne, które w szczególności poprzez osmiodiurezę przyczyniają się do zmniejszenia zatorów (Abraham 2019).

Jak wykazano w badaniach rejestracyjnych stosowanie empagliflozyny w populacji chorych na HFrEF istotnie zmniejsza ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu HF o 25% (HR = 0,75 [95% CI: 0,65-0,86]) oraz wpływa na spowolnienie spadku wartości eGRF z upływem czasu, (różnica vs placebo 1,733 mL/min/1,73 m² na rok, [99,9% CI: 0,669; 2,796], p<0.0001). Refundacja empagliflozyny będzie odpowiadać zatem na niezaspokojone potrzeby medyczne tej grupy pacjentów wpływając na trzy podstawowe cele leczenia HFrEF – zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia. Pozwoli ona także na istotne zmniejszenie kosztów związanych z hospitalizacjami oraz opóźnienie konieczności zastosowania leczenia nerkozastępczego.

3 Wybór populacji docelowej

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (*ChPL Jardiance 2021*).

Wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Rozpoznanie HFrEF wymaga obecności objawów HF oraz zredukowanej frakcji wyrzutowej LVEF $\leq 40\%$ (*ESC-HFA 2021*). Klasyfikacja objawów NYHA odnosi się do ciężkości objawów niewydolności, gdzie I oznacza chorych bezobjawowych zdolnych do zwykłych aktywności, a II-IV chorych objawowych zdolnych do, lub z upośledzeniem codziennej aktywności (*Papadimitriou 2019*). Zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją jako objawową przewlekłą niewydolność serca należy rozumieć chorych z klasą II-IV (*ESC-HFA 2021*).

Aktualne zalecenia wiodących towarzystw medycznych wskazują, że o ile nie występują przeciwwskazania, empagliflozyna powinna być stosowana u wszystkich chorych z HFrEF już leczonych za pomocą ACE-I/ARNI, β -blokerem oraz MRA, bez względu na obecność cukrzycy (*...“Unless contraindicated or not tolerated, dapagliflozin or empagliflozin are recommended for all patients with HFrEF already treated with an ACE-I/ARNI, a beta-blocker, and an MRA, regardless of whether they have diabetes or not”...*) (*ESC-HFA 2021*). Wytyczne precyzują, że przeciwwskazania do zastosowania empagliflozyny obejmują: 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub jej nietolerancja; 2) ciążę/planowaną ciążę i karmienie piersią; 3) eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (ten zapis występuje również w *ChPL Jardiance 2021*); 4) objawy hipotensji lub ciśnienie skurczowe krwi < 95 mmHg (*ESC-HFA 2021*).

[Redacted text block]

5 Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna)

Produkt leczniczy *Jardiance* zawiera substancję czynną empagliflozynę, która jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kontransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwioobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego (*ChPL Jardiance 2021*).

Jardiance jest produktem leczniczym występującym w postaci tabletek powlekanych, podawanych doustnie. Zalecane dawkowanie w leczeniu HF wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę (*ChPL Jardiance 2021*).

W dniu 20 maja 2021 r., CHMP wydał pozytywną rekomendację dotyczącą zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego *Jardiance*. Komisja przyjęła nowe wskazania odnoszące się do leczenia osób dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 w monoterapii, gdy metformina jest przez pacjenta nietolerowana oraz w przypadku leczenia objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (*EMA 2021*). Podobną decyzję o akceptacji stosowania produktu leczniczego *Jardiance* w populacji chorych na HFrEF wydało w 2021 r. FDA (*FDA 2021*).

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna).

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 23 lipca 2021 r. (*ChPL Jardiance 2021*).

Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/930/010 7 x 1 tabletek EU/1/14/930/011 10 x 1 tabletek EU/1/14/930/012 14 x 1 tabletek EU/1/14/930/013 28 x 1 tabletek EU/1/14/930/014 30 x 1 tabletek EU/1/14/930/015 60 x 1 tabletek EU/1/14/930/016 70 x 1 tabletek EU/1/14/930/017 90 x 1 tabletek EU/1/14/930/018 100 x 1 tabletek
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 maja 2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	23 lipca 2021
	Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
	Kod ATC	A10BK03
	Dostępne preparaty	Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 7 tabletek Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 10 tabletek

Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 14 tabletek
 Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 28 tabletek
 Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 30 tabletek
 Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 60 tabletek
 Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 70 tabletek
 Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 90 tabletek
 Jardiance, 10 mg, tabletki powlekane, stosowane doustnie, w opakowaniach po 100 tabletek

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach. Ilość glukozy usuniętej przez nerki przez taki mechanizm wydalania z moczem zależy od stężenia glukozy we krwi oraz wartości GFR. Hamowanie SGLT2 u pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią powoduje wydalanie nadmiaru glukozy z moczem. Ponadto rozpoczęcie leczenia empagliflozyną powoduje zwiększone wydalanie sodu, co prowadzi do diurezy osmotycznej i zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. U pacjentów z cukrzycą typu 2 wydalanie glukozy z moczem zwiększa się natychmiast po podaniu pierwszej dawki empagliflozyny i utrzymuje się przez 24-godzinny okres pomiędzy kolejnymi dawkami. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem utrzymywało się na koniec 4-tygodniowego okresu leczenia, osiągając przeciętnie około 78 g/dobę. Zwiększone wydalanie glukozy z moczem powodowało natychmiastowe zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu pacjentów z cukrzycą typu 2. Empagliflozyna poprawia stężenie glukozy w osoczu zarówno na czczo, jak i po posiłku. Mechanizm działania empagliflozyny jest niezależny od czynności komórek beta i działania insuliny, w związku z czym wiąże się z małym ryzykiem hipoglikemii. Zaobserwowano poprawę zastępczych wskaźników oceny czynności komórek beta, w tym modelu oceny homeostazy (HOMA-β, ang. Homeostasis Model Assessment– β). Ponadto wydalanie glukozy z moczem wywoływało utratę kalorii, co wiązało się z ubytkiem tkanki tłuszczowej i zmniejszeniem masy ciała. Glukozuria obserwowana podczas leczenia empagliflozyną wiąże się z diurezą, co może przyczynić się do trwałego i umiarkowanego zmniejszenia ciśnienia krwi. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanałika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszając obciążenie wstępne i następcze serca oraz hamując aktywność układu współczulnego.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Farmakokinetyka empagliflozyny została szeroko scharakteryzowana u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po podaniu doustnym empagliflozyna była szybko wchłaniana, maksymalne stężenie w osoczu występowało przy medianie czasu t_{max} 1,5 godziny po podaniu dawki. Następnie stężenie w osoczu malało w sposób dwufazowy, z szybką fazą dystrybucji i względnie wolną fazą końcową. Średnie AUC stężenia w osoczu i C_{max} w stanie stacjonarnym wynosiły 1 870 nmol*h/l i 259 nmol/l dla 10 mg empagliflozyny raz na dobę oraz 4 740 nmol*h/l i

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

687 nmol/l dla 25 mg empagliflozyny raz na dobę. Ekspozycja ogólnoustrojowa na empagliflozynę wzrastała w sposób zależny od dawki. Parametry farmakokinetyczne empagliflozyny po podaniu jednorazowym i w stanie stacjonarnym były podobne, co sugeruje liniowość farmakokinetyki względem czasu. Nie było znaczących klinicznie różnic w farmakokinetyce empagliflozyny u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Podawanie 25 mg empagliflozyny po spożyciu wysokotłuszczowego i wysokokalorycznego posiłku spowodowało nieznaczne zmniejszenie ekspozycji; AUC zmniejszyło się o około 16%, a C_{max} o około 37% w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Zaobserwowany wpływ posiłku na farmakokinetykę empagliflozyny nie został uznany za znaczący klinicznie i empagliflozyna może być przyjmowana jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Dystrybucja

Szacowana pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 73,8 l w oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [14C] przenikanie do erytrocytów wynosiło około 37%, a wiązanie z białkami osocza wynosiło około 86%.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie wykryto głównych metabolitów empagliflozyny, a najpowszechniej występującymi metabolitami były trzy koniugaty kwasu glukuronowego (2-, 3- i 6-O-glukuronid). Ekspozycja ustrojowa na każdy z metabolitów była mniejsza niż 10% łącznej ilości materiału związanego z lekiem. Badania in vitro sugerują, że głównym szlakiem metabolizmu empagliflozyny u ludzi jest sprzęganie z kwasem glukuronowym przez urydyno-5'-difosfo-glukuronylotransferazy UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 i UGT1A9.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że szacowany pozorny końcowy okres półtrwania empagliflozyny w fazie eliminacji wynosi 12,4 godziny, a pozorny klirens po podaniu doustnym wynosi 10,6 l/godz. Międzyosobnicza i resztkowa zmienność klirensu empagliflozyny po podaniu doustnym wyniosła, odpowiednio, 39,1% i 35,8%. Przy podawaniu raz na dobę stężenie empagliflozyny w osoczu w stanie stacjonarnym osiągnęte było po piątej dawce. W stanie stacjonarnym obserwuje się akumulację, sięgającą maksymalnie 22%, w odniesieniu do AUC w osoczu i zgodną z okresem półtrwania. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom roztworu empagliflozyny [14C] około 96% podanej radioaktywnej dawki leku zostało wydalone z kałem (41%) lub moczem (54%). Większość dawki radioaktywnej odzyskanej z kału stanowił niezmienny lek macierzysty, a około połowę dawki radioaktywnej odzyskanej z moczu stanowił niezmienny lek macierzysty.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z upośledzeniem czynności nerek

U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek (eGFR < 30-< 90 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów z niewydolnością nerek/schyłkową niewydolnością nerek (SNN), AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 18%, 20%, 66% i 48%, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było podobne u pacjentów z umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek i niewydolnością nerek/SNN i porównywalne z obserwowanym u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Maksymalne stężenie empagliflozyny w osoczu było ok. 20% większe u pacjentów z łagodnym i ciężkim upośledzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Populacyjna analiza farmakokinetyki wykazała, że pozorny klirens empagliflozyny po podaniu doustnym maleje wraz ze zmniejszaniem się wartości eGFR, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji na lek.

Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby

	<p>U pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, AUC empagliflozyny było zwiększone, odpowiednio, o około 23%, 47% i 75%, a Cmax, odpowiednio, o 4%, 23% i 48% porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby</p> <p><i>Wskaźnik masy ciała</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wskaźnik masy ciała (BMI) nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny. W analizie tej oszacowano, że AUC było o 5,82%, 10,4% i 17,3% mniejsze u pacjentów z BMI wynoszącym, odpowiednio, 30, 35, i 45 kg/m², w porównaniu z pacjentami o BMI 25 kg/m².</p> <p><i>Płeć</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że płeć nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><i>Rasa</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano, że AUC jest o 13,5% większe u pacjentów rasy azjatyckiej z BMI wynoszącym 25 kg/m² niż u pacjentów innych ras z BMI 25 kg/m².</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek nie wywiera znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę empagliflozyny.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>W pediatrycznym badaniu fazy 1 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę empagliflozyny (5 mg, 10 mg i 25 mg) u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników.</p>
<p>Wskazanie</p>	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji; • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg empagliflozyny raz na dobę w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny raz na dobę z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² i wymagających ściślejszej kontroli glikemii, dawkę można zwiększyć do 25 mg raz na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 25 mg.</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę.</p> <p><u>Wszystkie wskazania</u></p>

Podczas stosowania empagliflozyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, konieczne może być zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym; nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności nerek

U pacjentów z cukrzycą typu 2 skuteczność empagliflozyny w kontrolowaniu glikemii zależy od czynności nerek.

Tabela 22. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki.

Wskazanie	eGFR [ml/min/1,73 m ²] lub CrCl [ml/min]	Całkowita dawka dobową
Cukrzyca typu 2	≥60	Rozpocząć od dawki empagliflozyny. U pacjentów tolerujących dawkę 10 mg empagliflozyny i wymagających dodatkowej kontroli glikemii dawkę można zwiększyć do 25 mg empagliflozyny.
	45 do <60	Nie rozpoczynać stosowania empagliflozyny. Kontynuować stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny u pacjentów, którzy już przyjmują produkt leczniczy Jardiance.
	<45	Nie zaleca się stosowania empagliflozyny.
Niewydolność serca (z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2)	≥20	Zalecana dawka dobową to 10 mg empagliflozyny.
	<20	Nie zaleca się stosowania empagliflozyny.

Z uwagi na mechanizm działania empagliflozyny, jej skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii zależy od czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z wartością eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl ≥ 60 ml/min.

W przypadku leczenia cukrzycy typu 2 nie należy rozpoczynać leczenia empagliflozyną u pacjentów z wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, u których wartość eGFR obniżyła się i utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl poniżej 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Należy przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min.

Przeciwwskazania

W przypadku leczenia niewydolności serca u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez cukrzycy typu 2 stosowanie dawki 10 mg empagliflozyny można rozpocząć lub kontynuować leczenie do wartości eGFR równej 20 ml/min/1,73 m² lub wartości CrCl równej 20 ml/min.

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN), ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów.

Upośledzenie czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby ekspozycja na empagliflozynę jest zwiększona. Doświadczenie w leczeniu pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby jest ograniczone, w związku z czym nie zaleca się stosowania empagliflozyny w tej populacji pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku 75 lat i starszych należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko zmniejszenia objętości płynów. Z uwagi na ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów w wieku 85 lat i starszych, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności empagliflozyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Kwasica ketonowa

U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak: nudności, wymioty, jądłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej. Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się. Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej. Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2. Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę. Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Niewydolność nerek

Nie należy stosować empagliflozyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (SNN) ani u pacjentów dializowanych. Nie ma wystarczających danych, aby uzasadnić stosowanie w tej grupie pacjentów.

Cukrzyca typu 2

Ponieważ kontrola glikemii zależy od czynności nerek, nie należy rozpoczynać leczenia produktem Jardiance u pacjentów z wartością eGFR poniżej < 60 ml/min/1,73 m² lub z CrCl < 60 ml/min. U pacjentów tolerujących empagliflozynę, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl < 60 ml/min, dawkę empagliflozyny należy dostosować lub utrzymywać na poziomie 10 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania empagliflozyny u pacjentów, których wartość eGFR utrzymuje się poniżej 45 ml/min/1,73 m² lub CrCl utrzymuje się poniżej 45 ml/min.

Niewydolność serca

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Jardiance u pacjentów z wartością eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok;
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT-2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE). Doświadczenie dotyczące leczenia pacjentów w wieku 85 i więcej lat jest ograniczone. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną w tej grupie wiekowej.

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii. Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczenie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt Jardiance jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, dla których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Jardiance.

5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Produkt leczniczy Jardiance nie jest obecnie objęty finansowaniem w Polsce we wskazaniu leczenia HF. Finansowaniem objęte jest leczenie empagliflozyną chorych z cukrzycą typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowonaczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowonaczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn/ ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (MZ 20/08/2021).

6 Rekomendacji agencji HTA

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Jardiance nie był analizowany w ocenianym wskazaniu przez AOTMiT (stan na dzień: 06.09.2021 r.).

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Jardiance w leczeniu niewydolności serca (I.50) przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Danych dotyczących wyniku oceny zasadności finansowania empagliflozyny w analizowanym wskazaniu nie odnaleziono na żadnej ze stron agencji oceny technologii medycznych. Obecnie trwa proces oceny produktu leczniczego Jardiance przez NICE – planowana data zakończenia oceny została wyznaczona na 2 lutego 2022 r. oraz przez SMC – planowana data zakończenia oceny 11 października 2021 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 14.09.2021 r.

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE)	bd.	w toku	Planowana data zakończenia oceny: 2 luty 2022 r. (<i>NICE 2021a</i>).
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> (PTAC)	bd.	bd.	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	bd.	bd.	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.
Walia	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	bd.	bd.	Odstąpiono od wydania rekomendacji z uwagi na trwającą ocenę NICE (<i>AWMSG 2021</i>).
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	bd.	bd.	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.
Francja	<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	bd.	bd.	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	bd.	w toku	Planowana data zakończenia oceny: 11 października 2021 r. (<i>SMC 2021</i>).
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> (IQWiG)	bd.	bd.	Brak rekomendacji w analizowanym wskazaniu.

7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej ESC i HFA wskazują, że modulacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz układu współczulnego za pomocą inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub antagonistą receptora angiotensyny II oraz inhibitora neprylizyny (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* – ARNI), β -blokerami i antagonistami receptora mineralokortykoidowego (MRA) wykazuje poprawę przeżycia, zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu HF i zmniejsza objawy u pacjentów z HFrEF. Te leki służą jako podstawa farmakoterapii chorych na HFrEF. Ta triada ACE-I/ARNI, β -bloker i MRA jest zalecana u wszystkich chorych, o ile nie występują przeciwwskazania lub brak tolerancji leczenia. Wytyczne wskazują także, że ARNI mogą zastępować ACE-I u odpowiednich chorych, objawowych pomimo zastosowania ACE-I, β -blokera i MRA, lub mogą być rozważane jako pierwsza linia leczenia zamiast ACE-I. Blokery receptora angiotensyny (ARB) są wskazywane jako alternatywa u chorych nietolerujących ACE-I lub ARNI. Ponadto wytyczne wskazują inne leki (diuretyki pętłowe, iwabradyna, werycyguat, hydralazyne i diazotanu izosorbidu oraz digoksyna), które mogą być stosowane w ramach SoC, zależnie od potrzeb, w wybranych grupach chorych (*ESC-HFA 2021*). Postępowanie takie zatem stanowi **optymalne leczenie standardowe** (SoC, ang. *Standard of Care*).

Stosowanie inhibitorów SGLT2: empagliflozyny lub dapagliflozyny zalecane jest u wszystkich chorych już leczonych ACEI lub ARNI, β -blokerami i MRA, niezależnie od obecności cukrzycy typu 2, z wyjątkiem pacjentów nietolerujących takiego leczenia lub z przeciwwskazaniami do niego (*ESC-HFA 2021*).

Podobnie, eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w czasie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu tożsamym z ocenianym w niniejszym wniosku, jako leki obecnie powszechnie stosowane w leczeniu HFrEF wskazali: ACEI, ARNI, ARB, β -blokery, MRA. Jako leki stosowane w dalszej kolejności, jedynie w wyselekcjonowanych grupach chorych, wymieniano iwabradynę i digoksynę (*AOTMiT AWA 324/2020*).

Spośród leków zalecanych jako postępowanie standardowe u chorych na HFrEF finansowaniem ze środków publicznych objęte są substancje czynne z grup: ACE-I, ARB i β -blokerów, jedna substancja czynna z grupy antagonistów aldosteronu (antagonistów receptora mineralokortykoidowego – MRA), tj. spironolakton, diuretyki pętlowe oraz iwabradyna. Finansowaniem nie jest objęty zalecany wytycznymi klinicznymi jako terapia standardowa w wybranych grupach chorych przedstawiciel ARNI – sakubitryl/walsartan (*ACC 2021, NICE 2021*).

W badaniu rejestracyjnym *EMPEROR-Reduced* pacjenci w ramach SoC stosowali farmakoterapię zgodną z aktualnymi zaleceniami, która obejmowała ACE-I, ARB, ARNI, β -blokery, MRA, diuretyki, digoksynę, iwabradynę oraz hydralazynę i azotany (*AKL Jardiance 2021*). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej, udziały poszczególnych podstawowych leków nie stanowią 100% populacji, ze względu na możliwość wzajemnego zastępowania preparatów oraz obecność potencjalnych przeciwwskazań lub nietolerancji u części chorych. W polskich warunkach ARNI nie są objęte refundacją, co może ograniczać dostęp do tego leczenia, niemniej dostępne wyniki badania *EMPEROR-Reduced* wskazują na skuteczność empagliflozyny bez względu na stosowanie ARNI w ramach SoC. W badaniu nie był stosowany obecny w najnowszych wytycznych werycyguat, ale nie stanowi on jeszcze elementu SoC również w polskich warunkach, został bowiem dopuszczony do obrotu na terenie UE dopiero 16 lipca 2021 r. (*EPAR Verquvo 2021*) i nie jest objęty refundacją.

Tabela 24. Optymalne leczenie standardowe (SoC) w badaniu *EMPEROR-Reduced*.

Farmakoterapia, n (%)	EMPA+SoC N = 1863	Placebo+SoC N = 1867
Beta-blokery	1765 (94,7)	1768 (94,7)
Diuretyki*	1609/1860 (86,5)	1635/1864 (87,7)
MRA	1306 (70,1)	1355 (72,6)
ACEI*	867/1860 (46,6)	835/1864 (44,8)
ARB*	451/1860 (24,2)	455/1864 (24,4)
ARNI	340 (18,3)	387 (20,7)
Glikozydy naparstnicy*	283/1860 (15,2)	311/1864 (16,7)
Azotany*	240/1860 (12,9)	255/1864 (13,7)
Iwabradyna*	134/1860 (7,2)	125/1864 (6,7)
Hydralazyna*	61/1860 (3,3)	65/1864 (3,5)

* obliczenia własne na podstawie danych z publikacji *Zannad 2021*

Zgodnie z wytycznymi (*ESC-HFA 2021*) empagliflozyna stanowi zatem terapię dodaną (*add-on*) do optymalnego leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), zatem alternatywnym postępowaniem

będzie kontynuacja dotychczas stosowanego optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo (stosowane w badaniach celem zaślepienia empagliflozyny).

Potencjalnym komparatorem dla empagliflozyny mogłaby być inna flozyna zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej w rozważanej populacji docelowej tj. dapagliflozyna. Produkt leczniczy Forxiga był poddany ocenie przez AOTMiT (w tej ocenie AOTMiT empagliflozyna nie została wskazana jako komparator dla dapagliflozyny), a Prezes Agencji nie rekomendował objęcia dapagliflozyny refundacją (AOTMiT 19/2021). Lek ten nie jest obecnie objęty finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu HF (MZ 20/08/2021). Z uwagi na powyższe dapagliflozyna nie została wybrana jako komparator dla empagliflozyny.

8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC i HFA główne cele leczenia pacjentów z HFrEF to: 1) **zmniejszenie śmiertelności**, 2) **zapobieganie nawrotom hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF** oraz 3) **poprawa stanu klinicznego, wydolności funkcjonalnej i jakości życia chorych** (ESC-HFA 2021). Z tego względu należy uznać, że punkty końcowe uznane za istotne klinicznie powinny odnosić się do wskazanych celów leczenia. Należy zauważyć, że podejście to było już stosowane przez Analityków AOTMiT, którzy uznali, że punkty końcowe wybrane przez wnioskodawcę w ramach analizy dla produktu leczniczego Forxiga (tj. w ramach analizy skuteczności: złożony punkt końcowy w postaci pogorszenia stanu niewydolności serca (hospitalizacja lub pilna wizyta skutkująca wdrożeniem dożylnego leczenia niewydolności serca) lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon niezależnie od przyczyny; zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja, jakość życia; w ramach oceny bezpieczeństwa: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych; zdarzenia niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane) „odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów”. Również eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT wskazywali, że „*poprzez wprowadzenie nowych metod leczniczych można będzie osiągnąć znaczącą redukcję chorobowości i śmiertelności w niewydolności serca*” (AOTMiT AWA 324/2020).

Zdiagnozowanie niewydolności serca, zwłaszcza objawowej oraz ze zredukowaną frakcją wyrzutową, jest obarczone niekorzystnym rokowaniem i wysokim wskaźnikiem śmiertelności. Jak wskazują wytyczne EMA podstawowym celem leczenia niewydolności serca pozostaje zmniejszenie śmiertelności i z tego względu w analizie konieczne jest uwzględnienie oceny, rekomendowanego wytycznymi, **przeżycia całkowitego (OS, z ang. overall survival)**, ocenianego bezpośrednio poprzez ogólną liczbę zgonów i liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub w ramach złożonych punktów końcowych (EMA 2017) np. **obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizację z powodu niewydolności serca (HF)**.

W przebiegu niewydolności serca, wraz z postępowaniem choroby i nasilaniem się jej objawów, konieczne są wielokrotne hospitalizacje. W ocenie nowych terapii istotne jest więc uwzględnienie oceny ich wpływu na ten aspekt (EMA 2017) np. poprzez ocenę **odsetka chorych poddawanych hospitalizacjom czy całkowitej liczby hospitalizacji z powodu HF** czy **czasu do pierwszej hospitalizacji z powodu HF** czy **całkowitej liczby hospitalizacji z przyczyn CV**.

Zgodnie z wytycznymi EMA ocenie należy poddać również parametry hemodynamiczne. Wraz z postępowaniem niewydolności u chorych dochodzi również do pogorszenia wydolności nerek, dlatego w ramach oceny efektywności klinicznej przedstawione powinny zostać wyniki oceny **złożonego nerkowego punktu końcowego**, na który składają się **odsetki chorych poddawanych dializoterapii, przeszczepieniom nerek i z trwałym zmniejszeniem eGFR lub ocena zmian wartości eGFR z upływem czasu**.

Jak wskazano w wytycznych EMA obiektywną ocenę stanu funkcjonalnego chorych można również prowadzić z zastosowaniem testów wysiłkowych tj. **test 6-minutowego marszu (6MWT, z ang. 6 Minute Walk Test)** (EMA 2017).

Istotne jest również uwzględnienie w ocenie parametrów odnoszących się do dobrostanu chorego, tj. punktów końcowych typu PROs. Należy do nich m.in. ocena jakości życia, którą należy przeprowadzić z użyciem powszechnie akceptowanych kwestionariuszy i skal np. kwestionariusza oceny kardiomiopatii **KCCQ** (z ang. *The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) (EMA 2017), **CHQ-SAS** (z ang. *Chronic Heart Failure Questionnaire Self-Administered Standardized format*) czy ocenę poprawę stanu klinicznego wg skali *Clinical Congestion Score*.

W ocenie bezpieczeństwa należy uwzględnić częstość i rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs), zdarzeń niepożądanych wymagających leczenia (TEAEs), zdarzeń niepożądanych związanych z podawanym leczeniem, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o znaczeniu klinicznym: hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii, zakażeń grzybiczych narządów płciowych, zakażeń dróg moczowych, zwiększonego oddawania moczu, zmniejszenie objętości płynów.

Uwzględniając powyższe zalecenia, opinie ekspertów oraz charakter i specyfikę kliniczną jednostki chorobowej, w analizie klinicznej do kluczowych punktów końcowych zostaną zaliczone punkty końcowe wymienione w tabeli poniżej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (Atkins 2004).

Tabela 25. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Przeżycie/śmiertelność – zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • jednostka chorobowa obciążona wysoką śmiertelnością, zarówno z uwagi na chorobę podstawową, jak i jej powikłania • wskazywany jako cel leczenia w wytycznych

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie/Uwagi
Hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem)	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	
Złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • punkt istotny klinicznie w opinii ekspertów klinicznych • bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia wskazywany w wytycznych • związek ze śmiertelnością • związek z jakością życia
Składowe złożonych punktów końcowych	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	
Bezpieczeństwo	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośredni związek z jednym z celów leczenia wskazywany w wytycznych • punkt końcowy typu PROs

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Jardiance w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodologia zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2021*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 26. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	Dorośli chorzy (wiek > 18 r.ż.), z przewlekłą, objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (LVEF \leq 40%; HFrEF).	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż. przewlekła niewydolność serca z zachowaną (HFpEF) lub umiarkowaną zmniejszoną (HFmrEF) frakcją wyrzutową, tj. LVEF > 40%; ostra (<i>acute</i>) i/lub niewyrównana niewydolność serca; niewydolność serca przebiegająca bezobjawowo (NYHA I)
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	Empagliflozyna (EMPA), stosowana w dawce 10 mg raz na dobę, dodana do dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>).	<ul style="list-style-type: none"> empagliflozyna w dawce 25 mg stosowanie innego inhibitora SGLT2 (dapagliflozyna, kanagliflozyna, inny) brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna, niż dodanie EMPA stosowanie leków/terapii eksperymentalnych
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	Kontynuacja dotychczas stosowanego, optymalnego leczenia standardowego (SoC) +/- placebo.	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leków z grupy inhibitorów SGLT2

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgony (bez względu na przyczynę, sercowo-naczyniowe, z powodu niewydolności serca); • hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne (z powodu zaostrzenia HF, ogółem); • jakość życia i objawy choroby; • pogorszenie czynności nerek i zmiana wartości eGFR; • złożone punkty końcowe obejmujące ≥ 1 z w/w wyników; • składowe złożonych punktów końcowych. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC • stosowanie leków/terapii eksperymentalnych • badania nieukierunkowane na ocenę punktów końcowych o największej istotności klinicznej, tj. badania, w których I-rzędowy (główny) punkt końcowy był inny niż ≥ 1 z wymienionych (lub w przypadku złożonych I-rzędowych punktów końcowych, nie zawierał żadnego z wymienionych): zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizacja/wizyta, jakość życia[†] • farmakokinetyka lub farmakodynamika leku • surogatowe punkty końcowe niestanowiące składowych złożonych punktów końcowych uwzględniających wyniki istotne klinicznie
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> o badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); o badania obserwacyjne (kohortowe, pro- lub retrospektywne, z grupą kontrolną lub bez; w tym badania oparte na rejestrach pacjentów)[^]. • Doniesienia konferencyjne (postery, abstrakty, prezentacje), prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania wtórne (przeglądy badań, opracowania poglądowe, metaanalizy, komentarze, artykuły wstępne, korespondencja z autorami badań, z wyjątkiem tzw. „research letters”, prezentujących oryginalne wyniki badań) • badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia • badania, których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowego artykułu

[†] zgodnie zaakceptowaną przez AOTMiT (*AWA Forxiga 2020*) metodyką analizy klinicznej przedstawionej dla innego leku z grupy SGLTi w leczeniu chorych z niewydolnością serca (*AKL Forxiga 2020*), do przeglądu systematycznego badań pierwotnych kwalifikowano wyłączenie te badania kliniczne, w których I-rzędowym (głównym) punktem końcowym był punkt końcowy klinicznie istotny w leczeniu HF (wynik, lub złożony punkt końcowy zawierający jako składową zgon niezależny od przyczyny, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, hospitalizację/wizytę lub jakość życia). Ponadto należy wskazać, że zgodnie z wytycznymi ESC główne cele leczenia HFReF obejmują zmniejszenie śmiertelności, zapobieganie ponownym hospitalizacjom z powodu zaostrzenia HF oraz zmniejszenie objawów, poprawa wydolności fizycznej i jakości życia (ESC 2021).

[^] w przypadku badań obserwacyjnych nie wymagano spełnienia kryterium komparatora (włączano także badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej lub z grupami kontrolnymi innymi niż zdefiniowane dla badań klinicznych) ani kryterium I-rzędowego punktu końcowego (z uwagi na specyfikę schematów badawczych badań obserwacyjnych, w których na ogół nie czyni się założeń dotyczących mocy statystycznej i formalnej analizy statystycznej włączeniu do analizy podlegały wszystkie badania obserwacyjne, w których oceniono co najmniej 1 z wymienionych wyników – samodzielnie lub w ramach złożonego punktu końcowego)

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ramach refundacji aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Jardiance w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Jardiance jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Jardiance w wykazie leków refundowanych stosowanych w populacji chorych na HF.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Jardiance. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia HF. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Terapie finansowane w leczeniu HF

Ze względu na liczbę produktów leczniczych refundowanych w leczeniu HF w niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w grupach limitowych: 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone, 45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone, 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego, 31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna, 37.0, Leki moczopędne – pętlowe, 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton. Ponadto, w przypadku grupy limitowej 45.0 dodano sposób finansowania produktu jednoskładnikowego Avasart, a dla grupy 38.0 sposób finansowania produktu leczniczego Finospir.

Tabela 27. Terapie finansowane w leczeniu HF – leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych (załącznik A do Obwieszczenia MZ; MZ 20/08/2021).

Substancja czynna	Nazwa po- stać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena de- taliczna	Wysokość li- mitu finansowa- nia	Zakres wskazań objętych refunda- cją	Zakres wskazań po- zarejestacyjnych objętych refunda- cją	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty świadzenio- biorcy
<i>Ivabradinum</i>	Ivohart, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna	65,62	68,90	80,29	80,29	Przewlekła niewy- dolność serca w klasach NYHA II – NYHA IV, z zabu- rzeniami czynności skurczowej, u pa- cjentów z potwier- dzonym w badaniu EKG rytmem zato- kowym i częstością akcji serca ≥ 75 uderzeń na mi- nutę, w skojarze- niu z leczeniem standardowym, w	-	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
								tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane			
<i>Furosemidum</i>	Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	37.0, Leki moczopędne- pętlowe	4,40	4,62	6,46	6,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objawowe przeryty w ośrodkowym układzie nerwowym- profilaktyka i leczenie wspomagające	ryczałt	3,22
<i>Furosemidum</i>	Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	30 szt.	37.0, Leki moczopędne- pętlowe	4,38	4,60	6,44	6,44	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	objawowe przeryty w ośrodkowym układzie nerwowym- profilaktyka i leczenie wspomagające	ryczałt	3,20
<i>Spiro nolactonum</i>	Spiro nol 100, tabl. powł., 100 mg	20 szt.	38.0, Antagoniści aldosteronu- spiro nolakton	9,99	10,49	14,09	14,09	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawalowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	30%	4,23
<i>Spiro nolactonum</i>	Finospir, tabl., 100 mg	30 szt.	38.0, Antagoniści aldosteronu- spiro nolakton	16,31	21,77	21,13	21,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawalowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	30%	6,98

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<i>Spironolactonum</i>	Finospir, tabl., 25 mg	100 szt.	38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton	15,12	20,00	17,61	17,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawąłowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	30%	7,67
<i>Spironolactonum</i>	Finospir, tabl., 25 mg	30 szt.	38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton	7,02	8,94	5,28	5,28	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawąłowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	30%	5,24
<i>Spironolactonum</i>	Finospir, tabl., 50 mg	100 szt.	38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton	27,43	35,23	35,22	35,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawąłowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	30%	10,58
<i>Spironolactonum</i>	Finospir, tabl., 50 mg	30 szt.	38.0, Antagoniści aldosteronu- spironolakton	9,18	12,50	10,57	10,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL-u dzieci do 18 roku życia; <2>pozawąłowa dysfunkcja skurczowa lewej komory	30%	5,10
<i>Ramiprilum</i>	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny-	15,66	16,44	21,23	21,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL-	ryczałt	12,80

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

Substancja czynna	Nazwa po- stać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena de- taliczna	Wysokość li- mitu finansowa- nia	Zakres wskazań objętych refunda- cją	Zakres wskazań po- zarejestrowanych objętych refunda- cją	Poziom od- płatności	Wysokość dopłaty świadczonio- biorcy
			produkty jedno- składnikowe i zło- żone					dzień wydania de- cyzji	u dzieci do 18 roku życia; leczenie re- noprotekcyjne w przypadkach in- nych niż określone w ChPL- u dzieci do 18 roku życia		
<i>Amlodipinum + Valsarta- num</i>	Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg	28 szt.	45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jedno- składnikowe i zło- żone	13,11	13,77	18,02	18,02	We wszystkich za- rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	-	30%	5,41
<i>Valsartanum</i>	Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt.. (4 blis. po	45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jedno- składnikowe i zło- żone	10,25	13,33	9,01	9,01	We wszystkich za- rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	nadciśnienie tętni- cze inne niż okre- śłone w ChPL- u dzieci do 6 roku ży- cia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18 roku życia; leczenie re- noprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	7,02
<i>Valsartanum</i>	Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt.. (4 blis. po 7 szt.)	45.0, Antagoniści angiotensyny II – produkty jedno- składnikowe i zło- żone	20,20	25,46	18,02	18,02	We wszystkich za- rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	dzieci do 18 roku życia; leczenie re- noprotekcyjne u dzieci do 18 roku życia	30%	12,85
<i>Nebivololum</i>	NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	40.0, Leki beta- adrenolityczne- selektywne- do stosowania do- ustnego	16,42	17,24	22,19	22,19	We wszystkich za- rejestrowanych wskazaniach na dzień wydania de- cyzji	-	ryczałt	5,97

Jardiance® (empagliflozyna)

w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca
u dorosłych ze zredukowaną frakcją wyrzutową

10.1 Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF

Poniższe opisy opracowano na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych dla preparatów wyznaczających podstawę limit w grupach limitowych 37.0, Leki moczopędne – pętlowe, 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone, 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego, 31.1, Inne leki kardiologiczne – iwabradyna. W przypadku grup limitowych 38.0, Antagoniści aldosteronu – spironolakton i 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone opisano odpowiednio, produkt leczniczy Finospir, zarejestrowany w leczeniu HF oraz produkt jednoskładnikowy Avasart.

Tabela 28. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – diuretyki pętlowe – furosemid (ChPL Furosemidum Polfarmex 2020).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Polfarmex S.A. ul. Józefów 9 99–300 Kutno
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 9211
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.12.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.02.2014 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	27.10.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Diuretyki o silnym działaniu, sulfonamidy
	Kod ATC	C03CA01
	Dostępne preparaty	Furosemidum Polfarmex, 40 mg, tabletki
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne

Furosemid jest silnym, szybko działającym lekiem moczopędnym. Hamuje wchłanianie zwrotne (reabsorpcję) jonów sodowych, potasowych i chlorkowych przez błonę luminalną ramienia wstępującego pętli Henlego. Z tego powodu skuteczność furosemidu jest uzależniona od jego przenikania do światła kanalików nerkowych, zależnego od mechanizmu transportu anionów. Działanie moczopędne jest rezultatem zahamowania wchłaniania zwrotnego sodu chlorku w tej części pętli Henlego. W rezultacie, ilość wydalanego sodu może zwiększyć się o 35% w odniesieniu do przesączania kłębuszkowego sodu. Wtórnie do zwiększonego wydalania sodu występuje zwiększone wydalanie moczu i zwiększone wydalanie potasu w kanalikach dystalnych. Zwiększone jest również wydalanie soli wapnia i magnezu. Furosemid hamuje sprzężenie zwrotne w płamce gęstej oraz wywołuje, zależnie od dawki, pobudzenie układu renina – angiotensyna – aldosteron. W przypadku niewydolności serca, furosemid powoduje szybkie zmniejszenie obciążenia wstępnego serca (przez zwiększenie pojemności naczyń krwionośnych). Ten wczesny wpływ na naczynia jest prawdopodobnie wywierany za pośrednictwem prostaglandyn i uzależniony od prawidłowej czynności nerek z aktywacją układu renina – angiotensyna i niezaburzonej syntezy prostaglandyn. Z powodu działania natriuretycznego, furosemid zmniejsza wrażliwość naczyń krwionośnych na katecholaminy, która jest nasiloną u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe furosemidu jest związane ze zwiększonym wydalaniem sodu, zmniejszeniem objętości krwi krążącej oraz osłabieniem reakcji mięśni gładkich naczyń krwionośnych na pobudzenie do skurczu.

Jednoczesne stosowanie rysperydonu

W badaniach kontrolowanych placebo, dotyczących stosowania rysperydonu, przeprowadzonych z udziałem osób w podeszłym wieku z demencją, zaobserwowano większą częstość zgonów u pacjentów leczonych furosemidem i rysperydonem (7,3%; średnia wieku 89 lat, zakres: 75–97 lat), w porównaniu do pacjentów otrzymujących wyłącznie rysperydon (3,1%; średnia wieku 84 lata, zakres: 70–96 lat) lub wyłącznie furosemid (4,1%; średnia wieku 80 lat, zakres: 67–90 lat). Podczas podawania rysperydonu z innymi lekami moczopędnymi (przede wszystkim diuretykami tiazydowymi w małej dawce) nie obserwowano podobnych skutków. Nie ustalono mechanizmu patofizjologicznego ani przyczyny zwiększonej śmiertelności. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka stosowania rysperydonu z furosemidem oraz z innym silnie działającym lekiem moczopędnym. Nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności u pacjentów przyjmujących inne leki moczopędne i rysperydon. Niezależnie od leczenia, odwodnienie jest ogólnym czynnikiem ryzyka śmiertelności, dlatego w przypadku osób w podeszłym wieku z demencją należy mu zapobiegać.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym furosemid wchłaniany jest z przewodu pokarmowego w 60–70%. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca lub zespołem nerczycowym wchłanianie może się zmniejszyć do poniżej 30%.

Dystrybucja

Wiązanie furosemidu przez białka surowicy wynosi ok. 99%; w przypadku przewlekłej choroby nerek wiązanie może zmniejszyć się do 10%. Względna objętość dystrybucji wynosi 0,2 l/kg masy ciała.

Metabolizm

Furosemid ulega tylko nieznacznemu metabolizmowi w wątrobie (ok. 10%), w przeważającej części jest wydalany w stanie niezmienionym.

Eliminacja

Eliminacja następuje w dwóch trzecich z moczem, w jednej trzeciej z żółcią i kałem. Okres półtrwania w fazie eliminacji w przypadku prawidłowej czynności nerek wynosi około 90 minut. Z nasilającym się pogorszeniem czynności nerek zwiększa się w sposób kompensacyjny wydalanie z żółcią. 50% pogorszenie czynności nerek nie zmienia wydajności eliminacji furosemidu. W przypadku przewlekłej choroby nerek (GFR < 10 ml/min) końcowy okres półtrwania w surowicy wynosi 13,5 godzin. W przypadku zespołu wątrobowo-nerkowego okres półtrwania wynosi do 20 godzin

<p>Wskazanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • obrzęki, będące objawem chorób układu krążenia (np. zastoinowa niewydolność serca), • obrzęki na skutek retencji płynów w przypadku przewlekłych chorób nerek (np. w zespole nerczycowym), • obrzęki na skutek retencji płynów w przypadku chorób wątroby, • nadciśnienie tętnicze łagodne lub umiarkowane
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie należy ustalić indywidualnie, w zależności od choroby podstawowej pacjenta i reakcji na leczenie. Należy jednak pamiętać, że dawka podtrzymująca powinna zawsze odpowiadać najmniejszej skutecznej dawce. Okres przyjmowania leku zależy od rodzaju, stopnia nasilenia oraz przebiegu choroby. U pacjentów dorosłych i w podeszłym wieku (> 65 lat) zaleca się następujące dawkowanie:</p> <p><u>Obrzęki będące objawem chorób serca, nerek i wątroby</u></p> <p>Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg, rano. Jeśli nie uzyskano zadowalającej diurezy, można podwajać dawkę co 6-8 godzin, aż do uzyskania dawki 160 mg. W razie konieczności można w szczególnych przypadkach stosować dawkę większą niż 200 mg, pod warunkiem nadzoru klinicznego. Zmniejszenie obrzęków osiąga się najskuteczniej i najłagodniej podczas leczenia przerywanego, podając diuretyk co drugą dobę lub przez 2-4 kolejne doby w tygodniu. W przypadku zespołu nerczycowego dawkowanie musi być ostrożne z powodu częstszych działań niepożądanych. Działanie moczopędne furosemidu, a tym samym dawkowanie, zależy m.in. od stopnia zaburzeń elektrolitowych i stopnia zaburzeń czynności nerek.</p> <p><u>Nadciśnienie tętnicze</u></p> <p>Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Jeżeli podczas leczenia furosemidem konieczne jest dodatkowe przyjmowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE), furosemid należy odstawić 2-3 dni przed rozpoczęciem podania inhibitora ACE. Jeśli nie jest to możliwe, należy zmniejszyć dawkę. Należy zastosować jak najmniejszą dawkę początkową inhibitora ACE, aby uniknąć gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>1-2 mg na kg mc. Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg.</p> <p>Droga podania</p> <p>Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości przed śniadaniem, popijając wystarczającą ilością płynu, nie należy ich rozgryzać.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne sulfonamidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą • Niewydolność nerek z bezmoczem, niereagująca na furosemid • Stany przedśpiączkowe i śpiączka w przebiegu encefalopatii wątrobowej • Ciężka hipokaliemia • Ciężka hiponatremia • Hipowolemia lub odwodnienie • Karmienie piersią.
<p>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p>Nie mogą występować zaburzenia oddawania moczu. W przypadku uszkodzenia nerek, spowodowanego substancjami toksycznymi dla nerek oraz w przypadku ciężkiej niewydolności wątroby duże dawki mogą być stosowane tylko po rozważeniu stosunku korzyści i ryzyka.</p> <p>Szczególny nadzór jest konieczny w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedociśnienia tętniczego; • jawnej lub utajonej cukrzycy- należy regularnie oznaczać stężenie glukozy we krwi; • dny moczanowej- należy regularnie oznaczać stężenie kwasu moczowego we krwi;

- zaburzeń oddawania moczu (np. w przypadku przerostu gruczołu krokowego, zwężenia cewki moczowej)- w takich przypadkach furosemid może być stosowany jedynie, jeśli zapewni się niezaburzony odpływ moczu, ponieważ nagły napływ moczu może prowadzić do zatrzymania moczu z nadmiernym rozszerzeniem pęcherza;
- hipoproteinemii, np. w przypadku zespołu nerczycowego – zaleca się ostrożne dawkowanie, również z powodu możliwości częstszego występowania działań niepożądanych;
- marskości wątroby z jednoczesnym pogorszeniem czynności nerek (zespół wątrobowo-nerkowy);
- pacjentów zagrożonych udarem lub zawałem serca w przypadku znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, np. pacjentów z zaburzeniami ukrwienia mózgu lub chorobą niedokrwienną serca;
- przedwcześnie urodzonych noworodków (niebezpieczeństwo rozwoju wapnicy nerek/kamicy nerkowej- niezbędne jest monitorowanie czynności nerek i wykonanie USG nerek).

U przedwcześnie urodzonych noworodków z zespołem zaburzeń oddychania, podawanie w pierwszych tygodniach życia diuretyków, takich jak furosemid może zwiększyć ryzyko wystąpienia przetrwałego przewodu tętniczego Botalla. W przypadku pacjentów leczonych furosemidem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze z zawrotami głowy, omdleniem lub utratą przytomności. Dotyczy to szczególnie osób w podeszłym wieku, pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które również mogą powodować niedociśnienie oraz pacjentów z innymi schorzeniami związanymi z ryzykiem wystąpienia niedociśnienia. Z powodu silnego działania (odwodnienie z zawrotami głowy i oszołomieniem), furosemid może być stosowany w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego tylko w przypadku prawidłowej czynności nerek i po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Podczas leczenia furosemidem należy monitorować czynności nerek oraz stężenie elektrolitów (szczególnie potasu, sodu, wapnia), wodorowęglanów, kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego i glukozy w osoczu oraz kontrolować morfologię krwi. Szczególnie staranne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia zaburzeń elektrolitowych lub w przypadku znaczącej dodatkowej utraty płynów (np. z powodu wymiotów, biegunki lub intensywnego pocenia się). Należy wyrównać hipowolemię lub odwodnienie oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Może to wymagać tymczasowego przerwania leczenia furosemidem. Wywołane zwiększonym wydalaniem moczu zmniejszenie masy ciała nie powinno przekraczać 1 kg na dobę, niezależnie od nasilenia wydalania moczu. W przypadku małego stężenia sodu przesączanie kłębuszkowe oraz działanie diuretyczne saluretyków mogą być zmniejszone. W rezultacie wyrównanie stężenia sodu może prowadzić do wznowienia diuretycznego działania furosemidu. W przypadku pacjentów, u których leczenie furosemidem prowadzi do hipowolemii lub w przypadku odwodnienia, jednoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może wywołać ostrą niewydolność nerek. Ponieważ stosowanie furosemidu może prowadzić do hipokalemii, zalecana jest dieta bogata w potas (chude mięso, ziemniaki, banany, pomidory, kalafior, szpinak, suszone owoce, itp.). W przypadku dłuższego stosowania furosemidu należy uzupełnić niedobór tiaminy. Często obserwowany niedobór tiaminy, spowodowany zwiększonym wydalaniem moczu wskutek przyjmowania furosemidu, prowadzi do pogorszenia czynności serca.

Istnieje ryzyko nasilenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układuowego.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten lek zawiera 0,0275 g laktozy (0,01375 g glukozy i 0,01375 g galaktozy) w jednej tabletkie. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – iwabradyna (ChPL Ivohart 2020).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Bausch Health Ireland Limited 3013 Lake Drive Citywest Business Campus Dublin 24, D24PPT3 Irlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	23975, 23976
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12/05/2017
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10/11/2020
Grupa farmakoterapeutyczna		leki nasercowe, inne leki nasercowe
Kod ATC		C01EB17
Dostępne preparaty		Ivohart, 5 mg, tabletki powlekane Ivohart, 7,5 mg, tabletki powlekane
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne		<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość akcji serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd I_f rozrusznika serca, który kontroluje samoistną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość akcji serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowokomorowym lub komorach serca ani na kurczliwość mięśnia sercowego lub repolaryzację komory. Iwabradyna może mieć wpływ na prąd I_h w siatkówce, który bardzo przypomina prąd I_f w sercu. Prąd ten uczestniczy w uzyskiwaniu rozdzielczości czasowej układu wzrokowego poprzez ograniczanie reakcji siatkówki na bodźce jasnego światła. W pewnych okolicznościach (np. przy nagłych zmianach natężenia światła), częściowe zahamowanie prądu I_h przez iwabradynę stanowi przyczynę zaburzeń widzenia, które mogą być w rzadkich przypadkach odczuwane przez pacjentów. Zaburzenia widzenia są opisywane jako przemijające uczucie przejaśnienia w ograniczonym obszarze pola widzenia.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Główne działania farmakodynamiczne iwabradyny u ludzi polega na swoistym, zależnym od dawki zmniejszeniu częstości akcji serca. Analiza zmniejszenia częstości akcji serca podczas podawania iwabradyny w dawce do 20 mg dwa razy na dobę wykazuje tendencję wystąpienia efektu plateau.</p>

Jest to zgodne ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej bradykardii z częstością akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę (patrz punkt 4.8). Podczas podawania leku w zazwyczaj zalecanych dawkach stwierdzono zmniejszenie częstości akcji serca o około 10 uderzeń na minutę w spoczynku i podczas wysiłku. Prowadzi to do zmniejszenia obciążenia serca oraz zużycia tlenu przez mięsień sercowy. Iwabradyna nie ma wpływu na przewodnictwo wewnątrzsercowe, kurczliwość (nie ma ujemnego działania inotropowego) lub repolaryzację komórek:

- w badaniach z zakresu elektrofizjologii klinicznej stwierdzono, że iwabradyna nie ma wpływu na czas przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, wewnątrzkomorowego lub skorygowany odstęp QT;
- u pacjentów z zaburzeniem czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory od 30% do 45%) iwabradyna nie miała niekorzystnego wpływu na ten parametr.

Właściwości farmakokinetyczne

W warunkach fizjologicznych iwabradyna jest szybko uwalniana z tabletek i jest dobrze rozpuszczalna w wodzie (>10 mg/ml). Iwabradyna jest enancjomerem S. W badaniach in vivo nie stwierdzono biokonwersji. Pochodna N-demetylowa iwabradyny została zidentyfikowana jako główny, czynny metabolit u ludzi.

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Iwabradyna jest szybko i prawie całkowicie wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Bezwzględna dostępność biologiczna tabletek powlekanych wynosi około 40% ze względu na efekt pierwszego przejścia w jelitach i wątrobie. Pokarm opóźnia wchłanianie o około 1 godzinę oraz zwiększa ekspozycję na lek w osoczu o około 20% do 30%. Zaleca się przyjmowanie tabletki podczas posiłków, w celu zmniejszenia międzyosobniczych różnic narażenia na lek.

Dystrybucja

Iwabradyna jest w około 70% związana z białkami osocza a objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi u pacjentów około 100 litrów. Maksymalne stężenie leku w osoczu po długotrwałym podawaniu w zalecanej dawce 5 mg dwa razy na dobę wynosi 22 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 29%). Średnie stężenie leku w osoczu w stanie równowagi stacjonarnej wynosi 10 ng/ml (współczynnik zmienności CV= 38%).

Biotransformacja

Iwabradyna jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie i w jelitach w procesie oksydacji wyłącznie poprzez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Głównym czynnym metabolitem jest pochodna N-demetylowa (S 18982). Ekspozycja na tę substancję odpowiada około 40% ekspozycji na substancję macierzystą. Metabolizm tego czynnego metabolitu również zachodzi z udziałem CYP3A4. Iwabradyna charakteryzuje się małym powinowactwem do CYP3A4, nie wykazuje ona klinicznie istotnego działania pobudzającego lub hamującego na CYP3A4, dlatego też jest mało prawdopodobne, aby iwabradyna miała wpływ na metabolizm substratów CYP3A4 lub stężenia tych substancji w osoczu. Odwrotnie, substancje o silnym działaniu hamującym lub pobudzającym CYP3A4 mogą mieć znaczny wpływ na stężenia iwabradyny w osoczu.

Wydalenie

Iwabradyna jest wydalana z głównym okresem półtrwania w fazie eliminacji w osoczu wynoszącym 2 godziny (70% – 75% AUC). Efektywny okres półtrwania wynosi 11 godzin. Całkowity klirens wynosi około 400 ml/min a klirens nerkowy około 70 ml/min. Metabolity są wydalane w podobnym stopniu z kałem i w moczu. Około 4% dawki doustnej jest wydalane w moczu w postaci niezmiennionej.

Farmakokinetyka liniowa lub nieliniowa

Farmakokinetyka iwabradyny jest liniowa w przypadku podawania doustnego w dawkach od 0,5 do 24 mg.

Szczególne populacje

- Osoby w wieku podeszłym: nie stwierdzono różnic farmakokinetycznych (AUC i Cmax) w populacjach pacjentów w wieku podeszłym (≥65 lat) lub bardzo podeszłym (≥75 lat), w porównaniu do populacji ogólnej.

- Zaburzenie czynności nerek: wpływ niewydolności nerek (klirens kreatyniny od 15 do 60 ml/min) na farmakokinetykę iwabradyny jest minimalny w związku z małym udziałem klirensu nerkowego (około 20%) w całkowitym wydalaniu zarówno iwabradyny, jak i jej głównego metabolitu S 18982
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (Child Pugh do 7 punktów w skali Child Pugh) niezwiązane AUC iwabradyny i jej głównego, czynnego metabolitu były o około 20% większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dostępne są zbyt ograniczone dane, aby wyciągać wnioski dotyczące wpływu iwabradyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak jest danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby
- Dzieci i młodzież: profil farmakokinetyczny iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do właściwości farmakokinetycznych opisanych u dorosłych, gdy stosowano schemat ustalania dawki w oparciu o wiek i masę ciała.

Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi

Analiza związku między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi wykazała, że częstość akcji serca zmniejsza się prawie liniowo wraz ze zwiększaniem się stężeń iwabradyny oraz S 18982 w osoczu, dla dawek do 15 – 20 mg dwa razy na dobę. Po większych dawkach, zmniejszenie częstości akcji serca nie jest dłużej proporcjonalne do stężeń iwabradyny w osoczu, obserwuje się tendencję do wystąpienia plateau. Większe narażenie na iwabradynę podczas jej podawania w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do nadmiernego spowolnienia częstości akcji serca, chociaż ryzyko to jest mniejsze po jednoczesnym podawaniu iwabradyny i inhibitorów CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu. Związek między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi iwabradyny u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 18 lat, z przewlekłą niewydolnością serca, jest podobny do związku między właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi opisanymi u dorosłych.

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej.

Iwabradyna jest wskazana w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwienną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym oraz z częstością akcji serca ≥ 70 uderzeń na minutę. Iwabradyna jest wskazana: - u dorosłych z nietolerancją lub z przeciwwskazaniem do stosowania beta-adrenolityków- lub w skojarzeniu z beta-adrenolitykami u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą optymalnej dawki beta-adrenolityku.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca.

Iwabradyna jest wskazana w przewlekłej niewydolności serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, u pacjentów z rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi ≥ 75 uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z betaadrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.

Dawkowanie

Dla różnych dawek dostępne są tabletki powlekane zawierające 5 mg i 7,5 mg iwabradyny.

Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Leczenie należy rozpocząć tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca. Zazwyczaj zalecana dawka początkowa produktu Ivohart wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Po dwóch tygodniach leczenia dawka może być zwiększona do 7,5 mg dwa razy na dobę, jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi stale powyżej 60 uderzeń na minutę lub zmniejszona do 2,5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę), jeśli częstość akcji serca w spoczynku wynosi

Wskazanie

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

stale poniżej 50 uderzeń na minutę, lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie tętnicze. Jeśli częstość akcji serca wynosi od 50 do 60 uderzeń na minutę, należy utrzymać dawkę 5 mg dwa razy na dobę. Jeśli podczas leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się trwale do poniżej 50 uderzeń na minutę lub u pacjenta występują objawy związane z bradykardią, u pacjentów otrzymujących 7,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę należy zmniejszyć. Jeśli częstość akcji serca w spoczynku zwiększy się trwale do powyżej 60 uderzeń na minutę, u pacjentów otrzymujących 2,5 mg dwa razy na dobę lub 5 mg dwa razy na dobę, dawkę można zwiększyć. Leczenie musi być przerwane, jeśli częstość akcji serca pozostaje poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci w wieku podeszłym*

U pacjentów w wieku 75 lat i powyżej należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej leku (2,5 mg dwa razy na dobę, tzn. dwa razy po pół tabletki o mocy 5 mg dwa razy na dobę). Dawkę można zwiększać w razie konieczności.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny powyżej 15 ml/min. Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 15 ml/min. W tej grupie pacjentów, iwabradynę należy stosować ze szczególną ostrożnością.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Ivohart u pacjentów z umiarkowanie nasilonym zaburzeniami czynności wątroby. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej populacji i należy spodziewać się znacznego zwiększenia narażenia układowego.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem, podczas posiłków.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Częstość akcji serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę
- Wstrząs kardiogeny
- Świeży zawał mięśnia sercowego
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze (< 90/50 mm Hg)
- Ciężka niewydolność wątroby
- Zespół chorego węzła zatokowego
- Blok zatokowo-przedsiolkowy
- Niestabilna lub ostra niewydolność serca
- Konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca)
- Niestabilna dławica piersiowa

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia
- Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4, takimi jak: azolowe pochodne przeciwgrzybicze (ketokonazol, itrakonazol), antybiotyki makrolidowe klarytromycyna, erytromycyna podawana doustnie, jozamycyna, telitromycyna), inhibitory proteazy HIV (nelfinawir, rytonawir) i nefazodon
- Jednoczesne stosowanie z werapamilem lub diltiazemem, które są umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 o właściwościach zmniejszania częstości akcji serca
- Ciąża, laktacja oraz leczenie u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży

Ostrzeżenia specjalne

Brak korzyści odnośnie klinicznych punktów końcowych u pacjentów z objawową przewlekłą stabilną dławicą piersiową

Iwabradyna jest wskazana tylko w leczeniu objawowym przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej, ponieważ nie wpływa korzystnie na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (np. zawał mięśnia sercowego lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych).

Mierzenie częstości akcji serca

Ponieważ częstość akcji serca może znacznie się zmieniać w czasie, przed rozpoczęciem leczenia produktem Ivohart oraz u pacjentów leczonych produktem Ivohart, u których rozważa się dostosowanie dawkowania, określając spoczynkową częstość akcji serca należy rozważyć dokonanie serii pomiarów częstości akcji serca, EKG lub 24-godzinne monitorowanie w warunkach ambulatoryjnych. Odnosi się to również do pacjentów z małą częstością akcji serca, szczególnie gdy częstość akcji serca zmniejsza się poniżej 50 uderzeń na minutę, lub po zmniejszeniu dawki.

Zaburzenia rytmu serca

Iwabradyna nie jest skuteczna w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom rytmu serca i prawdopodobnie traci ona skuteczność w razie wystąpienia tachyarytmii (np. częstoskurczu komorowego lub nadkomorowego). Dlatego nie zaleca się stosowania iwabradyny u pacjentów z migotaniem przedsionków lub innymi zaburzeniami rytmu serca zakłócającymi czynność węzła zatokowego. U pacjentów leczonych iwabradyną zwiększa się ryzyko wystąpienia migotania przedsionków. Migotanie przedsionków było częstsze u pacjentów stosujących jednocześnie amiodaron lub silne leki przeciwaritmiczne klasy I. Zaleca się regularną kontrolę kliniczną pacjentów leczonych iwabradyną w celu obserwacji wystąpienia migotania przedsionków (utrwałonego lub napadowego), w tym, jeżeli są wskazania kliniczne (np. zaostrzenie dławicy piersiowej, kołatanie serca, nieregularne tętno), wykonywanie badania EKG. Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych migotania przedsionków oraz poradzić, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku ich wystąpienia. Jeśli podczas terapii wystąpi migotanie przedsionków, należy ostrożnie ponownie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowanego leczenia iwabradyną. Dokładnej kontroli powinni podlegać pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca z zaburzeniami przewodzenia śródkomorowego (blok lewej odnogi pęczka Hisa, blok prawej odnogi pęczka Hisa) oraz z zaburzeniami synchronizacji komór.

Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia

Iwabradyna nie jest zalecana u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia.

Stosowanie u pacjentów z małą częstością akcji serca

Nie należy rozpoczynać leczenia iwabradyną u pacjentów z częstością akcji serca w spoczynku wynoszącą przed leczeniem poniżej 70 uderzeń na minutę. Jeżeli podczas leczenia częstość akcji serca w spoczynku zmniejszy się długotrwale poniżej 50 uderzeń na minutę lub pacjent odczuwa objawy związane z bradykardią, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia lub niedociśnienie tętnicze, dawkę należy stopniowo zmniejszać. Jeżeli częstość akcji serca utrzymuje się nadal poniżej 50 uderzeń na minutę lub utrzymują się objawy bradykardii, należy przerwać stosowanie leku.

Stosowanie w skojarzeniu z antagonistami wapnia

Jednoczesne stosowanie produktu Ivohart w skojarzeniu z lekami z grupy antagonistów wapnia, zmniejszającymi częstość akcji serca, takimi jak werapamil lub diltiazem, jest przeciwwskazane. Nie jest konieczne stosowanie szczególnych środków bezpieczeństwa podczas stosowania iwabradyny w skojarzeniu z azotanami, antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny, takimi jak amlodypina. Dodatkowa skuteczność iwabradyny w skojarzeniu z antagonistami wapnia pochodnymi dihydropirydyny nie została ustalona.

Przewlekła niewydolność serca

Niewydolność serca musi być ustabilizowana przed rozważeniem leczenia iwabradyną. Iwabradynę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niewydolnością serca IV stopnia według klasyfikacji NYHA ze względu na ograniczoną ilość danych dla tej populacji.

Udar mózgu

Nie zaleca się stosowania iwabradyny bezpośrednio po wystąpieniu udaru mózgu, ponieważ nie ma danych dotyczących podawania leku w takich sytuacjach.

Widzenie

Iwabradyna wpływa na czynność siatkówki. Nie ma dowodów toksycznego wpływu długotrwałego leczenia iwabradyną na siatkówkę. Należy rozważyć odstawienie leczenia w przypadku nieoczekiwanego pogorszenia wzroku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niedociśnieniem tętniczym

Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym lekkim do umiarkowanego. W tej grupie pacjentów należy stosować iwabradynę z zachowaniem ostrożności. Iwabradyna jest przeciwwskazana do stosowania u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem tętniczym (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mm Hg).

Migotanie przedsionków – zaburzenia rytmu serca

Nie ma dowodów na to, że u pacjentów przyjmujących iwabradynę, u których przeprowadzono kardiwersję farmakologiczną istnieje ryzyko (następującej) bradykardii po przywróceniu rytmu zatokowego. Niemniej jednak, ze względu na brak odpowiedniej ilości danych, wykonanie kardiwersji elektrycznej w trybie planowym należy rozważyć po 24 godzinach od przyjęcia ostatniej dawki iwabradyny.

Stosowanie u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT albo przyjmujących leki wydłużające odstępek QT

Należy unikać stosowania iwabradyny u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstępek QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca. Zmniejszenie częstości akcji serca spowodowane przez iwabradynę może nasilić wydłużenie odstępu QT, co może powodować wystąpienie ciężkich arytmii, zwłaszcza *torsade de pointes*.

Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym wymagający modyfikacji leczenia nadciśnienia tętniczego

W badaniu SHIFT epizody zwiększonego ciśnienia tętniczego występowały u większej liczby pacjentów leczonych iwabradyną (7,1%) w porównaniu do pacjentów, którym podawano placebo (6,1%). Epizody te występowały najczęściej wkrótce po modyfikacji leczenia nadciśnienia, były przemijające i nie wpływały na wynik leczenia iwabradyną. Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, leczonych iwabradyną, są dokonywane modyfikacje terapii, należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze.

Laktoza

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p><i>Sód</i></p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
---	---

Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – antagoniści aldosteronu – spironolakton (*ChPL Finospir 2017*).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	25 mg – 19982; 50 mg – 19983; 100 mg – 19971
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.04.2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.03.2016
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26.10.2017
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki moczopędne, Antagoniści aldosteronu
Kod ATC		C03DA01
Dostępne preparaty		Finospir, 25 mg, tabletki Finospir, 50 mg, tabletki, Finospir, 100 mg, tabletki

	<p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p>Spironolakton jest kompetycyjnym blokerem receptora aldosteronu; wiąże się on w sposób kompetycyjny z receptorami w kanalikach dystalnych nerki, zapobiegając syntezie białka kluczowego dla transportu jonów K⁺ i Na⁺. Spironolakton wywiera działanie moczopędne i oszczędzające potas, zwiększa wydalanie sodu i wody, zatrzymując jednocześnie potas i magnez. Spironolakton hamuje również w korze nadnerczy biosyntezę aldosteronu u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Efekt działania spironolaktonu zależy od aldosteronu: im wyższe stężenie aldosteronu w organizmie, tym skuteczniejsza jest odpowiedź na spironolakton. Działanie spironolaktonu opiera się na efektach wywieranych przez lek macierzysty oraz aktywne metabolity, np. kanrenon. W przypadku nadmiernego wydzielania aldosteronu, np. z powodu marskości wątroby lub stosowania diuretyków, spironolakton zwiększa wydalanie sodu i wody, a zmniejsza wydalanie potasu. Jeżeli wydzielanie aldosteronu jest prawidłowe, efekt moczopędny i oszczędzający potas jest słaby. Stężenie glukozy, cholesterolu i trójglicerydów we krwi pozostają niezmiennione. Spironolakton wykazuje również działanie antyandrogenowe, hamując nieznacznie wiązanie się androgenów z ich receptorami oraz hamując 17-α-hydroksylazę, która odgrywa kluczową rolę w syntezie androgenów.</p>
<p>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</p>	<p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p>Spironolakton jest dobrze wchłaniany (od 70 do 80%) z przewodu pokarmowego. Jego biodostępność jest większa po posiłku niż na czczo, wahając się w zakresie od 25 do 70%. Maksymalne stężenie osiągnięte jest średnio w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu. Objętość dystrybucji spironolaktonu wynosi 14,4 L/kg, stopień wiązania się z białkami przekracza 90%, a klirens wynosi 100 ml/kg/min. Okres półtrwania w fazie eliminacji spironolaktonu wynosi 1,3 do 2 godzin. Spironolakton ulega w dużym stopniu efektowi pierwszego przejścia. Spironolakton metabolizowany jest do kanrenonu, 7α-tiometylo-spironolaktonu oraz innych, częściowo aktywnych metabolitów. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi dla tych metabolitów około 15 godzin, co znacząco wydłuża czas działania leku. Spironolakton wydalany jest głównie z moczem, a także w pewnym stopniu z kałem (w żółci), głównie w postaci metabolitów. Pełne działanie moczopędne spironolaktonu jest zazwyczaj uzyskiwane w ciągu 2 do 3 dni od rozpoczęcia leczenia. Działanie moczopędne utrzymuje się przez kolejne 2 do 3 dni po zakończeniu leczenia. U osób w podeszłym wieku klirens spironolaktonu może obniżyć się, a okres półtrwania może ulegać wydłużeniu.</p>
<p>Wskazanie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie przewlekłej skurczowej niewydolności serca (grupa III-IV NYHA) jako uzupełnienie standardowego leczenia • Leczenie obrzęków spowodowanych zespołem nerczycowym, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu • Leczenie puchliny brzusznej i obrzęków związanych z niewyrównaną marskością wątroby lub nadciśnieniem wrotnym i innymi chorobami wątroby, gdy inne sposoby leczenia obrzęków nie przyniosły skutku, w szczególności w przypadku podejrzenia hiperaldosteronizmu • W leczeniu nadciśnienia jako lek dodatkowy u pacjentów niereagujących dostatecznie na inne leki przeciwnadciśnieniowe • Pierwotny hiperaldosteronizm
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkę dobową można przyjmować jednorazowo lub podzielić na dwie dawki. Tabletki powinny być przyjmowane z posiłkiem (w celu lepszego wchłaniania). Podczas leczenia należy monitorować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.</p> <p>Dorośli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła niewydolność serca (NYHA klasa III do IV): Wstępna dawka u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (NYHA III do IV) i stężeniem potasu \leq 5 mmol/L i kreatyniny w surowicy \leq 220 mikromol/L wynosi zazwyczaj 25 mg/dobę, w połączeniu ze standardowym leczeniem. Jeśli retencja płynów narasta lub utrzymuje się przez 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia a stężenie potasu nadal będzie wynosiło $<$ 5 mmol/L, dawka spironolaktonu może zostać zwiększona do 50 mg raz dziennie. Stężenie potasu i kreatyniny musi być zbadane po tygodniu stosowania tej dawki. Jeśli stężenie potasu wzrośnie do 5,5 mmol/L lub stężenie kreatyniny wzrośnie do 220 mikromol/L, dawka

Przeciwwskazania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

spironolaktonu musi zostać zmniejszona do 25 mg co drugi dzień lub należy przerwać stosowanie leku. Informacje na temat monitorowania stężenia potasu i kreatyniny w surowicy znajdują się w części 4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności: „Hiperkaliemia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca”.

- Obrzęki: Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25 mg do 100 mg na dobę. W ciężkich przypadkach dawkę można zwiększyć do 200 mg na dobę. W przypadku znacznych obrzęków, np. w przebiegu marskości wątroby, może być wskazane krótkotrwałe podawanie od 200 do 400 mg na dobę.
- Leczenie nadciśnienia: zazwyczaj stosowana dawka wynosi 50 do 100 mg na dobę. Pełny efekt terapeutyczny jest zwykle uzyskiwany w ciągu około 2 tygodni, co należy uwzględnić podczas zmiany dawki.
- Leczenie hiperaldosteronizmu pierwotnego: 100 do 400 mg na dobę przed operacją. Jeśli zabieg operacyjny nie będzie wykonywany, dawka leku powinna być zmniejszona do najniższej skutecznej dawki.

Osoby w podeszłym wieku:

- Zazwyczaj nie ma konieczności zmiany dawkowania, o ile u pacjenta nie występuje niewydolność nerek lub wątroby.

Dzieci i młodzież:

- Dzieci: dawka początkowa wynosi 3 mg/kg/dobę. Długotrwałe leczenie w skojarzeniu z innymi lekami moczopędnymi: 1 do 2 mg/kg/dobę.

Niewydolność nerek

- Należy zachować ostrożność podczas stosowania spironolaktonu u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min)
- Spironolaktonu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)

Niewydolność wątroby

- Metabolizm i wydalanie spironolaktonu ulegają opóźnieniu u pacjentów z niewydolnością wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby modyfikacja dawki początkowej nie jest konieczna
- Nadwrażliwość na spironolakton lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Hiperkaliemia
- Hiponatremia
- Przełom nadnerczowy
- Ostra i przewlekła niewydolność nerek, klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min
- Bezmocz
- Porfiria

Podczas stosowania leku Finospir stężenie elektrolitów w surowicy oraz czynność nerek powinny być systematycznie monitorowane.

Stosowanie produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, równocześnie ze spironolaktonem może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii.

Ryzyko hiperkaliemii jest wyższe u osób w podeszłym wieku oraz u chorych z niewydolnością nerek lub wątroby, jak również podczas skojarzonego stosowania spironolaktonu i inhibitorów ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II (ARB) lub leków moczopędnych oszczędzających potas. U tych pacjentów należy starannie monitorować stężenie potasu w surowicy krwi.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	<p>Hiperkaliemia może prowadzić do zgonu. Kluczowe jest monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca otrzymujących spironolakton. Należy unikać stosowania innych leków moczopędnych oszczędzających potas. Należy unikać stosowania doustnych suplementów potasu u pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy wynosi > 3,5 mmol/L. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny tydzień po rozpoczęciu leczenia lub zwiększeniu dawki spironolaktonu, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, co 3 miesiące przez rok a następnie co 6 miesięcy. Należy zakończyć lub przerwać leczenie w przypadku stężenia potasu w surowicy wynoszącego > 5 mmol/L lub kreatyniny > 220 mikromol/L.</p> <p>Nie zaleca się stosowania suplementów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub diety bogatej w potas, ze względu na ryzyko hiperkaliemii.</p> <p>U pacjentów z marskością wątroby zgłaszano podczas leczenia spironolaktonem występowanie hipochloremicznej kwasicy metabolicznej z hiperkaliemią, pomimo prawidłowej czynności nerek. Pacjenci z marskością wątroby oraz inni chorzy obarczeni ryzykiem kwasicy powinni być dokładnie monitorowani.</p> <p>Szczególną ostrożność należy zachować podczas leczenia pacjentów z cukrzycą z upośledzeniem czynności nerek.</p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia wodobrzusza i niezmniejszanie masy ciała pacjenta o więcej niż 1 kg na dobę (wynikającej ze zwiększonej diurezy).</p> <p>U pacjentów z wrzodami trawiennymi spironolakton może opóźnić gojenie się owrzodzeń, toteż powinien być stosowany jedynie po starannym rozważeniu. U zwierząt eksperymentalnych spironolakton powodował lub stymulował wzrost nowotworu. Stosując produkt, należy wziąć to pod uwagę. Efekt ten może wynikać ze zmian hormonalnych, które spironolakton wywołuje również u ludzi.</p> <p>Produkt Finospir, tabletki, zawiera laktozę. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.</p>
---	---

Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF –inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (*ChPL Vivace 2019*).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Actavis Group PTC ehf. Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	2,5 mg: 12253 5 mg: 12252 10 mg: 12251

Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.06.2006 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.08.2009
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	14.10.2019
Grupa farmakoterapeutyczna	inhibitory konwertazy angiotensyny, preparaty proste,	
Kod ATC	C09A A05	
Dostępne preparaty	Vivace 2,5 mg, 2,5 mg, tabletki Vivace 5 mg, 5 mg, tabletki Vivace 10 mg, 10 mg, tabletki	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	
	<u>Mechanizm działania</u>	
	Ramiprylat, aktywny metabolit proleku ramiprylu, hamuje enzym karboksypeptydazę dipeptydylową I (synonimy: konwertaza angiotensyny, kininaza II). Enzym ten katalizuje w osoczu i tkankach konwersję angiotensyny I do aktywnej substancji naczyniokurczącej – angiotensyny II, jak również rozpad bradykininy działającej naczyniorozkurczowo. Zmniejszone tworzenie angiotensyny II i zahamowanie rozkładania bradykininy prowadzi do rozkurczu naczyń. Angiotensyna II pobudza również uwalnianie aldosteronu, dlatego ramiprylat wywołuje zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Średnia odpowiedź na monoterapię inhibitorami ACE jest mniejsza u osób rasy czarnej (pochodzenia afro-karaibskiego) z nadciśnieniem tętniczym (zwykle populacja z nadciśnieniem tętniczym i niską aktywnością reninową osocza) niż u pacjentów pozostałych ras.	
	<u>Działanie farmakodynamiczne</u>	
Właściwości hipotensyjne Podawanie ramiprylu prowadzi do znacznego obniżenia oporu w obwodowych naczyniach tętniczych. Nie stwierdza się dużych zmian w przepływie osocza przez nerki ani w filtracji kłębuszkowej. Podawanie ramiprylu pacjentom z nadciśnieniem tętniczym prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego w pozycji leżącej i stojącej bez kompensacyjnego wzrostu częstości pracy serca. U większości pacjentów efekt hipotensyjny po podaniu pojedynczej dawki leku jest stwierdzany po 1 do 2 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Efekt maksymalny po przyjęciu pojedynczej dawki występuje zwykle w ciągu 3 do 6 godzin od doustnego przyjęcia produktu. Hipotensyjne działanie pojedynczej dawki utrzymuje się zwykle przez 24 godziny. Maksymalny efekt hipotensyjny w przypadku terapii ciągłej ramiprylem występuje zwykle w ciągu 3 do 4 tygodni. Wykazano, że w przypadku terapii długotrwałej, trwającej 2 lata, utrzymuje się działanie hipotensyjne. Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie wywołuje nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego z odbicia.		
<u>Niewydolność serca</u>		

Wykazano skuteczność ramiprylu stosowanego jako leczenie uzupełniające u pacjentów w czynnościowych klasach II–IV wg NYHA (New York Heart Association) leczonych diuretykami i opcjonalnie glikozydami nasercowymi. Stwierdzono korzystny wpływ leku na hemodynamikę w sercu (obniżone ciśnienie napełniania prawej i lewej komory, obniżony całkowity obwodowy opór naczyniowy, podwyższona pojemność minutowa oraz lepszy wskaźnik sercowy). Zmniejsza również aktywację neuroendokrynną.

Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ramipryl jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; stężenia maksymalne ramiprylu w osoczu osiągnęte są w ciągu jednej godziny. Poziom wchłaniania, określony na podstawie wchłaniania zwrotnego z moczu, wynosi przynajmniej 56% i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie wpływa istotnie na jego wartość. Biodostępność aktywnego metabolitu ramiprylatu po doustnym podaniu 2,5 mg i 5 mg ramiprylu wynosi 45%.

Stężenia maksymalne ramiprylatu, jedyne aktywnego metabolitu ramiprylu są osiągnęte po 2–4 godzinach od przyjęcia ramiprylu. Stan stacjonarny w osoczu podczas stosowania zwykłych dawek ramiprylu raz na dobę jest osiągnęty około 4. dnia leczenia.

Dystrybucja

Wiązanie ramiprylu z białkami osocza wynosi 73%, a ramiprylatu około 56%.

Metabolizm

Ramipryl jest niemal całkowicie metabolizowany do ramiprylatu, a następnie do estru diketopiperazynowego, kwasu diketopiperazynowego i glukuronidów ramiprylu i ramiprylatu.

Eliminacja

Metabolity są wydalane głównie przez nerki.

Stężenie ramiprylatu w osoczu zmniejsza się w sposób wielofazowy. Ramiprylat, ze względu na silne, wysyczone wiązanie z ACE oraz powolną dysocjację od enzymu, cechuje się przedłużoną fazą końcowej eliminacji przy bardzo niskich stężeniach w osoczu.

Po wielokrotnych dawkach ramiprylu przyjmowanych raz na dobę efektywny okres półtrwania ramiprylatu wynosi 13–17 godzin dla dawek 5–10 mg, jest dłuższy w przypadku mniejszych dawek 1,25–2,5 mg. Różnica jest związana ze zdolnością enzymu do wiązania ramiprylatu.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu nie wykrywa się ramiprylu i jego metabolitu w mleku kobiecym. Tym niemniej wpływ wielokrotnego podawania nie jest znany.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nerkowe wydzielanie ramiprylatu jest zmniejszone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a klirens nerkowy ramiprylatu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Prowadzi to do podwyższonych stężeń ramiprylatu w osoczu, obniżających się wolniej niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ramiprylu do ramiprylatu jest opóźniony, ze względu na obniżoną aktywność esteraz wątrobowych. Stężenie ramiprylu w osoczu w tej grupie pacjentów jest podwyższone. Stężenia maksymalne ramiprylatu w tej grupie pacjentów nie różnią się od stężeń stwierdzanych u osób z prawidłową czynnością wątroby.

Dzieci i młodzież

Wskazanie

Farmakokinetykę ramiprylu badano u 30 dzieci z nadciśnieniem w wieku 2-16 lat, o masie ciała ≥ 10 kg. Po podaniu dawek od 0,05 mg do 0,2 mg/kg ramipryl był szybko metabolizowany do ramiprylatu. Maksymalne stężenia ramiprylatu w osoczu występowały w ciągu 2-3 godzin. Klirens ramiprylatu był ściśle związany z masą ciała ($p < 0,01$) i dawką ($p < 0,001$). Klirens i objętość dystrybucji zwiększały się wraz z wiekiem dzieci w każdej z grup otrzymujących poszczególne dawki.

Całkowity wpływ leku na organizm dzieci otrzymujących dawkę 0,05 mg/kg masy ciała i dorosłych leczonych ramiprylem w dawce 5 mg był porównywalny. Podanie dzieciom dawki 0,2 mg/kg powodowało większy całkowity wpływ leku na organizm niż u dorosłych otrzymujących największą zalecaną dawkę 10 mg na dobę.

- Leczenie nadciśnienia tętniczego
- Profilaktyka chorób układu sercowo-naczyniowego: zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:
 - jawną chorobą układu sercowo-naczyniowego o etiologii miażdżycowej (choroba niedokrwienna serca lub udar bądź choroba naczyń obwodowych w wywiadzie) lub
 - cukrzycą i przynajmniej jednym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka
- Leczenie chorób nerek:
 - początkowe stadium cukrzycowej nefropatii kłębuszkowej stwierdzone na podstawie obecności mikroalbuminurii
 - jawną nefropatię cukrzycową stwierdzoną na podstawie białkomoczu u pacjentów z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego
 - jawną nefropatię kłębuszkową o etiologii innej niż cukrzycowa stwierdzoną na podstawie białkomoczu ≥ 3 g na dobę
- Leczenie objawowej niewydolności serca
- Prewencja wtórna u pacjentów po ostrym zawałe serca: zmniejszenie umieralności w ostrej fazie zawału u pacjentów z objawami klinicznymi niewydolności serca - produkt należy włączyć do leczenia w okresie > 48 godzin od wystąpienia ostrego zawału serca (od trzeciej doby po zawałe).

DawkowanieObjawowa niewydolność serca*Dawka początkowa*

U pacjentów stabilnych, których stan ustabilizowano lekiem moczopędnym zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Vivace wynosi 1,25 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Podwojenie dawki produktu leczniczego Vivace powinno być przeprowadzane co jeden do dwóch tygodni, do maksymalnej dawki 10 mg. Preferowane jest podawanie produktu leczniczego w dwóch dawkach podzielonych.

*Prewencja wtórna po ostrym zawałe mięśnia sercowego z niewydolnością serca**Dawka początkowa*

U pacjenta stabilnego klinicznie i hemodynamicznie po 48 godzinach od zawału mięśnia sercowego dawka początkowa wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę przez trzy dni. Jeśli początkowa dawka 2,5 mg jest źle tolerowana, należy podawać 1,25 mg dwa razy na dobę przez dwa dni a następnie zwiększyć do 2,5 mg, a następnie 5 mg dwa razy na dobę. Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia.

Dawkowanie i sposób podawania

Modyfikacja dawkowania i dawka podtrzymująca

Dawka dobową powinna być stopniowo podwajana w odstępach od jednego do trzech dni, aż do osiągnięcia dawki docelowej 5 mg dwa razy na dobę. W miarę możliwości dawka podtrzymująca powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych.

Jeżeli nie można zwiększyć dawki do 2,5 mg dwa razy na dobę, należy zaprzestać leczenia. Nadal brakuje wystarczających danych dotyczących leczenia pacjentów z ciężką (NYHA IV) niewydolnością serca bezpośrednio po zawale serca. W przypadku podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pacjentów z tej grupy, zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg raz na dobę i wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas zwiększania dawek.

Szczególne grupy pacjentów*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Dobowa dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być ustalana na podstawie klirensu kreatyniny:

- jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≥ 60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 10 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 30–60 ml/min, nie trzeba zmieniać dawki początkowej (2,5 mg na dobę); maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- jeżeli klirens kreatyniny wynosi 10–30 ml/min, dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg;
- u hemodializowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: ramipryl jest dializowany w niewielkim stopniu; dawka początkowa wynosi 1,25 mg na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 5 mg; lek powinien być podawany kilka godzin po zakończeniu hemodializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby leczenie za pomocą produktu leczniczego Vivace należy rozpoczynać tylko pod ścisłą kontrolą lekarską, a maksymalna dawka dobową produktu leczniczego Vivace wynosi 2,5 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawki początkowe powinny być mniejsze, a zwiększanie dawek bardziej stopniowe ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza w grupie pacjentów bardzo podeszłym wieku i słabych. Należy rozważyć zastosowanie zredukowanej dawki początkowej wynoszącej 1,25 mg.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo ramiprylu u dzieci nie zostało ustalone. Nie można ustalić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Vivace codziennie o tej samej porze dnia. Produkt leczniczy Vivace może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłku, gdyż przyjmowanie pokarmów nie wpływa na jego biodostępność. Produkt leczniczy Vivace powinien być połykany w całości i popijany płynem.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną, bądź inny inhibitor ACE (enzymu konwertującego angiotensynę).
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub wywołany uprzednim stosowaniem inhibitorów ACE bądź antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA)).
- Pozaustrojowe procedury lecznicze prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
dotyczące stosowania

- Istotne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy do jedynej czynnej nerki.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży.
- Nie należy stosować ramiprylu u pacjentów z hipotonią i niestabilnych hemodynamicznie.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Vivace z lekami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem z walsartanem. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Szczególne grupy pacjentów

Ciąża

Leki z grup inhibitorów ACE, takie jak ramipryl lub antagoniści receptora angiotensyny II (AIIIRA), nie powinny być włączane do leczenia w czasie ciąży. Jeżeli kontynuacja leczenia inhibitorami ACE nie jest uznawana za niezbędną, u pacjentek planujących zajście w ciążę zalecana jest zmiana sposobu leczenia przeciwnadciśnieniowego na taki, którego bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży zostało potwierdzone. W przypadku stwierdzenia ciąży stosowanie inhibitorów ACE/AIIIRA powinno zostać natychmiast przerwane, a w razie potrzeby należy włączyć alternatywne leczenie.

Pacjenci o podwyższonym ryzyku hipotonii

- Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron

Pacjenci ze wzmożoną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron mają zwiększone ryzyko wystąpienia znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego i upośledzenia czynności nerek w przebiegu zahamowania ACE, zwłaszcza, jeśli inhibitor ACE lub stosowany jednocześnie diuretyk jest podawany po raz pierwszy lub po pierwszym zwiększeniu dawki.

Należy podejrzewać obecność istotnej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron i włączyć nadzór medyczny pacjenta z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi w przypadku:

- - pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym
- - pacjentów ze zdekompenowaną zastoinową niewydolnością serca
- - pacjentów z hemodynamicznie istotnym upośledzeniem napływu bądź odpływu z lewej komory (np. stenoza zastawki aortalnej lub mitralnej)
- - pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej z drugą czynną nerką
- - pacjentów, u których występuje lub może wystąpić odwodnienie lub niedobór sodu (w tym pacjentów leczonych diuretykami)
- - pacjentów z marskością wątroby i (lub) wodobrzuszem
- - pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym lub znieczulanych środkami mogącymi wywoływać hipotonię.

Ogólnie przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest skorygowanie odwodnienia, hipowolemii lub niedoborów sodu (jakkolwiek u pacjentów z niewydolnością serca należy starannie rozważyć podjęcie powyższych działań, uwzględniając ryzyko przeciążenia objętościowego).

- Przemijająca bądź stała niewydolność serca po zawale mięśnia sercowego

- Pacjenci z podwyższonym ryzykiem niedokrwienia mięśnia sercowego bądź mózgu w przypadku ostrej hipotonii

Początkowa faza leczenia wymaga specjalnego nadzoru medycznego.

Zabiegi operacyjne

W miarę możliwości zalecane jest odstawienie inhibitorów konwertazy angiotensyny, takich jak ramipryl, na dzień przed zabiegiem operacyjnym.

Monitorowanie czynności nerek

Czynność nerek powinna być oceniana przed i w trakcie leczenia, a dawkowanie powinno być dostosowywane zwłaszcza w początkowych tygodniach leczenia. Szczególnie dokładne monitorowanie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkalemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu.

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy był stwierdzany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem.

W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Vivace.

Należy podjąć niezbędne działania ratunkowe. Pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez przynajmniej 12 do 24 godzin. Pacjent powinien być wypisany ze szpitala dopiero po całkowitym wycofaniu się objawów.

Obrzęk naczynioruchowy jelit był opisywany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym produktem leczniczym Vivace. Ta grupa pacjentów zgłaszała się do lekarza z bólami brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i sakubitrylu z walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego. Nie rozpoczynać leczenia sakubitrylem z walsartanem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki ramiprylu. Nie rozpoczynać leczenia ramiprylem wcześniej niż po upływie 36 godzin od przyjęcia ostatniej dawki sakubitrylu z walsartanem.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i racekadotrylu, inhibitorów mTOR (np. syrolimusu, ewerolimusu, temsyrolimusu) lub wildagliptyny może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjent już przyjmuje jakiś inhibitor ACE, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną.

Reakcje anafilaktyczne podczas odczulania

Prawdopodobieństwo i nasilenie reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych na jad owadów i inne alergenów wzrasta pod wpływem zahamowania ACE. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Vivace przed odczulaniem.

Stężenie potasu w surowicy

Hiperkaliemia była opisywana u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, włączając produkt leczniczy Vivace. Do grupy pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia hiperkalemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci >70. roku życia, pacjenci ze źle kontrolowaną

cukrzyca, a także osoby odwodnione, pacjenci z ostrą niewydolnością serca lub zaostrzeniem przewlekłej niewydolności serca, pacjenci z kwasica metaboliczną.

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to jest zazwyczaj nieistotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednak u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) u pacjentów przyjmujących suplementy potasu (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas lub inne substancje czynne podwyższające stężenie potasu w osoczu (np. heparyna, trimetoprym lub ko-trimoksazol znany także jako trimetoprim z sulfametoksazolem), a zwłaszcza leczonych antagonistami aldosteronu lub blokerami receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas i blokery receptora angiotensyny należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek.

Jeżeli stosowanie wyżej wymienionych substancji jest wskazane, należy regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy.

Neutropenia/agranulocytoza

Do zaburzeń rzadko stwierdzanych należą neutropenia/agranulocytoza oraz małopłytkowość i niedokrwistość. Opisywano również wystąpienie supresji szpiku. Należy monitorować liczbę leukocytów w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze kontrole zalecane są w początkowej fazie leczenia oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, pacjentów ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) oraz u wszystkich leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi wywoływać zmiany w morfologii krwi (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Różnice etniczne

Obrzęk naczynioruchowy wywołany inhibitorami ACE występuje częściej w grupie pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych. Tak jak pozostałe inhibitory ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż w pozostałych grupach etnicznych, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania nadciśnienia tętniczego z niską aktywnością reninową osocza w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

Opisywano występowanie kaszlu w trakcie stosowania inhibitorów ACE. Charakterystyczne jest, że kaszel jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE powinien być brany pod uwagę w procesie diagnostyki różnicowej kaszlu.

Substancje pomocnicze:

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować tego produktu .

Sód

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

W grupie pacjentów z silną aktywacją układu renina–angiotensyna–aldosteron może dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po podaniu dawki początkowej. W tej grupie pacjentów zalecane jest rozpoczynanie od dawki 1,25 mg i rozpoczynanie leczenia pod nadzorem lekarskim.

Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF –antagoniści angiotensyny – walsartan (ChPL Avasart 2015).

Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	POLFARMEX S.A. ul. Józefów 9 99-300 Kutno Tel. 24 357-44-44
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	16610
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	17.03.2010
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	2015.01.20
	Grupa farmakoterapeutyczna	Antagoniści receptora angiotensyny II (standard).
	Kod ATC	C09CA03
	Dostępne preparaty	AVASART 160 mg, tabletki powlekane
	Właściwości farmakodynamiczne	Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT1, który jest odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu receptora AT1 przez walsartan może stymulować odblokowany receptor AT2, który wydaje się działać antagonistycznie w stosunku do działania receptora AT1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT1 niż do receptora AT2. Nie stwierdzono, aby walsartan wiązał się lub blokował inne receptory hormonów lub kanały jonowe, o których wiadomo, że są istotne w regulacji sercowonaczyniowej. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (ACE, znanej również jako kininaza II), która przekształca Ang I w Ang II i powoduje rozpad bradykininy. Z uwagi na brak wpływu na ACE i brak nasilania działania bradykininy lub substancji P, prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu przy stosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II jest niewielkie. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamienne mniejsza ($P < 0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitor ACE (odpowiednio 2,6% i 7,9%). W badaniu klinicznym pacjentów z suchym kaszlem w trakcie leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie 19,5% osób otrzymujących walsartan i 19,0% przyjmujących tiazydowe leki moczopędne skarżyło się na występowanie kaszlu w porównaniu z 68,5% pacjentów leczonych inhibitorami ACE ($P < 0,05$).
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	
	Właściwości farmakokinetyczne	

Wchłanianie: Po podaniu doustnym samego walsartanu maksymalne stężenie walsartanu w osoczu występuje po 2-4 godzinach. Średnia bezwzględna biodostępność leku wynosi 23%. W przypadku podania walsartanu z pokarmem pole pod krzywą (AUC) dla walsartanu jest zmniejszone o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (Cmax) o około 50%, chociaż od około 8. godziny po podaniu dawki stężenia walsartanu w osoczu są podobne w grupie przyjmującej lek z posiłkiem i w grupie przyjmującej lek na czczo. Wraz ze zmniejszeniem AUC nie następuje jednak klinicznie znamienne osłabienie działania terapeutycznego, dlatego walsartan można podawać z posiłkiem lub bez posiłku.

Dystrybucja: Objętość dystrybucji walsartanu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje na brak rozległej dystrybucji walsartanu w tkankach. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (94–97%), głównie z albuminami.

Biotransformacja: Walsartan nie ulega biotransformacji w większym stopniu, ponieważ jedynie około 20% dawki jest wykrywane w postaci metabolitów. Hydroksymetabolit został wykryty w osoczu w małych stężeniach (poniżej 10% pola pod krzywą (AUC) dla walsartanu). Metabolit ten jest farmakologicznie nieczynny.

Wydalanie: Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest wydalany przede wszystkim z żółcią w kale (około 83% dawki) i przez nerki w moczu (około 13% dawki), głównie w postaci niezmienionej. Po podaniu doustnym klirens walsartanu z osocza wynosi około 2 l/h, a klirens nerkowy około 0,62 l/h (około 30% całkowitego klirensu). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin. U pacjentów z niewydolnością serca: Przeciętny czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia oraz okres półtrwania w fazie eliminacji walsartanu u pacjentów z niewydolnością serca i zdrowych ochotników są podobne. Wartości AUC i Cmax walsartanu są niemalże proporcjonalne do zwiększanej dawki w klinicznym zakresie dawkowania (40 mg do 160 mg walsartanu dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/h. Wiek nie wpływa na obserwowany klirens u pacjentów z niewydolnością serca.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U niektórych pacjentów w wieku podeszłym obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednakże nie wykazano, aby miało to jakiegokolwiek znaczenie kliniczne.

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy wynosi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie zaobserwowano korelacji między czynnością nerek i ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Nie ma zatem konieczności modyfikacji dawkowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min). Obecnie brak jest doświadczeń dotyczących bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensem kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować ostrożnie w tych grupach pacjentów. Walsartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne.

Zaburzenia czynności wątroby

Około 70% wchłanianej dawki jest wydalane z żółcią, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie ulega istotniejszej biotransformacji. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu łagodnym do umiarkowanego zaobserwowano podwojenie ekspozycji (AUC) w porównaniu ze zdrowymi osobami. Jednakże nie zaobserwowano korelacji między stężeniem walsartanu w osoczu krwi a stopniem zaburzenia czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Avasart wśród pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Wskazanie

- Nadciśnienie tętnicze
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

- Niewydolność serca

	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niewydolnością serca, gdy inhibitory ACE nie są tolerowane, lub u pacjentów nietolerujących beta-adrenolityków jako terapia wspomagająca leczenie inhibitorami ACE wówczas, gdy nie można zastosować antagonistów receptora mineralokortykoidowego</p>
	<p>Dawkowanie</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa leku Avasart to 40 mg (½ tabletki powlekanej Avasart, 80 mg) dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki kolejno do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę powinno być przeprowadzane w odstępach co najmniej dwutygodniowych, do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. W przypadku jednoczesnego stosowania leku moczopędnego należy rozważyć zmniejszenie jego dawki. Maksymalna dawka dobową zastosowaną w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych. Walsartan może być stosowany jednocześnie z innym leczeniem niewydolności serca. Jednakże, trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, walsartanu z beta-adrenolitykiem lub lekiem moczopędnym oszczędzającym potas nie jest zalecane. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Avasart może być przyjmowany niezależnie od posiłków; powinien być popijany wodą.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych populacji</p> <p><u>Stosowanie u osób w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby przebiegającymi bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę. Stosowanie produktu Avasart jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby i u pacjentów z cholestazą.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Z uwagi na brak danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności leku, nie zaleca się stosowania produktu Avasart u dzieci w wieku poniżej 18 lat.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną i (lub) którąkolwiek substancję pomocniczą, • ciężkie zaburzenie czynności wątroby, marskość wątroby, cholestaza, • drugi i trzeci trymestr ciąży, • jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Avasart z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m²)
Przeciwwskazania	<p>Hiperkaliemia</p> <p>W przypadku jednoczesnego przyjmowania preparatów zawierających potas, leków moczopędnych oszczędzających potas, zamienników soli kuchennej zawierających potas lub innych leków, które mogą powodować zwiększenie stężenia potasu (heparyna itp.), preparat należy stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

W rzadkich przypadkach na początku terapii produktem leczniczym Avasart u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Zanim zacznie się leczenie produktem leczniczym Avasart należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, poprzez np. zmniejszenie dawki leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej

W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Avasart nie zostało ustalone. Krótkotrwałe podawanie produktu leczniczego Avasart 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem tętniczym spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach, nie wpłynęło też na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednakże, w związku z tym, że inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron mogą powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.

Przeszczepienie nerek

Brak doświadczenia odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Avasart u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.

Hiperaldosteronizm pierwotny

Produktu leczniczego Avasart nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na to, że leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron są u tych pacjentów nieskuteczne.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Tak jak w przypadku innych preparatów działających rozszerzająco na naczynia, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów, u których występuje zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (HOCM).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, z klirensiem kreatyniny > 10 ml/ml. Obecnie brak jest doświadczeń w zakresie bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny > 10 ml/ml. Obecnie brak jest doświadczeń w zakresie bezpiecznego stosowania leku u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 10 ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego walsartan należy stosować w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności wątroby przebiegającym bez cholestazy walsartan należy stosować ostrożnie.

Ciąża

W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIIRA). Jeśli dalsze leczenie AIIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy przejść na alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.

Niewydolność serca

U pacjentów z niewydolnością serca terapia skojarzona trzema lekami (inhibitorem ACE, lekiem blokującym receptory β -adrenergiczne i produktem Avasart) nie wykazała żadnej klinicznej korzyści. Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane. Należy zachować ostrożność na początku leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjenta z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Avasart u pacjentów z niewydolnością serca

zwykle powoduje pewne obniżenie ciśnienia krwi, ale odstawienie produktu leczniczego ze względu na utrzymujące się objawowe niedociśnienie tętnicze nie jest zwykle konieczne, pod warunkiem że pacjent przestrzega zaleceń dawkowania. U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu reninaangiotensyna (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny związane było z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz, w rzadkich przypadkach, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II, nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Avasart może być związane z zaburzeniami czynności nerek. Ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza niedociśnienia, hiperkaliemii oraz pogorszenia czynności nerek (w tym ostro niewydolność nerek) może się zwiększyć, gdy produkt leczniczy Avasart jest stosowany jednocześnie z inhibitorem ACE. U pacjentów z niewydolnością serca, zastosowanie trójskładnikowego połączenia inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego oraz produktu leczniczego Avasart nie wykazało żadnych korzyści klinicznych. Takie połączenie znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dlatego nie jest zalecane. Trójskładnikowe połączenie inhibitora ACE, antagonisty receptora mineralokortykoidowego i walsartanu także nie jest zalecane. Stosowanie tych połączeń powinno odbywać się pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi pacjenta powinny być ściśle monitorowane. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów z niewydolnością serca. Ocena pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze uwzględniać ocenę czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego Avasart u pacjentów z niewydolnością serca zwykle skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, a przerwanie leczenia z powodu utrzymującego się objawowego niedociśnienia zwykle nie jest konieczne, jeśli przestrzegane są instrukcje odnośnie dawkowania. U pacjentów, których czynność nerek może zależeć od aktywności układu reninaangiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami ACE było związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią oraz w rzadkich przypadkach z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem. Nie można wykluczyć, że zastosowanie produktu leczniczego Avasart może być związane z zaburzeniem czynności nerek, ponieważ walsartan jest antagonistą receptora angiotensyny II. Inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensyny II nie powinni być jednocześnie stosowani u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *ReninAngiotensin - Aldosterone-system*, RAAS).

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – leki beta-adrenolityczne – nebiwolol (ChPL NebivoLEK 2020).

Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 6250 Kundl, Austria
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr 14744
	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.06.2011 r.
Daty	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	13.08.2020 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	selektywne leki beta-adrenolityczne.
	Kod ATC	C07AB12
	Dostępne preparaty	NebivoLEK, 5 mg, tabletki
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne	Nebivolol jest racematem dwóch enancjomerów: SRRR-nebiwololu (lub d-nebiwololu) oraz RSSS-nebiwololu (lub l-nebiwololu). Lek wykazuje działanie farmakologiczne dwójakiego rodzaju: - jest kompetycyjnym i wybiórczym antagonistą receptorów beta-1-adrenergicznych; działanie to przypisuje się enancjomerowi SRRR (d-enancjomer). - wykazuje niewielkie działanie rozszerzające naczynia, spowodowane oddziaływaniem na szlak przemian L-argininy/tlenku azotu. Nebivolol w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych zmniejsza częstość akcji serca oraz ciśnienie tętnicze w spoczynku i podczas wysiłku fizycznego, zarówno u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, jak i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia. W dawkach leczniczych nebiwolelem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, układowy opór naczyniowy zmniejsza się. Mimo mniejszej częstości akcji serca, zmniejszenie pojemności minutowej serca w spoczynku i w czasie wysiłku może być ograniczone ze względu na zwiększenie objętości wyrzutowej. Kliniczne znaczenie tych różnic hemodynamicznych w porównaniu z innymi lekami beta-adrenolitycznymi nie zostało w pełni ustalone.
	Właściwości farmakokinetyczne	Oba enancjomery nebiwololu są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Pokarm nie wpływa na wchłanianie nebiwololu, dlatego lek można podawać podczas lub niezależnie od posiłków.

Nebivolol jest w znacznym stopniu metabolizowany, częściowo z wytworzeniem czynnych hydroksymetabolitów. Nebivolol jest metabolizowany na drodze hydroksylacji alicyklicznej i aromatycznej, N-dealkilacji i sprzęgania z kwasem glukuronowym; dodatkowo powstają glukuronidy hydroksymetabolitów. Metabolizm nebiwololu na drodze hydroksylacji aromatycznej jest zależny od genetycznego polimorfizmu izoenzymu CYP2D6. Biodostępność nebiwololu po podaniu doustnym wynosi średnio 12% u osób o szybkim metabolizmie i jest prawie całkowita u osób o wolnym metabolizmie. W stanie równowagi dynamicznej i po zastosowaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie nebiwololu w osoczu w postaci niezmienionej jest około 23 razy większe u osób o wolnym metabolizmie niż u osób o szybkim metabolizmie. Jeśli uwzględni się postać niezmienioną leku oraz czynne metabolity, różnica maksymalnych stężeń w osoczu jest 1,3- do 1,4-krotna. Ze względu na zmienną szybkość metabolizmu, dawkę nebiwololu należy zawsze dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta; osoby o wolnym metabolizmie mogą wymagać podawania mniejszych dawek. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji enancjomerów nebiwololu wynoszą średnio 10 godzin. U osób wolno metabolizujących są one 3-5 razy dłuższe. U osób o szybkim metabolizmie stężenia enancjomeru RSSS w osoczu są nieco większe niż enancjomeru SRRR. U osób o wolnym metabolizmie różnica ta jest większa. U osób o szybkim metabolizmie okresy półtrwania w fazie eliminacji hydroksymetabolitów obu enancjomerów wynoszą średnio 24 godziny, a u osób o wolnym metabolizmie są one około dwukrotnie dłuższe. Stężenia nebiwololu w osoczu w stanie stacjonarnym u większości osób (o szybkim metabolizmie) uzyskiwane są w ciągu 24 godzin, a stężenia hydroksymetabolitów w ciągu kilku dni. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki w zakresie od 1 do 30 mg. Farmakokinetyka nebiwololu nie zależy od wieku. Oba enancjomery nebiwololu związane są w osoczu głównie z albuminami. SRRR-nebiwolol wiąże się z białkami osocza w 98,1%, a RSSS-nebiwolol w 97,9%. Po tygodniu od podania leku 38% dawki jest wydalane w moczu, a 48% z kałem. Wydalanie w moczu niezmienionego nebiwololu wynosi mniej niż 0,5% dawki.

Wskazanie

- **Nadciśnienie tętnicze**

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

- **Przewłoka niewydolność serca**

Leczenie stabilnej, łagodnej i umiarkowanej przewłokłej niewydolności serca, jako uzupełnienie standardowego leczenia u pacjentów w podeszłym wieku (≥70 lat).

Dawkowanie

Przewłoka niewydolność serca

Leczenie stabilnej, przewłokłej niewydolności serca należy rozpoczynać zwiększając stopniowo dawkę, aż do uzyskania optymalnej dla pacjenta dawki podtrzymującej. Warunkiem jest stabilna, przewłoka niewydolność serca bez ostrej dekompensacji w ciągu ostatnich sześciu tygodni. Zalecane jest, aby lekarz prowadzący leczenie miał doświadczenie w leczeniu przewłokłej niewydolności serca. U pacjentów, którzy otrzymują leki działające na układ sercowo-naczyniowy, w tym leki moczopędne i (lub) digoksynę, i (lub) inhibitory konwertazy angiotensyny, i (lub) antagonistów angiotensyny II, dawkę wymienionych leków należy ustalić w ciągu dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym NebivoLEK. Początkowe zwiększanie dawki należy przeprowadzać stopniowo co 1 do 2 tygodni, zależnie od tolerancji produktu przez pacjenta, w następujący sposób: dawka 1,25 mg nebiwololu, którą należy zwiększyć do 2,5 mg nebiwololu jeden raz na dobę, potem do 5 mg jeden raz na dobę, a następnie do 10 mg jeden raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka nebiwololu wynosi 10 mg raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia i każdorazowe zwiększenie dawki powinien nadzorować przez co najmniej 2 godziny doświadczony lekarz w celu upewnienia się, że stan kliniczny pacjenta jest stabilny (zwłaszcza w odniesieniu do ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca, zaburzeń przewodzenia, objawów nasilenia niewydolności serca). Wystąpienie działań niepożądanych może spowodować, że nie u wszystkich pacjentów możliwe będzie zastosowanie maksymalnej zalecanej dawki. W razie konieczności stosowaną dawkę można również stopniowo zmniejszać i ponownie zwiększać, jeśli jest to właściwe. Jeśli podczas stopniowego zwiększania

Dawkowanie i sposób podawania

Przeciwwskazania

dawki nasili się niewydolność serca lub wystąpią objawy nietolerancji, zaleca się najpierw zmniejszenie dawki nebiwololu lub, jeśli to konieczne, natychmiastowe przerwanie leczenia (w razie ciężkiego niedociśnienia tętniczego, nasilenia niewydolności serca z ostrym obrzękiem płuc, wstrząsu kardiogenego, objawowej bradykardii lub bloku przedsionkowo-komorowego). Leczenie nebiwolemem stabilnej, przewlekłej niewydolności serca jest na ogół leczeniem długotrwałym. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia nebiwolemem, gdyż może to prowadzić do przemijającego nasilenia niewydolności serca. Jeśli przerwanie leczenia jest konieczne, dawkę należy zmniejszać stopniowo, o połowę co tydzień.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 250 \mu\text{mol/l}$). Z tego względu stosowanie nebiwololu u tych pacjentów nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Dane dotyczące pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone, dlatego stosowanie u nich nebiwololu jest przeciwwskazane.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdyż zwiększanie dawki do maksymalnej dawki tolerowanej jest dokonywane indywidualnie.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego NebivoLEK u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dlatego stosowanie u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody) niezależnie od posiłków.

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Niewydolność wątroby lub zaburzenia czynności wątroby.
- Ostra niewydolność serca, wstrząs kardiogeny lub stan niewyrównanej niewydolności serca, wymagający dożylnego podawania leków o działaniu inotropowym dodatnim.

Ponadto NebivoLEK, tak jak inne leki beta-adrenolityczne, jest przeciwwskazany w przypadku:

- zespołu chorego węzła zatokowego, w tym bloku zatokowo-przedsionkowego;
- bloku serca drugiego i trzeciego stopnia (bez stymulatora);
- skurczu oskrzeli i astmy oskrzelowej w wywiadzie;
- nieleczzonego guza chromochłonnego (phaeochromocytoma);
- kwasicy metabolicznej;
- bradykardii (czynność serca < 60 uderzeń/min przed rozpoczęciem leczenia);
- niedociśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg);
- ciężkich zaburzeń krążenia obwodowego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Poniższe ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą całej grupy antagonistów receptorów betaadrenergicznych.

Znieczulenie ogólne

Utrzymująca się blokada receptorów beta-adrenergicznych zmniejsza ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas wprowadzenia do znieczulenia i intubacji. Jeśli blokada receptorów beta-adrenergicznych jest przerwana w ramach przygotowania do operacji, lek beta-adrenolityczny należy odstawić co najmniej 24 godziny wcześniej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania niektórych leków znieczulających, które mogą hamować czynność mięśnia sercowego. W celu zapobiegania reakcjom ze strony nerwu błędnego pacjentowi należy podać dożylnie atropinę.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zazwyczaj nie należy stosować leków beta-adrenolitycznych u pacjentów z nieleczoną zastoinową niewydolnością serca (ang. *congestive heart failure*, CHF) do czasu uzyskania stabilizacji ich stanu klinicznego. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca leczenie beta-adrenolitykiem należy przerywać stopniowo, tj. w ciągu 1 do 2 tygodni. W razie konieczności należy jednocześnie wdrożyć leczenie zastępcze, aby zapobiec zaostrzeniu dławicy piersiowej. Leki beta-adrenolityczne mogą powodować bradykardię. Jeśli częstość tętna zmniejszy się do mniej niż 50-55 uderzeń/min w spoczynku i (lub) jeśli wystąpią objawy świadczące o bradykardii, dawkę należy zmniejszyć. Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie:

- u pacjentów z zaburzeniami krążenia obwodowego (choroba lub zespół Raynauda, chromanie przestankowe) ze względu na możliwość zaostrzenia zaburzeń;
- u pacjentów z blokiem serca pierwszego stopnia, ze względu na ujemny wpływ beta-adrenolityków na czas przewodzenia w sercu;
- u pacjentów z dławicą piersiową typu Prinzmetala ze względu na niekontrolowany skurcz tętnic wieńcowych wywołany stymulacją receptorów alfa-adrenergicznych; leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać ilość i czas trwania napadów dławicy piersiowej.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania nebiwololu w skojarzeniu z antagonistami kanału wapniowego typu werapamil i diltiazem, lekami przeciwarrytmicznymi klasy I oraz z lekami przeciwnadciśnieniowymi o działaniu ośrodkowym.

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Nebivolol nie wpływa na stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą. Należy jednak zachować u nich ostrożność, gdyż nebiwolol może maskować niektóre objawy hipoglikemii (takie jak tachykardia, kołatanie serca). Leki beta-adrenolityczne mogą maskować objawy tachykardii w przebiegu nadczynności tarczycy. Nagłe odstawienie produktu może nasilać objawy.

Zaburzenia oddechowe

Leki beta-adrenolityczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi chorobami obturacyjnymi płuc ze względu na możliwość nasilenia skurczu oskrzeli.

Inne

Pacjenci z łuszczycą w wywiadzie mogą stosować leki beta-adrenolityczne jedynie po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka. Leki beta-adrenolityczne mogą zwiększać wrażliwość na alergeny i ciężkość reakcji anafilaktycznych. Podczas rozpoczynania leczenia nebiwolem pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca konieczne jest systematyczne kontrolowanie stanu klinicznego. Leczenia nie należy przerywać w sposób nagły, chyba, że istnieją bezwzględne wskazania.

NebivoLEK zawiera laktozę i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

10.2 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTA]	opis: epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej, wyboru populacji docelowej, doboru komparatorów, doboru punktów końcowych, zakresu analizy klinicznej
[REDAKTA]	opis problemu zdrowotnego
[REDAKTA]	opis: interwencji, obciążenia społecznego i ekonomicznego, wpływu choroby na jakość życia, wytycznych HTA
[REDAKTA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTA]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Spis Tabel

Tabela 1. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).	16
Tabela 2. Niewydolność serca w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2021).	16
Tabela 3. Porównanie charakterystyki lewej komory serca w HF ze zmniejszoną lub zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (za: <i>Surdacki 2019</i>).	21
Tabela 4. Stadia HF według klasyfikacji ACCF i AHA (za: <i>Surdacki 2019</i>).	22
Tabela 5. Klasyfikacja niewydolności serca według NYHA (za: <i>Surdacki 2020</i>).	23
Tabela 6. Chorobowość i zapadalność na HF w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>AOTMiT AWA 324/2020, MZ 2021</i>).	27
Tabela 7. Chorobowość i zapadalność na HF w Polsce w 2018 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>).	28
Tabela 8. Śmiertelność z powodu HF w Polsce na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>).	29
Tabela 9. Śmiertelność z powodu HF w Polsce w 2018 r. w podziale na wiek i płeć na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>).	30
Tabela 10. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 [I.50] (<i>ZUS 2021</i>).	33
Tabela 11. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: [I.50] (<i>ZUS 2021</i>).	33
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentowych spowodowane niewydolnością serca (<i>ZUS 2021</i>).	34
Tabela 13. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 I.50 (<i>ZUS 2021</i>).	35
Tabela 14. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów z tytułu niewydolności serca (<i>NFZ 2021</i>).	35
Tabela 15. Zalecane dawkowanie terapii uwzględnionych w wytycznych ACC (<i>ACC 2021</i>).	48
Tabela 16. Przeciwwskazania i środki ostrożności w czasie terapii inhibitorami SGLT2 wg zaleceń ACC (<i>ACC 2021</i>).	50
Tabela 17. Przeciwwskazania i środki ostrożności w czasie terapii iwabradyną wg zaleceń ACC (<i>ACC 2021</i>).	51
Tabela 18. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.	57
Tabela 19. Finansowanie leczenia HF w Polsce.	61
Tabela 20. Oszacowanie populacji docelowej – pacjenci z HFrEF; na podstawie danych dot. chorobowości z 2018 r (<i>MZ 2021</i>).	66
Tabela 21. Opis ocenianej interwencji – Jardiance (empagliflozyna).	69
Tabela 22. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki.	73

Tabela 23. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Jardiance.	79
Tabela 24. Optymalne leczenie standardowe (SoC) w badaniu <i>EMPEROR-Reduced</i>	81
Tabela 25. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.	84
Tabela 26. Kryteria PICOS.	86
Tabela 27. Terapie finansowane w leczeniu HF – leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych (załącznik A do Obwieszczenia MZ; <i>MZ 20/08/2021</i>).	91
Tabela 28. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – diuretyki pętlowe – furosemid (<i>ChPL Furosemidum Polfarmex 2020</i>).	95
Tabela 29. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – iwabradyna (<i>ChPL Ivohart 2020</i>).	99
Tabela 30. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – antagoniści aldosteronu – spironolakton (<i>ChPL Finospir 2017</i>).	105
Tabela 31. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF –inhibitory konwertazy angiotensyny – ramipryl (<i>ChPL Vivace 2019</i>).	108
Tabela 32. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF –antagoniści angiotensyny – walsartan (<i>ChPL Avasart 2015</i>).	116
Tabela 33. Charakterystyka terapii finansowanych w leczeniu HF – leki beta-adrenolityczne – nebiwolol (<i>ChPL NebivoLEK 2020</i>).	121

Spis Wykresów

Wykres 1. Algorytm rozpoznawania niewydolności serca u osób zgłaszających się w trybie ambulatoryjnym na podstawie wytycznych <i>European Society of Cardiology</i> z 2021 (<i>ESC-HF 2021</i>).	20
Wykres 2. Struktura wiekowa chorych z HF w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>).	29
Wykres 3. Struktura wiekowa zgonów z powodu HF w Polsce w 2018 r. na podstawie danych opracowanych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia (<i>MZ 2021</i>).	31
Wykres 4. Postępowanie w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją lewej komory (za: <i>Surdacki 2019</i>).	41
Wykres 5. Algorytm leczenia chorych na HFrEF wg wytycznych ESC i HFA (<i>ESC-HFA 2021</i>).	46
Wykres 6. Algorytm leczenia chorych na HFrEF w stadium C wg wytycznych ACC (<i>ACC 2021</i>).	47

Piśmiennictwo

- Abraham 2019** Abraham WT, Ponikowski P, Brueckmann M, Zeller C, Macesic H, Peil B, Brun M, Ustyugova A, Jamal W, Salsali A, Lindenfeld J, Anker SD; EMPERIAL Investigators and National Coordinators. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):932-942.
- ACC 2021** Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Lindenfeld J, Masoudi FA, Motiwala SR, Oliveros E, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A, Yancy CW, Youmans QR. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 16;77(6):772-810.
- AKL Jardiance 2021** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF). Analiza kliniczna. Kraków 2021.
- AOTMiT 19/2021** Rekomendacja nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Dostępne online pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20BP%20rekomendacja%20nr%2019_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysyli_RTM_czarna.pdf
- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta/>
- AOTMiT AWA 324/2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna. nr OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;328(7454):1490.
- AWMSG 2021** All Wales Medicines Strategy Group. Medicine name: empagliflozin (Jardiance®). Reference numer: 3597. Date of issue: 22/06/2021. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/empagliflozin-jardiance2/> Data ostatniego dostępu: 06.09.2021
- Beręsewicz 2019** Beręsewicz A, Mączewski M, Mackiewicz U. Fizjologia. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.

- Bragazzi 2021** Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, Abu Much A, Lotan D, Grupper A, Younis A, Dai H. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 Feb 12:zwaa147. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa147. Epub ahead of print.
- CardioSmart 2016** Many Patients Quit Their Jobs After Heart Diagnosis. Dostępne online pod adresem: <https://www.cardiosmart.org/news/2016/9/many-patients-quit-their-jobs-after-heart-failure-diagnosis>. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- CaReMeUK 2021** Cardio-Renal-Metabolic (CaReMeUK) Partnership Algorithm Dostępne online pod adresem: <https://www.britishcardiosocietysociety.org/resources/bcs-videos-and-webcasts/careme> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- CCS-CHFS 2021** McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, Heckman GA, Howlett JG, Koshman SL, Lepage S, Mielniczuk L, Moe GW, O'Meara E, Swiggum E, Toma M, Zieroth S, Anderson K, Bray SA, Clarke B, Cohen-Solal A, D'Astous M, Davis M, De S, Grant ADM, Grzeslo A, Heshka J, Keen S, Kouz S, Lee D, Masoudi FA, McKelvie R, Parent MC, Poon S, Rajda M, Sharma A, Siatecki K, Storm K, Sussex B, Van Spall H, Yip AMC. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* 2021;37(4):531-546.
- ChPL Avasart 2015** Charakterystyka Produktu Leczniczego Avasart – walsartan. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- ChPL Finospir 2017** Charakterystyka Produktu Leczniczego Finospir (spironolakton) z dnia 2017.10.26 Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- ChPL Furosemidum Polfarmex 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polfarmex. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 08.09.2021
- ChPL Ivohart 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ivohart – iwabradyna. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- ChPL Jardiance 2021** ChPL Jardiance, INN – Empagliflozyn. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf Data ostatniego dostępu: 26.07.2021 r.
- ChPL NebivoLEK 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego NebivoLEK – nebiwolol. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- ChPL Vivace 2019** Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace – ramipryl. Dostępne online pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- Delgado 2014** Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Health care and nonhealth care costs in the treatment of patients with symptomatic chronic heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014; 67(8):643-50.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of chronic heart failure. CPMP/EWP/235/95, Rev.2. 20 July 2017

Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-heart-failure-revision-2_en.pdf Data ostatniego dostępu: 23.07.2021

- EMA 2021** CHMP post authorisation summary of positive opinion for Jardiance. Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-jardiance-ii-55_en.pdf. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- EPAR Verquvo 2021** European Medicines Agency. Verquvo (vericiguat). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verquvo> Data ostatniego dostępu: 08.09.2021
- ESC-HFA 2021** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibellund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Aug 27;ehab368. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Epub ahead of print.
- FDA 2021** FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Jardiance. 18/08/2021 approves Jardiance to reduce cardiovascular death in adults with type 2 diabetes. Dostępne online pod linkiem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- Gawałko 2020** Gawałko M., Balsam P. Niedokrwistość serca. Choroby cywilizacyjne w praktyce lekarskiej. Dostępne online pod adresem: <https://www.kardiologia-i-diabetologia.pl/artukul/niedokrwistosc-a-niewydolnosc-serca>. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- HFA Atlas 2021** Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, Maggioni AP, Timmis A, Milinković I, Polovina M, Gale CP, Lund LH, Lopatin Y, Lainscak M, Savarese G, Huculeci R, Kazakiewicz D, Coats AJS; National Heart Failure Societies of the ESC member countries (see Appendix). The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. Eur J Heart Fail. 2021 Feb 26. doi: 10.1002/ejhf.2143. Epub ahead of print.
- Higgins 2021** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Dostępne online pod adresem: www.training.cochrane.org/handbook. Data ostatniego dostępu: 14.07.2021 r.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/I50> Data ostatniego dostępu: 14.07.2021 r.
- ICD-11 2021** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) Version: 05/2021. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> Data ostatniego dostępu: 14.07.2021 r.
- Kraai 2017** Kraai I., Vermeulen K.M., Hillege H.L., Jaarsma T., Hoekstra T. Optimism and quality of life patients with heart failure. Paliative & Supportive Care. Volume 16 Issue 6.
- Lechowicz-Dyl 2017** Choroby serca powodują duże straty w gospodarce. Dostępne online pod adresem: <https://www.prawo.pl/kadry/choroby-serca-ppowoduja-zuze-straty-w-gospodarce,266892.html>. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.

- Lesyuk 2018** Lesyuk W, Kriza C and Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18(1).
- Lippi 2020** Lippi G, Fabian Sanchis-Gomar. Global epidemiology and future trends of heart failure. AME Medical Journal. 2020; 5: 15 doi: 10.21037/amj.2020.03.03
- Mansouri 2019** Mansouri A., Shahram B., Nasrin E., Malehi A., Sabripour B. The effect of an educational program based on Roy's adaptation model on the quality of life of patients suffering from heart failure: A clinical trial study. Jpn J Nurs Sci. 2019 Oct;16(4):459-467. doi: 10.1111/jjns.12255. Epub 2019 Jun 3. DOI: 10.1111/jjns.12255D.
- Mościcka 2015** Mościcka S., Wójcik D., Mamcarz A. Jakość życia pacjentów z niewydolnością serca. Forum Medycyny Rodzinnej. Tom 9, Nr 6 (2015). Dostępne online pod adresem: https://journals.via-medica.pl/forum_medycyny_rodzinnej/article/view/44501/35452. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/08/2021** Obwieszczenie z dnia 20 sierpnia 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 roku.
- MZ 2021** Opracowanie na podstawie danych zamieszczonych przez Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia na portalu <http://analizy.mz.gov.pl:8080/app/niewydolnoscserca> [stan na dzień 14.09.2021].
- NET 2020** Niewydolność serca w Polsce. Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji. Grudzień 2020. Dostępne online pod adresem: <https://innowo.org/pl/publikacje-zdrowie/250> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- NFZ 2019** Raport NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Dostęp online: <https://ezdrowie.gov.pl/5608>, data ostatniego dostępu: 06.09.2021.
- NFZ 2021** Statystyki NFZ. Choroby serca. Niewydolność krążenia. Dostępne pod linkiem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a?S.Section=E++Choroby+serca&S.Name=E53G+NIEWYDOLNO%C5%9A%C4%86+KR%C4%84%C5%BBENIA&S.Catalog=1a&S.Year=0&S.SelectedTab=BasicData&search=true#>. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence Pathway. Treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. Last updated: 21 July 2021 Dostępne online pod adresem: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-heart-failure>
Data ostatniego dostępu: 14.09.2021
- NICE 2021a** National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction [ID3826]. In development [GID-TA10719]. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10719> Data ostatniego dostępu: 14.09.2021

- Nichols 2015** Nichols GA, Ustyugova A, Déruaz-Luyet A, et al. Health Care Costs by Type of Expenditure across eGFR Stages among Patients with and without Diabetes, Cardiovascular Disease, and Heart Failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020.
- Opolski 2017** Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, Balsam P, Wilkins A, Ponikowski, on behalf of the Polish QUALIFY Investigators P. Adherence to systolic heart failure guidelines in ambulatory care in Poland – data from the international QUALIFY survey. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online August 8, 2017.
- Papadimitriou 2019** Papadimitriou L, Moore CK, Butler J, Long RC. The Limitations of Symptom-based Heart Failure Management. *Card Fail Rev*. 2019 May 24;5(2):74-77.
- Park 2020** Mediating effects of social support between Type D personality and self-care behaviours among heart failure patients. *Wiley. Jan. Leading Global Nursing Research*. <https://doi.org/10.1111/jan.14682>.
- Parker 2019** Packer M, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Anker SD, Zannad F; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1270-1278.
- PTK 2021** Nessler J, Siniarski A, Leszek P, Gumprecht J, Drożdż J, Kaźmierczak J, Witkowski A, Jackowski A, Jankowska EA, Kukulski T, Lelonek M, Rozentryt P, Rubiś P, Ponikowski P. Expert opinion of the Heart Failure Working Group of the Polish Cardiac Society on the use of dapagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Kardiologia Polska* 2021; 79 (3): 363-370.
- Rywik 2011** Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, et al. Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiol Pol*. 2011;69(1):24-31.
- Shaffie 2018** Shafie AA, Tan YP and Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2018; 23(1):131-45.
- SMC 2021** Scottish Medicines Consortium. Medicine name: empagliflozin (Jardiance). Indication: Treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction. SMC ID: SMC2396 Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/empagliflozin-jardiance-abb-smc2396/> Data ostatniego dostępu: 06.09.2021
- Surdacki 2019** Surdacki A, Kruszelnicka O, Dubiel J, Bednarek J, Bednarz B, Budaj A, Sadowski J, Wierzbicki K, Przybyłowski P, Milaniak I, Bochenek M. Niewydolność serca. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika* 2019. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2019.
- Surdacki 2020** Surdacki A, Bednarek J, Kruszelnicka O, Goncerz G. Przewlekła niewydolność serca (PNS). W: *Mp.pl INTERNA*. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.19.1>.
Data ostatniego dostępu: 14.07.2021 r.
- Witek 2012** Witek P, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. *Clinical Diabetology*. 2012;1(1):3-11.
- Yu Chen 2018** Yu Chen T., Chi-Wen K., She-Meng C. Yue-Cune C. Uncertainty and depressive symptoms as mediators of quality in patients with heart failure. *PLoS One*. 2018; 13(11): e0205953. doi: 10.1371/journal.pone.0205953.

- Zabojszcz 2013** Zabojszcz M, Ghrzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Research Programme, The Heart Failure Pilot Registry. *European Heart Journal*, 2013; 34 (suppl 1): P2474.
- ZUS 2021** Portal Statystyczny ZUS. Ubezpieczenia emerytalne i rentowe. Dostępne online pod linkiem: <https://psz.zus.pl/kategorie/platnicy-skladek/ubezpieczenia-emerytalne-i-rentowe>. Data ostatniego dostępu: 14.09.2021 r.