

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

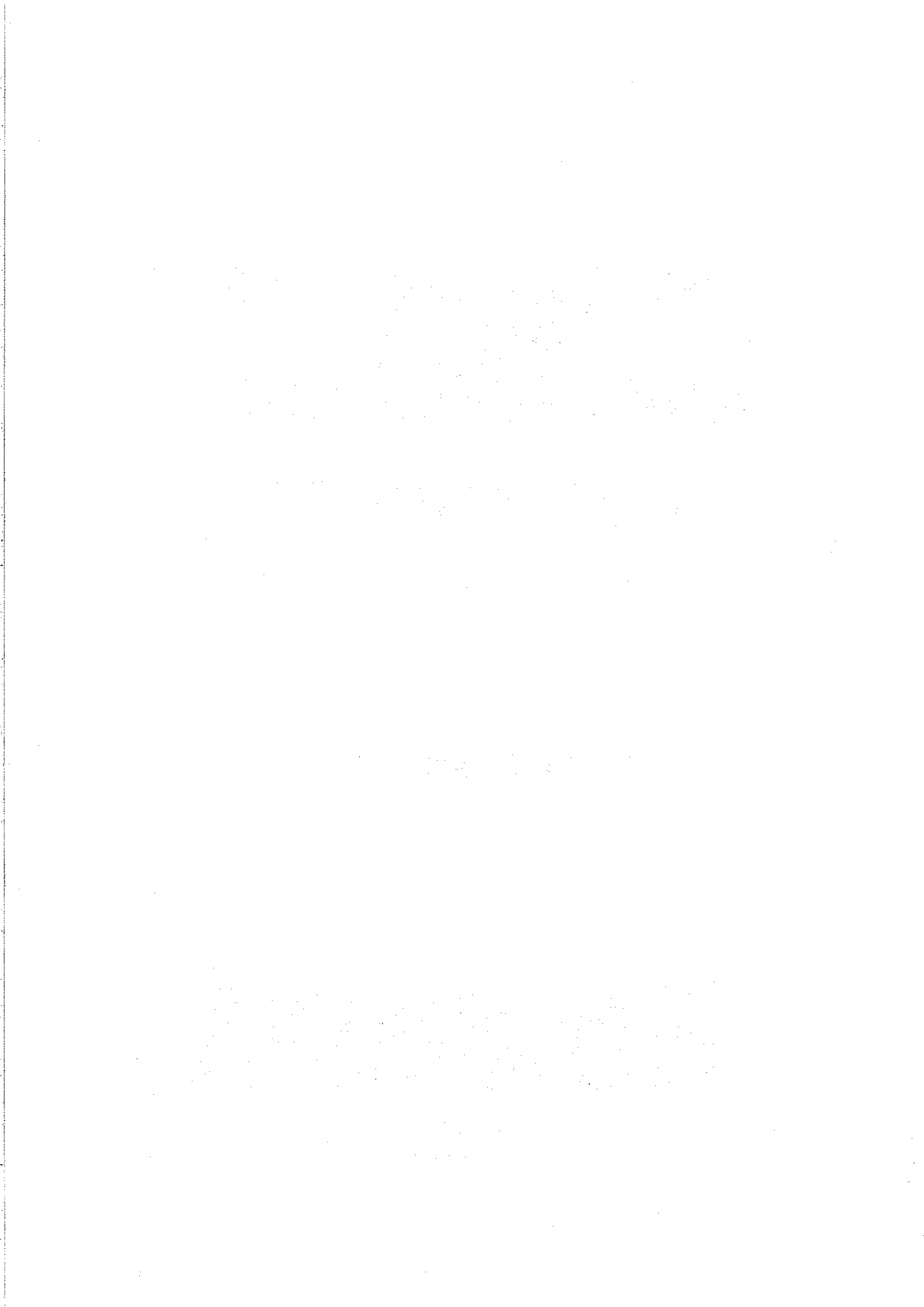
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

## Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Populacja</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja.....	9
2.2 Klasyfikacja .....	9
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka .....	10
2.5 Objawy .....	16
2.6 Historia naturalna .....	17
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....	20
2.8 Leczenie.....	23
2.10 Chory z niewydolnością serca .....	28
2.11 Wytyczne i rekomendacje dot. leczenia niewydolności serca .....	30
2.11.1 Wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> (ESC) 2012 r.....	30
2.11.2 Wytyczne <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE) 2010 r. 35	
2.11.3 Wytyczne <i>American Heart Association/American College of Cardiology</i> (AHA/ACC) 2009 r.....	38
2.12 Znaczenie częstości rytmu serca oraz rola iwabradyny w niewydolności serca z dysfunkcją lewej komory .....	39
2.13 Specyficzne rekomendacje dla iwabradyny.....	41
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>43</b>
3.1 Dane produktu.....	43
3.2 Mechanizm działania.....	43
3.3 Zarejestrowane wskazania .....	44
3.4 Dawkowanie i sposób podania.....	44
3.4.1 Najczęściej stosowana dobowo dawka leku.....	45

3.5	Przeciwwskazania .....	46
3.6	Przedawkowanie.....	46
3.7	Działania niepożądane.....	47
<b>4</b>	<b>Komparatory .....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Rekomendacja AOTM .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie.....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO.....</b>	<b>56</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>58</b>
	<b>Spis ilustracji .....</b>	<b>59</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>60</b>

---

## Skróty i akronimy

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	konwertaza angiotensyny (ang. <i>angiotensin converting enzyme</i> )
AHA	<i>American Heart Association</i>
ARB	blokery receptora angiotensynowego
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny (ang. <i>brain natriuretic peptide</i> )
EKG	elektrokardiografia
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
H-ISDN	hydralazyna z diazotanem izosorbidu
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
MRA	blokery receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>Mineralocorticoid Receptor Antagonists</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i> )
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

## **Słowa kluczowe**

iwabradyna, niewydolność serca, analiza problemu decyzyjnego

---

## 1 Cel analizy

Celem raportu oceny technologii medycznej jest weryfikacja skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania iwabradyny (Procoralan®, Servier) w zmniejszaniu częstości incydentów sercowo-naczyniowych, zmniejszaniu liczby hospitalizacji oraz poprawie jakości życia u chorych z niewydolnością serca.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO\*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja istotnych z perspektywy chorego efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

---

\*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



## 2 Populacja

### 2.1 Definicja

**Niewydolność serca** (HF, ang. *heart failure*) jest zespołem klinicznym będącym końcowym, wspólnym etapem wielu chorób sercowo-naczyniowych.<sup>1,2</sup>

**Przewlekła niewydolność serca** (ang. *chronic heart failure*) – stan, w którym wskutek trwałej dysfunkcji serca, pojemność minutowa serca jest zmniejszona w stosunku do zapotrzebowania metabolicznego tkanek, co powoduje wystąpienie objawów podmiotowych, bądź właściwa pojemność minutowa utrzymywana jest kosztem podwyższonego ciśnienia napełniania lewej komory.<sup>3</sup>

### 2.2 Klasyfikacja

Wyróżnia się niewydolność serca:

- **świeżą** – występującą po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów;
- **przemijającą** – gdy objawy stwierdza się jedynie w ograniczonym przedziale czasowym (np. chorzy, którzy wymagają stosowania diuretyków wyłącznie w ostrej fazie zawału serca; chorzy z niewydolnością serca wtórną do odwracalnej dysfunkcji skurczowej spowodowanej przez niedokrwienie mięśnia serca i ustępującą po rewaskularyzacji);
- **przewlekłą** – w zależności od przebiegu określa się ją jako stabilną, pogarszającą się lub niewyrównaną.

Ponadto niewydolność serca dzieli się na:

- **skurczową** (ze zmniejszonym lub zwiększonym rzutem serca);
- **rozskurczową**, określaną także jako niewydolność serca z zachowaną czynnością skurczową (frakcją wyrzutową) lewej komory, przy czym wartość odcięcia nie jest jednoznacznie ustalona;

oraz na:

- **lewokomorową** (dominują objawy zastoju żylnego w krążeniu płucnym, takie jak duszność);
- **prawokomorową** (dominują objawy zastoju żylnego w krążeniu dużym, takie jak obrzęki obwodowe, przesięki do jam ciała, powiększenie wątroby, poszerzenie żył szyjnych);
- **obukomorową**.

Postaci te mogą współistnieć, a określona postać przewlekłej niewydolności serca oznacza tylko przewagę jednej z form choroby w obrazie klinicznym.<sup>3,4</sup>

Ciężkość objawów niewydolności serca określa się na podstawie skali zaproponowanej przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *New York Heart Association*; skala NYHA). Skala NYHA oparta jest na stopniu nasilenia objawów i ograniczenia zdolności do wysiłku fizycznego (patrz tabela 1).<sup>5</sup>

**Tabela 1. Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.<sup>5</sup>**

Klasa	Opis
I	Bez ograniczeń aktywności fizycznej. Codzienna aktywność fizyczna nie powoduje zmęczenia, kołatania serca czy duszności.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Objawy nie występują w spoczynku, ale zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez objawów w spoczynku, ale mniejsza niż zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
IV	Niezdolność do wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez uczucia dyskomfortu. Objawy w spoczynku. Każda aktywność fizyczna powoduje nasilenie objawów.

### 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Przyczyną przewlekłej niewydolności serca są choroby serca zaburzające napełnianie lub wyrzut krwi z komory (lub komór).

Podstawowe mechanizmy prowadzące do przewlekłej niewydolności serca to:

- pierwotne upośledzenie kurczliwości – wskutek choroby niedokrwiennej serca lub kardiomiopatii rozstrzeniowej o różnej etiologii,
- przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe komór – wskutek nadciśnienia tętniczego lub wad serca,
- upośledzenie rozkurczu – wskutek chorób osierdzia lub kardiomiopatii restrykcyjnej bądź przerostowej.<sup>4,3</sup>

Przyczyny **dysfunkcji skurczowej**:

- choroba niedokrwienna serca (najczęściej w następstwie przebytego zawału);
- źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- wady zastawkowe;
- kardiomiopatie.<sup>3</sup>

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

### 1. mechanizmy hemodynamiczne

- mechanizm Starlinga – niekorzystnymi następstwami uruchomienia tego mechanizmu są: podwyższenie ciśnienia końcoworozkurczowego i ciśnienia napętnienia, wzrost zużycia tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego w warstwie podsierdziowej lewej komory;
- przerost mięśnia sercowego – powoduje zwolnienie narastania napięcia ściany komory w okresie skurczu izowolumetrycznego, zwolnienie rozkurczu w fazie rozkurczu izowolumetrycznego, zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej komory i wzrost ciśnienia napętniania (zmiana podatności komory).

### 2. mechanizmy neurohormonalne – przeważają czynniki naczyniokurczące i powodujące zatrzymywanie sodu i wody; we krwi wzrasta:

- stężenie ketocholamin – noradrenaliny, adrenaliny, dopaminy;
- aktywność reninowa osocza, stężenie angiotensyny II i aldosteronu;
- stężenie wazopresyny (ADH);
- stężenie peptydów natriuretycznych (ANP, BNP) – mechanizm nieskuteczny w przewlekłej niewydolności serca.

Powyższe zmiany, występujące w odpowiedzi na niedociśnienie układowe, rozwijają się, gdy zmniejsza się rzut serca i w następstwie tego obniża się ciśnienie tętnicze.

Po upływie miesięcy lub lat od zadziałania czynnika uszkadzającego mięsień sercowy dochodzi do przebudowy mięśnia sercowego z poszerzeniem jamy lewej komory.


Szczególne postaci przewlekłej niewydolności serca ze zwiększoną pojemnością minutową serca wiąże się zwykle ze zmniejszonym (pierwotnie lub wtórnie, jako mechanizm wyrównawczy) obwodowym oporem naczyniowym. Jej przyczyną mogą być następujące stany krążenia hiperkinetycznego:

- ciąża;
- niedokrwistość znacznego stopnia (stężenie hemoglobiny <8 g/dl);
- nadczynność tarczycy;
- duże wrodzone lub nabyte przetoki tętniczo-żylne w krążeniu systemowym;
- inne choroby (rzadko): niewydolność nerek, zaawansowana marskość wątroby, zaawansowana, przewlekła, obturacyjna choroba płuc, pierwotna lub wtórna czerwienica, choroba Pageta, dysplazja włóknista kości.

Zdrowe serce jest zdolne do zwiększenia pojemności minutowej przez długi czas, dlatego dopiero współistnienie krążenia hiperkinetycznego i choroby serca może wywołać przewlekłą niewydolność serca.<sup>4</sup>

Najczęstsze przyczyny **dysfunkcji rozkurczowej**:

- nadciśnienie tętnicze (najczęściej, zwłaszcza w połączeniu z przerostem lewej komory);
- choroba niedokrwienna serca;

- 
- 
- cukrzyca;
  - kardiomiopatia przerostowa;
  - kardiomiopatia restrykcyjna (np. w skrobiawicy serca);
  - zaciskające zapalenie osierdzia.<sup>3</sup>

Istotą rozkurczowej przewlekłej niewydolności serca jest upośledzenie napełniania lewej komory, w wyniku czego pojemność minutowa jest utrzymywana kosztem podwyższenia ciśnienia napełniania. Mechanizmy wybiórczego upośledzenia rozkurczu lewej komory (czyli dysfunkcji rozkurczowej) to:

- zwolnienie czynnej relaksacji lewej komory;
- brak synchronicznej relaksacji;
- zmniejszenie biernej podatności ściany lewej komory – dany przyrost objętości końcoworozkurczowej wymaga większego niż w warunkach prawidłowych podwyższenia ciśnienia końcoworozkurczowego.

Czynnikami wywołującymi dysfunkcję rozkurczową są:

- niedokrwienie mięśnia sercowego (czynność relaksacyjna jest bardziej czuła na niedobór energii niż czynność skurczowa serca);
- przerost mięśnia lewej komory (np. w nadciśnieniu tętniczym, kardiomiopatii przerostowej);
- zwłóknienie ściany lewej komory;
- zmiany właściwości sprężystych ściany lewej komory w kardiomiopatiach restrykcyjnych (np. w skrobiawicy serca).<sup>3</sup>

#### Czynniki ryzyka:

Najczęstsze przyczyny przewlekłej niewydolności serca to choroba niedokrwienna serca (zwłaszcza zawał serca) oraz źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, które odpowiadają za około 90% przypadków.<sup>3</sup>

W badaniu oceniającym częstość występowania i charakterystykę niewydolności serca u chorych w wieku 65 lat i starszych zgłaszających się do ośrodków leczenia otwartego w Polsce, 87% przypadków niewydolności serca było konsekwencją choroby niedokrwiennej serca (26% – sama choroba niedokrwienna serca, 53% – z jednoczesnym nadciśnieniem, 8% – z jednoczesną inną chorobą).<sup>6</sup>

Do pozostałych przyczyn niewydolności serca należą: wady serca (np. wady zastawkowe) oraz inne choroby serca (w tym kardiomiopatie, choroba reumatyczna, serce płucne),<sup>7,8</sup> występujące ze współistniejącym nadciśnieniem lub bez niego.<sup>9,10</sup>

Ważnym czynnikiem ryzyka niewydolności serca jest również cukrzyca.<sup>11</sup> Przewlekła niewydolność serca pojawia się u chorych na cukrzycę częściej niż w populacji ogólnej. Powstaje najczęściej w wyniku przebycia zawału serca z powodu kardiomiopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej, jest nasilona przez neuropatię autonomiczną serca i przebiecie ostrych epizodów niewyrównania metabolicznego cukrzycy.<sup>12</sup> Cukrzyca często

współistnieje z chorobami serca, znacznie pogarszając rokowanie chorych. Może zarówno sama wywoływać zmiany w miokardium prowadzące do upośledzenia jego funkcji, jak i pogarszać już istniejącą niewydolność serca na podłożu niedokrwinnym i/lub nadciśnieniowym.<sup>13</sup>

Częstość występowania niewydolności serca wzrasta wraz z wiekiem, co spowodowane jest związanymi z wiekiem zmianami w całym układzie sercowo-naczyniowym oraz wysoką częstością występowania chorób układu krążenia w starszym wieku.<sup>14</sup>

Rzadkimi przyczynami przejściowej niewydolności serca są czynniki pozasercowe: tyreotoksykoza, posocznica lub infekcja wirusowa powodująca zapalenie mięśnia sercowego.<sup>8</sup>

Pojawienie się tętnienia żył szyjnych i obecność III tonu to uznane czynniki ryzyka w bezobjawowej niewydolności serca.<sup>8</sup>

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2.5 Objawy

Objawy przewlekłej niewydolności serca stanowią wypadkową tzw. niewydolności wstecznej (*backward failure*) i niewydolności rzutu (*forward failure*). W 50-90% przypadków są wywoływane dodatkowymi czynnikami, takimi jak: zakażenie, zaburzenia elektrolitowe, nadczynność tarczycy lub niedokrwistość.<sup>4</sup>

Objawy przewlekłej niewydolności serca nie są swoiste i nie zależą od stopnia dysfunkcji lewej komory.

Najczęstsze **objawy podmiotowe** przewlekłej niewydolności serca to:

- zmniejszona tolerancja wysiłku i duszność, których nasilenie w zależności od poziomu aktywności fizycznej jest podstawą do określenia stopnia zaawansowania niewydolności serca zgodnie z klasyfikacją NYHA;<sup>28</sup>
- kaszel – przeważnie suchy, niekiedy z odkrztuszaniem różowo podbarwionej plwociny (zwykle w obręku płuc);
- nykturia, a przy większym zaawansowaniu przewlekłej niewydolności serca – skąpomocz;
- objawy zatrzymania wody w ustroju:
  - obrzęki zlokalizowane w najniższej położonych okolicach ciała (najczęściej stopy i okolice kostek, a u chorych leżących – okolica lędźwiowo-krzyżowa);
  - ból lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej (wskutek powiększenia wątroby).

**Objawy przedmiotowe:**

- bladość i ochłodzenie skóry kończyn, wzmożona potliwość, rzadko sinica obwodowa (objawy aktywacji współczulnej);
- tachykardia i III ton serca (często w dysfunkcji skurczowej lewej komory) lub IV ton serca (bardziej niż III ton przemawia za izolowaną rozkurczową przewlekłą



niewydolnością serca), wzmożona akcentacja składowej płucnej II tonu; niekiedy szmer związany z wadą serca, stanowiącą pierwotną przyczynę przewlekłej niewydolności serca;

- zmniejszenie amplitudy ciśnienia tętniczego, niewielkie podwyższenie ciśnienia rozkurczowego;
- tętno naprzemienne, tętno dziwaczne (paradoksalne);
- nadmierne wypełnienie żył szyjnych, niekiedy objaw wątrobowo-szyjny (w przypadku niewydolności prawokomorowej) oraz obecność objawu Kussmaula (wzrost ciśnienia żylnego w żyłach szyjnych w czasie wdechu, podobnie jak w zaciskającym zapaleniu osierdza);
- oddech Cheyne'a i Stokesa (u 40% chorych), okresowo występująca hiperwentylacja i hipowentylacja do bezdechu włącznie (nasila się w czasie snu);
- trzeszczenia i rzężenia drobnobańkowe nad podstawą płuc, którym mogą towarzyszyć świsty i furczenia (częściowo związane z obrzękiem błony śluzowej oskrzeli); dla zastoju w krążeniu płucnym typowe są rzężenia mogące sięgać do szczytów płuc;
- płyn przesiąkowy w jamach opłucnej (zwykle obustronnie; gdy jednostronnie, to częściej po prawej stronie);
- płyn w jamie brzusznej;
- powiększenie i twardość wątroby w badaniu palpacyjnym; stwardniała, zanikowa wątroba występuje w następstwie wieloletniej przewlekłej niewydolności serca; żółtaczka niewielkiego stopnia; brak apetytu, nudności;
- zaparcie, spowodowane zastojem żylnym w błonie śluzowej żołądka i jelit, prowadzącym niekiedy do zespołu upośledzonego wchłaniania z następczym niedożywieniem, a nawet wyniszczeniem (stwierdzanymi w zaawansowanej przewlekłej niewydolności serca);
- objawy zaburzeń przepływu mózgowego, zwłaszcza u osób starszych;
- niekiedy stan podgorączkowy wskutek obkurczenia naczyń skórnych i ograniczenia utraty ciepła.<sup>4</sup>

U chorych z lewokomorową niewydolnością serca główne objawy kliniczne to: obrzęki obwodowe, tętnienie żył szyjnych, tachykardia, przemieszczenie uderzenia koniuszkowego, obecność III oraz IV tonu, trzeszczenia nad polami płucnymi i hepatomegalia.<sup>8</sup>

## 2.6 Historia naturalna

Przewlekła niewydolność serca jest chorobą postępującą. Stopniowo pogarsza się wydolność czynnościowa, a stopień jej pogorszenia stanowi podstawę powszechnie stosowanej klasyfikacji niewydolności serca wg NYHA (patrz rozdział 2.2).

Pogłębianiu się przewlekłej niewydolności serca sprzyja głównie nieleczona lub leczona nieskutecznie choroba podstawowa, przede wszystkim choroba niedokrwienna serca i nadciśnienie tętnicze.

## Przyczyny zaostrzeń przewlekłej niewydolności serca:

- ostre zespoły wieńcowe;
- zła kontrola ciśnienia tętniczego;
- zaburzenia rytmu – tachyarytmie (najczęściej migotanie przedsionków) lub bradyarytmie;
- zatorowość płucna;
- zapalenie wsierdzia i mięśnia sercowego;
- stany krążenia hiperkinetycznego;
- zakażenia (zwłaszcza zapalenie płuc);
- pogorszenie wydolności nerek;
- jatrogenne:
  - nadmierna podaż sodu i płynów;
  - stosowanie leków (m.in. o ujemnym działaniu chronotropowym lub inotropowym, kardiotoksycznych, powodujących zatrzymanie sodu i wody, powodujących pogorszenie wydolności nerek);
- nadużywanie alkoholu;
- używanie kokainy.<sup>4</sup>

Niewydolność serca jest jednostką chorobową o bardzo złym rokowaniu, zwłaszcza w sytuacjach, gdy nie można zastosować leczenia przyczynowego. Wskaźniki 5-letniego przeżycia w przypadku HF są gorsze od wskaźników przeżycia osób z chorobami nowotworowymi (z wyjątkiem raka płuc), gdyż w zaawansowanej HF (IV klasa wg NYHA) około 50% chorych umiera w ciągu jednego roku.<sup>2</sup>

W badaniach wykazano, że diagnostyka niewydolności serca tylko na podstawie objawów klinicznych jest często niewystarczająca, szczególnie u kobiet, osób starszych oraz otyłych. Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (EF 45–50%) stwierdza się u połowy chorych z niewydolnością serca. Rokowanie w tej grupie jest – jak pokazały wyniki ostatnich badań – podobne jak u chorych ze skurczową niewydolnością serca.<sup>29</sup>

Rokowanie w niewydolności serca ściśle wiąże się ze stopniem zaawansowania określonego zgodnie z klasyfikacją czynnościową NYHA. Zależnie od stopnia zaawansowania choroby roczna przeżywalność chorych wynosi 40-80%.<sup>2</sup>

Roczna śmiertelność, która zależy od objawów niewydolności serca, według NYHA przedstawia się następująco:

- klasa I (chorzy bez objawów) – śmiertelność do 10%;
- klasa II (chorzy z niewielkimi objawami w czasie umiarkowanego wysiłku fizycznego) – śmiertelność 10-20%;
- klasa III (chorzy z objawami HF w czasie niewielkiego wysiłku) – śmiertelność 20-40%;
- klasa IV (chorzy z dusznością spoczynkową) – śmiertelność 40-60%.

Przyczyny zgonu chorych z przewlekłą niewydolnością serca są zróżnicowane. Wśród chorych w II i III klasie według NYHA dominują zgony nagłe (59-64%), natomiast zasadniczą przyczyną zgonów u pacjentów w IV klasie według NYHA jest progresja niewydolności serca.<sup>2</sup>

Śmiertelność w całej populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca (niezależnie od etiologii) wynosi około 10% rocznie. W ciągu 5 lat umiera około 60% mężczyzn i 40% kobiet. Mediana czasu przeżycia od wystąpienia objawów klinicznych wynosi 6 lat.

Śmiertelność w rozkurczowej, przewlekłej niewydolności serca szacuje się na 5-8% rocznie. U chorych po 70. roku życia rokowanie w rozkurczowej przewlekłej niewydolności serca staje się podobne jak w przewlekłej niewydolności serca na tle dysfunkcji skurczowej.

Poprawę rokowania w przewlekłej niewydolności serca stwierdzono:

- u chorych przyjmujących: inhibitory ACE lub ARB, beta-adrenolityki, blokery receptora aldosteronowego, iwabradynę. Diuretyki stosowane w monoterapii nie wpływają na postęp choroby;
- w pewnych grupach chorych poddanych terapii resynchronizacyjnej, z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem oraz po rewaskularyzacji wieńcowej.

Czynnikami pogarszającymi rokowanie są (poza wiekiem i klasą NYHA):

- LVEF  $\leq$  20%;
- omdlenia w wywiadzie;
- przebyte nagłe zatrzymanie czynności serca;
- migotanie przedsionków;
- częstoskurcze komorowe w EKG rejestrowanym metodą Holtera;
- szczytowe minutowe zużycie tlenu  $<12$  ml/kg/min;
- choroba wieńcowa jako przyczyna przewlekłej niewydolności serca;
- współistnienie cukrzycy lub niewydolność nerek;
- niedokrwistość;
- niektóre parametry biochemiczne:
  - hiponatremia;
  - wzrost stężenia kreatyniny, bilirubiny, kwasu moczowego;
  - zwiększenie stężenia BNP;
- zmniejszenie zmienności rytmu zatokowego.

Powikłania przewlekłej niewydolności serca:

- nagła śmierć sercowa – jest przyczyną 30-50% zgonów chorych z przewlekłą niewydolnością serca;
- migotanie przedsionków – występuje u 10-30% chorych z przewlekłą niewydolnością serca w II lub III klasie NYHA, u 40-50% chorych z przewlekłą niewydol-

nością serca w IV klasie NYHA oraz u około 4% chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory;

- zatorowość obwodowa, zwłaszcza do ośrodkowego układu nerwowego.<sup>4</sup>

## 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2012 r.<sup>30</sup> rozpoznanie niewydolności serca może być trudne, szczególnie we wczesnych stadiach rozwoju choroby, gdyż wiele spośród jej objawów jest niespecyficznych. Objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca na podstawie wytycznych ESC z 2012 roku.<sup>28</sup>**

Objawy podmiotowe		Objawy przedmiotowe	
Typowe		Bardziej specyficzne	
Duszność spoczynkowa		Nadmierne wypełnienie żył szyjnych (związane z podwyższonym ciśnieniem żylnym)	
Duszność typu <i>orthopnoe</i>		Refluks wątrobowo-szyjny	
Napadowa nocna duszność		Trzeci ton serca (rytm galopujący)	
Zmniejszona tolerancja wysiłku		Przesunięte uderzenie koniuszkowe	
Zmęczenie, wydłużenie czasu regeneracji po ćwiczeniach fizycznych		Szmer sercowy	
Opuchlizna kostki			
Mniej typowe		Mniej specyficzne	
Kaszel nocny		Obrzęki obwodowe	
Świszczący oddech		Trzeszczenie płuc	
Przyrost masy ciała (>2 kg/tydzień)		Objaw Ewarta (wysiłek opłucnej)	
Zmniejszenie masy ciała (w zaawansowanej niewydolności serca)		Tachykardia	
Uzucie pełności		Nieregularna częstość rytmu serca	
Utrata apetytu		Przyspieszony oddech (>16 oddechów/min)	
Dezorientacja (szczególnie w podeszłym wieku)		Hepatomegalia	
Depresja		Wodobrzusze	
Palpitacje		Zanik tkanek (wyniszczenie)	
Omdlenie			

Do badań rutynowo wykonywanych w przypadku podejrzenia niewydolności serca należą:

- badanie echokardiograficzne,
- badanie elektrokardiograficzne (EKG),
- badania laboratoryjne,
- badanie radiologiczne klatki piersiowej.

**Echokardiogram i EKG** są najbardziej przydatnymi badaniami u chorych z podejrzeniem niewydolności serca. **Badanie echokardiograficzne** jest podstawowym badaniem w diagnostyce przewlekłej niewydolności serca. Dostarcza informacji dotyczących anatomii serca, wymiarów jam serca, funkcji zastawek, kurczliwości (odcinkowej i globalnej) mięśnia sercowego, obecności przerostu mięśnia serca oraz schorzeń wsierdzia i osierdzia. Badanie echokardiograficzne pozwala różnicować tzw. skurczową i rozkurczową niewydolność serca. Na podstawie **badania elektrokardiograficznego (EKG)** określa się częstość rytmu serca i przewodzenie. Informacje te są bardzo ważne przy podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia (uzależnionej od częstości rytmu serca). Jeżeli EKG jest prawidłowe, rozpoznanie niewydolności serca, zwłaszcza z dysfunkcją skurczową, jest mało prawdopodobne.

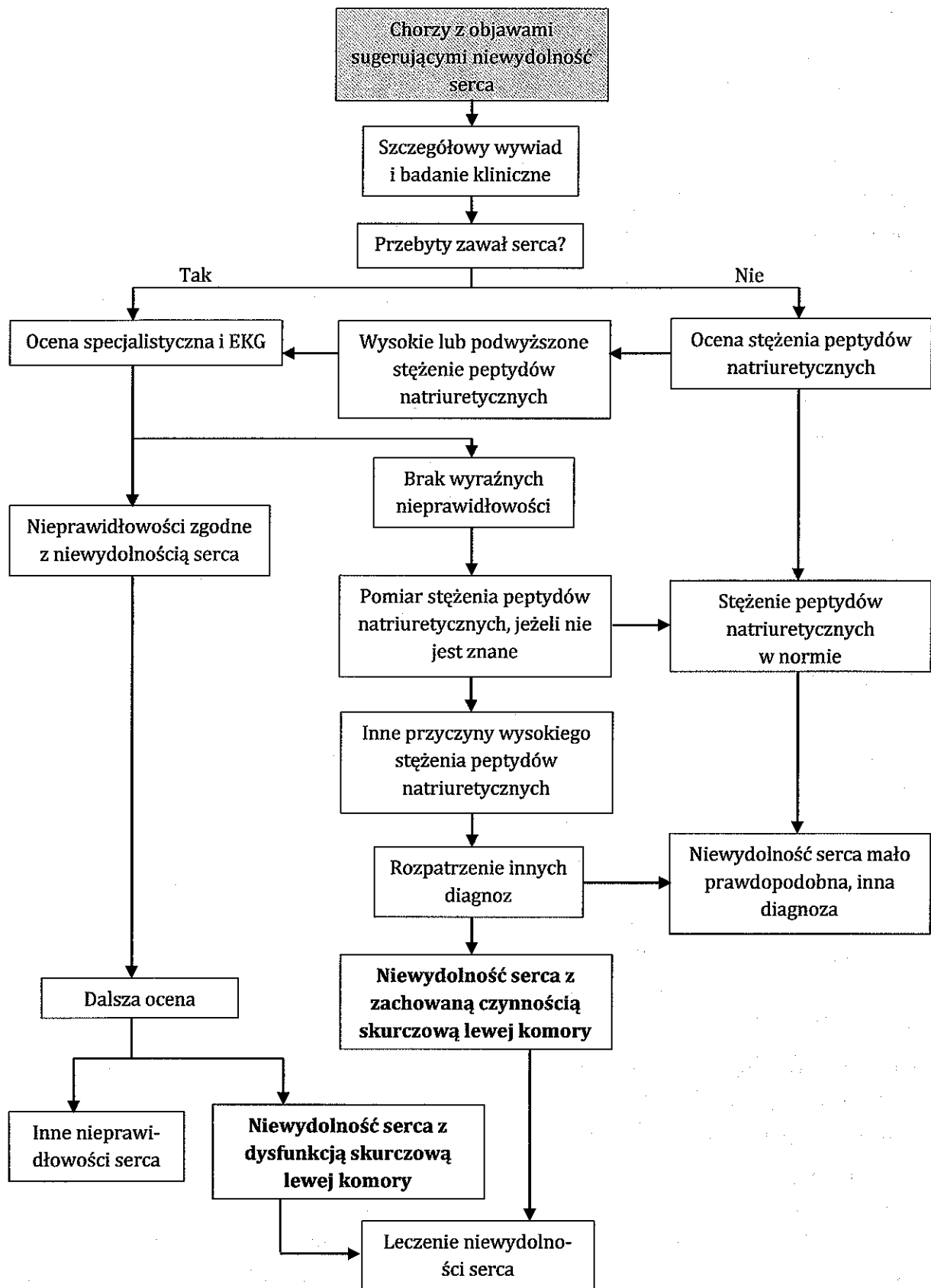
Informacja uzyskana na podstawie dwóch opisanych powyżej badań pozwala na uzyskanie diagnozy i planu leczenia większości chorych. Rutynowe **badania biochemiczne i hematologiczne** są również istotne, między innymi w celu określenia prawidłowości funkcji nerek i wykluczenia anemii. Pozostałe testy są niezbędne, kiedy diagnoza uzyskana na podstawie badania echokardiograficznego i EKG pozostaje niejasna.

Ponieważ objawy podmiotowe i przedmiotowe niewydolności serca są niespecyficzne, u wielu chorych z podejrzeniem tej choroby w badaniu EKG nie wykazano istotnych nieprawidłowości sercowych. Kiedy dostępność echokardiografii jest ograniczona, alternatywnym podejściem w diagnostyce jest **pomiar stężenia peptydów natriuretycznych** we krwi (peptydu natriuretycznego typu B (ang. *brain natriuretic peptide*, BNP) oraz N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal proBNP*, NT-proBNP)). Poziom peptydów natriuretycznych we krwi w normie u osób nieleczonych wyklucza istotne choroby serca i sprawia, że wykonanie echokardiogramu przestaje być konieczne.

**Badanie radiologiczne** ma ograniczone zastosowanie w diagnostyce u chorych z podejrzeniem niewydolności serca. Jest prawdopodobnie bardziej użyteczne w identyfikacji alternatywnych przyczyn duszności (np. w przebiegu chorób).<sup>28</sup>

Poniżej przedstawiono schemat diagnostyki przewlekłej niewydolności serca wg NICE. Wysokie stężenie peptydów natriuretycznych określono jako BNP>400 pg/ml (116 pmol/l) lub NTproBNP>2000 pg/ml (236 pmol/l), natomiast stężenie podwyższone – jako BNP 100-400 pg/ml (29-116 pmol/l) lub NTproBNP 400-2000 pg/ml (47-236 pmol/l).<sup>31</sup>

Rysunek 1. Diagnostyka przewlekłej niewydolności serca wg NICE.<sup>31</sup>



## 2.8 Leczenie

Podstawowe cele leczenia przewlekłej niewydolności serca:

- leczenie choroby będącej przyczyną przewlekłej niewydolności serca – np. choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego, wady zastawkowej;
- profilaktyka i leczenie stanów odpowiedzialnych za zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca;
- zwalczanie objawów zatrzymywania wody w ustroju;
- poprawa tolerancji wysiłku;
- hamowanie progresji przebudowy lewej komory;
- zmniejszenie ryzyka zgonu wskutek postępu niewydolności serca i nagłej śmierci sercowej.<sup>3</sup>

Leczenie farmakologiczne przewlekłej, zastoinowej niewydolności serca z dysfunkcją skurczową lewej komory obejmuje: inhibitory konwertazy angiotensyny II (inhibitory ACE), blokery receptora angiotensynowego (ARB), leki beta-adrenolityczne (betablokery), blokery receptora aldosteronowego, iwabradynę, diuretyki, napastnicę i aspirynę. Wybór tych leków wynika z faktu, że zmniejszają one istotnie większość objawów klinicznych oraz poprawiają wiele procesów metabolicznych, leżących u podstaw rozwoju i przebiegu niewydolności serca.<sup>32</sup>

Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę grup leków stosowanych w niewydolności serca. W rozdziale 2.9 przedstawiono rekomendowane schematy terapeutyczne.

**Inhibitory konwertazy angiotensyny** (inhibitory ACE) należy stosować u każdego chorego z LVEF  $\leq 40\%$ , niezależnie od występowania objawów klinicznych niewydolności serca. Zwiększają one przeżywalność i wydolność czynnościową oraz zmniejszają objawy podmiotowe i częstość hospitalizacji, a u chorych po zawale serca dodatkowo zmniejszają ryzyko ponownego zawału.

**Blokery receptora angiotensynowego** (ARB) należy stosować u chorych z LVEF  $\leq 40\%$  w II-IV klasie NYHA, którzy nie tolerują inhibitorów ACE z powodu uporczywego kaszlu lub wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (ARB zamiast inhibitorów ACE) albo u których objawy niewydolności serca utrzymują się pomimo stosowania inhibitorów ACE i beta-adrenolityku (ARB + inhibitory ACE).

**Beta-adrenolityki** u chorych z przewlekłą niewydolnością serca zmniejszają częstość hospitalizacji, zwiększają wydolność czynnościową i hamują postęp dysfunkcji serca oraz ryzyko nagłej śmierci sercowej i ryzyko zgonu wskutek progresji przewlekłej niewydolności serca. Należy je stosować u chorych z LVEF  $\leq 40\%$  w II-IV klasie NYHA albo z bezobjawową dysfunkcją skurczową lewej komory po zawale serca, którzy przyjmują inhibitory ACE i/lub ARB (i antagonistę aldosteronu, jeżeli jest wskazany) w optymalnych dawkach. Warunkiem ich stosowania jest stabilny stan kliniczny – tzn. nie ma hipotensji, hipoperfuzji obwodowej, nasilonych objawów zatrzymania wody w ustroju, chory nie wymagał ostatnio zmiany dawki diuretyku ani nie wymagał stosowania nienaparst-

[REDAKTOR]  
nicowych leków o dodatnim działaniu inotropowym i.v. przez ostatnie 4 dni. Zaleca się stosowanie tylko tych beta-adrenolityków, których skuteczność w przewlekłej niewydolności serca została potwierdzona w badaniach klinicznych.

**Blokery receptora aldosteronowego** (antagoniści aldosteronu), takie jak spironolakton i eplerenon, zmniejszają niekorzystne efekty działania aldosteronu (wzmoczone zatrzymywanie sodu i wody w ustroju, utrata potasu i magnezu z moczem, pobudzenie włóknienia mięśnia sercowego, nasilanie dysfunkcji baroreceptorów stymulacji tkankowej ACE. Wykazano, że leki te zmniejszają chorobowość i śmiertelność u chorych z LVEF  $\leq$  35% w III-IV klasie NYHA oraz z LVEF  $\leq$  40%, którzy niedawno przeżyli zawał serca i mają objawy kliniczne przewlekłej niewydolności serca lub cukrzycę.

**Iwabradyna** wskazana jest 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  $\geq$ 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.

**Diuretyki** stosuje się początkowo, gdy występują objawy przewodnienia, a następnie w najmniejszej dawce zapobiegającej zatrzymywaniu wody w ustroju.

Spośród **glikozydów naparstnicy** najczęściej stosuje się digoksynę, rzadko digitoksynę (ze względu na gromadzenie się w ustroju).

Leczenie farmakologiczne przewlekłej niewydolności serca z zachowaną czynnością skurczową lewej komory obejmuje:

- optymalne leczenie choroby podstawowej;
- ograniczenie podaży sodu i płynów;
- beta-adrenolityki – stosuje się w celu poprawy napełniania lewej komory poprzez wydłużenie okresu rozkurczu, zwłaszcza u chorych po zawale serca lub z dławicą piersiową, zarówno z zachowanym rytmem zatokowym, jak i migotaniem przedsionków; w razie przeciwwskazań lub nietolerancji beta-adrenolityków stosuje się werapamil (w dużej dawce w kardiomiopatii przerostowej z objawami przewlekłej niewydolności serca) lub diltiazem;
- digoksyna – stosuje się u chorych z migotaniem przedsionków z szybkim rytmem komór oraz w leczeniu skojarzonym przy nieskuteczności monoterapii;
- diuretyki – stosuje się w razie objawów zatrzymywania wody, z zachowaniem ostrożności, by uniknąć nadmiernego spadku pojemności minutowej i hipotensji oraz pogorszenia czynności nerek.<sup>3</sup>



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 2.10 Chory z niewydolnością serca

Najnowszy opis populacji pacjentów z niewydolnością serca w Polsce został opublikowany w oparciu o wyniki badania ZOPAN<sup>6</sup> i pochodzi z 2011 roku. Autorzy badania podkreślili, że trudno jest określić optymalne leczenie niewydolności serca u osób w podeszłym wieku, którzy są obciążeni wieloma chorobami współistniejących, dlatego całościowe spojrzenie na charakterystykę pacjentów z niewydolnością serca stanowi kluczowy warunek dla skutecznego leczenia.

Chorzy z niewydolnością serca mają dużo chorób współistniejących, 84% chorych ma co najmniej 2 choroby współistniejące, a 52% co najmniej 3 choroby współistniejące. Tylko u 2,7% chorych niewydolności serca nie towarzyszą inne schorzenia (patrz tabela poniżej).<sup>6</sup>

**Tabela 6. Występowanie chorób współistniejących z niewydolnością serca – badanie ZOPAN.<sup>6</sup>**

Ilość chorób współistniejących	Odsetek chorych
0	2,7%
1	13,0%
2	32,0%
3	30,0%
4	15,0%
5	5,4%
6	1,5%
7	0,2%

Niewydolności serca bardzo często towarzyszą schorzenia kardiologiczne, 77% cierpi na chorobę naczyń wieńcowych, u 73% występuje nadciśnienie tętnicze, 52% chorych przeszło zawał mięśnia sercowego a 12% udar mózgu. Wśród schorzeń niekardiologicznych, niewydolności serca często towarzyszy cukrzyca (24%) astma i POChP (16%), a także choroby reumatyczne, choroby tarczycy i niewydolność nerek.<sup>6</sup> Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Choroby współistniejące – badanie ZOPAN.<sup>6</sup>**

Choroby sercowo-naczyniowe:	
Choroby naczyń wieńcowych (przebyty zawał mięśnia sercowego)	77% (52%)
Nadciśnienie tętnicze	73%
Schorzenia naczyń obwodowych	22%
Przebyty udar (krwotoczny lub niedokrwienny)	12%
Pozostałe choroby współistniejące:	
Cukrzyca	24%
Astma lub POChP	16%
Choroby reumatyczne	8%
Niewydolność nerek	6%
Choroby tarczycy	6%

POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

Z powodu niewydolności serca chorzy w badaniu ZOPAN przyjmowali: 88% przyjmowało ACE inhibitory, 77% beta-adrenolityki, 77% diuretyki. Dodatkowo chorzy przyjmowali leki m.in. aspirynę (64%), statyny (55%), długo działające nitraty (40%), blokery kanału wapniowego (40%) i acenokumarol (23%).<sup>6</sup>

**Tabela 8. Farmakoterapia niewydolności serca – badanie ZOPAN.<sup>6</sup>**

Grupa leków	Odsetek chorych
ACE-I /optymalna dawka ACE-I	88%/52%
Beta-Adrenolityki/optymalna dawka BA	77%/22%
Kombinacja ACE-I i BA	60%
ARB	3%
Diuretyki	77%
MRA	48%
Glikozydy naparstnicy	25%

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny; BA – beta-adrenolityk; ARB – antagonist receptoru angiotensyny; MRA - bloker receptoru mineralokortykoidowego.

Niewydolność serca jest schorzeniem istotnie zmniejszającą aktywność zawodową. Choć średni wiek pacjenta z niewydolnością serca w Polsce to 68,5 lat, to aż 83% pacjentów z niewydolnością serca jest na rencie, a w 87% przypadków przyczyna jest zależna

od chorób sercowo-naczyniowych.<sup>6</sup> Poniższa tabela zawiera dokładną charakterystykę pacjentów z niewydolnością serca z badania ZOPAN.

**Tabela 9. Charakterystyka populacji chorych z niewydolnością serca – badanie ZOPAN.<sup>6</sup>**

Wiek (lata)	68,5 ± 10,7
Płeć męska	56%
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,9 ± 5,2
Palący	10%
Wykształcenie podstawowe lub zawodowe	59%
Osoby niezamężne	38%
Mieszkający samotnie	16%
Czynni zawodowo	23%
Renty (renty zależne do chorób sercowo-naczyniowych)	83% (87%)

## 2.11 Wytyczne i rekomendacje dot. leczenia niewydolności serca

### 2.11.1 Wytyczne *European Society of Cardiology (ESC)* 2012 r.

Wytyczne ESC z 2012 r. są najnowszymi wytycznymi dotyczącymi leczenia chorych z niewydolnością serca i są akceptowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne jako obowiązujące w Polsce.<sup>30</sup>

W aktualnej wersji wytycznych autorzy zwracają uwagę na dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo iwabradyny oraz wskazują miejsce leku w schemacie terapeutycznym.

Według wytycznych ESC z 2012 roku celem leczenia chorych z rozpoznaną niewydolnością serca jest złagodzenie objawów podmiotowych i przedmiotowych (np. obrzęk), zapobieganie hospitalizacjom oraz zwiększenie przeżycia chorych.

W ramach leczenia farmakologicznego chorych z przewlekłą niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory zaleca się stosowanie m.in.:

- inhibitorów ACE,
- beta-adrenolityków,
- blokerów receptora mineralokortykoidowego (ang. *Mineralocorticoid Receptor Antagonists*; MRA)/antagonistów aldosteronu,
- blokerów receptora angiotensynowego (ARB),
- **iwabradyny**,
- digoksyny,
- hydralazyny z diazotanem izosorbidu (H-ISDN),
- diuretyków.

Inhibitory ACE (lub blokery receptora angiotensynowego), beta-adrenolityki oraz MRA mają zasadnicze znaczenie w modyfikacji przebiegu skurczowej niewydolności serca i ich stosowanie powinno być rozważone u każdego chorego. Leki te są powszechnie stosowane w skojarzeniu z diuretykami w celu łagodzenia objawów zastoju.

Według wytycznych ESC leczenie inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami jest komplementarne i obie terapie powinny być rozpoczęte jak najszybciej po rozpoznaniu niewydolności serca. Leczenie inhibitorami ACE poprawia czynność lewej komory, podczas gdy leczenie beta-adrenolitykami prowadzi do znaczącej poprawy frakcji wyrzutowej.

**Inhibitory ACE** powinny być stosowane u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i  $LVEF \leq 40\%$  (w skojarzeniu z beta-adrenolitykami), jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania (klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A). Leczenie inhibitorami ACE poprawia czynność lewej komory, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz częstość występowania zgonów.

**Beta-adrenolityki (betablokery)** również powinny być stosowane u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca i  $LVEF \leq 40\%$  (w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane), jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Leczenie beta-adrenolitykami poprawia czynność lewej komory i samopoczucie chorego, zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz częstość występowania zgonów (klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A).

**Blokery receptora mineralkortykoidowego (MRA)** powinny być stosowane u wszystkich chorych z objawową niewydolnością serca (NYHA II-IV) i  $LVEF \leq 35\%$ , pomimo leczenia inhibitorami ACE (lub ARB jeśli inhibitory ACE nie są tolerowane) i beta-adrenolitykami. Leczenie MRA zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz ryzyko zgonu (klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A).

Leczenie **blokerami receptora angiotensynowego (ARB)** zaleca się w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z niewydolnością serca i  $LVEF \leq 40\%$ , którzy nie tolerują leczenia inhibitorami ACE z powodu kaszlu (chorzy Ci powinni również otrzymywać beta-adrenolityki i MRA; klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A). Blokery receptora angiotensynowego są również zalecane w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) i  $LVEF \leq 40\%$  pomimo leczenia inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami, którzy nie tolerują MRA (klasa zalecenia I, poziom wiarygodności A).

**Leczenie iwabradyną** powinno być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym,  $LVEF \leq 35\%$ , częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia optymalnymi (ang.

**evidence-based dose)** dawkami beta-adrenolityków (lub maksymalną tolerowaną dawką), inhibitorem ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB) – klasa zalecenia IIa, poziom wiarygodności B).

Leczenie iwabradyną powinno być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym, LVEF  $\leq 35\%$  i częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min, którzy nie tolerują leczenia beta-adrenolitykami. Chorzy powinni otrzymywać także inhibitor ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB) – klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności C.†

Leczenie **digoksyną** powinno być rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z rytmem zatokowym i LVEF  $\leq 45\%$ , którzy nie tolerują beta-adrenolityków (**iwabradyna** stanowi alternatywę dla chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min). Chorzy powinni otrzymywać także inhibitory ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB; klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B). Leczenie digoksyną powinno być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u chorych z LVEF  $\leq 45\%$  i utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE (lub ARB) oraz MRA (lub ARB; klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B).

Stosowanie **werapamilu** i **diltiazemu** nie jest zalecane u chorych z niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, ponieważ ich działanie inotropowe ujemne może dodatkowo obniżyć czynność skurczową lewej komory. Werapamil i diltiazem mogą stanowić skuteczną alternatywę dla beta-adrenolityków u chorych z zachowaną czynnością skurczową lewej komory.

**Hydralazyna z diazotanem izosorbidu (H-ISDN)** może być rozważona jako alternatywa dla inhibitorów ACE lub ARB, jeżeli leki te nie są tolerowane, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych z LVEF  $\leq 45\%$  i rozstrzenią lewej komory (lub LVEF  $\leq 35\%$ ). Chorzy powinni także otrzymywać beta-adrenolityki i MRA (klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B). Leczenie H-ISDN może być także rozważone w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca i zmniejszenia ryzyka zgonu u chorych z LVEF  $\leq 45\%$  i rozstrzenią lewej komory (lub LVEF  $\leq 35\%$ ) z utrzymującymi się objawami niewydolności serca (NYHA II-IV) pomimo leczenia beta-adrenolitykami, inhibitorami ACE (lub ARB) i MRA (lub ARB; klasa zalecenia IIb, poziom wiarygodności B).

Diuretyki zmniejszają duszność i obrzęk i są zalecane u chorych z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi zastoju, niezależnie od wartości LVEF.

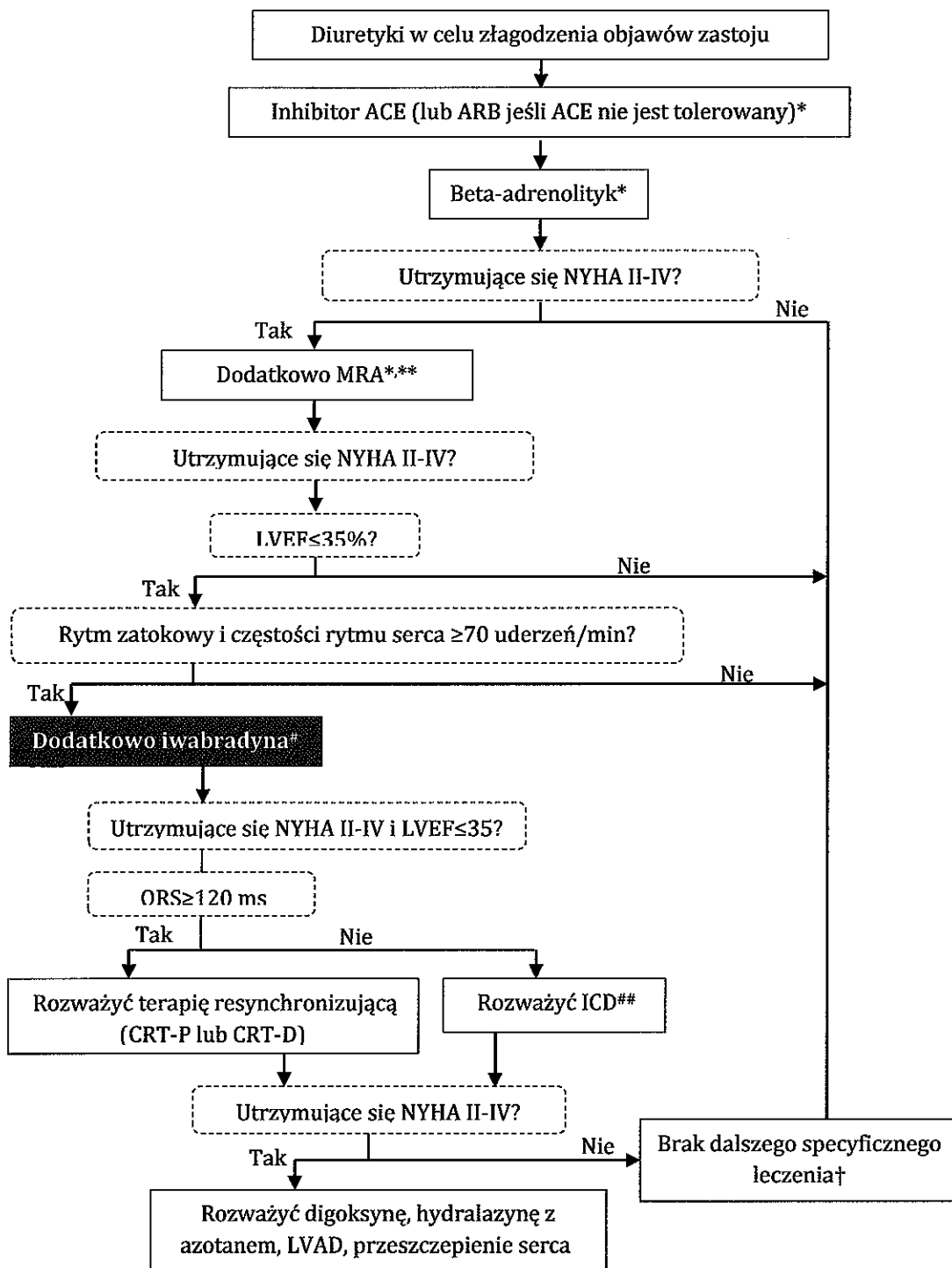
---

† iwabradyna została zatwierdzona przez *European Medicines Agency* do stosowania u chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min.



Poniżej przedstawiono algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z objawową niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory wg ESC (2012 r.).

**Rysunek 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z objawową niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory wg ESC.<sup>30</sup>**



ACE – konwertaza angiotensyny; ARB – bloker receptora angiotensynowego; MRA – blokery receptora mineralokortykoidowego; QRS – zespół załamekó EKG; CRT-P – terapia resynchronizująca z funkcją stymulacji; CRT-D – terapia resynchronizująca z funkcją defibrylacji; LVAD – urządzenie wspomagające pracę lewej komory; ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

\* dawka powinna być zwiększana do osiągnięcia dawki zalecanej lub maksymalnej tolerowanej przez chorego; \*\* jeśli MRA nie są tolerowane można zastosować ARB; † iwabradyna została zatwierdzona przez *European Medicines Agency* do stosowania u chorych z częstością rytmu serca  $\geq 75$  uderzeń/min; może być także rozważona u chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją betablokerów; ## nie zalecana u chorych z NYHA IV; † u chorych z bezobjawową niewydolnością serca, LVEF  $\leq 35\%$  i przebyłym zawałem serca można rozważyć ICD.

### 2.11.2 Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* 2010 r.

Według wytycznych NICE z 2010 roku **I linię leczenia** chorych z niewydolnością serca z dysfunkcją skurczową lewej komory powinny stanowić beta-adrenolityki i inhibitory ACE.

Dawkę **inhibitorów ACE** należy zoptymalizować, zaczynając od niskiej i stopniowo zwiększając w krótkich odstępach czasu (np. co 2 tygodnie). W chwili rozpoczęcia leczenia oraz po każdym zwiększeniu dawki powinno się przeprowadzić pomiar stężenia mocznika, kreatyniny, elektrolitów i wartości filtracji kłębuszkowej.

**Beta-adrenolityki** powinny być stosowane u wszystkich chorych z niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory, w tym u osób starszych oraz u chorych z:

- chorobą naczyń obwodowych,
- śródmiąższową chorobą płuc,
- zaburzeniami erekcji,
- przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- cukrzycą.

W chwili rozpoczęcia leczenia beta-adrenolitykami oraz po każdym zwiększeniu dawki powinno się przeprowadzić pomiar częstości rytmu serca i ciśnienia tętniczego krwi oraz ocenę stanu klinicznego chorego. Chorym w stabilnym stanie klinicznym otrzymującym beta-adrenolityk z powodu występowania chorób współistniejących należy zaofiarować w zamiast beta-adrenolityk stosowany w niewydolności serca.

**Alternatywę w I linii leczenia** chorych z niewydolnością serca mogą stanowić:


- blokery receptora angiotensynowego (ARB),
- hydralazyna z azotanem.

**II linię leczenia** chorych z niewydolnością serca mogą stanowić:

- antagoniści aldosteronu,
- blokery receptora angiotensynowego (ARB)
- hydralazyna z azotanem.

Leczenie **antagonistami aldosteronu** powinno być rozważone po zasięgnięciu porady specjalistycznej, szczególnie u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasa III-IV wg NYHA) lub w przypadku wystąpienia zawału serca w ciągu ostatniego miesiąca. W przypadku przyjmowania tych leków należy monitorować stężenia potasu i kreatyniny oraz wartości filtracji kłębuszkowej. Należy zasięgnąć porady specjalisty w przypadku wystąpienia hiperkaliemii lub w przypadku pogorszenia funkcji nerek.

Leczenie **blokerami receptora angiotensynowego (ARB)** należy rozważyć jako alternatywę stosowania inhibitorów ACE u chorych, którzy nie tolerują ich działań niepożądanych. Leczenie ARB powinno być rozważone po zasięgnięciu porady specjalistycznej,



---

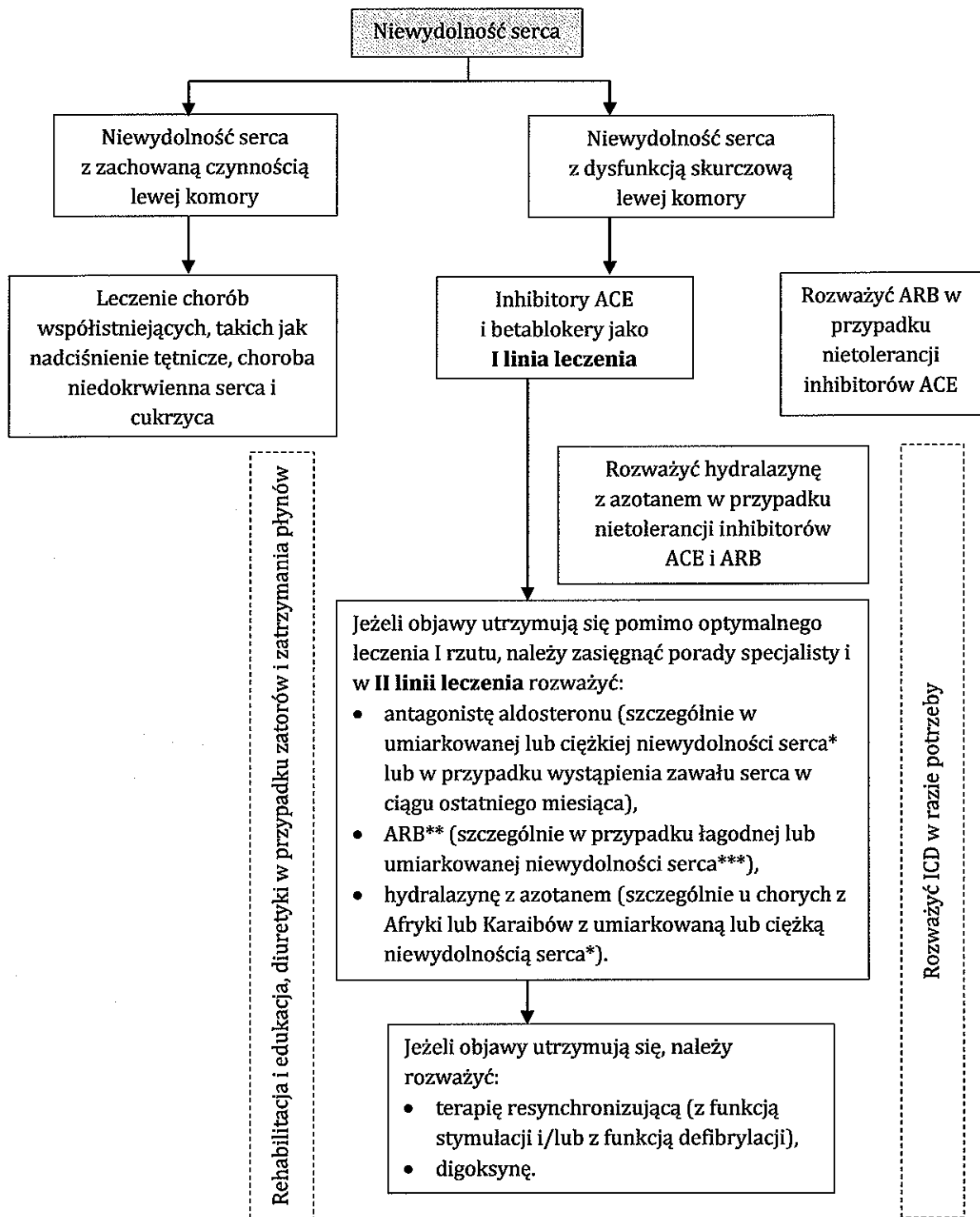
szczególnie u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością serca (klasa II-III wg NYHA). W przypadku stosowania tych leków należy monitorować stężenie mocznika, elektrolitów i kreatyniny oraz wartość filtracji kłębuszkowej pod względem objawów zaburzeń czynności nerek i hiperkaliemii.

Leczenie **hydrałazyną z azotanem** powinno być rozważone po zasięgnięciu porady specjalistycznej, szczególnie u chorych, którzy nie tolerują inhibitorów ACE i ARB. Hydrałazyna z azotanem może stanowić opcję terapeutyczną w II linii leczenia, szczególnie u chorych z Afryki lub Karaibów, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasa III-IV wg NYHA).

We wszystkich typach niewydolności serca, spośród antagonistów kanału wapniowego można rozważyć stosowanie amlodypiny w przypadku współistniejącego nadciśnienia i/lub dławicy piersiowej. Należy unikać stosowania **werapamilu, diltiazemu** i krótko działających pochodnych dihydropirydyny.<sup>23</sup>

Poniżej przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego u chorych z niewydolnością serca wg NICE.

Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z niewydolnością serca wg NICE.<sup>51</sup>



\*klasa III-IV wg NYHA

\*\*nie wszystkie ARB mogą być stosowane z inhibitorami ACE

\*\*\*klasa II-III wg NYHA

ICD – wszczepialny kardiowerter-defibrylator

W wytycznych nie uwzględniono iwabradyny, gdyż w sierpniu 2010 roku nie była ona zarejestrowana w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

Ocena stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca przez NICE zostanie formalnie zakończona w grudniu 2012 r., niemniej zgodnie z wstępną rekomendacją (*Appraisal Committee's preliminary recommendations*) opublikowaną 7 sierpnia 2012 r. iwabradyna jest rekomendowana w leczeniu chorych z niewydolnością serca zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem (patrz rozdz. 2.13).<sup>50</sup>

### 2.11.3 Wytyczne *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) 2009 r.

Według wytycznych AHA/ACC z 2009 roku do rutynowego stosowania w leczeniu chorych z niewydolnością serca zaleca się diuretyki, inhibitory ACE i beta-adrenolityki. Lekami stosowanymi u wybranych chorych są natomiast: antagoniści aldosteronu, blokery receptora angiotensynowego (ARB), naporstnica oraz hydralazyna/azotany.

**Inhibitory ACE** powinny być stosowane u wszystkich chorych z niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory, jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Inhibitory ACE stosuje się z beta-adrenolitykami. Nie powinny być one przyjmowane bez **diuretyków** u chorych z zatrzymaniem płynów (obecnie lub w niedalekiej przeszłości).

**Beta-adrenolityki** powinny być stosowane u wszystkich chorych ze stabilną niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania. Ze względu na korzystny wpływ beta-adrenolityków na przeżycie i progresję choroby, stosowanie ich w leczeniu chorych z niewydolnością serca powinno być rozpoczęte zaraz po zdiagnozowaniu dysfunkcji lewej komory.

**Blokery receptora angiotensynowego (ARB)** są zalecane u chorych z objawami niewydolności serca (obecnie lub w przeszłości) i zmniejszoną wartością LVEF, którzy nie tolerują inhibitorów ACE. ARB mogą być stosowane jako alternatywa dla inhibitorów ACE w I linii leczenia u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością serca (klasa II-III wg NYHA), w szczególności w przypadku przyjmowania ARB w innym wskazaniu.

Dodanie **antagonistów aldosteronu** do leczenia zalecane jest u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasa III-IV wg NYHA) i zmniejszoną wartością LVEF. Podczas leczenia antagonistami aldosteronu czynność nerek i stężenie potasu powinny być monitorowane.

**Hydralazyna z azotanem** jest zalecana u chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasa III-IV wg NYHA), którzy otrzymują optymalne leczenie inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami oraz diuretykami.

U chorych z objawami niewydolności serca utrzymującymi się podczas stosowania diuretyków, inhibitorów ACE (lub ARB) i beta-adrenolityków można rozważyć leczenie **digoksyną**. Digoksyna może być również dodana do leczenia początkowego u chorych z ciężkimi objawami, u których leczenie diuretykami, inhibitorami ACE i beta-adrenolitykami okazało się nieskuteczne.

Leczenie **antagonistami kanału wapniowego** wykazującymi ujemny efekt inotropowy nie jest zalecane u chorych z LVEF < 40% po zawale serca.<sup>52</sup>

W wytycznych AHA/ACC nie uwzględniono iwabradyny, gdyż do 2009 roku nie była ona zarejestrowana w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

## **2.12 Znaczenie częstości rytmu serca oraz rola iwabradyny w niewydolności serca z dysfunkcją lewej komory**

Istnieje coraz większe zainteresowanie specyficzną rolą częstości rytmu serca w wielu chorobach sercowo-naczyniowych, w tym w nadciśnieniu,<sup>53</sup> chorobie wieńcowej<sup>54</sup> i przewlekłej niewydolności serca.<sup>55,56</sup>

Przeprowadzone ostatnio duże badania epidemiologiczne potwierdziły wyniki badań wcześniejszych, które wykazały, że częstość rytmu serca jest niezależnym czynnikiem pozwalającym na przewidywanie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z jakichkolwiek przyczyn u kobiet i mężczyzn z rozpoznaną chorobą układu krążenia lub bez.<sup>57</sup> Częstość rytmu serca jest zazwyczaj zwiększona w przewlekłej niewydolności serca i dodatnio koreluje ze śmiertelnością.<sup>56</sup>

Wykazano, że ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca jest związane z częstością rytmu serca i wzrasta o 16% wraz ze wzrostem częstości rytmu serca o 5 uderzeń/min.<sup>58</sup>

Powszechnie stosowanymi w niewydolności serca lekami o działaniu chronotropowym ujemnym (powodującym zmniejszenie częstości skurczów mięśnia sercowego) są beta-adrenolityki. Leki z tej grupy powodują korzystne zmiany w budowie i czynności komór poprzez zmniejszenie szkodliwego wpływu nadmiernego i przewlekłe wzmożonego adrenergicznego pobudzenia mięśnia sercowego. Do innych, prawdopodobnie korzystnych działań należą: wspomniane wcześniej zwolnienie rytmu serca i obniżenie ciśnienia tętniczego, hamowanie układu renina-angiotensyna, zmniejszenie częstości występowania arytmii przedsionkowych i komorowych oraz przeciwdziałanie niedokrwieniu.<sup>59</sup>

Według odnalezionych wytycznych, beta-adrenolityki powinny być stosowane u wszystkich chorych ze stabilną niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.<sup>23,30,52</sup>

Przeciwwskazania do stosowania beta-adrenolityków obejmują astmę oskrzelową, blok II i III stopnia, zespół chorego węzła zatokowego (bez wszczepionego na stałe rozrusz-

nika) oraz bradykardię zatokową (<50 uderzeń/min). Stosowanie beta-adrenolityków związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych, takich jak: objawowe niedociśnienie, zaostrzenie niewydolności serca oraz nadmierna bradykardia.<sup>22</sup>

Wieloośrodkowy program narodowy ZOPAN, którego celem była charakterystyka populacji chorych z niewydolnością serca w Polsce wykazał, że w grupie 822 chorych ze zdiagnozowaną niewydolnością serca beta-adrenolityki stosowane były u 77% populacji (w tym beta-adrenolityki rekomendowane w niewydolności serca – u 67% chorych). Powodami nieprzyjmowania beta-adrenolityków w programie były m.in.: niskie ciśnienie krwi lub bradykardia (30%), choroby płuc (18%), objawy nietolerancji (12%), choroby naczyń obwodowych (8%), brak wskazania (7%) oraz podeszły wiek (6%).<sup>60</sup>

Optymalną dawkę beta-adrenolityków w programie przyjmowało 22% chorych, a głównymi powodami nieprzyjmowania dawki optymalnej były: objawy nietolerancji i pogorszenie niewydolności serca (28%), bradykardia (25%) oraz niskie ciśnienie krwi (24%).<sup>60</sup>

W celu kontroli częstości rytmu serca można rozważyć także leczenie skojarzone beta-adrenolitykami i digoksyną lub leczenie werapamilem, lub diltiazemem (antagoniści kanału wapniowego).<sup>3</sup> Leki z grupy antagonistów kanału wapniowego (werapamil, diltiazem) oraz digoksyna są jednak lekami o szerokim spektrum oddziaływania na serce, i nie charakteryzują się wybiórczym działaniem na częstości rytmu komór. Zgodnie z praktyką kliniczną, są stosowane rzadko, szczególnie w leczeniu skojarzonym (beta-adrenolityk + digoksyna, digoksyna + werapamil/diltiazem).

Nowym lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd  $I_f$  rozrusznika serca jest iwabradyna. Wyniki dużego randomizowanego badania klinicznego porównującego iwabradynę z placebo (SHIFT, N=6 558) wskazały na istotnie statystycznie większe korzyści zdrowotne związane z leczeniem iwabradyną, szczególnie w kontekście redukcji częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca oraz zgonu z powodu niewydolności serca. Wykazano również zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny oraz hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wyniki badania SHIFT dają podstawy do wnioskowania o znacznej korzyści klinicznej dodania iwabradyny do leczenia standardowego w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością serca II do IV stopnia według klasyfikacji NYHA, z zaburzeniami czynności skurczowej, rytmem zatokowym, u których częstość akcji serca wynosi  $\geq 75$  uderzeń na minutę w porównaniu z kontynuacją dotychczasowej terapii.

Zgodnie z wytycznymi ESC, iwabradyna jest adresowana do wąskiej grupy pacjentów objawowych pomimo zastosowania 3 lub 4 wcześniejszych linii leczenia, tym samym stanowi kolejny etap leczenia w schemacie tarpetycznym<sup>30</sup> – terapia typu *add-on*.

Leczenie iwabradyną, oprócz kosztów związanych z zakupem leku, może prowadzić do wygenerowania oszczędności związanych z udowodnionym zmniejszeniem liczby hospi-



talizacji

oraz z odsunięciem w czasie lub uniknięciem konieczności zastosowania kosztownych procedur inwazyjnych lub chirurgicznych będących kolejnymi etapami w algorytmie postępowania wg ESC.

## 2.13 Specyficzne rekomendacje dla iwabradyny

Iwabradyna została zarejestrowana na terenie Unii Europejskiej 25.10.2005 r. Na terenie Stanów Zjednoczonych nie jest wprowadzona do obrotu.


Iwabradyna wskazana jest 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane. W analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, iwabradyna została dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej 09.02.2012 r.

Poniżej przedstawiono rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*)

Ocena stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca przez NICE zostanie formalnie zakończona w grudniu 2012 r., niemniej zgodnie z wstępną rekomendacją (*Appraisal Committee's preliminary recommendations*) opublikowaną 7 sierpnia 2012 r. **iwabradyna jest rekomendowana w leczeniu chorych z niewydolnością serca zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem** przez *European Medicines Agency*, tj. 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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.<sup>50</sup>

Dodatkowo NICE wskazuje, że leczenie iwabradyną należy rozpoczynać po 4 tygodniowym okresie stosowania optymalnej terapii standardowej opartej na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), z grupy beta-adrenolityków i z grupy antagonistów aldosteronu. Leczenie powinno być inicjowane przez lekarza specjalistę doświadczonego w leczeniu niewydolności serca z możliwością konsultacji w ramach wielospecjalistycznego zespołu. Po rozpoczęciu terapii, modyfikacja dawki i monitorowanie leczenia powinno być prowadzone przez lekarza specjalistę, lekarza rodzinnego doświadczonego w leczeniu niewydolności serca lub wykwalifikowaną pielęgniarkę doświadczoną w leczeniu niewydolności serca.<sup>50</sup>

- 
- 
- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé*, Francja)

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej leczenia chorych z niewydolnością serca.

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia)

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczącej leczenia chorych z niewydolnością serca.

- Rekomendacja SMC (*Scottish Medicines Consortium*, Szkocja)

Ocena stosowania iwabradyny w leczeniu przewlekłej niewydolności serca przez SMC zostanie formalnie zakończona w październiku 2012 r.<sup>62</sup>

- Rekomendacja CEDAC (*Canadian Expert Drug Advisory Committee*, Kanada)

Nie odnaleziono rekomendacji dla iwabradyny z niewydolnością serca.<sup>63</sup>

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Niemcy)

Nie odnaleziono rekomendacji dla iwabradyny z niewydolnością serca.<sup>64</sup>

### 3 Interwencja

#### 3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące iwabradyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>65</sup>

Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących interwencji.<sup>65</sup>

Nazwa międzynarodowa	ivabradine
Nazwa handlowa	Procoralan®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne leki stosowane w chorobach serca (C01EB17)
Postać	tabletki powlekane: 5 mg, 7,5 mg
Dawka	dawka maksymalna 7,5 mg dwa razy dziennie
Data dopuszczenia do obrotu	25 października 2005
Data przedłużenia pozwolenia	31 sierpnia 2010
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/05/316/001-007
Podmiot odpowiedzialny	Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja

#### 3.2 Mechanizm działania

Iwabradyna jest lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca poprzez wybiórcze i swoiste działanie na prąd  $I_f$  rozrusznika serca, który kontroluje samodzielną depolaryzację węzła zatokowego w okresie rozkurczu i reguluje częstość pracy serca. Lek działa wyłącznie na węzeł zatokowy i nie ma wpływu na czas przewodnictwa w przedsionkach, węzle przedsionkowo-komorowym 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<sub>b</sub> 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.<sup>65</sup>

### **3.3 Zarejestrowane wskazania**

#### Leczenie choroby niedokrwiennej serca

Leczenie objawowe przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych z chorobą niedokrwinną serca, z prawidłowym rytmem zatokowym. 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 i u których częstość akcji serca jest większa niż 60 uderzeń na minutę.

#### Leczenie przewlekłej niewydolności serca (luty 2012)

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  $\geq 75$  uderzeń na minutę, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.<sup>65</sup>

### **3.4 Dawkowanie i sposób podania**

#### Leczenie przewlekłej niewydolności serca

Leczenie należy rozpoczynać tylko u pacjenta ze stabilną niewydolnością serca. Zaleca się, aby lekarz prowadzący terapię był doświadczony w leczeniu przewlekłej niewydolności serca.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa iwabradyny 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 stale poniżej 50 uderzeń na minutę, lub w przypadku wystąpienia objawów związanych z bradykardią, takich jak zawroty głowy, zmęczenie lub niedociśnienie. 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 pa-

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 potrzeby.

#### *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.

#### *Zaburzenie czynności wątroby*

Nie jest wymagana zmiana dawkowania u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania iwabradyny u pacjentów z umiarkowanie nasilonym zaburzeniem 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 u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, dwa razy na dobę, tj. jedną tabletkę rano i wieczorem, podczas posiłków.<sup>65</sup>

[Redacted content]



---



### 3.5 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- częstość pracy serca w spoczynku przed leczeniem poniżej 60 uderzeń na minutę;
- wstrząs kardiogeny;
- świeży zawał mięśnia sercowego;
- ciężkie niedociśnienie (< 90/50 mm Hg);
- ciężka niewydolność wątroby;
- zespół chorego węzła zatokowego;
- blok zatokowo-przedsionkowy;
- niestabilna lub ostra niewydolność serca;
- konieczność stosowania stymulatora serca (częstość akcji serca narzucona wyłącznie przez stymulator serca);
- niestabilna dławica piersiowa;
- 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;
- ciąża, laktacja.<sup>65</sup>

### 3.6 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do ciężkiej i przedłużającej się bradykardii. Ciężką bradykardię należy leczyć objawowo, w specjalistycznym oddziale. W razie wystąpienia bradykardii ze słabą tolerancją hemodynamiczną, należy rozważyć zastosowanie lecze-

---

\* 

nia objawowego, w tym dożylne podanie produktów leczniczych o działaniu pobudzającym receptory beta, na przykład izoprenaliny. W razie konieczności należy zastosować okresowo sztuczną elektrostymulację serca.<sup>65</sup>

### **3.7 Działania niepożądane**

Według ChPL przeprowadzono badania kliniczne nad działaniem iwabradyny z udziałem prawie 14 000 uczestników. Najczęściej występujące działania niepożądane iwabradyny, zaburzenia widzenia i bradykardia, zależą od dawki leku i są związane z działaniem farmakologicznym produktu leczniczego.

Następujące działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych są wymienione zgodnie z następującą częstością: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).<sup>65</sup>

**Tabela 11. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia iwabradyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego.<sup>65</sup>**

Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Preferowane określenie
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Eozynofilia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zazwyczaj podczas pierwszego miesiąca leczenia Zawroty głowy, prawdopodobnie związane z bradykardią
	Niezbyt często*	Omdlenia, prawdopodobnie związane z bradykardią
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia widzenia
	Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PQ w zapisie EKG) Dodatkowe skurcze komorowe
	Niezbyt często	Kołatanie serca, dodatkowe skurcze nadkomorowe
	Bardzo rzadko	Migotanie przedsionków Blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy trzeciego stopnia Zespół chorego węzła zatokowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niekontrolowane ciśnienie tętnicze
	Nieznana	Niedociśnienie, prawdopodobnie związane z bradykardią
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności Zaparcia



Klasyfikacja układowo-narządowa	Częstość	Preferowane określenie
		Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często*	Obrzęk naczynioruchowy
	Rzadko*	Wysypka Rumień Świąd Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często*	Astenia, prawdopodobnie związana z bradykardią
	Rzadko*	Zmęczenie, prawdopodobnie związane z bradykardią
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

\* częstość oceniona na podstawie spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych.

Zaburzenia widzenia, opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła w ograniczonej części pola widzenia, zgłaszało 14,5% pacjentów. Zaburzenia te zazwyczaj są wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Zaburzenia widzenia na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia. W późniejszym okresie mogą się one powtarzać. Na ogół opisywano zaburzenia widzenia jako lekkie lub o umiarkowanym nasileniu. Wszystkie zaburzenia widzenia w postaci wrażenia widzenia silnego światła ustępowały w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, w większości przypadków w czasie leczenia (77,5%). Mniej niż 1% pacjentów zmienił tryb zwykłych czynności życia codziennego albo przerwał leczenie w związku z opisanymi zaburzeniami widzenia.

Bradykardia była zgłaszana u 3,3% pacjentów, szczególnie w ciągu pierwszych 2-3 miesięcy leczenia. U 0,5% pacjentów występowała ciężka bradykardia, z częstością pracy serca wynoszącą 40 uderzeń na minutę lub mniej.<sup>65</sup>

## 4 Komparatory

Iwabradyna jest w schemacie terapeutycznym leczenia niewydolności serca i jest zalecana przez *European Society of Cardiology* (2012 r.) w leczeniu chorych z objawową niewydolnością serca i częstością rytmu serca  $\geq 70$  uderzeń/min pomimo leczenia optymalnymi dawkami beta-adrenolityków<sup>69</sup>, tj. w zmodyfikowanym wskazaniu w porównaniu do wskazania rejestracyjnego, co pozostaje bez wpływu na identyfikację potencjalnych komparatorów dla leku (patrz tabela poniżej). Wytyczne opublikowane przed lutym 2012 roku nie uwzględniają iwabradyny, gdyż nie była ona wcześniej zarejestrowana w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

**Tabela 12. Zestawienie zarejestrowanego wskazania dla leku (EMA) i zaleceń stosowania leku przez ESC 2012 r..**

Parametr	European Medicines Agency	European Society of Cardiology
NYHA	NYHA II do IV	NYHA II do IV
Rytm zatokowy	tak	tak
Częstość akcji serca	$\geq 75$ uderzeń/min	$\geq 70$ uderzeń/min
Rodzaj niewydolności	zaburzenia czynności skurczowej	frakcja wyrzutowa $\leq 35\%$
Beta-adrenolityki i inne leki	w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane	w skojarzeniu z leczeniem optymalnymi (ang. <i>evidence-based dose</i> ) lub maksymalnie tolerowanymi dawkami beta-adrenolityku, ACE-inhibitorem i antagonistą receptora aldosteron lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane w skojarzeniu z ACE-inhibitorem i antagonistą receptora aldosteron

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.<sup>70</sup>

Według odnalezionych wytycznych farmakologiczne leczenie standardowe niewydolności serca (istniejąca praktyka) obejmuje stosowanie beta-adrenolityków, inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensynowego, antagonistów aldosteronu oraz diuretyków. Spośród wymienionych grup leków efekt chronotropowy ujemny (zmniejszenie częstości rytmu serca) jako podstawowy mechanizm działania wykazują beta-adrenolityki.

Według wytycznych beta-adrenolityki powinny być stosowane u wszystkich chorych ze stabilną niewydolnością serca i zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory, jeżeli są dobrze tolerowane i nie ma przeciwwskazań do ich stosowania.<sup>23,30,52</sup>

Iwabradyna jest jedynym nowym lekiem o swoistym działaniu zmniejszającym częstość pracy serca i nie charakteryzuje się żadnym znanym wpływem na układ krążenia z wyjątkiem redukcji częstości rytmu serca.<sup>71</sup>

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego iwabradyna wskazana jest w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca, w skojarzeniu z leczeniem standardowym, w tym z beta-adrenolitykiem lub gdy leczenie beta-adrenolitykiem jest przeciwwskazane albo nie jest tolerowane.<sup>65</sup>

Jako główny i naturalny komparator dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto zatem kontynuację leczenia standardowego bez iwabradyny, tj. stosowanie w próbie klinicznej placebo, a dodatkowo stosowanie innego aktywnego leczenia w bezpośrednim porównaniu z iwabradyną.

Należy podkreślić, że również według NICE leczenie standardowe (bez iwabradyny) jest odpowiednim komparatorem dla iwabradyny w leczeniu chorych z niewydolnością serca.<sup>72</sup> Analiza dla tak zdefiniowanego komparatora była podstawą do wydania pozytywnej rekomendacji dla leku (wstępna rekomendacja NICE z 7 sierpnia 2012 r.; patrz rozdz. 2.13).<sup>50</sup>

Co istotne, w próbie SHIFT stanowiącej podstawę zarówno do rejestracji EMA dla wnioskowanego wskazania, jak również podstawowe źródło danych do celów analiz HTA (dotyczących w szczególności skuteczności iwabradyny), wyższość tego produktu leczniczego została wykazana w porównaniu do placebo, przy czym zgodnie z protokołem obie grupy były dodatkowo leczone zgodnie z obowiązującymi standardami postępowania w niewydolności serca (terapia „*add-on*”). Leczenie standardowe raportowane w próbie SHIFT jest porównywalne z aktualną praktyką kliniczną dotyczącą leczenia niewydolności serca w Polsce. Zatem wykazany w próbie SHIFT wpływ iwabradyny na oceniane punkty końcowe jest efektem dodatkowym, uzyskiwanym niezależnie od leczenia standardowego, w tym beta-adrenolitykiem.

Z tego względu głównym komparatorem dla ocenianej technologii medycznej jest standardowa terapia bez iwabradyny.

## 5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;
- złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z powodu niewydolności serca;
- hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;
- hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;
- hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;
- ocena ogólna wg chorego i lekarza;
- redukcja częstości rytmu serca;
- dystans w 6-cio minutowym teście wysiłkowym;
- maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym;
- jakość życia.

**Częstość rytmu serca** jest zazwyczaj zwiększona w przewlekłej niewydolności serca i dodatnio koreluje ze śmiertelnością. Wykazano, że ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca wzrasta wraz ze wzrostem częstości rytmu serca (patrz rozdział 2.12).

**Maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym** jest silnym i niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia u chorych z niewydolnością serca stosujących beta-adrenolityki, który charakteryzuje się wysoką czułością i specyficznością. W badaniu obserwacyjnym Guimaraes 2007<sup>73</sup> oceniającym działanie beta-adrenolityków na m.in. znaczenie prognostyczne maksymalnego zużycia tlenu u chorych z niewydolnością serca (N=391) wykazano, że chorzy z maksymalnym zużyciem tlenu  $\leq 16$  ml/kg/min mieli gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi z maksymalnym zużyciem tlenu  $> 16$  ml/kg/min. W badaniu Sarullo 2010<sup>74</sup> wykazano, że maksymalne zużycie tlenu jest czynnikiem prognostycznym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji. W badaniu zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 1 roku obserwacji wystąpił u 66% chorych z maksymalnym zużyciem tlenu  $\leq 12,2$  ml/kg/min oraz u 34% chorych z maksymalnym zużyciem tlenu  $> 12,2$  ml/kg/min., natomiast hospitalizacja – odpowiednio u 63% i 37% chorych.

Znaczenie prognostyczne **dystansu w 6-cio minutowym teście wysiłkowym** u chorych z przewlekłą niewydolnością serca oceniano w wielu badaniach. Niższa wydolność (dystans <300 m w 6-cio minutowym teście wysiłkowym) została uznana za czynnik prognostyczny większej śmiertelności (całkowitej oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych) i chorobowości (hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca) zarówno u chorych z bezobjawową dysfunkcją lewej komory, jak i u chorych z dysfunkcją o przebiegu łagodnym do umiarkowanego<sup>75,76,77</sup> oraz u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca.<sup>78,79</sup> W badaniu SOLVD (N=898 chorych z niewydolnością serca) śmiertelność całkowita wynosiła 10,23% u chorych z dystansem <300 m w 6-cio minutowym teście wysiłkowym oraz 2,99% u chorych z dystansem ≥450 m (p=0,01), natomiast częstość występowania hospitalizacji – odpowiednio 22,16% oraz 1,99% (p<0,0001).<sup>75</sup>

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT). W analizie opartej na RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów,
- zgony.



---

## **6 Rekomendacja AOTM**

Nie odnaleziono rekomendacji Rady Konsultacyjnej dotyczących stosowania iwabradyny (Procoralan®) w leczeniu chorych z niewydolnością serca.

## 7 Dotychczasowe finansowanie

Procoralan® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy, do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.<sup>80</sup>

Wyodrębnienie niezależnej grupy limitowej wynika z:

- braku finansowania substancji czynnych o tej samej nazwie międzynarodowej;
- braku finansowania substancji czynnych o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.

W kontekście istniejących dowodów naukowych, w grupie precyzyjnie określonej wnioskowanym wskazaniem, nie istnieje alternatywna terapia farmakologiczna o podobnej skuteczności, zaś w świetle wytycznych ESC z 2012 r.<sup>30</sup> alternatywnym postępowaniem terapeutycznym dla tej grupy pacjentów są (w kolejnych krokach algorytmu postępowania) procedury zabiegowe, w tym wszczepienie kardiowertera-defibrylatora serca lub układów resynchronizujących.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją iwabradyny (Procoralan®, Servier) obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.



---

## 8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania iwabradyny (Procoralan®, Servier) u chorych z niewydolnością serca w bezpośrednim porównaniu z leczeniem standardowym bez stosowania iwabradyny.

W celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego iwabradyny nie ograniczono się do specyficznych populacji chorych (zdeteminowanych przez wcześniejsze leczenie, częstość rytmu serca lub stopień niewydolności serca wg NYHA).

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.




**Tabela 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	chorzy $\geq$ 18 lat z przewlekłą niewydolnością serca
Interwencja (I)	iwabradyna (Procoralan®, Servier)
Komparator (C)	standardowe leczenie bez stosowania iwabradyny
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li><li>• <u>złożony punkt końcowy</u>: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem;</li><li>• zgon z jakiegokolwiek przyczyny;</li><li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li><li>• zgon z powodu niewydolności serca;</li><li>• hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca;</li><li>• hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny;</li><li>• hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li><li>• zmiana stopnia niewydolności serca wg NYHA;</li><li>• ocena ogólna wg chorego i lekarza;</li><li>• redukcja częstości rytmu serca;</li><li>• dystans w 6-cio minutowym teście wysiłkowym;</li><li>• maksymalne zużycie tlenu w teście wysiłkowym;</li><li>• jakość życia;</li></ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li><li>• poszczególne zdarzenia niepożądane,</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,</li><li>• ciężkie zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów,</li><li>• zgony.</li></ul>

---

## Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja niewydolności serca wg NYHA.....	10
Tabela 2. Zapadalność na niewydolność serca w zależności od płci, rasy i wieku. <sup>17,18</sup> .....	14
Tabela 3. Ryzyko wystąpienia niewydolności serca. <sup>18</sup> .....	15
Tabela 4. Objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca na podstawie wytocznych ESC z 2012 roku. <sup>28</sup> .....	20
	
Tabela 6. Występowanie chorób współistniejących z niewydolnością serca – badanie ZOPAN. ....	28
Tabela 7. Choroby współistniejące – badanie ZOPAN. ....	29
Tabela 8. Farmakoterapia niewydolności serca – badanie ZOPAN. ....	29
Tabela 9. Charakterystyka populacji chorych z niewydolnością serca – badanie ZOPAN.....	30
Tabela 10. Zestawienie danych dotyczących interwencji. <sup>65</sup> .....	43
Tabela 11. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia iwabradyną według Charakterystyki Produktu Leczniczego. <sup>65</sup> .....	48
Tabela 12. Zestawienie zarejestrowanego wskazania dla leku (EMA) i zaleceń stosowania leku przez ESC 2012 r.....	50
Tabela 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	57

## Spis ilustracji

Rysunek 1. Diagnostyka przewlekłej niewydolności serca wg NICE. <sup>31</sup> .....	22
Rysunek 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z objawową niewydolnością serca i dysfunkcją skurczową lewej komory wg ESC. <sup>30</sup> .....	34
Rysunek 3. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorych z niewydolnością serca wg NICE.....	37

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> WHO. Health topics: Cardiovascular diseases.

[http://www.who.int/topics/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/) [dostęp 16.04.2012 r.]

[Redacted]

<sup>3</sup> Szczeklik A. (red.), Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2011.

<sup>4</sup> Szczeklik A. (red.), Choroby wewnętrzne, tom I, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2005.

<sup>5</sup> The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.

[Redacted]

<sup>8</sup> Trojnarska O. Niewydolność serca u dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami serca. *Folia Cardiologica Excerpta* 2007, tom 2, nr 5, 183-93.

<sup>9</sup> McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000 May;83(5):596-602.

[Redacted]

<sup>11</sup> Nakatani D, Sakata Y, Mizuno H, Shimizu M, Suna S, Usami M, Ito H, Yasumura Y, Hirayama A, Takeda H, Hori M, Sato H; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Impact of diabetes mellitus on rehospitalization for heart failure among survivors of acute myocardial infarction in the percutaneous coronary intervention era. *Circ J*. 2009 Apr;73(4):662-6.

<sup>12</sup> Niebisz AB, Karnafel W. Przewlekła niewydolność serca w cukrzycy. *Kardiologia na co Dzień* 2007; 2 (1): 31-5.

<sup>13</sup> Giszterowicz D, Dubiel JS, Dudek D. Niewydolność serca w cukrzycy. *Kardiodiabetologia* 2007, tom 2, nr 1, 7-11.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







<sup>71</sup> DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64(16):1757-65.

<sup>72</sup> NICE. Proposed Health Technology Appraisal. Ivabradine for the treatment of chronic heart failure. Draft scope (Pre-referral) 2011.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13581/56726/56726.pdf> [dostęp 11.05.2012 r.]

<sup>73</sup> Guimarães GV, Silva MS, d'Avila VM, Ferreira SM, Silva CP, Bocchi EA. Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> slope in betablockers era in patients with heart failure: a Brazilian experience. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Jul;91(1):39-48.

<sup>74</sup> Sarullo FM, Fazio G, Brusca I, Fasullo S, Paterna S, Licata P, Novo G, Novo S, Di Pasquale P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Prognostic Comparison from Peak VO<sub>2</sub> and VE/VCO<sub>2</sub> Slope. *Open Cardiovasc Med J*. 2010 May 26;4:127-34.

<sup>75</sup> Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guilloffe M, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993 Oct 13;270(14):1702-7.

<sup>76</sup> Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J*. 2000 Apr;21(7):540-9.

<sup>77</sup> Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J*. 1998 Sep;136(3):449-57.

<sup>78</sup> Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*. 1996 Aug;110(2):325-32.

<sup>79</sup> Shah MR, Hasselblad V, Gheorghide M, Adams KF Jr, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):987-93.

<sup>80</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zmianami).

