

ANALIZA KLINICZNA Z ELEMENTAMI APD

SAKUBITRYL/WALSARTAN W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z OBJAWOWĄ PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ SERCA Z OBNIŻONĄ FRAKCJĄ WYRZUTOWĄ LEWEJ KOMORY

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 czerwca 2016 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]	nadzorowanie i koordynowanie prac, włączanie i wykluczanie badań, formułowanie tekstu analizy
[REDACTED]	opis wytycznych praktyki klinicznej, ekstrakcja danych z badań, charakterystyka interwencji
[REDACTED]	włączanie i wykluczanie badań, opis epidemiologii, poszerzona analiza bezpieczeństwa
[REDACTED]	formułowanie tekstu analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Group

ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa

Zamawiającego reprezentowali:

Anna Wyszomirska

Beata Wójtowicz

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP.....	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	14
2.1. Definicja.....	14
2.2. Klasyfikacja	14
2.2.1. Ze względu na przebieg choroby	14
2.2.2. Ze względu na stopień zaawansowania objawów klinicznych.....	14
2.2.3. Ze względu na czynność skurczową lewej komory serca	15
2.3. Epidemiologia.....	16
2.3.1. Rozpowszechnienie i zapadalność HF.....	16
2.3.2. Stopień nasilenia objawów klinicznych.....	17
2.3.3. Czynność skurczowa lewej komory serca	18
2.3.4. Ryzyko hospitalizacji	18
2.3.5. Szacunki epidemiologiczne dla populacji docelowej	20
2.4. Etiologia.....	20
2.5. Patofizjologia	21
2.6. Obraz kliniczny.....	22
2.7. Diagnostyka	23
2.8. Rokowanie.....	26
2.9. Leczenie	27
2.9.1. Leczenie nefarmakologiczne	28
2.9.2. Leczenie farmakologiczne.....	28
2.9.3. Leczenie inwazyjne	33
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	35
3.1. Wytyczne praktyki klinicznej.....	35
3.2. Leczenie farmakologiczne HF-REF	36
3.2.1. Terapia I linii oraz intensyfikacja leczenia	36
3.2.2. Miejsce SAC/VAL w terapii HF.....	37

3.3.	Aktualny status refundacyjny	39
3.4.	Rekomendacje finansowe agencji HTA	43
3.4.1.	SAC/VAL	43
3.4.2.	Leki z grup ACEi i ARB	44
3.5.	Definiowanie problemu decyzyjnego	45
3.5.1.	Populacja docelowa	45
3.5.2.	Interwencja	47
3.5.3.	Komparatory	47
3.5.4.	Punkty końcowe	48
3.6.	Uzasadnienie wyboru komparatora	48
4.	CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI	51
4.1.	SAC/VAL (Entresto®)	51
4.2.	Leki z grupy ACEi	53
4.3.	Leki z grupy ARB	57
5.	METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	61
5.1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	61
5.2.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań	61
5.2.1.	Kryteria włączenia badań do analizy	61
5.2.2.	Kryteria wykluczenia badań z analizy	63
5.3.	Wyszukiwanie badań klinicznych	63
5.3.1.	Strategia wyszukiwania	63
5.3.2.	Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	63
5.3.3.	Selekcja badań klinicznych	64
5.3.4.	Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych	64
5.4.	Ekstrakcja danych z badań klinicznych	65
5.5.	Analiza statystyczna wyników	65
5.6.	Ocena siły dowodów naukowych	66
6.	WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	67
6.1.	Wyniki przeszukania baz informacji medycznej	67
6.2.	Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych	69
7.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	72
7.1.	Analiza skuteczności klinicznej	72
7.1.1.	Pierwszorzędowy punkt końcowy – zgon z przyczyn CV lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF	72
7.1.2.	Zgony	72

7.1.3.	Zmiana nasilenia objawów HF	73
7.1.4.	Hospitalizacje	75
7.1.5.	Jakość życia	76
7.1.6.	Migotanie przedsionków	77
7.1.7.	Pogorszenie funkcji nerek	77
7.1.8.	Skuteczność kliniczna SAC/VAL w populacji zbliżonej do docelowej	77
7.2.	Analiza bezpieczeństwa	78
7.2.1.	AE szczególnego zainteresowania	78
7.2.2.	AE z podziałem na rodzaj zdarzenia	80
7.2.3.	AE prowadzące do utraty z badania	83
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	85
8.1.	Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla SAC/VAL	85
8.2.	Ostrzeżenia bezpieczeństwa dla ACEi i ARB	85
8.2.1.	Komunikaty bezpieczeństwa dla leków z grupy ACEi i ARB	85
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	88
10.	WNIOSKI KOŃCOWE	90
10.1.	Skuteczność	90
10.2.	Bezpieczeństwo	90
11.	OGRANICZENIA	91
12.	DYSKUSJA	93
13.	ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE	97
14.	BIBLIOGRAFIA	98
15.	SPIS TABEL	105
16.	SPIS WYKRESÓW	107
17.	SPIS RYSUNKÓW	108
ANEKS A	109
A.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	109
A.2.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	111
A.3.	Kwestionariusz KCCQ	113
A.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	116
A.5.	Badania kliniczne w toku	118
A.6.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad	119
A.7.	Formularze do ekstrakcji danych z badania	119

INDEKS SKRÓTÓW

ACCF	Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (<i>American College of Cardiology Foundation</i>)
ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (<i>Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitors</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>American Heart Association</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	Antagoniści receptora angiotensyny (<i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ARNI	Bloker receptora angiotensyny / inhibitor neprylizyny (<i>Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitor</i>)
b.i.d.	Dwa razy dziennie (<i>fac. bis in die</i>)
BB	Beta-blokery
BCMh	Ministerstwo Zdrowia Kolumbii Brytyjskiej (<i>British Columbia Ministry of Health</i>)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (<i>B-type Natriuretic Peptide</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CRT	Terapia resynchronizująca serca (<i>Cardiac Resynchronization Therapy</i>)

CV	Sercowo-naczyniowe (<i>Cardiovascular</i>)
eGFR	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ENA	Enalapryl
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (USA) (<i>Food and Drug Administration</i>)
GCP	Dobra praktyka kliniczna (<i>Good Clinical Practice</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia (Francja) (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HF	Niewydolność serca (<i>Heart Failure</i>)
HF-PEF	Niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową (<i>Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i>)
HF-REF	Niewydolność serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową (<i>Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i>)
HFSA	Amerykańskie Towarzystwo Niewydolności Serca (<i>Heart Failure Society of America</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ICD	Implantowany kardiowerter-defibrylator (<i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>)
ITT	Analiza wyników zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
KCCQ	Kwestionariusz oceny kardiomiopatii (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>)
LSM	Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (<i>Least Square Mean</i>)

LVAD	Urządzenie wspomagające pracę lewej komory serca (<i>Left Ventricular Assist Device</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
MHRA	Agencja ds. regulacji leków i produktów ochrony zdrowia (Wielka Brytania) (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)
MRA	Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (<i>Mineralocorticoid receptor antagonists</i>)
NHFA	Australijska Fundacja Kardiologiczna (<i>National Heart Foundation of Australia</i>)
NHS	Narodowa służba zdrowia (Wielka Brytania) (<i>National Health Service</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalenia Opieki Zdrowotnej (Wielka Brytania) (<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej – zamiast porównywalnej – spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego (efektu szkodliwego) w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednego z nich w określonym czasie (<i>Number Needed to Treat</i>)
NT-proBNP	N-końcowy fragment prohormonu BNP (<i>N-terminal Fragment of prohormone BNP</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OB	Okres badania
OR	Iloraz szans (<i>Odds Ratio</i>)
PBAC	Komitet doradztwa korzyści farmaceutycznych (Australia) (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PLC	Placebo
PP	Zgodnie z protokołem (<i>per protocol</i>)
RAS	Układ renina-angiotensyna (<i>Renin–Angiotensin System</i>)

RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
Rp	Na receptę
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie radiologiczne
SAC/VAL	Sakubitril/walsartan (<i>Sacubitril/Valsartan</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious Adverse Event</i>)
SBP	Skurczowe ciśnienie tętnicze (<i>Systolic Blood Pressure</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (<i>Standard Error</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
t.i.d.	Trzy razy dziennie (<i>fac. ter in die</i>)
TSH	Hormon tyreotropowy (<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu ENTRESTO zawierającego sakubitryl w połączeniu z walsartanem (SAC/VAL) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

Metodyka

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnego, randomizowanego badania klinicznego, odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeszukano w sposób systematyczny elektroniczne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji dowodów najwyższej jakości metodologicznej porównujących w sposób bezpośredni SAC/VAL z enalaprylem (ENA). Wybór ENA jako komparatora jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, gdyż umożliwia porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, ENA posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (HF-REF), a także stanowi interwencję refundowaną i powszechnie stosowaną w praktyce klinicznej w Polsce.

Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania źródeł informacji medycznej zidentyfikowano ogółem 270 rekordów, w tym powtarzające się tytuły, z których do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 22 prace. Kryteria włączenia do analizy spełniło 1 badanie (PARADIGM-HF) opisane w 6 pozycjach bibliograficznych.

Celem badania PARADIGM-HF była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SAC/VAL w porównaniu z ENA stosowanych w połączeniu ze standardowym leczeniem HF. Kryteria włączenia do badania obejmowały dorosłych pacjentów z HF-REF z nasileniem objawów w klasie II–IV wg NYHA, otrzymujących przed badaniem leki z grupy ACEi lub ARB w połączeniu z BB, jeśli były tolerowane. Ponadto u każdego pacjenta zalecane było rozważenie zastosowania innych terapii HF rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym MRA, które przyjmowało 56% badanych. Wcześniejszą hospitalizację z powodu zaostrzenia HF raportowano u 63% uczestników. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub pierwszą hospitalizację z powodu HF. Badanie PARADIGM-HF składało się z 3 etapów: (1) etap wstępnego leczenia ENA, następnie (2) etap wstępnego leczenia SAC/VAL, po czym następował (3) etap badania randomizowanego. Łącznie w etapie 3. badania randomizacją objęto 8399 pacjentów (4187 do grupy SAC/VAL oraz 4212 do

ramienia ENA), a mediana okresu obserwacji wynosiła 27 miesięcy. Badanie zostało ocenione na 4 pkt w skali Jadad.

■ Wyniki analizy skuteczności

Wykazano, że w populacji ogólnej chorych na HF-REF (bez względu na rodzaj dotychczasowego leczenia oraz historię wcześniejszych hospitalizacji) terapia SAC/VAL w porównaniu z ENA przyczynia się do **istotnej statystycznie redukcji ryzyka wystąpienia:**

- pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn CV lub pierwszą hospitalizację z powodu HF (21,8% vs 26,5%; HR = 0,80 [0,73; 0,87]; p < 0,001);
- zgonu:
 - ogółem (17,0% vs 19,8%; HR = 0,84 [0,76; 0,93]; p = 0,001),
 - z przyczyn CV (13,3% vs 16,5%; HR = 0,80 [0,71; 0,89]; p < 0,001), w tym
 - z powodu nasilenia HF (3,5% vs 4,4%; HR = 0,79 [0,64; 0,98]; p = 0,034),
 - nagłego zgonu (6,0% vs 7,4%; HR = 0,80 [0,68; 0,94]; p = 0,008),
- hospitalizacji:
 - ogółem (39,7% vs 43,4%; HR = 0,88 [0,82; 0,94]; p < 0,001),
 - z powodu HF (12,8% vs 15,6%; HR = 0,79 [0,71; 0,89]; p < 0,001), również wielokrotnych hospitalizacji,
 - z przyczyn CV (28,9% vs 31,9%; HR = 0,88 [0,81; 0,95]; p < 0,001),
 - na oddziale intensywnej terapii (13,1% vs 14,8%; HR = 0,87 [0,78; 0,98]; p = 0,019).

Ponadto terapia z zastosowaniem SAC/VAL w porównaniu z ENA przyczynia się do **zahamowania tempa wzrostu nasilenia objawów HF** (-2,99 pkt vs -4,63 pkt; LSM = 1,64 [0,63; 2,65]; p = 0,001) oraz **zmniejszenia tempa pogorszenia jakości życia** ocenianych na podstawie wyniku kwestionariusza KCCQ po 8 miesiącach leczenia (-2,35 pkt vs -4,27 pkt; LSM = 1,91 [0,92; 2,91]; p = 0,0002).

Analiza warstwowa wykazała, iż SAC/VAL wykazuje znamienne statystycznie przewagę nad ENA w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego w subpopulacjach zbliżonych do populacji docelowej, tj. u chorych leczonych za pomocą MRA (HR = 0,85 [0,76; 0,96]) oraz u pacjentów uprzednio hospitalizowanych z powodu HF (HR = 0,84 [0,76; 0,93]). Podobne rezultaty uzyskano w odniesieniu do ryzyka zgonu z przyczyn CV.

Terapia SAC/VAL nie powodowała zwiększenia ryzyka wystąpienia nowych przypadków migotania przedsionków czy pogorszenia funkcji nerek, stanowiących drugorzędowe punkty końcowe w badaniu PARADIGM-HF.

■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

SAC/VAL charakteryzuje się **korzystniejszym w porównaniu z ENA profilem bezpieczeństwa** w odniesieniu do ryzyka przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ich nasilenia (10,7% vs 12,2%; RR = 0,88 [0,78; 0,99]), a także w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (46% vs 51%; RR = 0,91 [0,87; 0,95]), w tym epizodów związanych z leczeniem (2,6% vs 4,1%; RR = 0,64 [0,51; 0,81]) i prowadzących do przerwania terapii (8,2% vs 9,4%; RR = 0,87 [0,76; 0,998]).

Analiza działań niepożądanych szczególnego zainteresowania wykazała, iż terapia SAC/VAL przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia objawowej hipotensji w porównaniu z terapią ENA (14,0% vs 9,2%; RR = 1,52 [1,35; 1,72], p < 0,001), jednakże epizody te **rzadko prowadziły do przerwania leczenia** (0,9% vs 0,7%; RR = 1,25 [0,77; 2,03]; p = 0,38). Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego nie różniło się istotnie

statystycznie w obu badanych grupach (RR = 2,01 [0,69; 5,88]), zaś **kaszel, podwyższony osoczowy poziom kreatyniny oraz potasu raportowano rzadziej w grupie SAC/VAL.**

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa wykazała, iż **SAC/VAL charakteryzuje się niższym od ENA ryzykiem wystąpienia** następujących zdarzeń:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak:
 - zgon sercowy (2,0% vs 2,7%; RR = 0,75 [0,57; 0,99]),
 - ostra niewydolność serca (1,6% vs 2,2%; RR = 0,72 [0,53; 0,99]),
 - omdlenie (1,0% vs 1,6%; RR = 0,64 [0,44; 0,93]),
 - zatrzymanie akcji serca (0,7% vs 1,3%; RR = 0,54 [0,35; 0,84]),
 - wstrząs kardiogeny (0,5% vs 0,9%; RR = 0,50 [0,29; 0,87]),
 - kardiomiopatia zastoinowa (0,3% vs 0,7%; RR = 0,45 [0,23; 0,87]),
 - kardiomiopatia niedokrwienna (0,1% vs 0,3%; RR = 0,36 [0,13; 0,997]),
 - zmęczenie (0,02% vs 0,2%; RR = 0,10 [0,01; 0,79]),
 - hiperkaliemia (0,4% vs 1,0%; RR = 0,41 [0,23; 0,71]).
- zdarzeń niepożądanych bez względu na ciężkość, takich jak:
 - hiperkaliemia (11,6% vs 14,0%; RR = 0,83 [0,74; 0,93]) w tym określona jako powiązana z leczeniem (4,6% vs 5,6%; RR = 0,82 [0,68; 0,99]),
 - zaburzenie czynności nerek związane z leczeniem (2,8% vs 4,2%; RR = 0,66 [0,52; 0,83]),
 - kaszel (8,8% vs 12,6%; RR = 0,70 [0,61; 0,79]) w tym określony jako związany z leczeniem (1,5% vs 3,8%; RR = 0,40 [0,30; 0,53]),
 - duszność (5,1% vs 7,2%; RR = 0,70 [0,59; 0,83]),
 - zapalenie oskrzeli (4,4% vs 5,3%; RR = 0,82 [0,68; 0,99]),
 - nadciśnienie (3,0% vs 4,6%; RR = 0,66 [0,53; 0,82])
 - niewydolność nerek (2,7% vs 3,4%; RR = 0,78 [0,61; 0,998]),
 - hiperurykemia (2,6% vs 3,6%; RR = 0,72 [0,56; 0,92]),
 - zgon sercowy (2,1% vs 2,7%; RR = 0,76 [0,58; 1,00]),
 - zaparcia (2,1% vs 2,9%; RR = 0,70 [0,53; 0,92]),
 - ostra niewydolność serca (1,7% vs 2,4%; RR = 0,72 [0,54; 0,98]).

W grupie stosującej SAC/VAL istotnie statystycznie częściej niż w grupie ENA raportowano niedociśnienie, zawroty głowy i hipokaliemię.

■ Wnioski końcowe

SAC/VAL stosowany zamiast ENA u chorych z HF-REF z utrzymującymi się objawami, pomimo przyjmowania adekwatnej terapii standardowej, pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści klinicznych w postaci redukcji ryzyka zgonów ogółem, zgonów sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, a także poprawy jakości życia oraz poprawy czynnościowej HYHA. Ponadto wykazuje lepszy od ENA profil bezpieczeństwa w odniesieniu do szeregu zdarzeń, w tym SAE oraz SAE o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią. Tym samym wdrożenie SAC/VAL, zamiast kontynuacji ACEi, stanowi korzystną alternatywę terapeutyczną u pacjentów z HF-REF, z utrzymującymi się objawami choroby ██████████

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu ENTRESTO zawierającego sakubitril w połączeniu z walsartanem (SAC/VAL) w terapii dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (HF) z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Zakres analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z przewlekłą niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca [REDACTED]
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> SAC/VAL stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL (dawka docelowa 200 mg b.i.d.) w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, w tym BB oraz MRA (jeśli są tolerowane i istnieją wskazania do stosowania tej grupy leków)
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ENA w dawce zgodnej z ChPL (dawka docelowa 10 mg b.i.d.) w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, w tym BB oraz MRA (jeśli są tolerowane i istnieją wskazania do stosowania tej grupy leków)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> śmiertelność: <ul style="list-style-type: none"> z przyczyn CV ogółem hospitalizacje: <ul style="list-style-type: none"> z przyczyn CV ogółem pogorszenie objawów HF (klasyfikacja NYHA, inne skale stosowane w badaniach) jakość życia inne istotne klinicznie punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, związane z leczeniem) utrata z powodu zdarzeń niepożądanych

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

Zgodnie z definicją przedstawioną w wytycznych wydanych przez Europejskiego Towarzystwo Kardiologiczne (ESC) niewydolność serca to zespół, w którym występują typowe objawy podmiotowe (m.in. duszność, zmęczenie oraz obrzęki wokół kostek), którym mogą towarzyszyć objawy przedmiotowe (m.in. podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych, trzeszczenia nad polami płucnymi, obrzęk obwodowy), spowodowane nieprawidłowościami budowy i/lub czynności serca, objawiającymi się zmniejszonym rzutem serca i/lub zwiększonym ciśnieniem wewnątrzsercowym występującymi w stanie spoczynku lub w sytuacji stresowej. [1]

2.2. Klasyfikacja

2.2.1. Ze względu na przebieg choroby

W zależności od objawów klinicznych, czasu ich wystąpienia i stopnia nasilenia choroby HF można podzielić na:

- nowo rozpoznaną (HF *de novo*) – występuje po raz pierwszy, niezależnie od dynamiki rozwoju objawów (może wystąpić nagle, np. w wyniku zawału mięśnia sercowego lub rozwijać się stopniowo, np. w wyniku zaburzeń czynności komór przebiegających bezobjawowo),
- przemijającą (przejściową HF) – objawy występują w ograniczonym przedziale czasu (istnieje ryzyko nawracających zaostrzeń pomimo ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych HF, w sytuacji gdy choroba serca powodująca dane objawy nie zostanie całkowicie wyleczona),
- przewlekłą HF – uprzednio rozpoznaną HF z utrzymującymi się objawami podmiotowymi i przedmiotowymi, którą w zależności od stopnia nasilenia objawów określa się jako:
 - stabilna HF – objawy podmiotowe i przedmiotowe o niezmiennym nasileniu przez co najmniej 1 miesiąc (u pacjentów leczonych),
 - zdekompensowana HF (ostra HF) – narastające szybko nasilenie objawów, najczęściej wymagające hospitalizacji,
- zastoinową HF – ostrą lub przewlekłą stabilną HF z objawami zastoinowymi (tzn. z retencją sodu i wody), aczkolwiek termin ten jest coraz rzadziej stosowany, gdyż zastój może ustąpić na skutek leczenia moczopędnego. [1, 2]

2.2.2. Ze względu na stopień zaawansowania objawów klinicznych

Stopień zaawansowania HF w większości badań klinicznych oceniany jest za pomocą czynnościowej klasyfikacji NYHA (*ang. New York Heart Association*) oceniającej poziom ograniczenia aktywności

fizycznej chorego (Tabela 2). Klasa I wg NYHA oznacza brak typowych objawów HF wpływających na aktywność fizyczną pacjenta. Kolejne klasy określane są niekiedy jako symptomy o nasileniu odpowiednio łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. [3]

Wykazano, że wyższy stopień nasilenia objawów jest czynnikiem prognostycznym gorszego rokowania w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji i przeżycia ogólnego. [4–6] Jednakże, w niektórych sytuacjach nawet pacjenci z bezobjawowym HF (NYHA I) mogą mieć wysokie ryzyko hospitalizacji i zgonu, gdyż ciężkość objawów nie koreluje w pełni z czynnością komór. [3]

Tabela 2.
Klasyfikacja HF wg NYHA [3]

Klasa	Opis
I	Bez ograniczenia aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje uczucia duszności, zmęczenia lub kołatania serca.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, zwykła aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatanie serca.
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku, natomiast mniejsza niż przeciętna aktywność fizyczna powoduje uczucie duszności, zmęczenia lub kołatanie serca.
IV	Niemożliwość wykonywania jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez wystąpienia dyskomfortu. Objawy HF w spoczynku. Po podjęciu jakiegokolwiek aktywności fizycznej uczucie dyskomfortu wzrasta.

2.2.3. Ze względu na czynność skurczową lewej komory serca

Fracja wyrzutowa (EF) jest parametrem hemodynamicznym służącym do oceny czynności skurczowej serca. EF określa procent objętości krwi wypompowywanej z komory podczas każdego skurczu i oznacza się ją na podstawie wyników badania echokardiograficznego. Fracja wyrzutowa lewej komory (LVEF) jest najważniejszym parametrem funkcji serca, pozwalającym na rozróżnienie pacjentów z upośledzoną i zachowaną czynnością skurczową serca. Matematycznie LVEF można opisać następująco:

$$LVEF = \frac{\text{objętość końcowo rozkurczowa} - \text{objętość końcowo skurczowa}}{\text{objętość końcowo rozkurczowa}}$$

Prawidłowa wartość LVEF mieści się w granicach 70%–50%. Zaburzenia czynności skurczowej serca mogą powodować zmniejszenie objętości krwi wyrzucanej z komory serca. Im bardziej nasilone dysfunkcje skurczowe, tym większe odchylenie LVEF od normy. Wartość LVEF <50% uznaje się za nieprawidłową, świadczącą o zmniejszeniu wydolności serca. Wartość LVEF posiada istotne znaczenie prognostyczne u chorych z HF; Niższa LVEF związana jest z gorszym rokowaniem odnośnie do przeżycia. [1, 3, 7]

HF można podzielić w zależności od wartości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) na HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HF-REF, LVEF <40%) oraz HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HF-PEF, LVEF ≥50%). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC 2016, w przypadku gdy LVEF przyjmuje

wartości pośrednie, a więc 40–49%, chorobę klasyfikuje się jako HF o pośredniej frakcji wyrzutowej (HF-mrEF; Tabela 3). [1]

Tabela 3.
Klasyfikacja HF w zależności od wartości LVEF [1]

Rodzaj HF	Definicja		
	Kryterium 1	Kryterium 2	Kryterium 3
HF ze zredukowaną frakcją wyrzutową (HF-REF)	LVEF <40%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	–
HF o pośredniej frakcji wyrzutowej (HF-mrEF)	LVEF 40–49%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	1. Podwyższony poziom peptydów natriuretycznych 2. Co najmniej jedno dodatkowe kryterium: a. istotna strukturalna choroba serca b. dysfunkcja rozkurczowa
HF z zachowaną frakcją wyrzutową (HF-PEF)	LVEF ≥50%	Objawy podmiotowe ± przedmiotowe	1. Podwyższony poziom peptydów natriuretycznych 2. Co najmniej jedno dodatkowe kryterium: a. istotna strukturalna choroba serca b. dysfunkcja rozkurczowa

2.3. Epidemiologia

2.3.1. Rozpowszechnienie i zapadalność HF

Zgodnie z danymi opublikowanymi w raporcie opracowanym przez Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2010 roku szacunkowa liczba dorosłych osób z HF na świecie wynosiła 26 milionów. [8] Ze względu na tak duże rozpowszechnienie HF przez niektórych autorów określana jest mianem epidemii XXI wieku. [2]

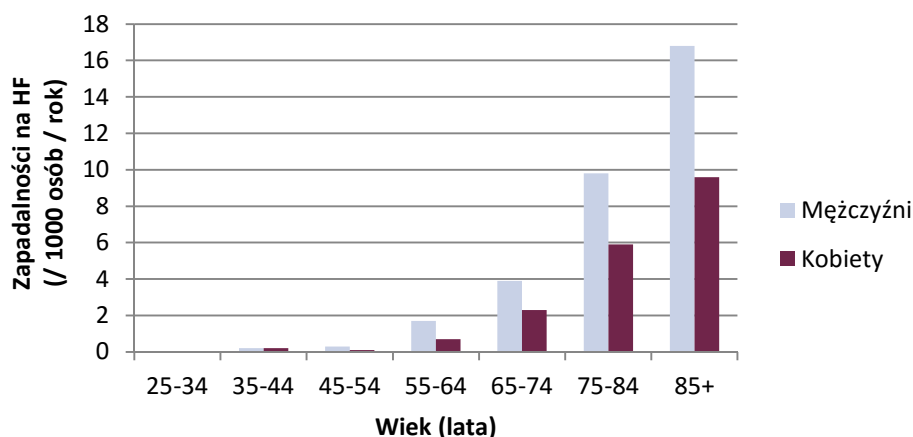
Chorobowość HF w populacji ogólnej wykazuje rosnący trend, co związane jest ze starzeniem się społeczeństw oraz poprawą jakości leczenia HF i schorzeń współistniejących, która bezpośrednio wpływa na wydłużenie życia chorych. [9] Na przestrzeni lat obok rosnącej chorobowości obserwuje się również wzrost częstości hospitalizacji związanej z HF. [10] W badaniu Curtis 2008, obejmującym ponad 600 tys. osób populacji amerykańskiej w okresie od 1994 do 2003, zaobserwowano wzrost rozpowszechnienia HF z 90 do 121/1000 osób. [11] Pomimo rosnącego rozpowszechnienia HF, w ostatnich latach obserwuje się ustabilizowanie współczynników zapadalności. [9]

Zgodnie z danymi uwzględnionymi w przeglądzie badań epidemiologicznych Mosterd i wsp. 2007, szacunkowe rozpowszechnienie HF w krajach rozwiniętych wynosi 1–2% osób populacji ogólnej. [12] Z kolei w opracowaniu Bui i wsp. 2011 współczynnik rozpowszechnienia oszacowano na 2–3% populacji ogólnej. [9] Należy jednak zaznaczyć, że poszczególne badania pierwotne uwzględnione we wspomnianych opracowaniach charakteryzowały się bardzo dużą rozbieżnością oszacowań dotyczących chorobowości HF z zakresu od 0,4% do 12%. Zaobserwowane rozbieżności wynikają z różnic pomiędzy badaniami w obszarach kryteriów diagnostycznych, metodologii badań (dane

z wypisów szpitalnych, ankiety wysyłane do lekarzy) oraz charakterystyki populacji badanych (np.: wieku osób objętych badaniem). [9, 12, 13] Dane dotyczące zapadalności również charakteryzują się znaczną rozbieżnością pomiędzy poszczególnymi opracowaniami pierwotnymi. Niemniej przyjmuje się, że zapadalność na HF w populacji ogólnej krajów rozwiniętych wynosi szacunkowo 5–10/1000 osób/rok. Zarówno chorobowość, jak i zapadalność na HF rośnie wraz z wiekiem (Wykres 1). [14]

Nie odnaleziono badań epidemiologicznych przedstawiających dane odnoszące się do rozpowszechnienia i zapadalności na HF w populacji polskiej. W wielu opracowaniach autorzy, opierając się na danych globalnych i europejskich szacują, że HF może dotyczyć nawet 600 tys. do 1 mln Polaków, co odpowiadałoby rozpowszechnieniu na poziomie 17–26/1000¹). [16–18]

Wykres 1.
Zapadalność na HF wg płci i wieku [14]



2.3.2. Stopień nasilenia objawów klinicznych

Zidentyfikowano 3 badania, w których przedstawiono charakterystykę polskich pacjentów z HF z uwzględnieniem stopnia nasilenia objawów choroby (wg NYHA):

1. Rywik 2000 – badanie zrealizowane w 1998 roku obejmowało ponad 10 500 pacjentów >65 roku życia ze zdiagnozowaną HF, zgłaszających się po poradę do lekarza pierwszego kontaktu, przychodni specjalistycznych lub ambulatoryjnych przychodni szpitalnych. [19]
2. ESC-HF Pilot – badanie przeprowadzone w latach 2009–2011 na ponad 1150 pacjentach z HF:
 - a. leczonych ambulatoryjnie z powodu przewlekłej HF (27% pacjentów), lub
 - b. hospitalizowanych z powodu pogorszenia objawów przewlekłej HF lub ostrej HF (73% pacjentów). [20]

¹ Obliczenia własne, dane odnośnie do liczebności populacji ogólnej Polski pochodzą z danych GUS (stan w dniu 30.06.2016 r.) [15]

3. DATA-HELP Registry – badanie zrealizowane od X do XII 2009 roku na ponad 5000 chorych z HF-REF (LVEF \leq 45%) leczonych ambulatoryjnie. [21]

Wyniki z badań przeprowadzonych w populacji polskiej wskazują, że pacjenci ze zdiagnozowaną HF najczęściej doświadczają objawów klinicznych choroby w stopniu łagodnym NYHA II (34–52%) lub umiarkowanym NYHA III (31–44%). Pacjenci nieraportujący objawów stanowili 4–13% próby w przeprowadzonych badaniach. Z kolei ciężkie nasilenie objawów HF (NYHA IV) występowało u 5–18% wszystkich chorych w zależności od badania. Ponadto, zaobserwowano, iż starszy wiek pacjenta korelował ze wzrostem nasilenia ciężkości objawów choroby wyrażonej zwiększającym się odsetkiem osób z objawami NYHA III/IV (Tabela 5). [19]

Tabela 4.
Rozkład pacjentów ze względu na poziom zaawansowania HF oceniany wg klasyfikacji NYHA

Klasyfikacja wg NYHA	Rywik 2000 [19] (N = 10579)	ESC-HF Pilot [20] (N = 1159)	DATA-HELP registry [21] (N = 5318)
Klasa I	13%	4%	8%
Klasa II	51%	34%	52%
Klasa III	31%	44%	34%
Klasa IV	5%	18%	6%

Tabela 5.
Rozkład pacjentów ze względu na poziom zaawansowania HF (klasyfikacja NYHA) w zależności od płci i wieku

Klasa NYHA	Mężczyźni (%)					Kobiety (%)				
	65–69	70–74	75–79	80–84	85+	65–69	70–74	75–79	80–84	85+
I	17,7	15,4	12,7	9,3	8,5	15,4	13,2	11,7	6,6	7,6
II	49,7	48,0	47,8	42,8	42,3	57,4	55,9	51,6	47,0	42,0
III	27,5	31,5	33,7	40,6	39,8	24,7	27,8	31,8	39,4	41,8
IV	5,1	5,1	5,8	7,3	9,4	2,5	3,1	4,9	7,0	8,6

2.3.3. Czynność skurczowa lewej komory serca

U ponad połowy pacjentów ze zdiagnozowaną HF stwierdza się obniżoną wartość LVEF. [3] W próbie 786 polskich pacjentów z HF, którzy uczestniczyli w programie badawczym Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC EURObservational), LVEF \leq 40% obserwowano w 59% przypadków. [22]

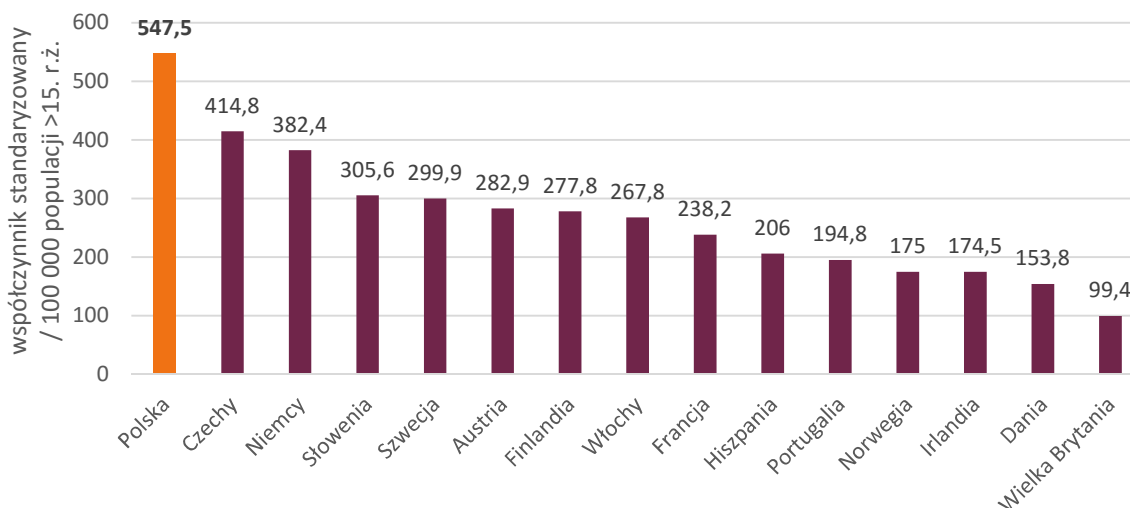
2.3.4. Ryzyko hospitalizacji

Pacjenci z przewlekłym HF wymagają częstych hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby. W amerykańskim badaniu oceniającym częstość hospitalizacji związanych z HF w 26 lat

obserwowano trzykrotny wzrost liczby przyjęć pacjentów do szpitali (z 1,27 mln w 1979 roku do 3,86 mln w 2004 roku), gdzie jednym z rozpoznań była HF. [10] Zgodnie z danymi OECD (ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*) w Polsce częstość przyjęć do szpitala z powodu zastoinowej HF w 2013 wynosiła 548/100 tys. osób powyżej 15. r.ż. i była najwyższa spośród wszystkich analizowanych krajów europejskich. Częstość hospitalizacji w większości pozostałych krajów UE kształtowała się na poziomie 200–300/100 tys. osób >15 r.ż. (Wykres 2). [23]

Wykres 2.

Częstość przyjęć do szpitala z powodu zastoinowej HF w krajach europejskich (statystyki OECD) [23]



Zgodnie ze statystykami prowadzonymi przez NFZ, spośród wszystkich chorób serca (grupa E katalogu JGP), HF stanowiła najczęściej raportowaną przyczynę hospitalizacji (20,6%). W Polsce w 2015 roku liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu HF (grupy E52, E53 i E54) wynosiła około 152 tysiące, co odpowiadało częstości [redacted] osób w populacji ogólnej². Biorąc pod uwagę również inne grupy katalogu JGP, w których HF stanowiła jedno z dodatkowych rozpoznań, liczba ta wynosiła [redacted] chorych ([redacted] osób). Spośród chorych hospitalizowanych z powodu HF, blisko [redacted]

(Tabela 6). [24]

Tabela 6. Statystyki NFZ dla JGP dotyczących HF za rok 2015

Grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba pacjentów hospitalizowanych	% pacjentów [redacted]
E52 (zaawansowana niewydolność krążenia)	16 222	14 687	[redacted]
E53 (niewydolność krążenia > 69 r.ż. lub z powikłaniami)	138 332	119 367	[redacted]

² Obliczenia własne, dane odnośnie do liczebności populacji ogólnej Polski pochodzą z danych GUS (stan w dniu 30.06.2016 r.) [15]

Grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Liczba pacjentów hospitalizowanych	% pacjentów
E54 (niewydolność krążenia < 70 r.ż. bez powikłań)	20 190	17 904	
Łącznie (grupy E52+E53+E54)	174 744	151 958	

2.3.5. Szacunki epidemiologiczne dla populacji docelowej

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą HF, z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca

Na podstawie danych literaturowych oszacowano, że w Polsce liczba pacjentów odpowiadających populacji docelowej wynosi w zależności od uwzględnionych danych źródłowych. Szczegółowy opis metodyki oraz uwzględnionych danych umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie Wpływu na Budżet, będącej jedną ze składowych raportu HTA dla preparatu Entresto. [25]

2.4. Etiologia

Wiele schorzeń może leżeć u podłoża rozwoju HF. Najczęściej należą do nich choroby serca, ale wśród potencjalnych czynników etiologicznych znajdują się także wady wrodzone czy choroby o charakterze ogólnoustrojowym (np. cukrzyca). HF często rozwija się w wyniku współistnienia wielu chorób pierwotnych, a ich identyfikacja powinna stanowić ważny element procesu diagnostycznego. [1, 26] Najczęstszą przyczyną HF są choroby serca zaburzające napełnianie lub wyrzut krwi z komór. Schorzenia te można zaklasyfikować do grup, takich jak: choroby niedokrwienne, choroby zastawek, nadciśnienie, kardiomiopatie, wrodzone wady serca, choroby osierdzia i inne (Tabela 7).

Najczęstszą przyczyną powstawania HF-REF jest choroba niedokrwienne serca, która zwykle rozwija się w następstwie przebytego zawału mięśnia sercowego. Chorobę niedokrwienne serca stwierdza się u około 2/3 chorych na HF. Bardzo często u pacjentów z HF występuje również nadciśnienie tętnicze. [3, 27] W polskim badaniu epidemiologicznym Rywik i wsp. 2000 choroba wieńcowa stanowiła przyczynę rozwoju HF u 80% pacjentów, a nadciśnienie tętnicze występowało u 77% chorych. Współwystępowanie choroby wieńcowej wraz z nadciśnieniem stwierdzono u 61% pacjentów. Do pozostałych przyczyn rozwoju HF wymienionych w badaniu należały choroba zastawkowa serca (8,1% pacjentów) oraz idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa (6,2% pacjentów). [19]

Tabela 7.
Grupy chorób serca leżących u podłoża rozwoju HF [26]

Grupa chorób	Szczegóły
Choroby o charakterze niedokrwiennym	<ul style="list-style-type: none"> • choroba wieńcowa • rozwarstwienie tętnicy wieńcowej • zator tętnicy wieńcowej
Choroby zastawek	<ul style="list-style-type: none"> • choroba reumatyczna serca • choroba zwyrodnieniowa zastawek
Nadciśnienie	
	<ul style="list-style-type: none"> • kardiomiopatia przerostowa • kardiomiopatia arytmogenna • niescalony mięsień lewej komory • miopatie mitochondrialne • choroby serca z zaburzeniami funkcji kanałów jonowych
Kardiomiopatie pierwotne	<ul style="list-style-type: none"> • indukowana tachykardią • kardiomiopatia okołoporodowa • indukowana stresem • indukowana nadużywaniem substancji psychoaktywnych • indukowana substancjami toksycznymi • zapalenie mięśnia sercowego • choroba Chagasa • HIV • wirusowa
	<p>Spowodowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amyloidozą • sarkoidozą • chorobą metaboliczną (np. hemochromatoza, choroba Fabriego) • chorobą tkanki łącznej (np. sklerodermia) • chorobą tarczycy • zwłóknieniem endomiokardialnym • niedoborami pokarmowymi (np. choroba beri-beri) • anemią • przetoką tętniczo-żylną
Kardiomiopatie wtórne	
Wrodzone wady serca	
Choroby osierdzia	
Inne	

2.5. Patofizjologia

Zaburzenie czynności serca w przebiegu HF związane jest najczęściej z:

- upośledzeniem kurczliwości mięśnia sercowego (m.in. na skutek choroby niedokrwiennej lub kardiomiopatii rozstrzeniowej),
- upośledzeniem rozkurczu mięśnia sercowego (m.in. na skutek chorób osierdzia, przerostu mięśnia sercowego, kardiomiopatii przerostowej),
- przeciążeniem ciśnieniowym lub objętościowym komór serca (m.in. na skutek nadciśnienia tętniczego, wad serca),
- tachyarytmiami (migotanie przedsionków) lub bradyarytmiami. [2, 28]

W wyniku nieprawidłowego napełniania komór i upośledzenia kurczliwości mięśnia sercowego, w organizmie aktywowane są liczne mechanizmy o działaniu kompensacyjnym mające na celu utrzymanie prawidłowej pojemności minutowej i ciśnienia perfuzyjnego. Mechanizmami kompensacyjnymi o kluczowym znaczeniu w rozwoju HF są:

1. mechanizmy hemodynamiczne (na poziomie mięśnia sercowego):
 - a. mechanizm Starlinga – serce dostosowuje wielkość rzutu minutowego do powrotu żylnego (powiększenie objętości lewej komory serca). Negatywnym następstwem tego mechanizmu jest podwyższenie ciśnienia końcowo-rozkurczowego i ciśnienia napełnienia, zwiększone zużycie tlenu i zmniejszenie przepływu wieńcowego,
 - b. przerost mięśnia sercowego – zachowanie napięcia ścian przy powiększonej lewej komorze serca. Jego następstwem są: zwiększenie ciśnienia napełnienia (wskutek zwolnienia czynnej relaksacji i zmniejszenia biernej podatności lewej komory), apoptoza kardiomiocytów i rozwój włóknienia mięśnia sercowego,
2. mechanizmy neurohormonalne (na poziomie ogólnoustrojowym):
 - a. aktywacja układu adrenergicznego (wzrost poziomu noradrenaliny, w mniejszym stopniu adrenaliny i dopaminy),
 - b. aktywacja układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA),
 - c. wzrost stężenia wazopresyny,
 - d. wzrost stężenia peptydów natriuretycznych. [2, 28]

Z biegiem czasu niekorzystne efekty związane z uruchomieniem i utrwaleniem mechanizmów kompensacyjnych zaczynają przeważać nad potencjalnymi korzyściami. Dochodzi do patologicznej przebudowy mięśnia sercowego, poszerzenia jam serca i pogłębienia dysfunkcji skurczowej. Dalsze zmniejszenie pojemności minutowej i nasilenie aktywacji neurohormonalnej powoduje wystąpienie objawów HF i progresję choroby. Niezastosowanie w odpowiednim czasie farmakoterapii przyczynia się do ciągłego pogłębienia istniejących już zmian patologicznych, które narastają na zasadzie „błędneho koła”. [2, 28]

Obecnie coraz większą rolę w patogenezie HF przypisuje się zaburzeniom ogólnoustrojowym, które przyczyniają się do zmniejszenia wydolności wysiłkowej, do których należą zaburzenia: w funkcjonowaniu i strukturze mięśni szkieletowych, odruchowej regulacji układu krążenia i oddechowego, upośledzenie czynności nerek, układu wewnątrzwydzielniczego, układu immunologicznego, i in. Można zatem uznać, iż HF jest chorobą o charakterze ogólnoustrojowym, w której zaburzona zostaje czynność i struktura wielu układów organizmu. [2, 28]

2.6. Obraz kliniczny

Z uwagi na ogólnoustrojowy charakter HF, objawy choroby są nieswoiste i mogą niekiedy znacznie różnić się u poszczególnych pacjentów. Do najbardziej typowych objawów HF należą zmniejszenie

tolerancji wysiłku, duszność, zmęczenie oraz obrzęki obwodowe. [2, 28] Najczęściej występujące objawy podmiotowe i przedmiotowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

Tabela 8.
Objawy podmiotowe i przedmiotowe HF [1]

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
Typowe	Charakterystyczne
<ul style="list-style-type: none"> duszność orthopnoe napadowa duszność nocna zmniejszenie tolerancji wysiłku zmęczenie, znużenie, wydłużony czas odpoczynku po wysiłku fizycznym obrzęki wokół kostek 	<ul style="list-style-type: none"> podwyższone ciśnienie w żyłach szyjnych refluks wątrobowo-szyjny trzeci ton serca przemieszczenie w lewo uderzenia koniuszkowego
Mniej typowe	Mniej charakterystyczne
<ul style="list-style-type: none"> nocny kaszel świszczący oddech uczucie pełności utrata apetytu splątanie depresja kołatanie serca omdlenia 	<ul style="list-style-type: none"> wzrost masy ciała (>2 kg/tydz.) spadek masy ciała (w stadium zaawansowanej HF) obrzęki obwodowe (kostek okolicy krzyżowej, moszny) trzeszczenie nad płucami zmniejszony przepływ powietrza i stłumienie wypuku u podstawy płuc (płyn w jamach opłucnowych) tachykardia niemiarowe tętno tachypnoe powiększenie wątroby płyn w jamie otrzewnej wyniszczenie szmer sercowy zimne kończyny skąpomocz oddech Cheyne'a-Stokesa

Objawy HF można podzielić w zależności od tego, która komora jest niewydolna, przy czym postaci te często ze sobą współlistnieją. Do objawów niewydolności lewokomorowej należą: duszność (orthopnoe, napadowa duszność nocna), kaszel, trzeszczenia, świsty i furczenia. Z kolei do objawów prawokomorowych należą m.in: obrzęki, ból i uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, nykturia, brak łaknienia, nudności i zaparcia. Ponadto wyróżnia się objawy wspólne, takie jak: zmniejszenie tolerancji wysiłku, skąpomocz, bledność i ochłodzenie skóry kończyn, wzmożona potliwość, tachykardia i III ton serca, zmniejszenie amplitudy ciśnienia tętniczego, tętno naprzemienne i in. [28]

2.7. Diagnostyka

Rozpoznanie HF opiera się na zidentyfikowaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych mogących świadczyć o chorobie serca oraz na stwierdzeniu nieprawidłowości budowy lub czynności serca w badaniu echokardiograficznym lub radiologicznym. [2]

Proces diagnostyczny w oparciu o objawy podmiotowe i przedmiotowe (Tabela 8) charakteryzuje się niską czułością oraz swoistością, stąd też nie zaleca się opierania diagnostyki HF wyłącznie na ich

podstawie. Ponadto, wiele objawów może ustąpić w wyniku zastosowania leczenia, np. objawy wynikające z zatrzymania sodu i wody w organizmie ustępują w krótkim czasie od rozpoczęcia terapii lekami moczopędnymi. Rozpoznanie HF może być utrudnione u chorych z otyłością, w podeszłym wieku z innymi współistniejącymi przewlekłymi chorobami (np. płuc). [2, 3]

Do podstawowych badań umożliwiających obiektywne stwierdzenie występowania nieprawidłowości morfologicznych lub czynnościowych mięśnia sercowego należą **echokardiogram** i **elektrokardiogram** (EKG). Badanie echokardiograficzne dostarcza informacji na temat wielkości jam serca, czynności skurczowej i rozkurczowej komór, grubości ścian serca i czynności zastawek. Z kolei badanie EKG umożliwia zidentyfikowanie choroby węzła zatokowego, bloku przedsionkowo-komorowego i nieprawidłowego przewodzenia śródkomorowego; umożliwia również wykazanie cech przerostu lewej komory lub obecności załamków Q (wskazujących na bliznę w obrębie miokardium). U pacjentów z prawidłowym obrazem EKG prawdopodobieństwo występowania HF jest niewielkie (<10% w przypadku przewlekłej HF i <2% w przypadku ostrej HF). [2, 3]

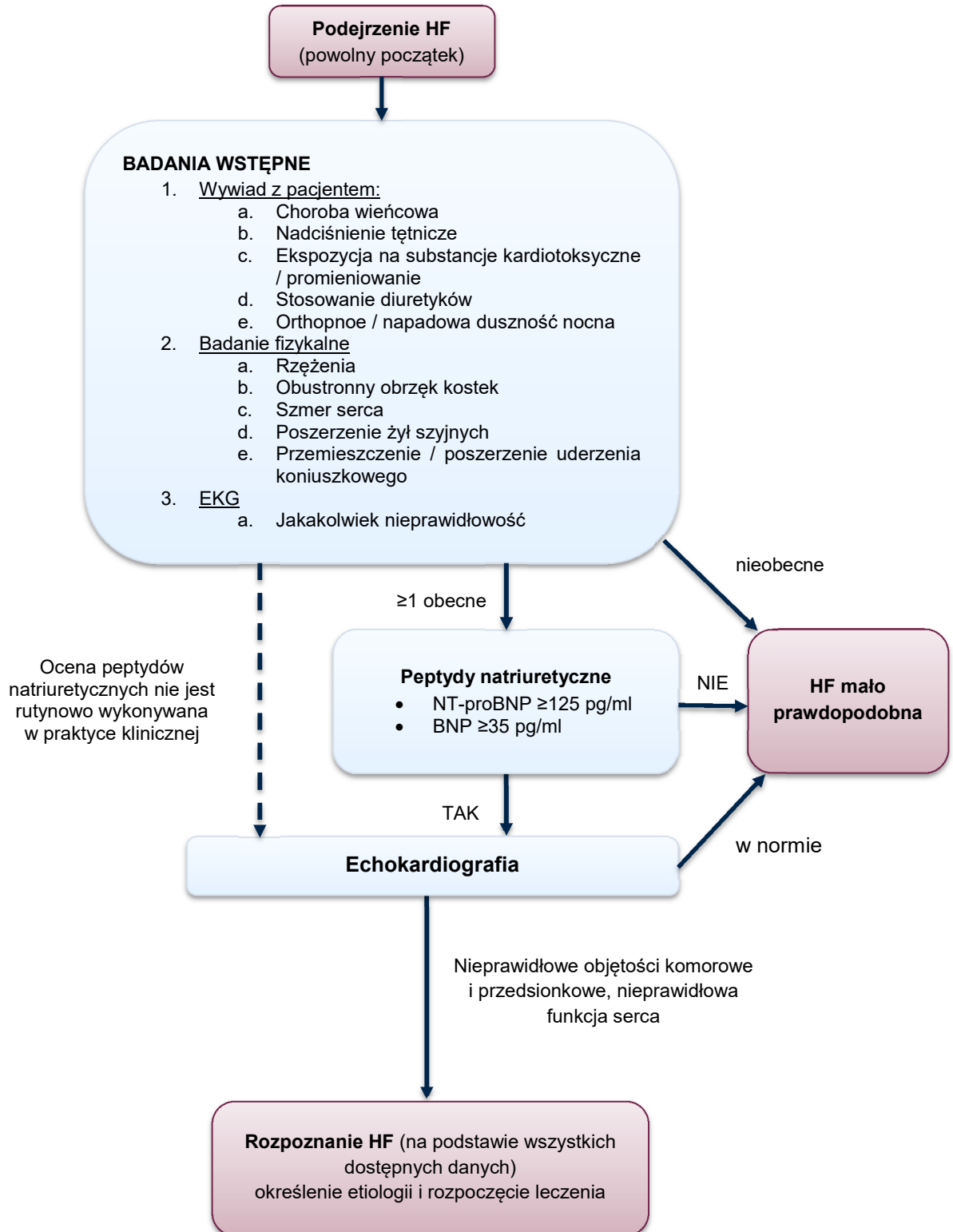
Do alternatywnego postępowania diagnostycznego należą **badania laboratoryjne** polegające na pomiarze stężenia **peptydów natriuretycznych** we krwi, jednak kluczową rolę dla ostatecznego ustalenia diagnozy ma nadal echokardiografia (ESC 2016). Do najpowszechniej wykorzystywanych w pomiarach należą peptyd natriuretyczny typu B (BNP) oraz N-końcowy fragment łańcucha propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP). Zwiększone wydzielanie wspomnianych hormonów świadczy o występowaniu chorób serca lub zwiększonym napełnianiu jam serca (również w przebiegu chorób pozasercowych, np. przy niewydolności nerek). Za górną granicę normy u pacjentów z przewlekłą HF, wg wytycznych ESC 2016, uznaje się 125 pg/ml dla NT-proBNP oraz 35 pg/ml dla BNP. Prawidłowy poziom peptydów natriuretycznych pozwala na wykluczenie HF. [1] Dodatkowo u chorych przeprowadza się badania laboratoryjne w celu wykluczenia niedokrwistości, wstępnej oceny bezpieczeństwa stosowanej farmakoterapii (ocena przeciwwskazań, konieczności modyfikowania dawek) oraz uzyskania innych istotnych informacji dotyczących stanu zdrowia pacjenta. Do badań laboratoryjnych, zalecanych u chorych z podejrzeniem HF, należą:

- pełna morfologia krwi,
- stężenie kreatyniny w surowicy i szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej,
- stężenie sodu, potasu, białka całkowitego, albumin w osoczu,
- stężenie glukozy we krwi na czczo,
- aktywność enzymów wątrobowych w osoczu,
- stężenie TSH i wolnych hormonów tarczycy w surowicy,
- badanie ogólne moczu. [2]

Badanie radiologiczne (RTG) przeprowadza się w celu wykluczenia choroby płuc mogącej powodować objawy podmiotowe i przedmiotowe zbliżone do obserwowanych u chorych z HF. Ponadto w obrazie RTG można wykazać cechy zastoju nad płucami, powiększenie sylwetki serca, obecność płynu w jamach opłucnej (cechy wskazujące na HF). [2, 3]

Algorytm postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem HF zaproponowany przez wytyczne ESC 2016 przedstawiono poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Algorytm rozpoznania HF [3]



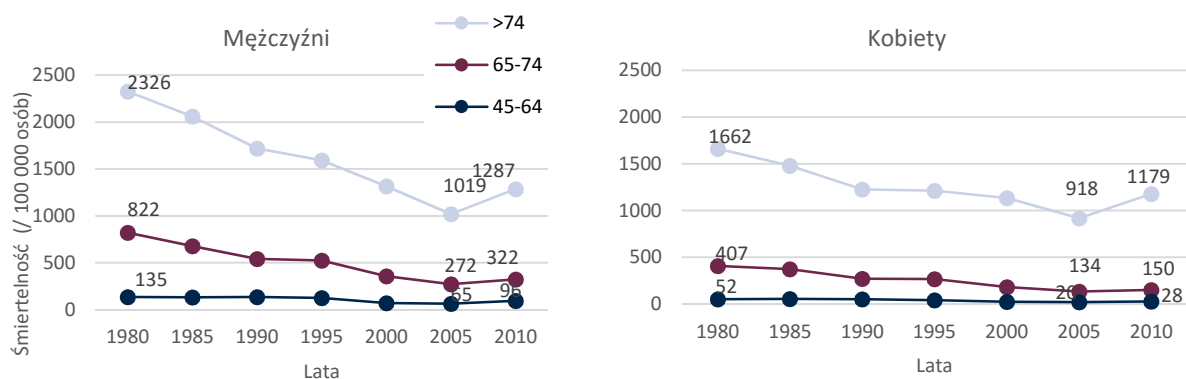
2.8. Rokowanie

HF należy do chorób o złym rokowaniu. Ryzyko przedwczesnego zgonu w znacznym stopniu zależy od nasilenia objawów chorobowych. Roczna śmiertelność chorych z HF według poszczególnych klas wg NYHA przedstawia się następująco:

- klasa I – do 10%;
- klasa II – 10–20%;
- klasa III – 20–40%;
- klasa IV – 40–60%. [17]

Wśród pacjentów w II i III klasie wg NYHA przeważają zgony nagłe (59–64%), natomiast w zaawansowanych stadiach HF (IV klasa wg NYHA) zgony następują głównie z powodu progresji choroby [17]. Na podstawie danych zawartych w kartach zgonów z Głównego Urzędu Statystycznego stwierdzono, że w Polsce w 2010 roku z powodu HF zmarło około 43 tys. osób, co odpowiadało umieralności na poziomie 175,5 oraz 267,8 / 100 000 osób, odpowiednio wśród kobiet i mężczyzn. Analiza danych wskazuje na spadek umieralności z powodu HF obserwowany w latach 1980–2005, a następnie tendencję wzrostową obserwowaną w latach 2005–2010. [29]. Trendy umieralności z powodu HF w Polsce w latach 1980–2010 w zależności od płci i wieku przedstawiono na wykresach poniżej (Wykres 3).

Wykres 3.
Współczynnik umieralności wg płci i wieku w latach 1980–2010



Przed wprowadzeniem leków nowej generacji w leczeniu HF oraz przed zmianą dotychczasowych schematów leczenia, zgon następował u 60–70% chorych w ciągu 5 lat od chwili zdiagnozowania HF. Ponadto pacjenci byli bardzo często hospitalizowani z powodu dekomensacji HF. W ostatnich latach nastąpiło zmniejszenie częstości liczby hospitalizacji (o 30–50%) oraz zmniejszenie śmiertelności (obecnie wynosi ona około 50% w ciągu 5 lat od rozpoznania). [2, 3] Poprawa rokowania pacjentów z HF obserwowana była równolegle ze wzrostem częstości przepisywania terapii opartej na dowodach naukowych (ACEi, BB i MRA). [30–32]

Zidentyfikowano wiele parametrów mających wpływ na rokowanie pacjenta (Tabela 9). Do niekorzystnych czynników prognostycznych należą m.in.: podeszły wiek, etiologia niedokrwienna HF, wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF, klasa NYHA III–IV, niska LVEF. [2, 3] Z kolei, odpowiednio dobrana farmakoterapia stanowi czynnik poprawiający rokowanie chorego. [28] Dostępne dowody naukowe wskazują bowiem, iż leki z grupy ACEi, MRA oraz BB pozwalają na wydłużenie przeżycia u chorych z HF-REF. [1]

Tabela 9.
Niekorzystne czynniki rokownicze HF [2]

Silne czynniki rokownicze	Pozostałe
Wyniki badania podmiotowego	
<ul style="list-style-type: none"> • podeszły wiek • etiologia niedokrwienna HF • nagłe zatrzymanie krążenia w przeszłości • wcześniejsza hospitalizacja z powodu HF 	<ul style="list-style-type: none"> • nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich • niewydolność nerek • cukrzyca • niedokrwistość • przewlekła obturacyjna choroba płuc • depresja
Wyniki badania przedmiotowego	
<ul style="list-style-type: none"> • hipotensja • klasa NYHA III-IV 	<ul style="list-style-type: none"> • tachykardia • zastój nad polami płucnymi • stenozą aortalną • mały wskaźnik masy ciała • zaburzenia oddychania podczas snu
Wyniki badań czynnościowych	
<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszone szczytowe zużycie tlenu 	<ul style="list-style-type: none"> • krótki dystans w teście 6-minutowego marszu • duży wskaźnik VE-VCO₂ • oddech Cheyne'a Stokesa podczas wysiłku
Wyniki badań laboratoryjnych	
<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone stężenie BNP lub NTpro-BNP w surowicy • hiponatremia • zwiększone stężenie troponin w surowicy • zwiększone stężenia markerów stymulacji neurohumoralnej we krwi obwodowej 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększone stężenie kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi obwodowej • zwiększone stężenie bilirubiny we krwi obwodowej • niedokrwistość • zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi obwodowej
Wyniki badań obrazowych	
<ul style="list-style-type: none"> • niska LVEF 	<ul style="list-style-type: none"> • zwiększona objętość lewej komory • obniżony wskaźnik k sercowy • podwyższone ciśnienie napętniania lewej komory • restrykcyjny charakter napływu mitralnego • nadciśnienie płucne • dysfunkcja prawej komory

VE-VCO₂ – Równoważnik wentylacyjny dwutlenku węgla (ang. ventilatory equivalent ratio for carbon dioxide)

2.9. Leczenie

Leczenie przewlekłej HF wiąże się z reguły z długoletnią terapią i wymaga systematyczności ze strony pacjenta. Istotą leczenia jest eliminowanie schorzeń pierwotnych, które doprowadziły do rozwoju HF, zaś jednym z głównych celów terapii HF jest zmniejszenie śmiertelności pacjentów. [2] Ponadto

istotne z punktu widzenia pacjenta oraz systemu opieki zdrowotnej jest ograniczenie liczby hospitalizacji wynikających bezpośrednio z zaostrzenia choroby. Ważnym dla pacjenta celem leczenia jest także zmniejszenie nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, co wiąże się bezpośrednio z poprawą jakości życia.

Wymienione powyżej parametry są najczęściej ocenianymi głównymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych dla nowych terapii HF. [1, 2]

Podstawą leczenia przewlekłej HF jest leczenie farmakologiczne, przy czym powinno być ono prowadzone w połączeniu z postępowaniem niefarmakologicznym, obejmującym modyfikację stylu życia, oraz unikanie czynników mogących mieć potencjalny wpływ na progresję choroby. W przypadku braku poprawy pomimo stosowanej terapii, konieczne może okazać się leczenie inwazyjne. [1, 2]

2.9.1. Leczenie niefarmakologiczne

Postępowanie niefarmakologiczne stanowi istotną część kompleksowego leczenia HF, pozwala zmniejszyć objawy choroby i zahamować jej dalszy rozwój. Najważniejszymi elementami takiego postępowania są zmiany dotyczące trybu życia, a więc kontrola masy ciała, utrzymanie odpowiedniej diety i podaży płynów, ograniczenie spożycia alkoholu, zaprzestanie palenia tytoniu. Ważna jest także rehabilitacja ruchowa, która poprawia samopoczucie i sprawność chorych, jak również może przyczynić się do zmniejszenia nasilenia objawów chorobowych, a co za tym idzie do redukcji częstości hospitalizacji. [3, 33] W celu zapobiegania retencji płynów i zmniejszenia obrzęku zaleca się ograniczenie spożywania sodu (głównie w formie soli kuchennej). U chorych otyłych należy dążyć do zredukowania masy ciała, gdyż nadwaga stanowi dodatkowe obciążenie dla serca i przyczynia się do rozwoju miażdżycy i choroby wieńcowej, prowadząc tym samym do progresji HF. Ponadto zaleca się unikanie niektórych leków (m.in. niesteroidowych leków przeciwzapalnych i glikokortykosteroidów) mogących nasilać objawy HF. Ważnym elementem postępowania niefarmakologicznego są coroczne szczepienia przeciwko grypie oraz przeciwko pneumokokom. [2]

Aktualnie dużą wagę przywiązuje się również do edukacji pacjentów, która ma celu poprawę stosowania się do zaleceń lekarskich. Istotnymi aspektami są: zwiększenie świadomości pacjenta dotyczącej jego choroby, umiejętność rozpoznawania i reagowania na objawy pogorszenia oraz wiedza na temat stosowanej farmakoterapii i możliwych zdarzeń niepożądanych (AE). Ważna jest także pomoc psychologiczna oraz społeczna. [34]

2.9.2. Leczenie farmakologiczne

Podstawowymi lekami w terapii HF są leki z grupy ACEi, BB oraz MRA. Wymienione substancje charakteryzują się udowodnioną skutecznością w terapii HF-REF, przyczyniają się do istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu i/lub hospitalizacji, jak również zmniejszają nasilenie objawów choroby. [35–39] W ostatnim czasie dopuszczenie do obrotu w leczeniu HF uzyskał również dwuskładnikowy

lek zawierający sakubitryl (SAC), będący inhibitorem neprylizyny, powodującej rozkład peptydów naturierycznych, w skojarzeniu z walsartanem (VAL) z grupy ARB. Wyniki dużego, randomizowanego badania klinicznego wykazały, że SAC/VAL u chorych z obniżoną LVEF oraz utrzymującymi się objawami choroby pomimo uprzedniego leczenia z wykorzystaniem zalecanych leków, przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn CV oraz hospitalizacji z powodu HF. Dzięki temu SAC/VAL został już doceniony przez niektóre towarzystwa zajmujące się problematyką kardiologiczną oraz został włączony przez wytyczne praktyki klinicznej do schematu leczenia chorych z HF. [1, 40, 41]

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej terapię pierwszego rzutu w leczeniu pacjentów z HF z obniżoną frakcją wyrzutową stanowią leki z grupy ACEi, przy czym u osób, u których ACEi są niewskazane lub nietolerowane (np. z powodu uporczywego kaszlu lub obrzęku naczynioruchowego), jako alternatywę terapeutyczną można zastosować leki z grupy ARB. Ponadto u każdego pacjenta z przewlekłą HF zaleca się również wdrożenie BB, co ma na celu poprawę wydolności czynnościowej serca, spowolnienie progresji choroby oraz redukcję ryzyka nagłej śmierci sercowej. Leki z grupy MRA również stanowią istotny element terapii pacjentów z HF-REF. Intensyfikacja dotychczasowej terapii poprzez włączenie MRA w celu zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu HF zalecana jest u pacjentów, u których objawy utrzymują się pomimo przyjmowania ACEi i BB. Ponadto ważne z punktu widzenia pacjenta są leki zmniejszające objawy podmiotowe i przedmiotowe HF, a które nie posiadają jednoznacznych dowodów na redukcję śmiertelności, m.in.: diuretyki, iwabradyna, digoksyna, dihydralazyna z diazotanem izosorbidu. [2, 3]

Skróconą charakterystykę leków dostępnych w leczeniu pacjentów z HF, obejmującą informację o ich umiejscowieniu w praktyce klinicznej, mechanizmie działania oraz korzyściach klinicznych przedstawiono poniżej.

Sakubitryl/walsartan (SAC/VAL) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. SAC/VAL to pierwszy przedstawiciel nowej grupy terapeutycznej ARNI (bloker receptora angiotensyny inhibitor neprylizyny), która charakteryzuje się mechanizmem działania właściwym dla blokera receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny poprzez jednoczesne hamowanie neprylizyny (obojętnej endopeptydazy; NEP) za pośrednictwem aktywnego metabolitu proleku sakubitrylu (SAC) oraz poprzez blokowanie receptora angiotensyny II typu 1 (AT1) przez walsartan. Komplementarne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego związane ze stosowaniem SAC/VAL u pacjentów z niewydolnością serca przypisuje się zwiększeniu stężenia peptydów rozkładanych przez neprylizynę, takich jak peptydy natriuretyczne (NP), za pośrednictwem SAC i jednoczesnemu zahamowaniu działania angiotensyny II przez walsartan (VAL). Działanie NP polega na aktywacji związanych z błoną receptorów sprzężonych z cyklazą guanylową, co skutkuje zwiększeniem stężenia przekaźnika II rzędu, cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP), co może prowadzić do rozszerzenia naczyń, wydalania sodu z moczem i diurezy, zwiększenia wskaźnika przesączania kłębuszkowego i przepływu krwi przez nerki, zahamowania uwalniania reniny i aldosteronu, zmniejszenia aktywności układu współczulnego oraz działań zapobiegających przerostowi i włóknieniu mięśnia sercowego.

VAL hamuje niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki poprzez selektywną blokadę receptora AT1, a także redukuje uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego. [42]

W badaniu PARADIGM-HF, w którym wzięło udział ok. 8400 pacjentów z HF-REF wykazano, że stosowanie SAC/VAL przyczynia się do redukcji ryzyka zgonu z przyczyn CV, zgonu ogółem i hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z ENA. [43] SAC/VAL jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski pod nazwą Entresto. [44]

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) stanowią terapię z wyboru u chorych na HF. Mechanizm działania leków z tej grupy polega na blokowaniu aktywności enzymu konwertującego angiotensynę II, co powoduje spadek ciśnienia tętniczego i zwiększenie wydalania sodu i wody z organizmu. ACEi przyczyniają się do ochrony nerek (działanie nefroprotektoryjne) oraz prawdopodobnie wykazują działanie przeciwmiażdżycowe. [45] W 2 badaniach RCT rekrutujących łącznie 2800 pacjentów wykazano, iż stosowanie ENA w porównaniu z placebo prowadzi do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka zgonu, częstości hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, a także redukuje nasilenie objawów choroby zarówno u pacjentów z ciężkim (CONSENSUS, NYHA IV), jak i umiarkowanym nasileniem choroby (SOLVD, HYHA II-III). [38, 39]

Leki z grupy ACEi posiadają stosunkowo dobry profil bezpieczeństwa, jednak w stosowane w dużych dawkach mogą powodować objawy niedociśnienia. U części pacjentów wywołują też suchy, przewlekły kaszel, co może skutkować koniecznością zastąpienia leku przez ARB. [45] Leki z grupy ACEi dopuszczone do obrotu na terytorium Polski w leczeniu HF przedstawia Tabela 10.

Tabela 10.
Leki z grupy ACEi dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [44]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kategoria dostępności
Cilazapryl	Cazaprol, Cilan, Cilazaprilum, Inh bace, Symibace	Rp
Enalapryl	Enarenal, Benalapril, Enalapril Medana, Enalapril Vitabalans, Enap	Rp
Lizynopryl	LisiHEXAL, Lisigen, Lisinoratio, Lisiprol, Ranopril, Prinivil	Rp
Peryndopryl	Erbugen, Prestarium, Vidotin, Cardipen, Perindoprilum 123ratio, Prenessa	Rp
Chinapryl	Accupro, Acurenal, AprilGen, Pulsaren, Quinapril HASCO, Quinaprilum 123ratio	Rp
Ramipryl	Ampiril, Apo-Rami, Axtil, Ivipril, Piramil, Polpril, Ramicor, Ramve, Tritace, Vivace, Medipril, Ramigamma, Ramipril Accord, Ramipril Actavis, Ramipril Aurobindo, Ramipril Billev, Ramipril-Lupin, Ramipril 123ratio, Ramistad	Rp
Benazepryl	Lotensin, Benazepril Aurobindo, Lisonid	Rp
Kaptopryl	Captopril Jelfa, Captopril Polfarmex	Rp
Trandolapryl	Gopten	Rp

Rp – leki dostępne na receptę.

Antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) zalecane są jako alternatywa terapeutyczna u wszystkich chorych, którzy nie tolerują ACEi z powodu kaszlu (lub innych AE). Mechanizm działania obu grup leków jest zbliżony i polega na blokowaniu działania angiotensyny II. Różnica polega na tym, że działanie ACEi sprowadza się do hamowania enzymu konwertującego angiotensynę II, natomiast leki z grupy ARB oddziałują w sposób bezpośredni na aktywność angiotensyny II poprzez selektywną blokadę jej receptorów. ARB nie powodują wzrostu stężenia bradykininy, która jest odpowiedzialna za powodowanie kaszlu i obrzęku naczynioruchowego, są zatem potencjalnie pozbawione AE występujących w trakcie terapii ACEi. [45] W 2 kluczowych badaniach klinicznych (uwzględniających łącznie 7600 pacjentów) wykazano, że kandesartan zmniejsza ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego, z kolei walsartan zmniejsza ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu HF (ale nie hospitalizacji ogółem) u pacjentów z HF-REF stosujących jednocześnie ACEi. [43, 44] W innym badaniu, w którym uczestniczyło 2028 pacjentów z HF-REF nietolerujących inhibitora ACEi wykazano, że terapia kandesartanem zmniejsza względne ryzyko hospitalizacji z przyczyn CV lub z powodu HF o 23%. [45] Leki z grupy ARB dopuszczone do obrotu w Polsce w leczeniu HF przedstawia Tabela 11.

Tabela 11.
Leki z grupy ARB dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [44]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kategoria dostępności
Walsartan	Apo-Valsart, Avasart, Axudan, Bespres, Diovan, Ivisart, Nortivan, , Tensart, Valsargen, Valsartan 123ratio, Valsartan Aurobindo, Valsartan Ranbaxy, Valsartan-Richter, Valsotens, Valtap, Valzek, Vanatex, Walsartan KRKA	Rp
Losartan	Apo-Lozart, Cozaar, Lakea, Loreblok, Lorista, Losagen, Losartanum 123ratio, Losarlic, Losartan-1A Pharma, Losartan Bluefish, Losartan KRKA, Losartic, Lozap 50, Presartan, Rasoltan, Sarve, Sortabax, Tenlosar, Xartan, Zeprez	Rp
Kandesartan	Atacand, Candepres, Canderox, Candesartan-ratiopharm, Carzap, Hyposart, Kandesar, Kangen, Karbis, Ranacand	Rp

Beta-blokery (BB) zalecane są u wszystkich chorych z objawową HF-REF. Ich korzystne działanie wynika z wpływu na aktywność neurohormonalną poprzez blokadę receptorów betaadrenergicznych (co powoduje m.in. zwolnienie rytmu serca i zmniejszenie uwalniania reniny). Stosowanie BB poprawia kurczliwość dysfunkcyjnych obszarów serca, obniża jego zapotrzebowanie na tlen oraz może zahamować proces powiększania się lewej komory i w ten sposób zapobiec narastającej dysfunkcji serca. W trzech kluczowych badaniach (CIBIS II, COPERNICUS oraz MERIT-HF) uwzględniających łącznie około 9000 pacjentów udowodniono, że terapia BB (w połączeniu z ACEi lub ARB) redukuje śmiertelność i częstość hospitalizacji w ciągu roku od rozpoczęcia leczenia. Ponadto w badaniach COPERNICUS i MERIT-HF w grupie osób przyjmujących BB raportowano poprawę samopoczucia w ocenie pacjentów. [46–48] Leki z grupy BB dopuszczone do obrotu na terenie Polski w leczeniu HF przedstawiono poniżej. (Tabela 12)

Tabela 12.
Leki z grupy BB dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [44]

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Kategoria dostępności
Karwedylol	Atram, Carvedigamma, Carvedilol Orion, Carvedilol-ratiopharm, Carvedilolum 123ratio, Carvetrend, Coryol, Dilatrend, Hypoten, Symtrend, Vivacor, Avedol	Rp
Metoprolol	Bloxazoc, Iviprolol, Metocard ZK, Metogen SC, Metoprolol Biofarm ZK, Metoprololum 123ratio, Symlok SR, Betaloc ZOK	Rp
Bisoprolol	Bisoprolol-1A Pharma, Bisoratio, Borez, Concor Cor, Ripit, Sobycor, Bibloc, Bilokord, Bisocard	Rp

Antagoniści aldosteronu (MRA) zaleca się stosować u wszystkich pacjentów z HF-REF, u których objawy utrzymują się mimo stosowania terapii ACEi (lub ARB) w skojarzeniu z BB. Ich działanie polega na hamowaniu pracy aldosteronozależnych kanałów sodowych w cewkach zbiorczych nefronów. Prowadzi to do ograniczenia niekorzystnych efektów działania aldosteronu, do których należą m.in. włóknienie mięśnia sercowego, zatrzymanie sodu i wody w organizmie, utrata magnezu i potasu z moczem, nasilenie dysfunkcji baroreceptorów, stymulacja tkankowej konwertazy angiotensyny. [28] W dwóch badaniach obejmujących łącznie ok. 3500 pacjentów udowodniono, że leczenie MRA powoduje znaczącą redukcję względnego ryzyka zgonu oraz względnego ryzyka hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z zarówno ciężką (RALES), jak i łagodną HF (EMPHASIS-HF) w porównaniu z placebo. [49, 50] Ponadto w badaniu EPHEBUS obejmującym 6600 pacjentów, MRA prowadziło do zmniejszenia śmiertelności także w populacji pacjentów z HF-REF po zawale mięśnia sercowego lub z cukrzycą. [51]

MRA należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i nieprawidłowym stężeniem potasu w osoczu [1]. Leki z tej grupy dopuszczone do obrotu w leczeniu HF na terytorium UE to Finospir, Aldospir, Eleveon, Eplenocard, Inspra, Eplerenotif, Eplerium, Espiro i Nonpres. [44]

Digoksyna, lek z grupy glikozydów naparstnicy, powoduje zwiększenie kurczliwości mięśnia sercowego i zwalnia przyspieszony rytm serca. Można ją rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, jeżeli – pomimo stosowania ACEi (ARB), BB i MRA – objawy utrzymują się. [1] W przeprowadzonym badaniu RCT (DIG) obejmującym 6800 pacjentów z HF-REF wykazano, że digoksyna redukuje względne ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, aczkolwiek nie wykazano wpływu na redukcję śmiertelności całkowitej. [52] Leki zawierające digoksynę dopuszczone na terenie Polski w leczeniu HF to Bemecor, Digoxin Sopharma, Digoxin Teva i Digoxin WZF. [44]

Iwabradyna może być stosowana u pacjentów z rytmem zatokowym i z podwyższoną częstotliwością pracy serca (≥ 70 uderzeń/min), w sytuacji gdy objawy HF utrzymują się mimo standardowej terapii lub gdy pacjent nie toleruje BB. [1] Iwabradyna wpływa na węzeł zatokowy i powoduje zmniejszenie częstości pracy serca. W badaniu SHIFT obejmujących ok. 6500 pacjentów z HF-REF zaobserwowano, że iwabradyna istotnie zmniejsza ryzyko występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF, przy czym lek ten nie pozwalał na poprawę przeżycia. Wykazano także poprawę czynności lewej komory serca oraz

poprawę jakości życia pacjentów. [53] Na terenie Polski dopuszczono do obrotu w leczeniu HF 3 preparaty zawierające iwabradynę (Corlentor, Ivabradine Anpharm i Procoralan). [44]

Diuretyki stanowią podstawowe leki u pacjentów z HF i przewodnieniem (objawiającym się zastojem w krążeniu płucnym lub obrzękami). W zdecydowanej większości mechanizm ich działania polega na zwiększaniu wydalania jonów sodowych, co przyspiesza utratę wody w organizmie. Stosuje się je w celu zmniejszenia objawów podmiotowych i przedmiotowych zastojów żylnych, m.in. redukcji masy ciała związanej z obrzękiem oraz poprawienia wydolności wysiłkowej. [1]

2.9.3. Leczenie inwazyjne

U części pacjentów z HF może wystąpić nagły i nieoczekiwany zgon spowodowany komorowymi zaburzeniami rytmu serca. Mimo że stosowanie omówionej powyżej farmakoterapii zmniejsza ryzyko takich zaburzeń, to całkowicie ich nie usuwa. Z tego względu w niektórych przypadkach konieczne może być zastosowanie wszczepialnych urządzeń, do których należą kardiowerter-defibrylator (ICD) oraz terapia resynchronizująca serca (CRT). Warunkiem zastosowania urządzeń wszczepialnych jest utrzymywanie się objawów HF pomimo optymalnego leczenia farmakologicznego, zwłaszcza u chorych z LVEF $\leq 35\%$. W schyłkowym stadium HF jedynym rozwiązaniem dla pacjenta staje się przeszczep serca.

Kardiowerter-defibrylator (ICD) to niewielkie urządzenie elektroniczne, którego zadaniem jest monitorowanie rytmu serca, wykrywanie groźnych dla życia arytmii i wykonanie odpowiedniej procedury w celu ich przerwania. W przypadku pojawienia się u pacjenta częstoskurczu komorowego pierwsze próby przerwania arytmii polegają na uwolnieniu krótkiej serii impulsów stymulujących z elektrody umieszczonej w prawej komorze serca. Jeśli przerwanie częstoskurczu nie dojdzie do skutku, wtedy urządzenie przeprowadza kardiowersję, która polega na przepuszczeniu ładunku elektrycznego między elektrodą wewnątrzsercową a obudową generatora impulsów. Jeżeli dojdzie do migotania komór, ICD wdraża procedurę defibrylacji. Wyzwalany jest impuls elektryczny w podobny sposób jak podczas kardiowersji, przy czym moment wyzwolenia ładunku nie jest synchronizowany z rytmem komór. [54] Wszczepienie urządzenia typu ICD zalecane jest u chorych po przebytej arytmii komorowej powodującej niestabilność hemodynamiczną (prewencja wtórna) lub z objawową HF (LVEF $\leq 35\%$) utrzymującą się pomimo stosowania standardowej farmakoterapii u pacjentów ze współistniejącą chorobą niedokrwinną serca lub kardiomiopatią rozstrzeniową (prewencja pierwotna), a których czas przeżycia w dobrym stanie funkcjonalnym szacowany jest na ponad rok. [1]

Terapia resynchronizująca serca (CRT) polega na stymulacji elektrycznej lewej komory serca w sposób zsynchronizowany ze skurczami przedsionka. Proces ten odbywa się zwykle za pomocą elektrody wprowadzonej do zatoki wieńcowej i ma to na celu doprowadzenie do niemal równoczesnego skurczu obu komór. Efektem terapii jest synchronizacja zaburzonego przewodzenia między-/śródkomorowego oraz poprawa kurczliwości i parametrów hemodynamicznych. Prowadzi to do poprawy wydolności serca i zwiększenia jakości życia pacjentów. [2]

Terapię CRT można rozważyć u pacjentów z rytmem zatokowym, z utrzymującą się niską LVEF ($\leq 35\%$) mimo optymalnego leczenia, u których zespoły QRS są istotnie poszerzone. W takiej sytuacji terapię można zastosować u pacjentów z łagodnymi i bardziej nasilonymi objawami HF (NYHA II–IV), u których oczekiwany czas przeżycia wynosi ponad rok. [1]

Przeszczep serca stosuje się u pacjentów w schyłkowym stadium HF, u których oczekiwane dalsze trwanie życia po przeszczepieniu jest stosunkowo długie, a ryzyko powikłań okołoperacyjnych niskie. Kwalifikowani do przeszczepu są pacjenci znajdujący się w klasie IV wg NYHA, którzy są często hospitalizowani ze względu na zaostrzenia HF. Transplantacja wiąże się z ok. 20-procentowym ryzykiem zgonu, wynikającym z możliwości wystąpienia zakażenia, odrzucenia przeszczepu lub powstania wczesnej niewydolności przeszczepu. Jeśli zakończy się sukcesem, pozwala pacjentowi na życie o znacząco wyższej jakości niż przed transplantacją. [2]

Przeszczep serca nie zawsze jest możliwy do wykonania w optymalnym czasie ze względu na ograniczoną liczbę dawców. W takim przypadku zastosowanie znajduje urządzenie do **mechanicznego wspomaganie lewej komory (LVAD)**, które pomaga przez kilka miesięcy podtrzymać życie osób czekających na narząd. Urządzenie składa się głównie z niewielkiej pompki, którą wszczepia się do klatki piersiowej. LVAD pomaga tłoczyć krew z osłabionej lewej komory serca do aorty. Obecnie wiadomo, że korzyści z wszczepienia LVAD mogą odnieść nie tylko pacjenci czekający na przeszczep – urządzenia są zakładane również na pewien okres czasu w celu odciążenia lewej komory serca. [2, 55]

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

3.1. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłej HF u dorosłych pacjentów z obniżoną LVEF przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji zajmujących się problematyką kardiologiczną i opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 9 opracowań zawierających aktualne zalecenia kliniczne. Zestawienie odnalezionych dokumentów przedstawiono poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Wytyczne zagraniczne			
CCS Canadian Cardiovascular Society	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu HF	2016	[40]
ACC/AHA/HFSA^a American College of Cardiology / American Heart Association / the Heart Failure Society of America	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w HF	2013 (2016)	[33, 41]
ESC European Society of Cardiology	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w ostrej i przewlekłej HF	2016	[1]
DSC Danish Society of Cardiology	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w przewlekłej HF	2016	[56]
NICE The National Institute for Health and Care Excellence	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu przewlekłej HF (2010) Zalecenia dot. terapii SAC/VAL (2016)	2010, 2016	[57–59]
BCMh British Columbia Ministry of Health	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w przewlekłej HF	2015	[60]
NHFA National Heart Foundation of Australia	Diagnostyka i postępowanie terapeutyczne w przewlekłej HF	2011	[27]
HFSA Heart Failure Society of America	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu HF-REF	2010	[61]
Wytyczne polskie			
KLR/PTK Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne	Zalecenia terapeutyczne w leczeniu HF	2015 ^b	[18]

a) W 2013 rekomendacje opracowane były przez ACCF/AHA (American College of Cardiology Foundation / American Heart Association)

b) opracowano na podstawie wytycznych ESC 2012 [3]

W niniejszym rozdziale przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego u pacjentów z HF ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji odnoszących się do stosowania SAC/VAL

przedstawionych w najnowszych wytycznych praktyki klinicznej wydanych przez ESC, ACC/AHA/HFSA, CCS oraz DSC.

3.2. Leczenie farmakologiczne HF-REF

3.2.1. Terapia I linii oraz intensyfikacja leczenia

Większość wytycznych u chorych z HF-REF zaleca rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej ACEi w połączeniu z BB. U pacjentów, którzy nie tolerują ACEi jako alternatywę zaleca się stosowanie ARB. W przypadku pacjentów nietolerujących zarówno ACEi, jak i ARB można rozważyć stosowanie hydralazyny z diazotanem izosorbidu w połączeniu z BB i MRA. [1, 18, 27, 41, 56, 57, 60, 61]

W sytuacji, gdy objawy HF (NYHA II–IV) utrzymują się pomimo stosowania terapii pierwszego rzutu w maksymalnych tolerowalnych dawkach, większość wytycznych zaleca dalszą intensyfikację leczenia poprzez dodanie MRA do dotychczasowego leczenia. [1, 18, 60] Z kolei wytyczne CCS 2016 w ramach leczenia I linii u chorych z HF-REF zalecają trójlekową terapię obejmującą ACEi (lub ARB), BB oraz MRA, tym samym proponując pominięcie rekomendowanego przez inne opracowania schematu terapii dwulekowej (ACEi + BB). [40] Jednakże, z uwagi na możliwość wystąpienia skumulowanego efektu wywieranego przez połączenie ACEi i MRA na poziom potasu i kreatyniny, MRA należy wdrożyć dopiero po zakończeniu dostosowywania dawki ACEi. [40] Ponadto wytyczne praktyki klinicznej zalecają wdrożenie MRA u pacjentów z objawami HF po przebytym zawale mięśnia sercowego niezależnie od wcześniejszego leczenia. [33, 56, 57, 61] W przypadku nietolerancji MRA zaleca się dodanie do ACEi i BB leku z grupy ARB. Terapia trójlekowa złożona z leków z grup ACEi, ARB i MRA nie jest zalecana z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia dysfunkcji nerek i hiperkaliemi. [1]

We wszystkich dokumentach zalecenia dotyczące stosowania ACEi i ARB odnoszą się do całej grupy leków, nie preferując żadnego z dostępnych preparatów. W odniesieniu do MRA wytyczne najczęściej wymieniają spironolakton i eplerenon jako leki rekomendowane u pacjentów z HF. [1, 18, 33, 61]. W przypadku BB zalecanymi przez ACCF/AHA lekami są: karwedilol, bisoprolol i metoprolol o przedłużonym uwalnianiu, DSC zalecają ponadto nebiwolol, z kolei BCMH zalecają stosowanie wyłącznie karwedilolu i bisoprololu. [33, 56, 60]

U chorych z utrzymującymi się objawami HF oraz obniżoną LVEF pomimo trójlekowej terapii (ACEi (lub ARB), BB i MRA z wykorzystaniem maksymalnych tolerowalnych dawek leków, dotychczasowe wytyczne zalecały rozważenie terapii resynchronizującej lub wszczęcie stymulatora serca. [1] Ponadto, u pacjentów z rytmem zatokowym zalecano rozważenie terapii z zastosowaniem digoksyny, bądź w przypadku zwiększonej częstości akcji serca ($HR \geq 70/\text{min}$) – iwabradyny. [18, 33, 57, 60, 61]

3.2.2. Miejsce SAC/VAL w terapii HF

SAC/VAL jest pierwszym lekiem z grupy ARNI, który w ramach randomizowanego badania klinicznego wykazał przewagę nad ENA w odniesieniu do redukcji zgonów ogółem, zgonów z przyczyn CV oraz hospitalizacji z powodu HF u chorych z HF-REF. Pomimo niedawnego dopuszczenia do obrotu, w 10 miesięcy po rejestracji przez FDA i 6 miesięcy po rejestracji przez EMA, SAC/VAL został uwzględniony w nowo opublikowanych rekomendacjach praktyki klinicznej. [1, 40, 41, 56, 59]

Wytyczne ESC 2016 dotyczące leczenia niewydolności serca zalecają stosowanie SAC/VAL w miejsce ACEi w celu dalszego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu HF i przedwczesnego zgonu u objawowych pacjentów z HF-REF (klasa NYHA II–IV), pomimo optymalnego leczenia ACEi, BB i MRA, u których stwierdza się podwyższone stężenie peptydów natriuretycznych zgodnie z kryteriami włączenia do badania PARADIGM-HF³ (klasa rekomendacji I B⁴) (Rysunek 2). [1] Wytyczne kanadyjskie (CCS 2016) rekomendują tożsame z ESC 2016 umiejscowienie SAC/VAL w terapii pacjentów z HF-REF. [40]

Agencja NICE w opublikowanych niedawno wytycznych rekomenduje SAC/VAL jako drugą linię leczenia u pacjentów z HF-REF (LVEF \leq 35%), w klasie NYHA II–IV, stosujących stabilne dawki ACEi lub ARB. [58, 59]

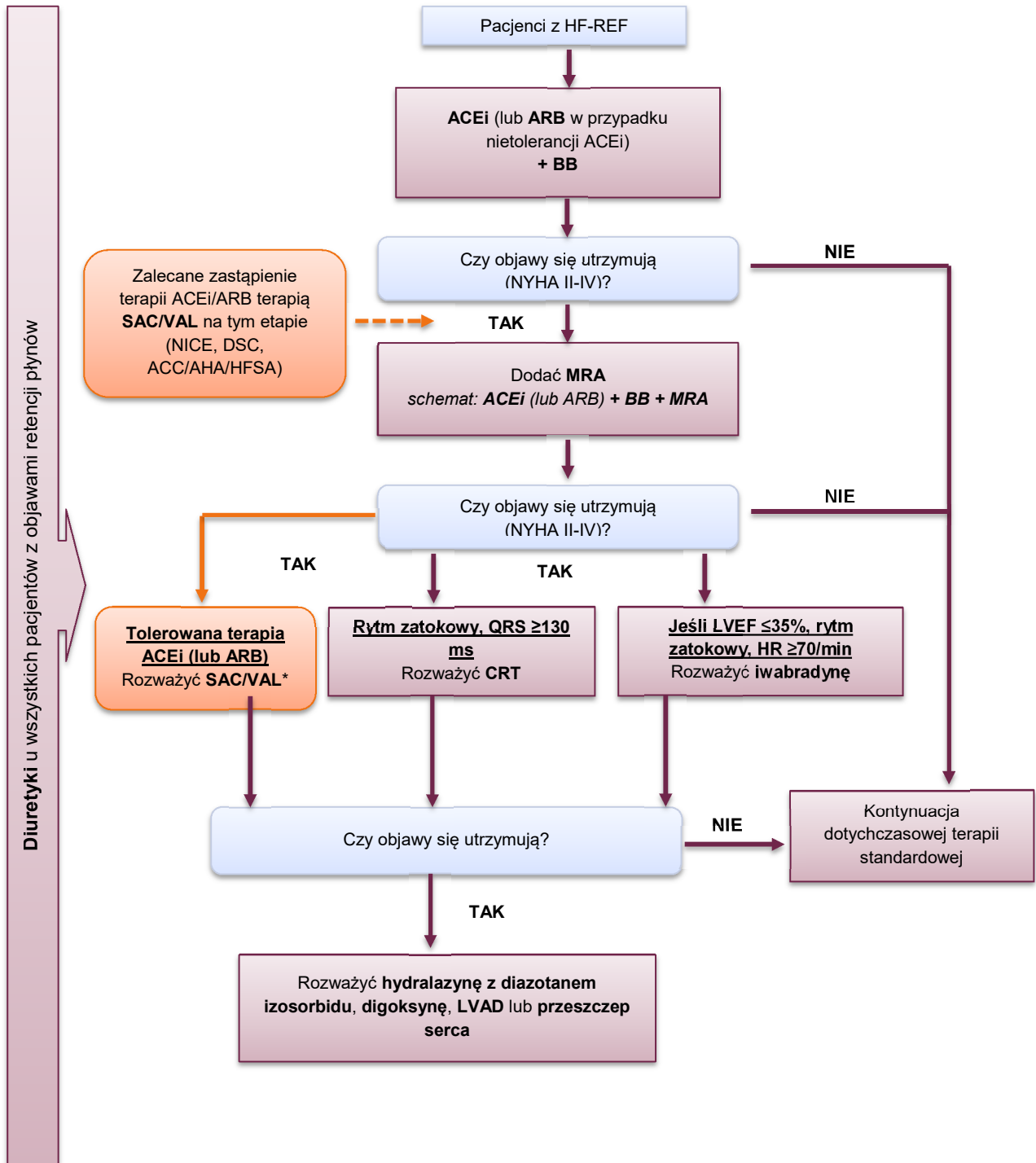
Zgodnie ze zaktualizowanymi wytycznymi towarzystw amerykańskich (ACC/AHA/HFSA) terapia ARNI (poziom dowód: I B-R⁵) w połączeniu z BB i MRA (u wybranych pacjentów) jest wymieniana jako jedna z opcji (obok ACEi i ARB) w leczeniu przewlekłej HF-REF, która przyczynia się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności. Terapia ARNI jest zalecana jako leczenie zastępujące ACEi/ARB u pacjentów z przewlekłą objawową HF-REF, w klasie NYHA II–III, którzy tolerują ACEi lub ARB w celu dalszej redukcji chorobowości i śmiertelności. [41] Z kolei wytyczne opracowane przez Duńskie Towarzystwo Kardiologiczne (DSC) zalecają stosowanie SAC/VAL u chorych z objawową HF-REF (LVEF \leq 35%), w klasie NYHA II–IV leczonych maksymalnymi tolerowanymi dawkami leków należących do ACEi (lub ARB), u których stwierdza się odpowiedni poziom ciśnienia skurczowego (\geq 95 mmHg) oraz podwyższone osoczowe stężenie peptydów natriuretycznych zgodnie z kryteriami włączenia do badania PARADIGM-HF. [56]

³ BNP >150 pg/ml albo NT-proBNP >600 pg/ml lub u chorych hospitalizowanych z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy: BNP \geq 100 pg/ml lub NT-proBNP \geq 400 pg/ml.

⁴ Wysoka siła zalecenia (I) na podstawie pojedynczego badania RCT (B).

⁵ Wysoka siła zalecenia (I) na podstawie dowodów umiarkowanej jakości pochodzących z \geq 1 RCT lub metaanaliza badań RCT o umiarkowanej jakości (B-R).

Rysunek 2
Ogólny algorytm leczenia pacjentów z HF-REF



* Schemat zalecany przez wytyczne CCS 2016 i ESC 2016.

Dodatkowo u pacjentów z LVEF $\leq 35\%$ pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii lub z migotaniem komór / tachykardią komorową można rozważyć ICD

LVAD – urządzenie wspomagające pracę lewej komory serca; HR – rytm serca

3.3. Aktualny status refundacyjny

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych leczenie farmakologiczne przewlekłego HF w warunkach ambulatoryjnych z wykorzystaniem preparatów z grupy ACEi oraz ARB finansowane jest ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych na receptę. [62] W ramach aktualnego wykazu do preparatów ACEi finansowanych u chorych z przewlekłą HF należą: cilazapryl, enalapryl, lizynopryl, peryndopryl, chinapryl, ramipryl, benazepryl. Leki te wydawane są pacjentom za odpłatnością zryczałtowaną (Tabela 14).

Natomiast, spośród leków z grupy ARB zarejestrowanych w HF, refundacją objęto: walsartan, losartan oraz kandesartan, a ich poziom odpłatności dla pacjenta wynosi 30% wysokości limitu finansowania (Tabela 15).

Zarówno ACEi jak i ARB finansowane są we wszystkich wskazaniach zarejestrowanych w dniu wydania decyzji o refundacji, w tym u pacjentów z przewlekłą HF oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto, niektóre preparaty finansowane są również we wskazaniach pozarejestacyjnych (Tabela 14 i Tabela 15).

Preparat SAC/VAL nie został dotychczas objęty refundacją w Polsce ze środków publicznych. Wykaz zarejestrowanych substancji z grupy ACEi i ARB wraz z ich statusem refundacji przedstawiono poniżej (Tabela 14 i Tabela 15).

Tabela 14.
Status refundacyjny leków z grupy ACEi w Polsce

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać i dawka ^a	Kategoria dostępności	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Cilazapryl	<ul style="list-style-type: none"> • Cazaprol, tabl. powł., 1 mg, 2,5 mg, 5 mg • Cilan, tabl. powł., 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt
Enalapryl	<ul style="list-style-type: none"> • Enarenal, tabl., 5 mg, 10 mg, 20 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Niewydolność serca inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18. roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18. roku życia	ryczałt
Lizynopryl	<ul style="list-style-type: none"> • LisiHEXAL, tabl., 5 mg, 10 mg, 20 mg • Lisinoratio, tabl., 5 mg, 10 mg, 20 mg • Lisiprol, tabl., 5 mg, 10 mg, 20 mg • Ranopril, tabl., 5 mg, 10 mg, 20 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt
Peryndopryl	<ul style="list-style-type: none"> • Erbugen, tabl., 4 mg • Prenessa, tabl., 4 mg, 8 mg • Prestarium, tabl. 5 mg, 10 mg • Vidotin, tabl., 4 mg, 8 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	ryczałt
Chinapryl	<ul style="list-style-type: none"> • Accupro, tabl. powł., 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg • Acurenal, tabl. powł., 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg • AprilGen, tabl. powł., 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg • Pulsaren 20, tabl. powł., 20mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci od 6. do 18. roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci od 6. do 18. roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci od 6. do 18. roku życia	ryczałt
Ramipryl	<ul style="list-style-type: none"> • Ampril, tabl., 5 mg, 10 mg • Apo-Rami, tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Axtil, tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Ivipril, tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Piramil, tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Polpril, tabl/kaps. twarde, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Ramicor, tabl. powł., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Ramipril Billev, tabl., 5 mg, 10 mg • Ramistad tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Ramve, kaps. twarde, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Tritace, tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg • Vivace, tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL – u dzieci do 18. roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać i dawka ^a	Kategoria dostępności	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Benazepryl	• Lotensin, tabl. powł., 5 mg, 10 mg, 20 mg	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18. roku życia	ryczałt
Kaptopryl	• Captopril Jelfa, tabl., 12,5 mg, 25 mg, 50 mg • Captopril Polfarmex, tabl., 12,5 mg, 25 mg, 50 mg	Rp		Nierefundowany	
Trandolapryl	• Gopten, kaps. twarde, 0,5 mg, 2 mg, 4 mg	Rp		Nierefundowany	

a) W przypadku leków objętych refundacją przedstawiono wyłącznie preparaty znajdujące się na liście refundacyjnej.

Tabela 15.
Status refundacyjny leków z grupy ARB w Polsce

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać i dawka ^a	Kategoria dostępności	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Walsartan	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Valsart, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Avasart, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Axudan, tabl. powł., 80 mg, 160 mg, 320 mg • Bespres, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Diovan, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Nortivan, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Tensart, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Valsacor, tabl. powł., 80 mg, 160 mg, 320 mg • Valsargen, kaps. twarde, 80 mg, 160 mg • Valsartan 123ratio, kaps. twarde, 80 mg, 160 mg • Valsartan Aurobindo, tabl. powł., 160 mg • Valsartan Ranbaxy, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Valsotens, tabl. powł., 160 mg • Valtap, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Valzek, tabl., 80 mg, 160 mg • Vanatex, tabl. powł., 80 mg, 160 mg • Walsartan KRKA, tabl. powł., 80 mg, 160 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 6. roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18. roku życia	30%

Substancja czynna	Nazwa handlowa, postać i dawka ^a	Kategoria dostępności	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Losartan	<ul style="list-style-type: none"> • Apo-Lozart, tabl. powł., 50 mg • Cozaar, tabl. powł., 50 mg, 100 mg • Lakea, tabl. powł., 50 mg • Loreblok, tabl. powł., 50mg • Lorista, tabl. powł., 50 mg, 100 mg • Losacor, tabl. powł., 50 mg • Losagen, tabl. powł., 50 mg • Losartan Bluefish, tabl. powł., 50 mg • Losartan KRKA, tabl. powł., 50 mg • Losartanum 123ratio, tabl. powł., 50 mg • Losartic, tabl. powł., 50 mg • Lozap 50, tabl. powł., 50 mg • Presartan, tabl. powł., 50 mg, 100 mg • Rasoltan 50 mg, tabl. powł., 50 mg • Sarve 50 mg, tabl. powł., 50 mg • Xartan, tabl. powł., 50 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nadciśnienie tętnicze inne niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia; przewlekła choroba nerek inna niż określona w ChPL - u dzieci do 18. roku życia; leczenie renoprotekcyjne w przypadkach innych niż określone w ChPL – u dzieci do 18. roku życia	30%
Kandesartan	<ul style="list-style-type: none"> • Atacand, tabl., 8 mg, 16 mg • Candepres, tabl., 8 mg, 16 mg, 32 mg • Carzap, tabl., 8 mg, 16 mg, 32 mg • Kandesar, tabl., 8 mg, 16 mg • Kangen, tabl., 8 mg, 16 mg • Karbis, tabl., 8 mg, 16 mg, 32 mg • Ranacand, tabl., 8 mg, 16 mg 	Rp	Refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Nadciśnienie tętnicze u dzieci do 6. roku życia; przewlekła choroba nerek u dzieci do 18. roku życia; leczenie renoprotekcyjne u dzieci do 18. roku życia	30%

a) W przypadku leków objętych refundacją przedstawiono wyłącznie preparaty znajdujące się na liście refundacyjnej.

3.4. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania ze środków publicznych SAC/VAL oraz leków z grupy ACEi i ARB u chorych z przewlekłą HF. W tym celu przeszukano strony AOTMiT oraz wybranych zagranicznych agencji HTA działających w Wielkiej Brytanii (NICE, NHS Scotland), Francji (HAS), Australii (PBAC), Kanadzie (CADTH), Niemczech (IQWiG) oraz Danii (DRC).

3.4.1. SAC/VAL

Szkocka (NHS), kanadyjska (CADTH), niemiecka (IQWiG), duńska (DRC) oraz brytyjska agencja (NICE) wydały pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania SAC/VAL w terapii przewlekłej HF.

Agencja NHS w swoim dokumencie z dnia 5 lutego 2016 r. rekomenduje finansowanie SAC/VAL w populacji zgodnej z ChPL, a więc u pacjentów z objawową przewlekłą HF z obniżoną LVEF. [63]

Z kolei w dokumencie wydanym przez CADTH (z dnia 18 marca 2016 r.) populacja docelowa dla terapii SAC/VAL została ograniczona do pacjentów z przewlekłą HF, spełniających następujące kryteria:

- LVEF <40%,
- II lub III klasa wg NYHA, pomimo co najmniej 4-tygodniowej terapii lekiem z grupy ACEi lub ARB w stabilnej dawce, w skojarzeniu z BB i innymi rekomendowanymi lekami, w tym MRA (jeśli tolerowane),
- stężenie BNP ≥ 150 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, a w przypadku, gdy pacjent był hospitalizowany z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy – BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. [64]

W dokumencie opublikowanym przez NICE (z dnia 27 kwietnia 2016) finansowanie terapii SAC/VAL rekomendowane jest u pacjentów z objawową, przewlekłą HF, którzy dodatkowo spełniają poniższe kryteria:

- LVEF $\leq 35\%$,
- II–IV klasa wg NYHA,
- stosowanie terapii ACEi lub ARB w stabilnych dawkach. [59]

Niemiecki instytut IQWiG w dokumencie wydanym 30 marca 2016 roku wskazuje na dodatkowe korzyści ze stosowania SAC/VAL w stosunku do terapii ENA u pacjentów z objawową, przewlekłą HF z obniżoną LVEF. Na podstawie tej oceny, komitet G-BA w dniu 16 czerwca 2016 roku uznał, iż SAC/VAL przynosi dodatkowe korzyści zdrowotne w przedmiotowej populacji. [65, 66]

Duński komitet ds. refundacyjnych również wydał pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania SAC/VAL w terapii objawowej HF, a populacja docelowa została ograniczona do chorych spełniających wszystkie z poniższych kryteriów:

- klasa II–IV wg NYHA,
- LVEF \leq 35%,
- stosowanie leków rekomendowanych w terapii HF w maksymalnych tolerowanych dawkach,
- SBP \geq 95 mmHg,
- eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²,
- stężenie BNP > 150 pg/ml lub NT-proBNP > 600 pg/ml, a w przypadku, gdy pacjent był hospitalizowany z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy – BNP > 100 pg/ml lub NT-proBNP > 400 pg/ml. [67]

3.4.2. Leki z grup ACEi i ARB

Leki z grupy ACEi otrzymały pozytywne rekomendacje odnośnie do finansowania ze środków publicznych wydane przez NHS, HAS i PBAC. Agencja szkocka (NHS) i australijska (PBAC) odniosły się do finansowania peryndoprylu [68, 69], z kolei agencja francuska (HAS) w sposób pozytywny zaopiniowała finansowanie kaptoprylu, cilazaprylu, enalaprylu, fozynoprylu, lizynoprylu, peryndoprylu, chinaprylu, ramiprylu. [70–77]

Wszystkie wymienione leki z grupy ACEi rekomendowane są w terapii HF, a także w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Ponadto kaptopryl, lizynopryl i ramipryl są rekomendowane przez HAS w terapii zawału mięśnia sercowego (zarówno jako leczenie ostrej fazy jak i w ramach profilaktyki przeciwwzawałowej). HAS rekomenduje także część ACEi w leczeniu chorób nerek, m.in. nefropatii cukrzycowej (kaptopryl, lizynopryl i ramipryl).

Natomiast w obrębie grupy leków ARB pozytywną opinię w sprawie finansowania otrzymał kandesartan (wydaną przez agencje NHS i HAS) oraz losartan i walsartan (wydaną przez agencję HAS). Leki te rekomendowane są w leczeniu HF, z LVEF < 40% w przypadku nietolerancji leków z grupy ACEi lub jako terapia dodana do ACEi. Ponadto, HAS rekomenduje finansowanie leków z grupy ARB w terapii nadciśnienia tętniczego, a w przypadku walsartanu także u pacjentów z HF po zawale serca z dysfunkcją skurczową lewej komory. Losartan jest dodatkowo rekomendowany przez HAS w leczeniu chorób nerek u pacjentów z cukrzycą typu II oraz u pacjentów z nadciśnieniem i hipertrofią lewej komory serca. [79–81]

Zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych przedstawiono poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.
Rekomendacje finansowe SAC/VAL, ACEi i ARB wybranych agencji HTA

Produkt leczniczy	AOTMiT (Polska)	NICE (Wielka Brytania)	NHS (Szkocja)	HAS (Francja)	CADTH (Canada)	PBAC (Australia)	IQWiG (Niemcy)
SAC/VAL	BR	R [59]	R [63]	W trakcie przygotowania	R [64]	BR	R [65, 66]
ACEi	BR	BR	R ^a [69]	R ^b [70–77]	BR	R ^a [68]	BR
ARB	BR	BR	R ^c [78]	R ^d [79–81]	BR	BR	BR

R – rekomendacja pozytywna; BR – brak rekomendacji.

a) dla peryndoprylu

b) dla kaptoprylu, cilazaprylu, enalaprylu, fozynoprylu, lizinoprylu, peryndoprylu, chinaprylu, ramiprylu, trandolaprylu, benazeprylu

c) dla kandesartanu

d) dla losartanu, walsartanu, kandesartanu

3.5. Definiowanie problemu decyzyjnego

3.5.1. Populacja docelowa

Zgodnie z rekomendacjami wytycznych praktyki klinicznej standardowym postępowaniem farmakologicznym u wszystkich chorych z objawową HF-REF jest terapia dwulekowa z wykorzystaniem maksymalnych tolerowalnych dawek ACEi w skojarzeniu z BB. W wyjątkowych sytuacjach, gdy terapia ACEi nie może być wdrożona lub kontynuowana ze względu na obecność przeciwwskazań, jako alternatywę terapeutyczną rekomenduje się leki z grupy ARB, również w skojarzeniu z BB. U chorych z utrzymującymi się objawami HF (NYHA II–IV) i LVEF $\leq 35\%$, pomimo terapii pierwszoliniowej, dalsze postępowanie farmakologiczne polega na intensyfikacji farmakoterapii poprzez dodanie do aktualnie przyjmowanego leczenia preparatów z grupy MRA. Wszystkie wymienione terapie, z wyjątkiem leków z grupy ARB, posiadają wysoki poziom rekomendacji ze względu na udowodnioną skuteczność w redukcji śmiertelności, zaś preparaty z grupy ACEi pozwalają dodatkowo na redukcję częstości hospitalizacji z powodu HF u osób z HF-REF. [1, 35–39]

Dostępne dotąd opcje leczenia farmakologicznego nie pozwalały natomiast na wydłużenie przeżycia u pacjentów z HF-REF (LVEF $\leq 35\%$), u których objawy choroby utrzymywały się pomimo trójlekowej terapii skojarzonej (ACEi + BB + MRA). Aktualnie, alternatywną opcję terapeutyczną w tej grupie chorych może stanowić połączenie sakubitrylu z walsartanem w postaci soli sodowej – pierwszego leku z nowej grupy terapeutycznej ARNI, który w największym przeprowadzonym dotychczas badaniu RCT u chorych z HF-REF (PARADIGM-HF) wykazał znamienne statystycznie przewagę nad ENA w odniesieniu do redukcji śmiertelności ogółem, w tym zgonów z przyczyn CV, a także redukcji częstości hospitalizacji z powodu HF. Kryteria włączenia do badania zakładały udział pacjentów z HF-REF (LVEF $\leq 35\%$ ⁶), którzy otrzymywali wcześniej terapię HF w postaci stabilnych dawek ACEi lub ARB. Ponadto większość chorych stosowała również BB (93%) i MRA (56%). Do badania włączano pacjentów z objawami choroby w klasie II–IV w skali NYHA, przy czym ostatecznie większość populacji stanowili chorzy z nasileniem objawów klasy II–III NYHA (70% i 24% chorych,

⁶ Początkowo LVEF $\leq 40\%$, później zmieniono kryterium w protokole na $\leq 35\%$

odpowiednio z klasą II i III NYHA), podczas gdy klasa IV NYHA reprezentowana była jedynie przez 60 chorych (<1%). [43]

W oparciu o wyniki padania PARADIGM-HF najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują SAC/VAL u chorych z HF-REF i utrzymującymi się objawami jako terapię o wyższej skuteczności klinicznej w porównaniu z ACEi (ENA). Zgodnie z wytycznymi SAC/VAL należy wdrażać w miejsce ACEi przy jednoczesnym zachowaniu ciągłości stosowania leków z grupy MRA oraz BB. [1, 40] Dodatkowym kryterium wymaganym przy włączeniu do badania było podwyższone osoczowe stężenie peptydów natriuretycznych. [43]

W oparciu o wyniki padania PARADIGM-HF najnowsze wytyczne praktyki klinicznej rekomendują SAC/VAL u chorych z HF-REF i utrzymującymi się objawami, jako terapię o wyższej skuteczności klinicznej w porównaniu z ACEi (ENA). Zgodnie z wytycznymi SAC/VAL należy wdrażać w miejsce ACEi przy jednoczesnym zachowaniu ciągłości stosowania leków z grupy MRA oraz BB. [1, 40, 41] Niektóre z opracowań, w tym wytyczne ESC rekomendują wdrożenie terapii SAC/VAL pod warunkiem podwyższonego poziomu peptydów natriuretycznych, zgodnie z kryteriami włączenia do badania PARADIGM-HF, tj. u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF w ciągu ostatnich 12 miesięcy: BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 400 pg/ml, u pozostałych BNP ≥ 150 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 600 pg/ml. W celu określenia ewentualnego wpływu tak zdefiniowanych kryteriów na wielkość populacji docelowej dla SAC/VAL przeanalizowano przeciętne wartości stężenia peptydów natriuretycznych prezentowane w badaniach klinicznych oraz raportach odnoszących się do praktyki klinicznej. Za najbardziej wiarygodne uznano wartości prezentowane w dużym badaniu RCT (N = 5011) CORONA porównującym rosuvastatynę z placebo u chorych ≥ 60 . r.ż. z objawowym HF (NYHA II/IV) oraz LVEF $\leq 40\%$ ($\leq 35\%$ u chorych z NYHA II). Pacjentów do badania przyjmowano bez względu na historię wcześniejszego leczenia oraz hospitalizacji z powodu HF. Charakterystyka wyjściowa badania wskazała, iż w poszczególnych grupach badania mediany osoczowego stężenia NTproBNP wynosiły 1407 pg/ml oraz 1525 pg/ml, a tym samym znacznie przekraczały obrane kryterium wdrożenia SAC/VAL. Również pierwszy kwadryl stężenia NTproBNP przekraczał poziom 400 pg/ml (odpowiednio 602 pg/ml oraz 627 pg/ml), co wskazuje, iż prawdopodobieństwo niespełnienia kryteriów stężenia NTproBNP u chorych z objawowym HF jest niewielkie. [82] Szczególnie wysoki poziom stężenia peptydów natriuretycznych raportowano w innym badaniu, w którym obserwacją objęto 182 pacjentów hospitalizowanych z powodu dekomensacji HF. Średnie osoczowe stężenie NTproBNP w tej grupie chorych wynosiło 10 405 pg/ml, a mediana sięgała 4137 pg/ml. [83] Przedstawione dane kliniczne wskazują, iż kryteria podwyższonego poziomu peptydów natriuretycznych dla włączenia terapii SAC/VAL przyjęte w badaniu PARADIGM-HF oraz w rekomendacjach praktyki klinicznej nie będą miały istotnego wpływu na ostateczną wielkość populacji docelowej niniejszej analizy, a przeprowadzanie dodatkowego badania laboratoryjnego wiązałoby się z ponoszeniem dodatkowych, nieuzasadnionych kosztów ze strony płatnika. Tym samym w definicji populacji docelowej dla SAC/VAL zrezygnowano z określenia progowych wartości stężenia peptydów natriuretycznych.

Z uwagi na dostępny materiał dowodowy, SAC/VAL uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe niektórych zagranicznych agencji HTA. W opinii NICE oceniana technologia powinna być finansowana u chorych z przewlekłą HF, LVEF $\leq 35\%$ i nasileniem objawów w II–IV klasie wg NYHA, mimo leczenia stabilnymi dawkami ACEi (lub ARB). [59] Z kolei kanadyjska agencja HTA (CADTH) w swojej rekomendacji finansowej zaleca stosowanie SAC/VAL u chorych będących wcześniej leczonych standardową terapią ACEi (lub ARB), BB i MRA. Agencja ta ograniczyła ponadto populację do pacjentów z NYHA II–III, co wynika z niskiej reprezentatywności grupy chorych z NYHA IV. [64]

[REDACTED]

3.5.2. Interwencja

■ SAC/VAL stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj. w dawce docelowej 200 mg b.i.d. w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HF, [REDACTED]

3.5.3. Komparatory

■ ENA stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL (dawka docelowa 10 mg b.i.d.) w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, [REDACTED]

3.5.4. Punkty końcowe

- Śmiertelność: z przyczyn CV, ogółem
- Hospitalizacje: z przyczyn CV, ogółem
- Pogorszenie objawów HF (skala NYHA, inne skale stosowane w badaniach)
- Jakość życia
- Inne istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w badaniach
- Profil bezpieczeństwa (AE, utrata z powodu AE)

3.6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego. Komparatorami powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez SAC/VAL. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r (Dz.U.12.388) przegląd systematyczny powinien zawierać porównanie, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [84]

Rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej podstawowe postępowanie terapeutyczne u chorych z przewlekłą HF-REF stanowi terapia złożona z zastosowaniem leków z grupy ACEi w połączeniu z BB, a w przypadku utrzymujących się objawów pomimo jej stosowania zaleca się intensyfikację terapii poprzez dodanie leku z grupy MRA jako terapii *add-on*. [1, 18, 33, 60]

SAC/VAL jest lekiem, który w badaniu RCT u chorych z HF-REF wykazał wyższą od ENA skuteczność w odniesieniu do redukcji ryzyka zgonów ogółem, zgonów sercowo naczyniowych i hospitalizacji. Na podstawie tych wyników najnowsze wytyczne wydane w 2016 roku (ESC, CCS) odnoszące się do chorych z utrzymującymi się objawami choroby, pomimo terapii trójlekowej (ACEi + BB + MRA), zalecają przerwanie terapii ACEi oraz włączenie w jej miejsce SAC/VAL. [1, 40]

Do leków z grupy ACEi objętych w Polsce finansowaniem ze środków publicznych w populacji docelowej należą: cilazapryl, enalapryl, lizynopryl, peryndopryl, chinapryl, ramipryl oraz benazepryl. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie wytyczne praktyki klinicznej rekomendują poszczególne preparaty ACEi w sposób równorzędny, bez wskazania preferowanej opcji. Stanowisko takie jest zgodne z dostępnymi dowodami naukowymi, które nie dostarczają wiarygodnych dowodów na istnienie różnic w efektach klinicznych pomiędzy dostępnymi lekami z grupy ACEi. [85] Co więcej niedawno zaprezentowana metaanaliza 10 badań RCT wykazała, iż różne opcje z grupy ACEi

porównywane względem placebo wskazują spójny, nieobarczony heterogenicznością efekt kliniczny w postaci redukcji szansy zgonu (OR = 0,81 [0,76; 0,88]). [86]

Mając na uwadze porównywalną efektywność kliniczną leków z grupy ACEi, w ramach niniejszej analizy klinicznej SAC/VAL porównano z ENA, jako opcją reprezentującą swoją grupę terapeutyczną. Za wyborem ENA jako komparatora przemawia fakt, iż jest to terapia dobrze przebadana, posiadająca wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności u pacjentów z HF-REF. [3, 38, 39] W przypadku większości pozostałych leków z grupy ACEi dowody na ich skuteczność w populacji docelowej są ograniczone, a ich stosowanie opiera się na założeniu, że istnieje efekt klasy. Z tego względu, ENA jako lek o udowodnionej efektywności klinicznej został wybrany jako komparator w badaniu rejestracyjnym dla SAC/VAL (PARADIGM-HF), dzięki czemu możliwe jest oszacowanie względnej efektywności oraz profilu bezpieczeństwa obu interwencji w sposób bezpośredni. Ewentualne próby porównania z innymi opcjami alternatywnymi wymagałyby przeprowadzania porównania pośredniego, a uzyskane wyniki obarczone byłyby znaczną niepewnością ze względu na pośredni charakter wnioskowania. Dodatkowo, za uwzględnieniem ENA jako komparatora dla SAC/VAL przemawia fakt, iż jest to terapia powszechnie stosowana w praktyce klinicznej w Polsce. Tym samym, mając na uwadze powyższe argumenty uznano, iż ENA jest optymalnym reprezentantem leków z grupy ACEi, przez co jego wybór jako komparatora w niniejszej analizie klinicznej należy uznać za uzasadniony.

Wytyczne praktyki klinicznej dopuszczają stosowanie leków z grupy ARB w wyjątkowych sytuacjach klinicznych, tj.: u chorych, którzy nie mogą przyjmować ACEi z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. Ograniczenie to wynika z faktu, iż dostępne dowody naukowe nie wykazują w sposób jednoznaczny korzyści leków z grupy ARB w odniesieniu do wydłużenia przeżycia całkowitego u osób z HF-REF. [1, 87] Największe dotychczasowe badanie zaprojektowane do oceny złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu HF dla porównania kandesartanu względem placebo u chorych z HF-REF nie wykazało korzyści aktywnej interwencji nad grupą kontrolną w odniesieniu do przeżycia całkowitego (HR = 0,87 [0,74; 1,03]; p = 0,11) oraz ryzyka zgonów sercowo-naczyniowych (HR = 0,85 [0,71; 1,02]; p = 0,11) w analizie hazardów bez dostosowania. Istotną statystycznie przewagę kandesartanu nad placebo zaobserwowano dopiero w analizie z dostosowaniem do zmiennych niezależnych. [88] Metaanaliza opublikowana przez Cochrane Collaboration porównująca ARB z ACEi wskazuje na brak różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka zgonu ogółem (RR = 1,05 [0,91; 1,22]) oraz ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,08 [0,91; 1,28]). Jednakże, w największym badaniu włączonym do kumulacji ilościowej (ELITE II), które jako jedyne zaprojektowane zostało do oceny śmiertelności, obserwowano nieistotny statystycznie trend w kierunku przewagi ACEi nad ARB zarówno w odniesieniu do śmiertelności ogółem (RR = 1,12 [0,96; 1,31]), jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,15 [0,97; 1,38]). [87] Tym samym, mając na uwadze, iż skuteczność leków z grupy ARB jest co najwyżej porównywalna z ACEi, uznano za niezasadne uwzględnienie ARB jako komparatorów dla SAC/VAL w niniejszej analizie. Dodatkowo, za nieuwzględnieniem leków

z grupy ARB jako komparatorów dla SAC/VAL przemawia fakt, iż są to interwencje droższe od ACEi w przeliczeniu na DDD, a ich rozpowszechnienie w praktyce klinicznej w Polsce jest niższe. [16, 89]

4. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI

4.1. SAC/VAL (Entresto®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, (kod ATC: C09DX04). [42]

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Entresto jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu objawowej, przewlekłej HF ze zmniejszoną LVEF. [42]

Mechanizm działania: Produkt leczniczy Entresto składa się z dwóch substancji czynnych: sakubitrylu i walsartanu różniących się mechanizmem działania. Sakubitryl jest odpowiedzialny za hamowanie neprylizyny za pośrednictwem aktywnego metabolitu – LBQ657, co prowadzi do zwiększenia stężenia substratów neprylizyny, m.in. peptydów natriuretycznych, powodując w konsekwencji rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz przyspieszenie produkcji moczu. Peptydy natriuretyczne odpowiadają również za regulację wydalania sodu, zmniejszenie aktywności układu współczulnego oraz zapobieganie przerostowi i włóknieniu mięśnia sercowego. Z kolei druga substancja czynna (walsartan) blokuje receptor angiotensyny II typu 1, hamując w ten sposób niekorzystne działanie angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy i nerki. Blokowane jest także uwalnianie aldosteronu zależne od angiotensyny II. Zapobiega to długotrwałej aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, która mogłaby spowodować zwężenie naczyń, zatrzymanie sodu i płynów przez nerki, aktywację wzrostu i proliferacji komórek, a w konsekwencji nieprawidłową przebudowę układu sercowo-naczyniowego. [42]

Dawkowanie i schemat leczenia: Zalecaną dawką początkową produktu leczniczego Entresto jest 49/51 mg dwa razy na dobę. Po 2–4 tygodniach dawkę tę należy podwoić do dawki docelowej wynoszącej 97/103 mg dwa razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy świadczące o nietolerancji leku (SBP \leq 95 mmHg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek), zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe obniżenie dawki lub przerwanie podawania produktu leczniczego Entresto.

Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $>$ 5,4 mmol/l lub z SBP $<$ 100 mmHg. U pacjentów z SBP 100–110 mmHg należy rozważyć podanie dawki początkowej 24/26 mg dwa razy na dobę.

U pacjentów nieprzyjmujących obecnie ACEi lub ARB lub przyjmujących małe dawki tych leków zalecaną dawką początkową produktu Entresto jest 24/26 mg dwa razy na dobę i powolne zwiększanie dawki. [42]

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Jednoczesne stosowanie ACEi (produktu leczniczego Entresto nie wolno stosować do 36 godzin od zakończenia terapii ACEi),
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z wcześniejszym leczeniem ACEi lub ARB,
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²),
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość żółciowa i cholestaza,
- Drugi lub trzeci trymestr ciąży. [42]

Działania niepożądane: Najczęściej zgłaszanymi AE podczas leczenia produktem leczniczym Entresto były: hiperkaliemia, niedociśnienie i zaburzenia czynności nerek.

Wszystkie AE zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 17). [42]

Tabela 17.
AE występujące w badaniach klinicznych dla Entresto

Częstość występowania	AE
Bardzo często (≥ 1/10)	Hiperkaliemia, niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek
Często (≥1/100 do <1/10)	Niedokrwistość, hipokaliemia, hipoglikemia, zawroty głowy, ból głowy, omdlenia, hipotonia ortostatyczna, kaszel, biegunka, nudności, zapalenie żołądka, niewydolność nerek, uczucie zmęczenia, osłabienie
Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Nadwrażliwość, ortostatyczne zawroty głowy, świąd, wysypka, obrzęk naczynioruchowy

Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Niewydolność serca: nie należy stosować produktu leczniczego Entresto w leczeniu skojarzonym z ACEi ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie należy rozpoczynać leczenia SAC/VAL w ciągu mniej niż 36 godzin od zakończenia leczenia ACEi (i odwrotnie). Nie należy stosować produktu leczniczego Entresto jednocześnie z innym produktem zawierającym ARB.

Niedociśnienie: nie należy rozpoczynać leczenia do momentu, gdy SBP wyniesie ≥ 100 mmHg. Podczas stosowania produktu istnieje ryzyko wystąpienia objawowego niedociśnienia, szczególnie u pacjentów >65. r.ż., z chorobami nerek i niskim SBP (<112 mmHg). Wyższe ryzyko niedociśnienia istnieje także u pacjentów odwodnionych np. w wyniku przyjmowania preparatów moczopędnych, biegunki czy wymiotów. Podczas leczenia Entresto należy rutynowo monitorować ciśnienie krwi.

Zaburzenia czynności nerek: Entresto nie jest zalecany u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdyż podlegają oni największemu ryzyku niedociśnienia.

Pogorszenie czynności nerek: istnieje ryzyko klinicznie istotnego pogorszenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów odwodnionych lub stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Hiperkaliemia: nie zaleca się wdrażania Entresto, jeżeli stężenie potasu w surowicy jest >5,4 mmol/l. Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą lub hiperaldosteronizmem oraz u pacjentów leczonych MRA, a także u tych, którzy stosują dietę bogatą w potas.

Obrzęk naczynioruchowy: u pacjentów stosujących SAC/VAL zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego. W takich sytuacjach należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Entresto, gdyż obrzęk może stanowić zagrożenie życia.

Pacjenci ze zwężeniem tętnicy nerkowej: należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej. Zaleca się monitorowanie czynności nerek, gdyż stosowanie Entresto może spowodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby: nie należy stosować Entresto u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, marskością żółciową lub cholestazą (stopnia C w skali Child-Pugh). Należy zachować ostrożność, podając lek pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby stopnia B w skali Child-Pugh lub z wartościami AST/ALT powyżej dwukrotności górnej granicy normy.

Rejestracja: Produkt leczniczy Entresto został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską na terenie Polski dnia 19 listopada 2015 roku. [42]

Refundacja: Aktualnie produkt leczniczy Entresto nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce: Entresto (Novartis).

4.2. Leki z grupy ACEi

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C09A (02 – enalapryl, 03 – lizynopryl, 04 – peryndopryl, 05 – ramipryl, 06 – chinapryl, 07 – benazepryl, 08 – cylazapryl).

Wskazania do stosowania: Leki z grupy ACEi stosowane są m.in. w leczeniu HF. Szczegółowe wskazania dla poszczególnych preparatów z grupy ACEi w tym obszarze terapeutycznym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 18).

Tabela 18.
Szczegółowe wskazania w leczeniu HF dla leków z grupy ACEi

Substancja czynna	Wskazanie
Enalapryl	Leczenie objawowej niewolności serca [90]
Chinapryl	Leczenie zastoinowej niewydolności serca (w skojarzeniu lekami moczopędnymi i/lub gl kozydami naparstnicy) [91]
Peryndopryl	Leczenie objawowej niewydolności serca [92]
Cylazapryl	Leczenie przewlekłej niewydolność serca [93]
Benazapryl	Leczenie wspomagające w zastoinowej niewydolności serca (klasa II–IV wg NYHA) [94]
Ramipryl	Leczenie objawowej niewydolność serca [95]
Lizynopryl	Leczenie zastoinowej niewydolności serca (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami moczopędnymi nieoszczędzającymi potasu oraz, w razie konieczności, z pochodnymi naparstnicy) [96]

Ponadto każda z tych substancji stosowana jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a niektóre z nich także w przypadku:

- stabilnej choroby wieńcowej (peryndopryl),
- chorób nerek:
 - postępującej przewlekłej niewydolności (benazapryl),
 - nefropatii cukrzycowej i o innej etiologii (ramipryl),
 - mikroalbuminurii w przebiegu cukrzycy (lizynopryl),
- profilaktycznie w chorobach układu krążenia (ramipryl, enalapryl),
- jako prewencja wtórna po ostrym zawale serca (lizynopryl, ramipryl). [90–96]

Mechanizm działania: Wymienione substancje należą do grupy inhibitorów ACE. Po wchłonięciu do krwiobiegu, lek ulega hydrolizie do substancji czynnej, która hamuje konwertazę angiotensyny.

Konwertaza angiotensyny jest odpowiedzialna za katalizę przemiany angiotensyny I do angiotensyny II, która ma właściwości naczyniozwężające (podnosi ciśnienie tętnicze krwi). Zahamowanie aktywności ACE powoduje zatem spadek ciśnienia oraz zwiększenie dopływu krwi i tlenu do mięśnia sercowego. Ponadto następuje wzrost aktywności reninowej osocza oraz obniżenie stężenia aldosteronu we krwi. Niski poziom aldosteronu wpływa z kolei na zwiększanie wydalania jonów Na⁺ z wodą, czyli pobudza działanie moczopędne.

Najsilniejsze hamowanie ACE występuje zazwyczaj 2–4 godziny po podaniu pojedynczej dawki leku. Wykazano, że podczas stosowania zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe i hemodynamiczne utrzymuje się przez około 24 godziny. [90]

Dawkowanie i schemat leczenia: Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie ACEi w leczeniu HF (Tabela 19).

Tabela 19.
Zalecane dawkowanie leków z grupy ACEi w leczeniu HF [90–96]

Substancja czynna	Zalecana dawka początkowa	Zalecana dawka podtrzymująca
Enalapryl	2,5 mg/dobę	po 2–4 tygodniach: 20 mg/dobę (max. 40 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych)
Chinapryl	2,5 mg 1 raz lub 2 razy/dobę	10–40 mg/dobę (zazwyczaj 10–20 mg/dobę) w dwóch dawkach podzielonych
Peryndopryl	2 mg/dobę (rano)	po ≥2 tygodniach: 4 mg/dobę
Cylazapryl	0,5 mg/dobę	po 1 tygodniu: 1 mg lub 2,5 mg/dobę (max. 5 mg/dobę)
Benazepryl	2,5 mg/dobę	po 2–4 tygodniach: 5 mg/dobę (max. 10–20 mg/dobę)
Ramipryl	1,25 mg/dobę	co 1–2 tygodnie podwajać dawkę początkową: max. 10 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych
Lizynopryl	2,5 mg/dobę	5–20 mg/dobę (dawka początkowa zwiększana stopniowo o nie więcej niż 10 mg)

Przeciwwskazania:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą albo na inne ACEi,
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie związany z uprzednim podawaniem ACEi,
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy,
- drugi i trzeci trymestr ciąży. (w przypadku lizynoprylu i benazeprylu przeciwwskazaniem jest ciąża),
- jednoczesne stosowanie enalaprylu a także lizynoprylu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m²),
- nie wolno stosować ramiprylu u pacjentów z niedociśnieniem lub niestabilnych hemodynamicznie,
- ramipryl nie jest wskazany w przypadku istotnego obustronnego zwężenia tętnic nerkowych lub zwężenia tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki,
- nie należy stosować ramiprylu w przypadku zabiegów pozaustrojowych, w których krew narażona jest na kontakt z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. [90–96]

Działania niepożądane: Najczęściej obserwowane AE występujące podczas leczenia ACEi zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.
AE zgłaszane bardzo często lub często (≥1/100), występujące podczas leczenia ACEi [90–96]

Substancja czynna	AE
Enalapryl	nieostre widzenie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, kaszel, nudności, osłabienie, bóle głowy, depresja, niedociśnienie, omdlenie, ból w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa, tachykardia, duszność, biegunka, ból brzucha, zaburzenia smaku, wysypka, nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni, krtani, uczucie zmęczenia, hiperkaliemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy

Substancja czynna	AE
Chinapryl	hiperkaliemia, bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy, parestezja, niedociśnienie, kaszel, duszność, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, ból pleców, ból mięśni, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, astenia, zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi, zapalenie gardła, nieżyt nosa
Peryndopryl	bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje, zaburzenia widzenia, szumy uszne, niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym, kaszel, duszność, nudności, wymioty, ból brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka i zaparcia, wysypka, świąd, kurcze mięśni, astenia
Cylazapryl	bóle głowy, zawroty głowy, kaszel, nudności, zmęczenie
Benazapryl	kołatanie serca, objawy ortostatyczne, niespecyficzne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wysypka, nagłe zaczerwienienie twarzy, świąd, nadwrażliwość na światło, częste oddawanie moczu, kaszel, objawy ze strony dróg oddechowych, ból głowy, zawroty głowy, uczucie zmęczenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, hematokrytu, leukocytów i płytek krwi
Ramipryl	bóle i zawroty głowy, suchy kaszel z uczuciem łaskotania w gardle, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, duszność, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia trawienia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, wysypka grudkowo-plamkowa, kurcze mięśni, bóle mięśni, zwiększenie stężenia potasu we krwi, niedociśnienie, hipotonia ortostatyczna, omdlenia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie
Lizynopryl	zawroty głowy, bóle głowy, działanie ortostatyczne (w tym niedociśnienie ortostatyczne), kaszel, biegunka, wymioty, zaburzenie czynności nerek

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Ciąża: Nie należy rozpoczynać terapii ACEi w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży w trakcie leczenia ACEi, należy terapię niezwłocznie przerwać. U kobiet planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne (leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży).

Niedociśnienie: ACEi mogą powodować ciężkie niedociśnienie tętnicze krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Szczególnie narażeni są pacjenci z odwodnieniem lub hiponatremią oraz pacjenci stosujący leki moczopędne, na diecie ubogosodowej lub po dializach. W razie wystąpienia niedociśnienia należy zmniejszyć dawkę ACEi lub leku moczopędnego, albo odstawić lek moczopędny.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę ACEi należy dostosować do klirensu kreatyniny. Ważne jest także ciągłe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w trakcie terapii.

Reakcje nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy: Stosowanie ACEi może wiązać się z nawracającymi epizodami obrzęku twarzy, które ustępują po odstawieniu leku. Ponadto możliwy jest ostry obrzęk jamy ustnej i gardła, który skutkuje niedrożnością dróg oddechowych i może bezpośrednio zagrażać życiu. Opisywano także przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit.

Zaburzenia czynności wątroby: ACEi należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Odnotowano rzadkie przypadki zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej i postępującego w kierunku piorunującej martwicy wątroby, z których część prowadziła do śmierci pacjentów.

Neutropenia/agranulocytoza: Zgłaszano rzadkie przypadki agranulocytozy i zahamowania czynności krwiotwórczej szpiku kostnego u pacjentów leczonych ACEi. Najczęściej dotyczyły one pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, szczególnie przy towarzyszącej kolagenozie naczyń. W tej grupie pacjentów zaleca się okresowe kontrolowanie liczby leukocytów we krwi.

Cukrzyca: Stosowanie ACEi u chorych na cukrzycę może nasilać działanie leków zmniejszających stężenie glukozy we krwi lub insuliny, szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Zaleca się ściśle monitorowanie stężenia glukozy u tych pacjentów podczas wdrażania terapii ACEi.

Kaszlel: W czasie leczenia ACEi zgłaszano występowanie suchego, nieproduktywnego, uporczywego kaszlu, który ustępuje po przerwaniu terapii. Kaszel wywołany przez ACEi należy wziąć pod uwagę w trakcie diagnostyki różnicowej.

Zabiegi chirurgiczne: U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu, ACEi może blokować wytwarzanie angiotensyny II w odpowiedzi na kompensacyjne uwalnianie reniny. Przed zabiegiem należy poinformować anestezjologa o leczeniu.

Rasa: ACEi są mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej, co może być spowodowane częstszym występowaniem małej aktywności reniny u tych pacjentów.

Hiperkaliemia: U niektórych pacjentów leczonych ACEi zgłaszano zwiększone stężenie potasu w surowicy krwi. Na hiperkaliemię najbardziej narażeni są pacjenci z niewydolnością lub pogorszeniem czynności nerek, cukrzycą, w podeszłym wieku lub pacjenci przyjmujący leki moczopędne oszczędzające potas, a także inne leki, które powodują zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). [90–96]

Rejestracja: Zestawienie wszystkich ACEi stosowanych w HF dopuszczonych do obrotu na terenie Polski znajduje się w rozdziale 2.9.2 (Tabela 10).

Refundacja: Zestawienie ACEi aktualnie finansowanych ze środków publicznych znajduje się w rozdziale 3.3 (Tabela 14).

4.3. Leki z grupy ARB

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II, kod ATC: C09CA (01 – losartan, 03 – walsartan, 06 – kandesartan)

Wskazania do stosowania: Leki z grupy ARB stosowane są m.in. jako terapia drugiej linii w leczeniu HF. Szczegółowe wskazania dla poszczególnych preparatów z grupy ARB w tym obszarze terapeutycznym przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21.
Szczegółowe wskazania w leczeniu HF dla leków z grupy ARB

Substancja czynna	Wskazanie
Losartan	Leczenie przewlekłej HF (u dorosłych pacjentów), gdy leczenie ACEi nie jest właściwe z powodu występowania złej tolerancji, zwłaszcza kaszlu, lub przeciwwskazania. U pacjentów z HF, których stan został ustabilizowany podczas stosowania ACEi, nie należy zmieniać leczenia na ARB. LVEF u pacjentów powinna wynosić $\leq 40\%$, a ich stan kliniczny powinien być ustabilizowany podczas leczenia zgodnego ze standardami dla przewlekłej HF. [97]
Walsartan	Leczenie objawowej HF u dorosłych pacjentów, w przypadku kiedy nie można zastosować ACEi lub jako leczenie skojarzone z ACEi, jeśli nie można użyć BB. [98]
Kandesartan	Leczenie dorosłych pacjentów z HF i zaburzoną czynnością skurczową lewej komory (LVEF $\leq 40\%$) jako terapia wspomagająca w leczeniu ACEi, lub gdy ACEi nie są tolerowane [99]

Ponadto każda z tych substancji stosowana jest w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego, a niektóre z nich także w przypadku:

- leczenia pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego (12 godz. do 10 dni) w stabilnym stanie klinicznym z objawową HF lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory serca (walsartan),
- leczenia chorób nerek u pacjentów z nadciśnieniem i cukrzycą typu 2 z białkomoczem (losartan),
- profilaktycznie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca, w celu zmniejszenia ryzyka udaru mózgu (losartan). [97–99]

Mechanizm działania: Walsartan, losartan i kandesartan należą do grupy leków ARB. Leki z tej grupy po wchłonięciu do krwiobiegu blokują działanie angiotensyny II.

Angiotensyna II, substancja o silnym działaniu naczyniowężającym, jest głównym aktywnym hormonem układu renina-angiotensyna oraz istotnym czynnikiem biorącym udział w patofizjologii nadciśnienia tętniczego i innych chorób układu sercowo-naczyniowego. Główne istotne fizjologicznie działania angiotensyny II (skurcz naczyń, pobudzanie wydzielania aldosteronu, regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz pobudzanie wzrostu komórek) odbywają się za pomocą receptora AT₁. Leki z grupy ARB selektywnie blokują receptor AT₁, dzięki czemu blokują działanie angiotensyny II niezależnie od pochodzenia lub drogi jej syntezy. [97, 99]

Dawkowanie i schemat leczenia: Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie ARB w leczeniu HF (Tabela 22).

Tabela 22.
Zalecane dawkowanie leków z grupy ARB w leczeniu HF [97–99]

Substancja czynna	Zalecana dawka początkowa	Zalecana dawka podtrzymująca
Losartan	12,5 mg/dobę	max. 150 mg/dobę (dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach jedynotygodniowych)

Substancja czynna	Zalecana dawka początkowa	Zalecana dawka podtrzymująca
Walsartan	40 mg dwa razy/dobę	80–160 mg dwa razy/dobę (dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach co najmniej dwutygodniowych)
Kandesartan	4 mg/dobę	max. 32 mg/dobę (dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach co najmniej dwutygodniowych)

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- drugi i trzeci trymestr ciąży,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby i (lub) cholestaza.
- jednoczesne stosowanie ARB z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²). [97–99]

Działania niepożądane: Najczęściej obserwowane AE występujące podczas leczenia ARB zostały przedstawione w tabeli poniżej. (Tabela 23)

Tabela 23.
AE zgłaszane bardzo często lub często (≥1/100) u pacjentów z HF występujące podczas leczenia ARB [97–99]

Substancja czynna	AE
Losartan	Niedokrwistość, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia czynności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężeń kreatyniny i potasu w surowicy krwi
Walsartan	Zawroty głowy, zawroty głowy związane z pozycją ciała, niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, niewydolność i zaburzenia czynności nerek
Kandesartan	Hiperkaliemia, niedociśnienie, zaburzenia czynności nerek w tym niewydolność nerek,

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

Ciąża: Nie należy rozpoczynać terapii ARB w czasie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży w trakcie leczenia ARB, należy terapię niezwłocznie przerwać. U kobiet planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywne (leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży).

Zaburzenia czynności nerek: Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zaburzeniami czynności nerek. Ważne jest ciągłe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny w trakcie terapii.

Niewydolność serca: Należy zachować ostrożność u pacjentów z HF, szczególnie u tych ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek, gdyż istnieje ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (często ostrej). Jednoczesne stosowanie ARB, ACEi i BB nie

wykazuje żadnych klinicznych korzyści, natomiast może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych i z tego powodu nie jest zalecane.

Hiperaldosteronizm pierwotny: Leków z grupy ARB nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, z powodu zahamowania aktywności układu renina-angiotensyna u tych osób.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej: Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z hemodynamicznie istotnym zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub z przerostową kardiomiopatią ze zwężeniem drogi odpływu. [97–99]

Rejestracja: Zestawienie wszystkich ARB dopuszczonych do obrotu na terenie Polski znajduje się w rozdziale 2.9.2 (Tabela 11).

Refundacja: Zestawienie ARB aktualnie finansowanych ze środków publicznych znajduje się w rozdziale 3.3 (Tabela 15).

5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- ocena istotności klinicznej różnic,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych zgodnie z GRADE.

5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Populacja docelowa

■ Dorośli pacjenci z przewlekłą HF, z obniżoną LVEF ■
■
z grupy BB oraz MRA, którzy w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wymagali hospitalizacji z powodu ■
■

■
■
■
■

Interwencja

- SAC/VAL stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj w dawce docelowej 200 mg b.i.d. w terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu HF, [REDACTED]

Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej do analiz klinicznej włączano również badania, w których [REDACTED]

Komparatory

[REDACTED] ENA stosowany w dawkowaniu zgodnym z ChPL (dawka docelowa 10 mg b.i.d.) w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w terapii HF, [REDACTED]

Z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych odnoszących się do ocenianej technologii medycznej do analiz klinicznej włączano również badania, w których [REDACTED] jako leczenie skojarzone z ENA.

Punkty końcowe

Skuteczność kliniczna:

- Śmiertelność, w tym z przyczyn CV, ogółem,
- Hospitalizacje, w tym z przyczyn CV, ogółem,
- pogorszenie objawów HF (skala NYHA, inne skale stosowane w badaniach),
- jakość życia,
- inne istotne klinicznie punkty końcowe oceniane w badaniach.

Bezpieczeństwo:

- AE, w tym ogółem, ciężkie, związane z leczeniem,
- Utrata z badania z powodu AE,
- AE z podziałem na zdarzenia.

Metodyka badań klinicznych

- randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- przeprowadzone w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową,
- badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorem.

Pozostałe kryteria włączenia

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w formie pełnych tekstów, oraz wiarygodne raporty z badań,

- badania przeprowadzone u ludzi.

5.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznawano badania:

- opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,
- badania II fazy ukierunkowane na porównanie różnych dawek ocenianej interwencji, bez porównania z komparatorem.

5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji, interwencji oraz metodyce badań klinicznych. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden z dwóch analityków (AW, MB). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez trzeciego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1.

5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT. [84]

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- doniesień z konferencji naukowych,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library
 - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony towarzystw naukowych (AHA, ESC),
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, <http://apps.who.int/trialsearch/>),
- strona internetowa producenta SAC/VAL (<https://www.novartisclinicaltrials.com>)
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w kwietniu 2016 r. W dniu 8 czerwca 2016 r. przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne głównych baz informacji medycznej, w wyniku którego nie zidentyfikowano nowych doniesień spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie A.1.

5.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (EŁ, AW). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II) ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu, lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PW).

5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad [100], według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od

0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wyłączenia z badania,
- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć, wartość SBP, tętno, kardiomiopatia niedokrwienna, LVEF, stężenie BNP i NT-proBNP, klasa wg NYHA, przebyte/współistniejące choroby, stosowane terapie),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat, dawka, częstość dawkowania),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania (schemat badania, rodzaj testowanej hipotezy badawczej, obecność grupy kontrolnej, przeprowadzenie randomizacji i ukrycie kodu alokacji, zastosowanie zaślepienia i opis utraty z badania),
- analizy wyników (ITT, PP),
- typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTMiT).

5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (MB) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie A.7. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (EŁ).

5.5. Analiza statystyczna wyników

W pierwszej kolejności uwzględniano wyniki porównania przedstawione przez autorów badania wyrażone w postaci wartości hazardów względnych (HR) dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia (m.in. czas do zgonu z przyczyn CV lub pierwszej hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca) lub średniej różnicy obliczonej metodą najmniejszych kwadratów

(LSMD). W przypadku ich braku wyniki obliczeń własnych dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie. Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2010,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

5.6. Ocena siły dowodów naukowych

Siłę dowodów naukowych oceniono dla każdego punktu końcowego przy pomocy skali GRADE. Według GRADE siła dowodów naukowych może być oceniona na:

- wysoką (W),
- średnią (Ś),
- niską (N),
- bardzo niską (bN).

6. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

6.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron rejestrów badań, strony producenta SAC/VAL oraz stron towarzystw naukowych zidentyfikowano łącznie 270 pozycji, w tym powtarzające się tytuły. Po usunięciu powtarzających się tytułów do dalszej analizy włączono 225 publikacji. Na podstawie wstępnej selekcji przeprowadzonej w oparciu o informacje zamieszczone w tytułach i abstraktach, do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 22 publikacje, w tym 1 raport z badania klinicznego. Spośród zidentyfikowanych pozycji bibliograficznych kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 1 badanie – PARADIGM-HF – opisane w 5 publikacjach. Ponadto zidentyfikowano raport opracowany przez NICE, w którym przedstawiono dodatkowe wyniki badania PARADIGM-HF nieopublikowane w żadnej z wyżej wymienionej publikacji. W związku z czym został on również włączony do niniejszej analizy.

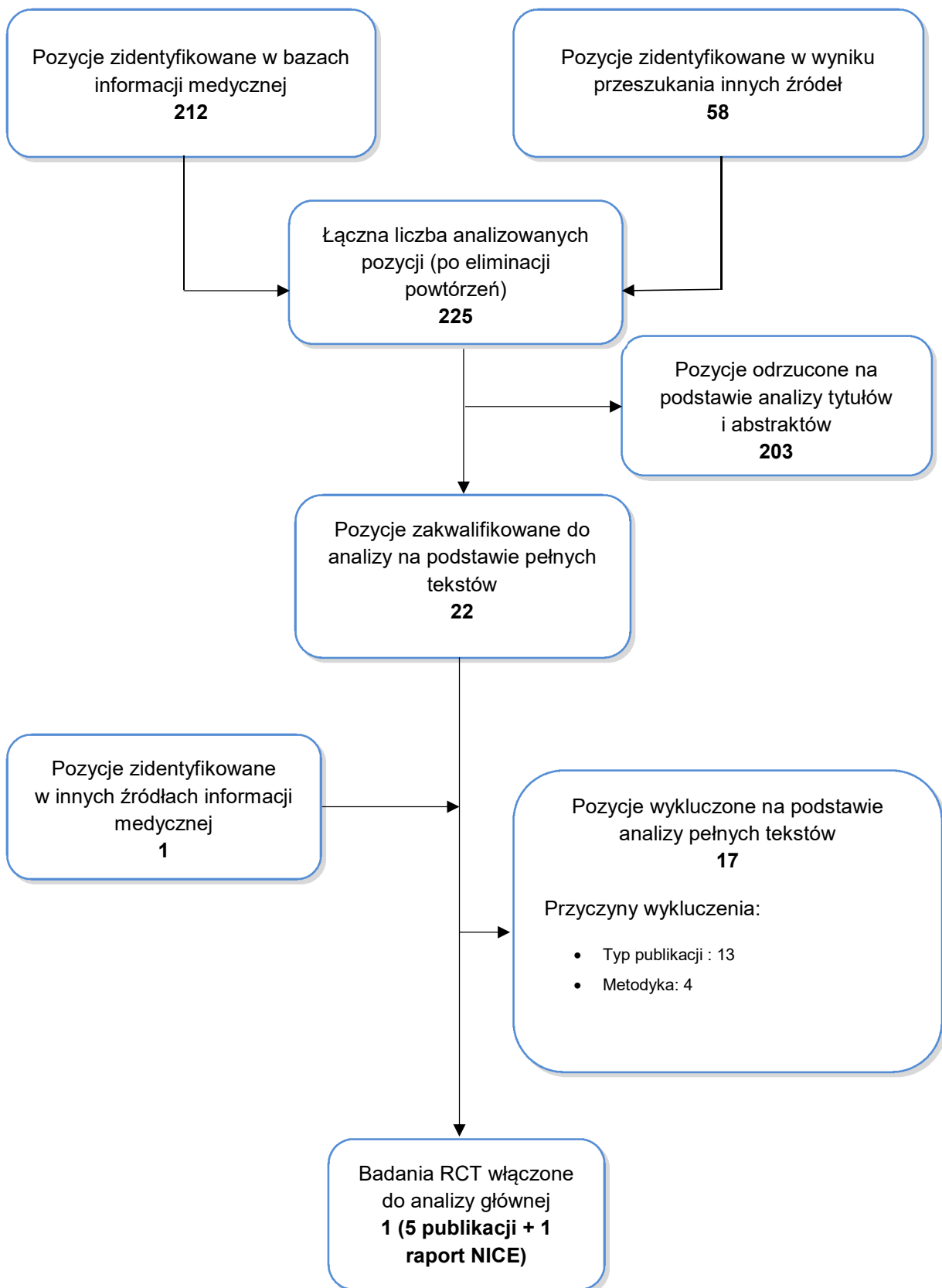
Populację docelową badania PARADIGM-HF stanowili dorośli pacjenci z objawową HF-REF, [REDACTED]. Pomimo, iż kryteria włączenia do badania nie wymagały wcześniejszej hospitalizacji oraz przyjmowania MRA, większość pacjentów badania PARADIGM-HF stosowało MRA (56%), a ponad 60% było wcześniej hospitalizowanych. Uznano zatem, iż populacja badania PARADIGM-HF jest w dużej mierze zbieżna z populacją docelową zdefiniowaną we wniosku refundacyjnym.

Zestawienie odnalezionych publikacji przedstawiono poniżej (Tabela 24). Odnalezione badanie zostało scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności, a jego szczegółowa charakterystyka znajduje się w Aneksie A.2. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 3).

Tabela 24.
Publikacje włączone do analizy klinicznej

Publikacja	Opis	Ref.
McMurray 2014	Publ kacja główna	[43]
Packer 2015	Publikacja dodatkowa; analiza ryzyka progresji choroby (pogorszenie objawów, hospitalizacje)	[101]
Desai 2015	Publikacja dodatkowa; analiza zgonów	[102]
Raport Novartis	Raport z badania opublikowany na stronie Novartis	[103]
NCT01035255	Raport ze strony <i>clinicaltrials.gov</i>	[104]
Raport NICE	Raport NICE opracowany w celu wydania rekomendacji finansowych dla SAC/VAL, uwzględniający nieopublikowane dane z badania PARADIGM-HF	[105]

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań



6.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

Zidentyfikowano jedno badanie (PARADIGM-HF [43, 101–105]) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SAC/VAL w porównaniu z ENA u pacjentów z F-REF.

Badanie zostało zaprojektowane jako randomizowana (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepiena, wielośrodkowa próba kliniczna przeprowadzona w układzie grup równoległych. Kod randomizacji został wygenerowany komputerowo, a ukrycie kodu alokacji było zachowane. Badanie opisano jako podwójnie zaślepiene, przy czym nie podano informacji na temat zastosowanej metody zaślepienia. Podano pełną informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji wraz z omówieniem przyczyn utraty. Tym samym jakość metodologiczną badania oceniono na 4 punkty w skali Jadad.

Populację docelową stanowili dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą HF w klasie II–IV wg NYHA, ze zredukowaną LVEF (początkowo do badania włączano chorych z LVEF $\leq 40\%$, po czym wartość tę obniżono na podstawie poprawki do protokołu do $\leq 35\%$), oraz stężeniem BNP ≥ 150 pg/ml (lub NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) w surowicy krwi, przy czym u pacjentów hospitalizowanych z powodu HF w przeciągu ostatnich 12 miesięcy wartości stężenia peptydów natriuretycznych wynosiły odpowiednio: BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. Kryteria włączenia wymagały ponadto, by pacjenci przyjmowali ACEi lub ARB niezależnie od wysokości dawki, jednakże przez okres 4 tygodni poprzedzających włączenie do badania wymagano przyjmowania stabilnych dawek leków, równoważnych co najmniej 10 mg ENA dziennie. Ponadto, w tym okresie pacjenci musieli przyjmować również stabilne dawki BB, z wyjątkiem osób z przeciwwskazaniami lub nietolerancją. Zgodnie z protokołem, u każdego pacjenta zalecane było również rozważenie zastosowania innych terapii HF rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej, w tym MRA (jednakże ich stosowanie nie było wymagane). Do badań nie włączano pacjentów z niedociśnieniem, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz pacjentów nietolerujących ACEi lub ARB w zalecanych docelowych dawkach.

Badanie składało się z trzech etapów. W pierwszym etapie u wszystkich pacjentów zastąpiono dotychczasowe leczenie ACEi (lub ARB) na ENA w dawce 10 mg b.i.d. podawany przez okres dwóch tygodni w reżimie pojedynczego zaślepienia. Pacjentom, u których w tym czasie nie obserwowano nieakceptowalnych AE, przerwano podawanie ENA i wdrożono SAC/VAL podawany przez kolejne 4–6 tyg. w dawce początkowej 100 mg b.i.d., a następnie 200 mg b.i.d. w reżimie pojedynczego zaślepienia (etap II). Etap III stanowiła randomizowana, podwójnie zaślepiena faza badania, do której kwalifikowali się pacjenci, u których nie obserwowano objawów nietolerancji terapii ENA lub SAC/VAL we wcześniejszych etapach. Docelowe dawki leków wynosiły 200 mg b.i.d. w ramieniu SAC/VAL oraz 10 mg b.i.d. w grupie ENA, przy czym mogły być zredukowane w przypadku stwierdzenia AE.

Pierwotnie do fazy randomizowanej badania PARADIGM-HF włączono 8442 pacjentów, jednakże 43 osoby zostały wykluczone z uwagi na nieprawidłowo przeprowadzoną randomizację lub pochodziły z ośrodków, w których odnotowano istotne naruszenie zasad prawidłowego prowadzenia badań

klinicznych (GCP). Ostatecznie 4187 pacjentów zostało zrandomizowanych do grupy SAC/VAL oraz 4212 do grupy, w której podawano ENA. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów. Średni wiek chorych wynosił 63,8 roku zarówno w grupie SAC/VAL jak i w grupie ENA. Średnia LVEF wynosiła 29,5%. Nasilenie objawów u większości pacjentów biorących udział w badaniu zakwalifikowano do II (70,4%), bądź III klasy wg NYHA (24,0%), zaś chorzy z objawami w klasie IV wg NYHA stanowili jedynie nieznaczny odsetek (<1%) populacji badania. U niespełna 5% chorych nasilenie objawów uległo redukcji do NYHA I w okresie pomiędzy kwalifikacją i rozpoczęciem badania. W okresie przed badaniem pacjenci otrzymywali terapię standardowymi lekami, do których należały m.in. ACEi (77,7%), ARB (22,6%), BB (93,0%) i MRA (55,6%). Z kolei wcześniejszą hospitalizację z powodu niewydolności serca raportowano u 62% oraz 63% chorych w ramionach SAC/VAL oraz ENA (Tabela 25).

Badanie PARADIGM-HF zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi (*superiority*) SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako zgon z przyczyn CV lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF. Do pozostałych analizowanych punktów końcowych należały m.in. zgony z jakiegokolwiek przyczyny, nasilenie objawów i ograniczenie aktywności fizycznej związane z HF (na podstawie kwestionariusza KCCQ), wystąpienie nowych zdarzeń migotania przedsionków oraz zmniejszenie sprawności nerek. Ocenie podlegał również profil bezpieczeństwa SAC/VAL. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do wszystkich zrandomizowanych pacjentów zgodnie z intencją leczenia (ITT, ang. *intention-to-treat*), przy czym w analizie skuteczności nie uwzględniono pacjentów, u których randomizacja została przeprowadzona w sposób błędny oraz pacjentów z ośrodków, w których odnotowano istotne naruszenie zasad GCP.

Badanie PARADIGM-HF zostało przedterminowo przerwane na etapie trzeciej analizy śródkresowej, po medianie czasu obserwacji równej 27 miesięcy, w której wykazano wyższą korzyść SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, spełniającą predefiniowane kryteria istotności statystycznej.

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe informacje dotyczące populacji badania PARADIGM-HF (Tabela 25), zaś jego szczegółową charakterystykę przedstawiono w Aneksie A.2.

Tabela 25.
Wyjściowa charakterystyka populacji badania PARADIGM-HF

Charakterystyka populacji	SAC/VAL (N = 4187)	ENA (N = 4212)
Wiek w latach, średnia (SD)	63,8 (11,5)	63,8 (11,3)
LVEF [%], średnia (SD)	29,6 (6,1)	29,4 (6,3)
Klasa funkcjonalna NYHA (%)	I	4,3
	II	71,6
	III	23,1
	IV	0,8
		5,0
		69,3
		24,9
		0,6

Charakterystyka populacji	SAC/VAL (N = 4187)	ENA (N = 4212)
Stosowana farmakoterapia w momencie randomizacji (%)	Diuretyki	80,3
	Glikozydy naparstnicy	29,2
	Beta-blokery	93,1
	MRA	54,2
Hospitalizacja z powodu HF (%)	62,3	63,3

7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

7.1. Analiza skuteczności klinicznej

Wyniki analizy skuteczności przedstawione zostały po medianie okresu obserwacji wynoszącej 27 miesięcy, chyba że wskazano inaczej.

7.1.1. Pierwszorzędowy punkt końcowy – zgon z przyczyn CV lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF

SAC/VAL wykazał istotną statystycznie przewagę nad ENA prowadząc do większej redukcji ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego, zdefiniowanego jako zgon z przyczyn CV lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF (HR = 0,80 [0,73; 0,87]). Ponadto SAC/VAL wykazał znamienne statystycznie wyższą korzyść w porównaniu z ENA w odniesieniu do poszczególnych składowych pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn CV (HR = 0,80 [0,71; 0,89] oraz pierwszej hospitalizacji z powodu HF (HR = 0,79 [0,71; 0,89]; Tabela 26).

Tabela 26.

Ryzyko zgonu z przyczyn CV lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF (I-rzędowy punkt końcowy) dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR [95% CI]	NNT [95%CI] ^a	Wartość p	GRADE
	[nb/Nb (%)]	[nk/Nk (%)]				
Zgony z przyczyn CV lub pierwsza hospitalizacja z powodu HF	914/4187 (21,8)	1117/4212 (26,5)	0,80 [0,73; 0,87]	22 [16; 35]^b	<0,001	W
Zgony z przyczyn CV	558/4187 (13,3)	693/4212 (16,5)	0,80 [0,71; 0,89]	32 [22; 63]	<0,001	W
Pierwsza hospitalizacja z powodu HF	537/4187 (12,8)	658/4212 (15,6)	0,79 [0,71; 0,89]	36 [24; 77]	<0,001	W

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0

b) W publikacji głównej podano wartość NNT = 21

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.1.2. Zgony

SAC/VAL w porównaniu z ENA pozwalał na znamienne statystycznie wyższą redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (HR = 0,84 [0,76; 0,93]), w tym takich zdarzeń wynikających z przyczyn CV, jak: nagłe zgony (HR = 0,80 [0,68; 0,94]), zgony z powodu nasilenia objawów HF (HR = 0,79 [0,64; 0,98]) oraz epizodów o domniemanej podłożu sercowo-naczyniowym (HR = 0,70 [0,51; 0,95]). Pozostałe zgony z przyczyn CV (udar mózgu, zawał mięśnia sercowego) występowały stosunkowo rzadko (<1% pacjentów), a obserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Nie

stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zgonów z przyczyn innych niż CV oraz zgonów o nieznannej etiologii (Tabela 27).

Tabela 27.
Ryzyko zgonu (różne przyczyny) dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR [95% CI]	RD / NNT [95%CI] ^a	Wartość p	GR.
	[nb/Nb (%)]	[nk/Nk (%)]				
Zgony ogółem	711/4187 (17,0)	835/4212 (19,8)	0,84 [0,76; 0,93]	NNT = 36 [23; 85]	0,001	W
Zgony z przyczyn CV						
Ogółem	558/4187 (13,3)	693/4212 (16,5)	0,80 [0,71; 0,89]	NNT = 32 [22; 63]	<0,001	W
Nagły	250/4187 (6,0)	311/4212 (7,4)	0,80 [0,68; 0,94]	NNT = 71 [41; 290]	0,008	W
Nasilenie HF	147/4187 (3,5)	184/4212 (4,4)	0,79 [0,64; 0,98]	NNT = 117 [60; 3869]	0,034	W
Zawał mięśnia sercowego	24/4187 (0,6)	33/4212 (0,8)	0,73 [0,43; 1,23]	-0,002 [-0,006; 0,001]	0,24	S
Udar mózgu	30/4187 (0,7)	34/4212 (0,8)	0,88 [0,54; 1,44]	-0,001 [-0,005; 0,003]	0,62	S
Domniemany nagły	26/4187 (0,6)	23/4212 (0,5)	1,12 [0,64; 1,96]	0,001 [-0,003; 0,004]	0,69	S
Domniemany CV	67/4187 (1,6)	95/4212 (2,3)	0,70 [0,51; 0,95]	NNT = 153 [81; 1483]	0,024	W
Zgony z przyczyn innych niż CV						
Ogółem	120/4187 (2,9)	109/4212 (2,6)	1,09 [0,84; 1,41]	0,003 [-0,004; 0,010]	0,53	S
Infekcja	36/4187 (0,9)	34/4212 (0,8)	1,04 [0,65; 1,67]	0,001 [-0,003; 0,004]	0,85	S
Choroba nowotworowa	41/4187 (1,0)	41/4212 (1,0)	0,99 [0,64; 1,52]	0,00 [-0,004; 0,004]	0,96	S
Choroba płuc	7/4187 (0,2)	13/4212 (0,3)	0,53 [0,21; 1,33]	-0,001 [-0,003; 0,001]	0,18	S
Choroba żołądkowo-jelitowa	16/4187 (0,4)	9/4212 (0,2)	1,77 [0,78; 4,01]	0,002 [-0,001; 0,004]	0,17	S
Wypadek	13/4187 (0,3)	6/4212 (0,1)	2,12 [0,81; 5,59]	0,002 [-0,000; 0,004]	0,13	S
Inny	7/4187 (0,2)	6/4212 (0,1)	1,15 [0,39; 3,43]	0,00 [-0,001; 0,002]	0,80	S
Zgony o nieznannej przyczynie						
Ogółem	33/4187 (0,8)	33/4212 (0,8)	0,99 [0,61; 1,61]	0,00 [-0,004; 0,004]	0,97	S

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE; S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.1.3. Zmiana nasilenia objawów HF

SAC/VAL w porównaniu z ENA w znamienne statystycznie większym stopniu hamował tempo pogarszania objawów HF i ograniczenia aktywności fizycznej mierzone za pomocą kwestionariusza KCCQ (*ang. Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; patrz Aneks A.3). Po 8 miesiącach terapii w grupie stosującej SAC/VAL stwierdzono lepsze niż w ramieniu ENA przeciętne wartości odnoszące się do poszczególnych domen kwestionariusza, w tym: sumarycznego wyniku klinicznego, ograniczenia sprawności fizycznej, stabilności i częstość objawów oraz obciążenie objawami (Tabela 28). W badaniu raportowano ponadto, iż SAC/VAL wiązał się ze znamienne statystycznie niższym ryzykiem pogorszenia objawów o klinicznie istotnym znaczeniu, zdefiniowanego jako spadek

w punktacji KCCQ o minimum 5 pkt ($p = 0,03$), przy czym obliczenia własne wskazały, że zaobserwowana różnica znajduje się na granicy istotności statystycznej ($RR = 0,94$ [0,87; 1,02]; Tabela 30).

Tabela 28.
Pogorszenie objawów na podstawie kwestionariusza KCCQ dla porównania SAC/VAL vs ENA

Domena	SAC/VAL		ENA		Porównanie		GRADE
	Nb	Zmiana (SE)	Nk	Zmiana (SE)	LSM [95% CI]	Wartość p	
Sumaryczny wynik kliniczny (CSS)	3643	-2,99 (0,36)	3638	-4,63 (0,36)	1,64 [0,63; 2,65]	0,001	S
Ograniczenie sprawności fizycznej	3588	-2,59 (0,39)	3589	-4,13 (0,39)	1,54 [0,46; 2,62]	0,0052	S
Stabilność objawów	3631	-6,10 (0,40)	3632	-7,92 (0,40)	1,82 [0,71; 2,93]	0,0014	S
Częstość objawów	3637	-3,00 (0,40)	3632	-5,22 (0,40)	2,22 [1,10; 3,33]	0,0001	S
Obciążenie objawami	3640	-3,59 (0,40)	3635	-5,29 (0,40)	1,70 [0,59; 2,81]	0,0027	S
Wynik całkowity (objawy)	3640	-3,32 (0,39)	3635	-5,23 (0,39)	1,91 [0,83; 2,99]	0,0005	S

S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

Analiza z wykorzystaniem modelu proporcjonalnych szans z powtórzonymi pomiarami wykazała, iż terapia SAC/VAL w porównaniu z ENA wiązała się z wyższą szansą poprawy nasilenia objawów wg klasyfikacji NYHA. W analizie uwzględniającej zgon jako pogorszenie objawów SAC/VAL względem ENA wykazano znamiennej statystycznie wzrost szansy poprawy nasilenia objawów o 26–51% w okresie od 4 miesięcy do 3 lat po randomizacji. Analiza w wariaciec nieuwzględniającym pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania również wykazała znamiennej statystycznie przewagę SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do szansy poprawy objawów wyrażonych klasą NYHA o 30–39% w okresie od 4 miesięcy do 2 lat po randomizacji (Tabela 29).

Ponadto, SAC/VAL w porównaniu z ENA przyczyniał się do znamiennej statystycznie redukcji ryzyka:

- nasilenia objawów HF, zdefiniowanego jako redukcja o ≥ 1 stopień w klasyfikacji NYHA ($RR = 0,84$ [0,70; 0,99]),
- pogorszenia objawów HF prowadzącego do intensyfikacji leczenia polegającej na wdrożeniu nowego leku, terapii dożylniej, bądź zwiększeniu dziennej dawki diuretyku przez >1 miesiąc ($HR = 0,84$ [0,74; 0,94]),
- wizyty w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) z powodu pogorszenia objawów HF ($HR = 0,66$ [0,52; 0,85]; Tabela 30).

Tabela 29.
Zmiana nasilenia objawów wg klasyfikacji NYHA dla porównania SAC/VAL vs ENA

Wizyta	Szansa poprawy objawów wg NYHA porównania SAC/VAL vs ENA				GRADE
	OR [95% CI]	Wartość p	OR [95% CI]	Wartość p	
po 4 miesiącach	1,26 [1,07; 1,49]	0,0057	1,30 [1,08; 1,56]	0,0047	S
po 8 miesiącach	1,34 [1,13; 1,58]	0,0006	1,39 [1,15; 1,67]	0,0005	S
po 1 roku	1,38 [1,17; 1,63]	0,0002	1,38 [1,14; 1,67]	0,0008	S
po 2 latach	1,47 [1,23; 1,76]	<0,0001	1,33 [1,07; 1,64]	0,0097	S
po 3 latach	1,51 [1,22; 1,87]	0,0002	1,31 [0,98; 1,75]	0,0696	S

a) wariant I analizy: gon uznany jako pogorszenie objawów,
b) wariant II analizy: gon uznany jako utrata z badania,
S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

Tabela 30.
Ryzyko pogorszenia objawów HF dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR/RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI] ^a	Wartość p	GRADE
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Spadek punktacji KCCQ o ≥ 5 pkt ^b	964/4187 (29,0)	1029/4212 (31,5)	RR = 0,94 [0,87; 1,02] ^a	-0,01 [-0,03; 0,004]	0,03	W
Pogorszenie objawów wg NYHA o ≥ 1 klasę ^b	225/4187 (6,1)	271/4212 (7,4)	RR = 0,84 [0,70; 0,99] ^a	NNT = 95 [49; 1907]	0,023	W
Nasilenie HF prowadzące do intensyfikacji leczenia ^c	520/4187 (12,4)	604/4212 (14,3)	HR = 0,84 [0,74; 0,94]	NNT = 53 [30; 215]	0,003	W
Pacjenci z ≥ 1 wizytą na SOR ^d (%)	102/4187 (2,4)	150/4212 (3,6)	HR = 0,66 [0,52; 0,85]	NNT = 89 [54; 253]	0,001	W

a) Parametr obliczony przez autorów analizy klinicznej za pomocą programu Sophie 1.5.0
b) Raportowane u pacjentów, którzy przeżyli 12 miesięcy
c) Nasilenie HF wymagające wdrożenia nowego leku, terapii dożyłnej, bądź zwiększenia dziennej dawki diuretyku przez >1 miesiąc
d) Bez przyjęcia do szpitala.
W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.1.4. Hospitalizacje

SAC/VAL w porównaniu z ENA charakteryzował się znamienne statystycznie niższym ryzykiem hospitalizacji ogółem (HR = 0,88 [0,82; 0,94]), w tym zdarzeń spowodowanych HF (HR = 0,79 [0,71; 0,89]), powtórnych hospitalizacji z powodu (RR = 0,71 [0,59; 0,86]), przyjęć na oddział intensywnej terapii (HR = 0,87 [0,78; 0,98]), oraz epizodów wynikających z przyczyn sercowo naczyniowych (HR = 0,88 [0,81; 0,95]) (Tabela 31). Analogiczna analiza częstości zdarzeń wykazała znamienne statystycznie niższą częstość hospitalizacji w grupie SAC/VAL w porównaniu z ENA (Tabela 32).

Tabela 31.
Ryzyko hospitalizacji dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR / RR [95% CI]	NNT [95%CI] ^a	Wartość p	GRADE
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Hospitalizacje ogółem	1660/4187 (39,7)	1827/4212 (43,4)	HR = 0,88 [0,82; 0,94]	27 [18; 62]	<0,001	W

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR / RR [95% CI]	NNT [95%CI] ^a	Wartość p	GRADE
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Hospitalizacja z powodu HF ogółem	537/4187 (12,8)	658/4212 (15,6)	HR = 0,79 [0,71; 0,89]	36 [24; 77]	<0,001	W
≥2 hospitalizacje z powodu HF (%)	170/4187 (4,06)	240/4212 (5,70)	RR = 0,71 [0,59; 0,86] ^a	62 [40; 140]	0,001	W
Hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii	549/4187 (13,1)	623/4212 (14,8)	HR = 0,87 [0,78; 0,98]	60 [32; 507]	0,019	W
Hospitalizacje z przyczyn CV	1210/4187 (28,9)	1344/4212 (31,9)	HR = 0,88 [0,81; 0,95]	34 [21; 96]	<0,001	W

a) Parametr obliczony przez autorów analizy klinicznej za pomocą programu Sophie 1.5.0.
W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE.

Tabela 32.
Częstość hospitalizacji dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	Liczba hospitalizacji		Iloraz częstości (rate ratio) [95% CI]	Wartość p	GRADE
	SAC/VAL	ENA			
Liczba hospitalizacji ogółem	3564	4053	0,84 [0,78; 0,91]	<0,001	W
Liczba hospitalizacji z powodu HF	851	1079	0,77 [0,67; 0,89]	<0,001	W
Liczba hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	768	879	0,82 [0,72; 0,94]	0,005	W
Liczba hospitalizacji z przyczyn CV	2216	2537	0,84 [0,76; 0,92]	<0,001	W

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.1.5. Jakość życia

Terapia SAC/VAL przyczyniła się do istotnego statystycznie zmniejszenia tempa pogorszenia jakości życia w porównaniu z ENA, mierzonego za pomocą kwestionariusza KCCQ po 8 miesiącach leczenia. Istotne statystycznie różnice na korzyść SAC/VAL wykazano zarówno w odniesieniu do sumarycznego wyniku KCCQ (LSM = 1,91 [0,92; 2,91]), jak i dla poszczególnych domen kwestionariusza (ocena własnych umiejętności radzenia sobie z objawami HF, jakość życia, ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym; Tabela 33).

Tabela 33.
Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ dla porównania SAC/VAL vs ENA

Domena	SAC/VAL		ENA		Porównanie		GRADE
	nb	Zmiana (SE)	nk	Zmiana (SE)	LSM [95% CI]	Wartość p	
Ocena własnych umiejętności radzenia sobie z objawami HF (<i>ang. self-efficacy</i>)	3638	-1,70 (0,40)	3632	-3,11 (0,40)	1,41 [0,29; 2,53]	0,0138	S
Jakość życia	3635	-1,11 (0,39)	3632	-3,23 (0,39)	2,11 [1,03; 3,20]	0,0001	S
Ograniczenia w funkcjonowaniu społecznym	3448	-2,06 (0,43)	3454	-4,62 (0,43)	2,56 [1,36; 3,76]	0,0000	S

Domena	SAC/VAL		ENA		Porównanie		GRADE
	nb	Zmiana (SE)	nk	Zmiana (SE)	LSM [95% CI]	Wartość p	
Wynik ogólny	3643	-2,35 (0,36)	3638	-4,27 (0,36)	1,91 [0,92; 2,91]	0,0002	S

S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE

7.1.6. Migotanie przedsionków

W obu badanych grupach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowych przypadków migotania przedsionków (HR = 0,97 [0,72; 1,31]; Tabela 34).

Tabela 34.
Ryzyko nowych przypadków migotania przedsionków dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR [95% CI]	RD [95%CI]	Wartość p	GRADE
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Nowe przypadki migotania przedsionków	84/2670 (3,1)	83/2638 (3,1)	0,97 [0,72; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,01] ^a	0,83	S

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0.
S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.1.7. Pogorszenie funkcji nerek

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do pogorszenia funkcji nerek zdefiniowanego jako schyłkowe stadium niewydolności nerek lub $\geq 50\%$ spadek eGFR w stosunku do wartości wyjściowej, bądź redukcja eGFR > 30 ml/min/1,73 m² od wartości wyjściowej (HR = 0,86 [0,65; 1,13]; Tabela 35).

Tabela 35.
Ryzyko pogorszenia funkcji nerek dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	HR [95% CI]	RD [95%CI]	Wartość p	GRADE
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Pogorszenie funkcji nerek	94/4187 (2,2)	108/4212 (2,6)	0,86 [0,65; 1,13]	-0,003 [-0,010; 0,003] ^a	0,28	S

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0.
S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.1.8. Skuteczność kliniczna SAC/VAL w populacji zbliżonej do docelowej

Analiza warstwowa w subpopulacjach zbliżonych do populacji docelowej wykazała, iż zarówno w podgrupie chorych przyjmujących MRA, jak i u pacjentów wcześniej hospitalizowanych z powodu HF SAC/VAL posiada wyższą od ENA skuteczność w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego oraz ryzyka zgonu CV (Tabela 36; Wykres 4).

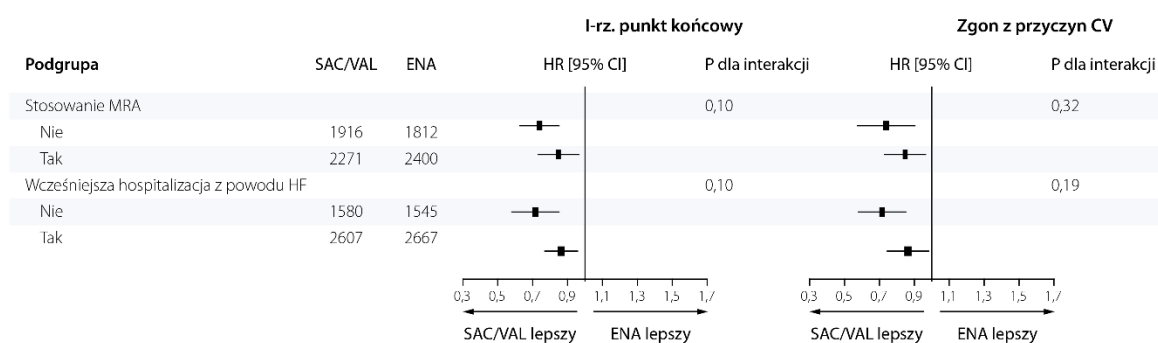
Tabela 36.

Wyniki analizy w podgrupach dla I-rz. punktu końcowego (ryzyko zgonu z przyczyn CV lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF)

Podgrupa		SAC/VAL	ENA	HR [95% CI]	p dla interakcji
		nb/Nb (%)	nk/Nk (5)		
Stosowanie MRA	TAK	515/2271 (22,7)	623/2400 (26,0)	0,85 [0,76; 0,96]	0,1045
	NIE	399/1916 (20,8)	494/1812 (27,3)	0,74 [0,65; 0,84]	
Wcześniejsza hospitalizacja	TAK	652/2607 (25,0)	769/2667 (28,8)	0,84 [0,76; 0,93]	0,0963
	NIE	262/1580 (16,6)	348/1545 (22,5)	0,71 [0,61; 0,84]	

Wykres 4.

Wyniki analizy w podgrupach

Źródło: McMurray JJV et al. (2014) *N. Engl. J. Med.* 371(11):993–1004 (tłumaczenie własne).

7.2. Analiza bezpieczeństwa

7.2.1. AE szczególnego zainteresowania

Zdarzenia obejmujące objawowe niedociśnienie, pogorszenie funkcji nerek, podwyższony poziom potasu, kaszel oraz obrzęk naczynioruchowy były w sposób szczególnie monitorowane, jako posiadające potencjalny związek z mechanizmem ocenianych terapii.

Pacjenci otrzymujący SAC/VAL w porównaniu z ENA rzadziej raportowali kaszel (RR = 0,79 [0,71; 0,89]), podwyższony poziom kreatyniny w osoczu $\geq 2,5$ mg/dl (RR = 0,74 [0,60; 0,92]) oraz podwyższony osoczowy poziom potasu $>6,0$ mmol/l (RR = 0,77 [0,64; 0,93]). Z kolei objawowe niedociśnienie w tym zdarzenia o SBP <90 mmHg częściej raportowano w grupie SAC/VAL. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (Tabela 37).

Tabela 37.
AE szczególnego zainteresowania dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	Definicja	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95%CI] ^a	Wartość p	GRADE
		nb/Nb (%)	nk/Nk (5)				
Niedociśnienie	objawowe	588/4187 (14,0)	388/4212 (9,2)	1,52 [1,35; 1,72]	NNH = 20 [16; 28]	<0,001	W
	objawowe z SBP <90 mm Hg	112/4187 (2,7)	59/4212 (1,4)	1,91 [1,40; 2,61]	NNH = 78 [53; 149]	<0,001	W
Podwyższony poziom kreatyniny w osoczu	≥2,5 mg/dl	139/4187 (3,3)	188/4212 (4,5)	0,74 [0,60; 0,92]	NNT = 88 [51; 316]	0,007	W
	≥3,0 mg/dl	63/4187 (1,5)	83/4212 (2,0)	0,76 [0,55; 1,06]	-0,005 [-0,010; 0,001]	0,10	S
Podwyższony poziom potasu w osoczu	>5,5 mmol/l	674/4187 (16,1)	727/4212 (17,3)	0,93 [0,85; 1,03]	-0,012 [-0,028; 0,004]	0,15	W
	>6,0 mmol/l	181/4187 (4,3)	236/4212 (5,6)	0,77 [0,64; 0,93]	NNT = 79 [46; 285]	0,007	W
Kaszel		474/4187 (11,3)	601/4212 (14,3)	0,79 [0,71; 0,89]	NNT = 34 [23; 66]	<0,001	W
Obrzęk naczynioruchowy	bez konieczności leczenia lub leczenie tylko środkami antyhistaminowymi	10/4187 (0,2)	5/4212 (0,1)	2,01 [0,69; 5,88]	0,001 [-0,001; 0,003]	0,19	S
	leczenie katecholaminami lub glukokortykoidami bez konieczności hospitalizacji	6/4187 (0,1)	4/4212 (0,1)	1,51 [0,43; 5,34]	0,00 [-0,001; 0,002]	0,52	S
	hospitalizacja bez obturacji dróg oddechowych	3/4187 (0,1)	1/4212 (<0,1)	3,02 [0,31; 29,00]	0,00 [-0,0005; 0,001]	0,31	S
	obturatoria dróg oddechowych	0/4187 (0,0)	0/4212 (0,0)	0 vs 0	ND	ND	S

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE; **S** – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.2.2. AE z podziałem na rodzaj zdarzenia

W grupie przyjmującej SAC/VAL znamienne statystycznie rzadziej niż w ramieniu ENA raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) ogółem (RR = 0,91 [0,87; 0,95]), w tym epizody związane z przyjmowanym leczeniem (RR = 0,64 [0,51; 0,81]). Podobnie w grupie SAC/VAL rzadziej raportowano AE ogółem, w tym również AE związane z przyjmowanym leczeniem, przy czym w obu przypadkach zaobserwowane różnice znajdowały się na granicy istotności statystycznej (odpowiednio: RR = 0,98 [0,96; 1,002] oraz RR = 0,94 [0,87; 1,02]) (Tabela 38; Tabela 39).

Szczegółowa analiza ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń SAE wykazała, iż terapia z zastosowaniem SAC/VAL w porównaniu z ENA obarczona jest mniejszym ryzykiem wystąpienia zgonu sercowego, ostrej niewydolności serca, omdlenia, zatrzymania akcji serca, wstrząsu kardiogenego, kardiomiopatii zastoinowej, kardiomiopatii niedokrwiennej, hiperkaliemii oraz zmęczenia. W odniesieniu do pozostałych SAE nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tabela 38).

Szczegółowa analiza ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń bez względu na ciężkość wykazała, iż w grupie stosującej SAC/VAL rzadziej niż w grupie ENA raportowano: niewydolność serca w tym również ostrą niewydolność serca, zgon sercowy, hiperkaliemię, zaburzenia czynności nerek, hiperurykemię, niewydolność nerek, kaszel, duszność, zapalenie oskrzeli, nadciśnienie, zaparcia. Ponadto podczas terapii SAC/VAL rzadziej występowały zaburzenia czynności nerek, hiperkaliemia oraz kaszel określone jako związane z przyjmowanym leczeniem. Z kolei częściej obserwowano niedociśnienie (również określone jako związane z leczeniem), zawroty głowy i hipokaliemię (Tabela 39).

Tabela 38.
SAE dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95%CI] ^a	GR.
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
SAE związane z leczeniem					
Ogółem	111/4203 (2,6)	174/4229 (4,1)	0,64 [0,51; 0,81]	NNT = 68 [45; 143]	W
Choroba serca ^b	58/4203 (1,4)	38/4229 (0,9)	1,54 [1,02; 2,31]	NNH = 207 [107; 3528]	W
Niewydolność serca ^c	26/4203 (0,6)	19/4229 (0,5)	1,38 [0,76; 2,48]	0,002 [-0,001; 0,005]	S
SAE raportowane u ≥1% pacjentów w ramieniu lub wykazujące istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami					
Ogółem	1937/4203 (46,1)	2142/4229 (50,7)	0,91 [0,87; 0,95]	NNT = 22 [15; 42]	W
Niewydolność serca	588/4203 (14,0)	649/4229 (15,4)	0,91 [0,82; 1,01]	-0,01 [-0,03; 0,00]	W
Zapalenie płuc	155/4203 (3,7)	181/4229 (4,3)	0,86 [0,70; 1,06]	-0,01 [-0,01; 0,00]	W
Przewlekła niewydolność serca	112/4203 (2,7)	135/4229 (3,2)	0,83 [0,65; 1,07]	-0,01 [-0,01; 0,00]	W
Zastoinowa niewydolność serca	112/4203 (2,7)	140/4229 (3,3)	0,80 [0,63; 1,03]	-0,01 [-0,01; 0,00]	W

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI] ^a	NNT/RD [95%CI] ^a	GR.
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Migotanie przedsionków	108/4203 (2,6)	113/4229 (2,7)	0,96 [0,74; 1,25]	-0,00 [-0,01; 0,01]	W
Zgon sercowy	85/4203 (2,0)	114/4229 (2,7)	0,75 [0,57; 0,99]	NNT = 149 [76; 3888]	W
Ostra niewydolność serca	67/4203 (1,6)	93/4229 (2,2)	0,72 [0,53; 0,99]	NNT = 166 [85; 4351]	W
Częstoskurcz komorowy	66/4203 (1,6)	85/4229 (2,0)	0,78 [0,57; 1,07]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Ostra niewydolność nerek	74/4203 (1,8)	79/4229 (1,9)	0,94 [0,69; 1,29]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Udar naczyniowy mózgu	71/4203 (1,7)	72/4229 (1,7)	0,99 [0,72; 1,37]	-0,00 [-0,01; 0,01]	S
Ostry zawał mięśnia sercowego	69/4203 (1,6)	68/4229 (1,6)	1,02 [0,73; 1,42]	0,00 [-0,01; 0,01]	S
Nagły zgon sercowy	67/4203 (1,6)	69/4229 (1,6)	0,98 [0,70; 1,36]	-0,00 [-0,01; 0,01]	S
Nagły zgon	66/4203 (1,6)	78/4229 (1,8)	0,85 [0,62; 1,18]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Zawał mięśnia sercowego	65/4203 (1,6)	72/4229 (1,7)	0,91 [0,65; 1,27]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Niedociśnienie	59/4203 (1,4)	68/4229 (1,6)	0,87 [0,62; 1,23]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Zgon	56/4203 (1,3)	78/4229 (1,8)	0,72 [0,51; 1,02]	-0,01 [-0,01; 0,00]	S
Dusznicza bolesna	55/4203 (1,3)	62/4229 (1,5)	0,89 [0,62; 1,28]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Dusznicza bolesna niestabilna	53/4203 (1,3)	51/4229 (1,2)	1,05 [0,71; 1,53]	0,00 [-0,00; 0,01]	S
Duszność	51/4203 (1,2)	57/4229 (1,4)	0,90 [0,62; 1,31]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Zaburzenia czynności nerek	46/4203 (1,1)	57/4229 (1,4)	0,81 [0,55; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Niewydolność nerek	43/4203 (1,0)	54/4229 (1,3)	0,80 [0,54; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Omdlenie	43/4203 (1,0)	68/4229 (1,6)	0,64 [0,44; 0,93]	NNT = 171 [94; 1013]	W
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	40/4203 (1,0)	46/4229 (1,1)	0,87 [0,57; 1,33]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Anemia	31/4203 (0,7)	47/4229 (1,1)	0,66 [0,42; 1,04]	-0,00 [-0,01; 0,00]	S
Zatrzymanie akcji serca	30/4203 (0,7)	56/4229 (1,3)	0,54 [0,35; 0,84]	NNT = 164 [97; 550]	W
Wstrząs kardiogeny	19/4203 (0,5)	38/4229 (0,9)	0,50 [0,29; 0,87]	NNT = 224 [126; 1029]	W
Kardiomiopatia zastoinowa	13/4203 (0,3)	29/4229 (0,7)	0,45 [0,23; 0,87]	NNT = 266 [148; 1310]	W
Kardiomiopatia niedokrwienna	5/4203 (0,1)	14/4229 (0,3)	0,36 [0,13; 0,997]	NNT = 472 [242; 9984]	W
Zmęczenie	1/4203 (0,0)	10/4229 (0,2)	0,10 [0,01; 0,79]	NNT = 471 [273; 1694]	W
Hiperkaliemia	17/4203 (0,4)	42/4229 (1,0)	0,41 [0,23; 0,71]	NNT = 170 [106; 429]	W

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0

b) Wynik przedstawiono wyłącznie w raporcie NICE, prawdopodobnie jest on błędny, w dwóch różnych miejscach raportu wynik jest raz na korzyść SAC/VAL, a raz na korzyść ENA. Ponadto analizując SAE odnoszące się do poszczególnych chorób serca ryzyko ich wystąpienia było niższe w grupie SAC/VAL niż w grupie ENA.

c) Jako jedna z podanych powyżej chorób serca.

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE; S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

Tabela 39.
AE ogółem dla porównania SAC/VAL vs ENA

AE	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95%CI] ^a	GR.
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
AE związane z leczeniem					
Ogółem	910/4203 (21,7)	976/4229 (23,1)	0,94 [0,87; 1,02]	-0,014 [-0,032; 0,004]	W
Niedociśnienie	430/4203 (10,2)	293/4229 (6,9)	1,48 [1,28; 1,70]	NNH = 30 [22; 47]	W
Hiperkaliemia	193/4203 (4,6)	237/4229 (5,6)	0,82 [0,68; 0,99]	NNT = 99 [52; 1359]	W
Zaburzenia czynności nerek	117/4203 (2,8)	179/4229 (4,2)	0,66 [0,52; 0,83]	NNT = 70 [45; 151]	W
Kaszel	64/4203 (1,5)	161/4229 (3,8)	0,40 [0,30; 0,53]	NNT = 44 [34; 63]	W
AE raportowane u ≥2% pacjentów z którejkolwiek grup					
Ogółem	3419/4203 (81,4)	3503/4229 (82,8)	0,98 [0,96; 1,002]	-0,01 [-0,03; 0,00]	W
Niedociśnienie	740/4203 (17,6)	506/4229 (12,0)	1,47 [1,33; 1,63]	NNH = 17 [13; 24]	W
Niewydolność serca	730/4203 (17,4)	832/4229 (19,7)	0,88 [0,81; 0,97]	NNT = 44 [26; 155]	W
Hiperkaliemia	488/4203 (11,6)	592/4229 (14,0)	0,83 [0,74; 0,93]	NNT = 42 [27; 104]	W
Zaburzenia czynności nerek	426/4203 (10,1)	487/4229 (11,5)	0,88 [0,78; 0,995]	NNT = 73 [37; 1846]	W
Kaszel	369/4203 (8,8)	533/4229 (12,6)	0,70 [0,61; 0,79]	NNT = 27 [20; 40]	W
Zawroty głowy	266/4203 (6,3)	206/4229 (4,9)	1,30 [1,09; 1,55]	NNH = 68 [40; 209]	W
Migotanie przedsionków	251/4203 (6,0)	236/4229 (5,6)	1,07 [0,90; 1,27]	0,004 [-0,006; 0,014]	W
Zapalenie płuc	227/4203 (5,4)	237/4229 (5,6)	0,96 [0,81; 1,15]	-0,002 [-0,012; 0,008]	W
Obrzęk obwodowy	215/4203 (5,1)	213/4229 (5,0)	1,02 [0,84; 1,22]	0,001 [-0,009; 0,010]	W
Duszność	213/4203 (5,1)	306/4229 (7,2)	0,70 [0,59; 0,83]	NNT = 47 [32; 88]	W
Zapalenie nosogardzieli	204/4203 (4,9)	175/4229 (4,1)	1,17 [0,96; 1,43]	0,007 [-0,002; 0,016]	W
Infekcja górnych dróg oddechowych	203/4203 (4,8)	201/4229 (4,8)	1,02 [0,84; 1,23]	0,001 [-0,008; 0,010]	W
Infekcja dróg moczowych	199/4203 (4,7)	195/4229 (4,6)	1,03 [0,85; 1,25]	0,001 [-0,008; 0,010]	W
Biegunka	194/4203 (4,6)	189/4229 (4,5)	1,03 [0,85; 1,26]	0,001 [-0,007; 0,010]	W
Zapalenie oskrzeli	183/4203 (4,4)	224/4229 (5,3)	0,82 [0,68; 0,99]	NNT = 107 [54; 3541]	W
Dusznicza bolesna	172/4203 (4,1)	170/4229 (4,0)	1,02 [0,83; 1,25]	0,001 [-0,008; 0,009]	W
Anemia	168/4203 (4,0)	201/4229 (4,8)	0,84 [0,69; 1,03]	-0,008 [-0,016; 0,001]	W
Ból pleców	164/4203 (3,9)	138/4229 (3,3)	1,20 [0,96; 1,49]	0,006 [-0,002; 0,014]	W
Grypa	159/4203 (3,8)	132/4229 (3,1)	1,21 [0,97; 1,52]	0,007 [-0,001; 0,014]	W
Hipokaliemia	139/4203 (3,3)	107/4229 (2,5)	1,31 [1,02; 1,68]	NNH = 128 [66; 1709]	W
Przewlekła niewydolność serca	135/4203 (3,2)	155/4229 (3,7)	0,88 [0,70; 1,10]	-0,005 [-0,012; 0,003]	W
Zastoinowa niewydolność serca	133/4203 (3,2)	167/4229 (4,0)	0,80 [0,64; 1,00]	-0,008 [-0,016; 0,000]	W
Ból stawów	126/4203 (3,0)	119/4229 (2,8)	1,07 [0,83; 1,36]	0,002 [-0,005; 0,009]	W
Nadciśnienie	126/4203 (3,0)	193/4229 (4,6)	0,66 [0,53; 0,82]	NNT = 64 [43; 133]	W

AE	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI] ^a	NNT/NNH/RD [95%CI] ^a	GR.
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)			
Zmęczenie	125/4203 (3,0)	129/4229 (3,1)	0,97 [0,77; 1,24]	-0,001 [-0,008; 0,007]	S
Cukrzyca	123/4203 (2,9)	134/4229 (3,2)	0,92 [0,73; 1,18]	-0,002 [-0,010; 0,005]	S
Dna moczanowa	121/4203 (2,9)	120/4229 (2,8)	1,01 [0,79; 1,30]	0,00 [-0,007; 0,008]	S
Niewydolność nerek	112/4203 (2,7)	144/4229 (3,4)	0,78 [0,61; 0,998]	NNT = 136 [68; 12063]	W
Hiperurykemia	108/4203 (2,6)	151/4229 (3,6)	0,72 [0,56; 0,92]	NNT = 100 [58; 378]	W
Częstoskurcz komorowy	108/4203 (2,6)	137/4229 (3,2)	0,79 [0,62; 1,02]	-0,007 [-0,014; 0,00]	S
Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	106/4203 (2,5)	122/4229 (2,9)	0,87 [0,68; 1,13]	-0,004 [-0,011; 0,003]	S
Ból głowy	103/4203 (2,5)	106/4229 (2,5)	0,98 [0,75; 1,28]	-0,001 [-0,007; 0,006]	S
Ostra niewydolność nerek	95/4203 (2,3)	93/4229 (2,2)	1,03 [0,77; 1,36]	0,001 [-0,006; 0,007]	S
Omdlenie	94/4203 (2,2)	114/4229 (2,7)	0,83 [0,63; 1,09]	-0,005 [-0,011; 0,002]	S
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	93/4203 (2,2)	106/4229 (2,5)	0,88 [0,67; 1,16]	-0,003 [-0,009; 0,004]	S
Bezsenność	92/4203 (2,2)	92/4229 (2,2)	1,01 [0,76; 1,34]	0,00 [-0,006; 0,006]	S
Bóle kończyn	92/4203 (2,2)	100/4229 (2,4)	0,93 [0,70; 1,22]	-0,002 [-0,008; 0,005]	S
Astenia	88/4203 (2,1)	78/4229 (1,8)	1,14 [0,84; 1,54]	0,002 [-0,003; 0,008]	S
Nudności	88/4203 (2,1)	100/4229 (2,4)	0,89 [0,67; 1,18]	-0,003 [-0,009; 0,004]	S
Zgon sercowy	86/4203 (2,1)	114/4229 (2,7)	0,76 [0,58; 1,001]	NNT = 154 [77; 310520]	W
Zaparcia	86/4203 (2,1)	124/4229 (2,9)	0,70 [0,53; 0,92]	NNT = 113 [65; 452]	W
Gorączka	78/4203 (1,9)	85/4229 (2,0)	0,92 [0,68; 1,25]	-0,002 [-0,007; 0,004]	S
Ostra niewydolność serca	72/4203 (1,7)	100/4229 (2,4)	0,72 [0,54; 0,98]	NNT = 154 [80; 2059]	W
Wymioty	71/4203 (1,7)	85/4229 (2,0)	0,84 [0,62; 1,15]	-0,003 [-0,009; 0,003]	S

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0.

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE; **S** – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

7.2.3. AE prowadzące do utraty z badania

Odsetek osób przerywających terapię z powodu działań niepożądanych w okresie sekwencyjnego wdrażania terapii (*run-in period*) stanowiącym etap badania PARADIGM-HF poprzedzający fazę randomizowaną, wyniósł 5,6% w przypadku ENA oraz 5,8% w przypadku SAC/VAL, przy czym mediana czasu podawania SAC/VAL była niemal dwukrotnie dłuższa niż ENA (29 vs 15 dni). Do najczęstszych przyczyn przerwania terapii w tym okresie należały: kaszel, hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie.

W trakcie fazy randomizowanej badania SAC/VAL w porównaniu z ENA istotnie statystycznie rzadziej prowadził do przedwczesnego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (RR = 0,88

[0,78; 0,99]), w tym również z powodu wystąpienia SAE (8,2% vs 9,4%; RR = 0,87 [0,76; 0,998]); Tabela 40).

Tabela 40.
Utrata z badania z powodu AE dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI] ^a	NNT [95%CI] ^a	Wartość p	GR.
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Utrata z badania z powodu AE	450/4203 (10,7)	516/4229 (12,2)	0,88 [0,78; 0,99]	67 [36; 737]	0,03	W
Utrata z badania z powodu SAE	345/4203 (8,2)	399/4229 (9,4)	0,87 [0,76; 0,998]	82 [42; 6198]	bd	W

a) Parametr obliczony przez autorów analizy za pomocą programu Sophie 1.5.0
W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE.

Spośród AE szczególnego zainteresowania, które przyczyniły się do przedwczesnego przerwania leczenia SAC/VAL zmiennie statystycznie rzadziej niż ENA powodował zaburzenia czynności nerek (RR = 0,49 [0,32; 0,77]; p = 0,002), natomiast ryzyko przerwania udziału w badaniu z powodu niedociśnienia oraz hiperkaliemii były porównywalne w obu grupach (Tabela 41).

Tabela 41.
Utrata z badania z powodu wybranych AE dla porównania SAC/VAL vs ENA

Punkt końcowy	SAC/VAL	ENA	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	Wartość p	GRADE
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)				
Utrata z powodu AE zdefiniowanych przed badaniem						
Niedociśnienie	36/4187 (0,9)	29/4212 (0,7)	1,25 [0,77; 2,03]	0,002 [-0,002; 0,005]	0,38	S
Zaburzenie czynności nerek	29/4187 (0,7)	59/4212 (1,4)	0,49 [0,32; 0,77]	NNT = 142 [88; 366]	0,002	W
Hiperkaliemia	11/4187 (0,3)	15/4212 (0,4)	0,74 [0,34; 1,60]	-0,001 [-0,003; 0,001]	0,56	S
Inne						
Niewydolność serca	63/4203 (1,50)	65/4229 (1,54)	0,98 [0,69; 1,38]	-0,00 [-0,006; 0,005]	bd	S

W – wysoka ocena wiarygodności w skali GRADE; S – średnia ocena wiarygodności w skali GRADE.

8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa SAC/VAL oraz leków z grupy ACEi i ARB przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

8.1. Ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa dla SAC/VAL

W wyniku przeszukiwania stron internetowych agencji i urzędów nie zidentyfikowano nowych ostrzeżeń na temat bezpieczeństwa SAC/VAL, z wyjątkiem informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego (Rozdz. 4.1). [42] Poniżej przedstawiono ostrzeżenia bezpieczeństwa dla leków z grupy ARB, stanowiących składową leku SAC/VAL oraz odnoszące się do ACEi będących komparatorem dla ocenianej interwencji (Rozdz. 8.2).

8.2. Ostrzeżenia bezpieczeństwa dla ACEi i ARB

W wyniku przeszukania informacji odnoszących się do bezpieczeństwa leków z grupy ACEi i ARB odnaleziono:

- 12 komunikatów bezpieczeństwa opublikowanych przez:
 - MHRA – 6 komunikatów [106–111]
 - EMA – 2 komunikaty [112, 113]
 - FDA – 3 komunikaty [114–116]
 - URPL – 1 komunikat [117].

8.2.1. Komunikaty bezpieczeństwa dla leków z grupy ACEi i ARB

MHRA, EMA oraz FDA na swoich stronach internetowych opublikowały komunikaty dotyczące równoczesnego stosowania inhibitorów układu renina-angiotensyna (RAS) należących do różnych klas leków, tj., ACEi, ARB i aliskirenu. [108, 110–114] Zawierają one następujące informacje:

- Stosowanie terapii skojarzonej z wykorzystaniem aliskirenu, leków z grup ACEi i/lub ARB nie jest zalecane. W szczególności, ACEi i ARB nie powinny być jednocześnie stosowane u pacjentów z nefropatią cukrzycową, gdyż są oni szczególnie podatni na rozwój hiperkalemii. Ponadto stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z ACEi lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów

z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) lub cukrzycą [108, 111–114]

- Kandesartan i walsartan są jedynymi zatwierdzonymi lekami, które mogą być stosowane w skojarzeniu z ACEi u pacjentów z objawową HF, którzy pomimo optymalnej terapii wymagają jednoczesnego leczenia ACEi i ARB. W przypadku absolutnej konieczności równoczesnego zastosowania ACEi i ARB, terapia ta musi być prowadzona pod nadzorem specjalisty oraz przy ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego, czynności nerek oraz stężenia elektrolitów (zwłaszcza potasu). Dodatkowo, nie jest zalecane leczenie potrójną kombinacją leków z grupy ACEi, ARB i MRA lub innych diuretyków oszczędzających potas. [108, 111–113]

Na stronie internetowej URPL również zidentyfikowano ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia AE podczas równoczesnego przyjmowania aliskirenu i leków z grupy ACEi lub ARB (niedociśnienia, omdlenia, udaru mózgu, hiperkaliemii, zaburzeń czynności nerek) obserwowanych w badaniu ALTITUDE (pacjenci z cukrzycą typu II) oraz w innych badaniach, czy zgłaszanych spontanicznie. Na tej podstawie w komunikacie poinformowano, że stosowanie aliskirenu lub produktów złożonych zawierających aliskiren w skojarzeniu z ACEi lub ARB jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (typu I lub II) lub z zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²), a u pozostałych pacjentów jest niezalecane. Ponadto należy przerwać, a także nie rozpoczynać leczenia preparatami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek przyjmujących jednocześnie ACEi lub ARB. W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przeciwnadciśnieniowego. [117]

Na stronach internetowych FDA i MHRA zamieszczono alerty bezpieczeństwa dotyczące stosowania ACEi i ARB u kobiet w ciąży. Podano, że terapia tymi lekami w późnym okresie ciąży (drugi i trzeci trymestr) może powodować u płodu pogorszenie czynności nerek, małowodzie, noworodkowy bezmocz oraz wiązać się z wystąpieniem innych wad wrodzonych takich jak opóźnienie kostnienia czaszki. Również w przypadku pierwszego trymestru niektóre dane sugerują, że ekspozycja na ACEi i ARB zwiększa ryzyko wystąpienia wad wrodzonych. W związku z tym, nie zaleca się stosowania leków z grupy ACEi i ARB na żadnym z etapów ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać przyjmowanie ACEi i ARB, a w razie potrzeby rozpocząć leczenie alternatywne. Jeżeli terapia wspomnianymi lekami jest absolutną koniecznością, potencjalne korzyści i zagrożenia muszą zostać omówione z pacjentem. Zmianę na terapię alternatywną zaleca się również u kobiet planujących ciążę. [106, 115]

MHRA opublikowała także komunikaty dotyczące bezpieczeństwa terapii ACEi i ARB u kobiet karmiących piersią:

- Kaptopryl, enalapryl, chinalapryl nie są zalecane u kobiet karmiących piersią w ciągu pierwszych tygodni po porodzie ze względu na ryzyko wystąpienia głębokiej hipotensji u noworodków, w szczególności u wcześniaków. Jeśli zastosowanie w/w leków u karmiącej kobiety jest konieczne można rozważyć taką terapię w przypadku karmienia piersią starszych

niemowląt. W takiej sytuacji zalecana jest szczególna obserwacja niemowląt pod kątem możliwych objawów hipotensji;

- Ramipryl, lizynopryl, fozynopryl, trandolapryl, moeksypryl lub perindopryl nie są zalecane w okresie karmienia piersią. Preferowane jest zastosowanie alternatywnych terapii o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków;
- Wszystkie leki z grupy ARB nie są zalecane u kobiet karmiących piersią. Preferowane jest zastosowanie alternatywnych terapii o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków. [107, 109]

Ponadto na stronie internetowej MHRA uaktualniono informacje na temat jednoczesnego stosowania spironolaktonu z lekami z grupy ACEi lub ARB. Nie zaleca się rutynowej terapii skojarzonej z wykorzystaniem spironolaktonu w połączeniu z ACEi lub ARB, ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkiej hiperkalemii, szczególnie u pacjentów z istotną niewydolnością nerek. Skojarzoną terapię tymi lekami, prowadzoną w najmniejszych skutecznych dawkach, można zastosować jedynie w przypadku, gdy jest ona niezbędna. Przy czym należy regularnie monitorować czynność nerek oraz poziom potasu w surowicy krwi, a w przypadku wystąpienia hiperkalemii należy przerwać lub zaprzestać leczenia. [107]

Dodatkowo FDA opublikowało komunikat bezpieczeństwa dotyczący możliwości wystąpienia enteropatii typu celiakii u pacjentów przyjmujących olmesartan. Preparat ten należy do leków z grupy ARB i jest on wskazany w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. W komunikacie podano także, że dla innych leków z grupy ARB nie odnotowano przypadków wystąpienia enteropatii typu celiakii. [116]

9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

Zidentyfikowano 1 dokument [105], w którym przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SAC/VAL w terapii pacjentów z przewlekłą HF (Tabela 42). Raport powstał na potrzeby NICE w celu sformułowania rekomendacji odnośnie finansowania leku w Wielkiej Brytanii i spełniał kryteria systematyczności. Do analizy włączono 1 badanie bezpośrednio porównujące SAC/VAL względem ENA w terapii dodanej do BB i/lub MRA (PARADIGM-HF) oraz 1 badanie II fazy oceniające tolerancję oraz bezpieczeństwo różnych dawek SAC/VAL (TITRATION). Wnioski analizy klinicznej dla porównania bezpośredniego SAC/VAL z ENA są tożsame z wnioskami niniejszej analizy i wskazują na wyższą korzyść kliniczną SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do ryzyka zgonu ogółem, w tym śmierci z przyczyn CV, a także prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu HF. Ponadto w raporcie przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania SAC/VAL z grupą leków ARB i ACEi. Wykazano, że SAC/VAL w sposób istotny zmniejsza ryzyko zgonu (ogółem oraz z przyczyn CV) w porównaniu z ACEi oraz z ARB, jak również zmniejsza ryzyko hospitalizacji w porównaniu z ACEi. Autorzy podkreślają jednak, że wyniki metaanalizy mogą być obarczone dużą niepewnością z uwagi na szerokie przedziały ufności wynikające z heterogeniczności włączonych badań (wyniki liczbowe nie zostały przedstawione w dokumencie).

Tabela 42.
Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla SAC/VAL

Obszar	Charakterystyka
Raport NICE [105]	
Cel	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz efektywności kosztowej SAC/VAL w porównaniu z lekami z grupy ACEi oraz ARB (w połączeniu ze standardową terapią uwzględniającą BB i MRA) u pacjentów z HF z dysfunkcją skurczową
Źródła informacji (data przeszukania)	MEDLINE, EMBASE, Cochrane (2011, ostatnia aktualizacja: 2015)
Populacja	Pacjenci z przewlekłą HF (klasa NYHA II–IV) z dysfunkcją skurczową
Uwzględnione interwencje	<ul style="list-style-type: none"> • SAC/VAL vs ENA • Metaanaliza sieciowa: SAC/VAL vs ACEi, SAC/VAL vs ARB, ACEi vs ARB, ACEi vs PLC, ARB vs PLC.
Liczba włączonych badań	2 RCT (badania PARADIGM-HF i TITRATION) + 28 RCT (metaanaliza sieciowa)
Okres obserwacji	bd

Obszar	Charakterystyka
Wyniki i wnioski	<p style="text-align: center;"><u>Porównanie bezpośrednie SAC/VAL vs ENA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia SAC/VAL istotnie zmniejsza ryzyko zgonu (z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz ryzyko hospitalizacji z powodu HF w porównaniu z ENA • Ogólny profil bezpieczeństwa SAC/VAL i ENA jest porównywalny, natomiast w grupie SAC/VAL odsetek pacjentów z ≥ 1 SAE oraz z ≥ 1 AE związanym z leczeniem był istotnie statystycznie niższy.
	<p style="text-align: center;"><u>Metaanaliza sieciowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią ACEi i ARB w odniesieniu do całkowitej liczby zgonów, liczby zgonów z przyczyn sercowo naczyniowych i liczby hospitalizacji • Leczenie SAC/VAL istotnie obniża ryzyko zgonu (zarówno ogółem jak i z powodów sercowo-naczyniowych) w porównaniu z ACEi oraz ARB • SAC/VAL istotnie redukuje liczbę hospitalizacji w porównaniu z leczeniem ACEi. Nie wykazano istotnej różnicy odnośnie do liczby hospitalizacji dla porównania SAC/VAL z ARB • Względne efekty terapeutyczne poszczególnych interwencji są obciążone niepewnością (szerokie przedziały ufności).

10. WNIOSKI KOŃCOWE

10.1. Skuteczność

Randomizowane badanie PARADIGM-HF wykazało, iż SAC/VAL w porównaniu z ENA – oba podawane w połączeniu ze standardową terapią HF ██████████ – pozwala na uzyskanie wyższej korzyści klinicznej u pacjentów z przewlekłą HF-REF. SAC/VAL w porównaniu z ENA przyczynia się do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF. Ponadto wykazano, że terapia z zastosowaniem SAC/VAL w większym stopniu niż ENA redukuje śmiertelność ogólną, a także śmiertelność z powodu nasilenia HF oraz związaną z nagłym zgonem CV. Terapia SAC/VAL w porównaniu z ENA przyczynia się do zmniejszenia ryzyka pogorszenia objawów HF, a co za tym idzie zmniejszenia odsetka pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu HF, z przyczyn CV, a także wszystkich hospitalizacji bez względu na przyczynę. Co więcej, pacjenci przyjmujący SAC/VAL w porównaniu z grupą ENA rzadziej wymagali wielokrotnych hospitalizacji z powodu HF oraz hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii. Terapia SAC/VAL przyczyniała się ponadto do zmniejszenia tempa pogorszenia jakości życia pacjentów (mierzonej za pomocą kwestionariusza KCCQ).

Przewaga SAC/VAL nad ENA została również potwierdzona w subpopulacjach zbliżonych do populacji docelowej. ██████████
██████████
██████████

10.2. Bezpieczeństwo

SAC/VAL jest lekiem dobrze tolerowanym, posiadającym korzystniejszy w porównaniu z ENA profil bezpieczeństwa. W grupie SAC/VAL niższe było ryzyko AE ogółem, w tym zdarzeń prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii, hiperkaliemii, zaburzeń czynności nerek, hiperurykemii, niewydolności nerek, kaszlu, duszności, zapalenia oskrzeli, nadciśnienia oraz zaporów, natomiast częściej obserwowano niedociśnienie, zawroty głowy i hipokaliemię.

Do najczęściej raportowanych AE podczas terapii SAC/VAL (występujących u >10% pacjentów) należały: niedociśnienie, niewydolność serca, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek.

11. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Dostępność tylko jednego badania oceniającego efektywność kliniczną SAC/VAL w porównaniu z ENA. Należy jednak podkreślić, że badanie to zostało przeprowadzone na reprezentatywnej grupie 8442 pacjentów i zostało zaprojektowane do oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak: zgon z przyczyn CV i hospitalizacje z powodu HF. Ponadto, odnalezione badanie pozwala na porównanie ocenianej interwencji względem zalecanego przez wytyczne praktyki klinicznej leczenia farmakologicznego o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym odnoszących się do przeżycia. Zatem wspomniana praca jest badaniem klinicznym o dobrej wiarygodności metodologicznej, a uzyskane wyniki i wnioski można uznać za wiarygodne.

3. Faza randomizowana badania PARADIGM-HF poprzedzona była okresami sekwencyjnego przyjmowania badanych terapii, a pacjenci którzy nie tolerowali maksymalnej dawki podawanych leków nie byli włączani do fazy randomizowanej badania. Ewentualny wpływ faz *run-in* na wyniki uzyskane w trakcie fazy randomizowanej jest trudny do określenia.
4. W badaniu ENA stosowany był w dawce 20 mg/dobę, podczas gdy maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg/dobę. Należy jednak podkreślić, iż ENA w dawce 40 mg/dobę stosowany był zwykle w badaniach, w których uczestniczyli pacjenci w zaawansowanym stadium choroby (w IV klasie wg NYHA), co więcej w badaniach tych maksymalne dawki ENA stosowane były u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych, np. w badaniu CONSENSUS 22% pacjentów otrzymywało dawkę 40 mg/dobę, a średnia dobową dawkę wynosiła 18,4 mg. [39] Z kolei w badaniach, w których uczestniczyli chorzy w mniej zaawansowanych stadiach (NYHA II–III), odpowiadający populacji docelowej niniejszej analizy, maksymalna dawka ENA wynosiła 20 mg/dobę. [38] Ponadto zgodnie z zapisami ChPL, zwykle stosowaną dawką podtrzymującą jest 20 mg/dobę. [118]

5. Dostępne dane kliniczne nie pozwalają na ocenę efektywności klinicznej SAC/VAL względem pozostałych leków z grupy ACEi. Jednakże wybór ENA jako komparatora jest w pełni uzasadniony, gdyż spośród wszystkich leków z grupy ACEi jako jedyny posiada wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności u pacjentów w populacji ogólnej HF-REF. [3, 38, 39] Ponadto wytyczne praktyki klinicznej rekomendują poszczególne preparaty ACEi w sposób równorzędny, nie wskazując preferowanej opcji. [1, 33]

opcję właściwą dla porównania względem SAC/VAL w ramach niniejszej analizy klinicznej. ENA jest bowiem najlepiej przebadanym lekiem z grupy ACEi u chorych z HF-REF, posiadającym wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające jego skuteczność w redukcji ryzyka zgonu w tej grupie pacjentów. [3, 38, 39]. Wyniki randomizowanego badania klinicznego SOLVD wskazują, iż ENA względem placebo u chorych ze zmniejszoną LVEF oraz nasileniem objawów NYHA II–III prowadzi do 16-procentowej względnej redukcji ryzyka zgonu ogółem (RRR = 16% [5%; 26%]) oraz 22-procentowej względnej redukcji ryzyka zgonu z powodu progresji HF (RRR = 22% [6%; 35%]). [38] Ponadto w badaniu rejestracyjnym SAC/VAL oceniano względem ENA, przez co porównanie z tym lekiem posiada najwyższy poziom wiarygodności. Ewentualne próby porównania SAC/VAL z pozostałymi preparatami ACEi wymagałyby przeprowadzenia porównania pośredniego, przez co uzyskane wyniki obarczone byłyby znaczną niepewnością wynikającą z pośredniego charakteru wnioskowania. Za wyborem ENA jako komparatora przemawia zatem fakt, iż jest to terapia dobrze przebadana, posiadająca wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność w odniesieniu do redukcji śmiertelności u pacjentów z HF-REF. [3, 38, 39] Dodatkowo, lek ten jest powszechnie stosowany w polskiej praktyce klinicznej.

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej leki z grupy ARB, pomimo wskazań rejestracyjnych w leczeniu objawowej HF, nie posiadają udowodnionej skuteczności w odniesieniu do redukcji śmiertelności całkowitej u pacjentów z HF. [1] Wyniki metaanalizy Heran i wsp. 2012 mogą wskazywać na potencjalną korzyść terapii ARB w porównaniu z placebo w redukcji śmiertelności ogółem u chorych z HF-REF (RR = 0,87 [0,76; 1,00]). [87] Uzyskany wynik kumulacji należy jednak interpretować z należytą ostrożnością, mając na uwadze, iż największe z włączonych badań (waga w metaanalizie przekraczała 90%), które jako jedyne zaprojektowane zostało do oceny złożonego punktu końcowego obejmującego zgon CV lub nieplanowaną hospitalizację z powodu HF (CHARM Alternative 2003) nie wykazało znamiennej statystycznie przewagi ARB nad grupą placebo zarówno w odniesieniu do ryzyka zgonów ogółem (RR = 0,90 [0,78; 1,03]), jak i epizodów wywołanych zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (RR = 0,87 [0,74; 1,02]). Ponadto, należy podkreślić, iż efekty poszczególnych badań w metaanalizie dla zgonów ogółem nie były w pełni homogenne ($I^2 = 18\%$), a miary efektu w niektórych pracach wykazywały trend wskazujący na przewagę grupy kontrolnej. Metaanaliza porównująca ARB z ACEi nie wykazała różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do ryzyka zgonu ogółem (RR = 1,05 [0,91; 1,22]) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,08 [0,91; 1,28]). Dodatkowo, największe z badań włączone do kumulacji ilościowej (ELITE II), które jako jedyne zaprojektowane zostało do oceny śmiertelności, wykazało nieistotny statystycznie trend w kierunku przewagi ACEi nad ARB w odniesieniu zarówno do śmiertelności ogółem (RR = 1,12 [0,96; 1,31]), jak i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 1,15 [0,97; 1,38]). [87] Wobec powyższego stosowania ARB zamiast ACEi u chorych z HF można rozważyć jedynie w zawężonej populacji, tj. u osób z przeciwwskazaniami lub nietolerancją ACEi. Ponadto ewentualne porównanie SAC/VAL względem ARB wymagałoby przeprowadzenia porównania pośredniego, przez co uzyskane oszacowania odnośnie do względnej efektywności klinicznej obu interwencji obarczone byłyby znaczną niepewnością. Tym samym, porównanie interwencji względem ARB wydaje się niezasadne w obliczu możliwości bezpośredniego oszacowania efektywności SAC/VAL względem

ENA, którego skuteczność w odniesieniu do redukcji ryzyka zgonu bez względu na przyczynę u chorych z HF potwierdzono w odrębnych badaniach klinicznych. [38, 39] Dodatkowo, za nieuwzględnianiem leków z grupy ARB jako komparatorów dla SAC/VAL przemawia fakt, iż są to interwencje droższe od ACEi w przeliczeniu na DDD, a ich rozpowszechnienie w praktyce klinicznej jest niższe. [16, 89]

Ocena efektywności klinicznej przeprowadzona została w oparciu o dowody naukowe najwyższej wiarygodności, tj. randomizowane badania kliniczne odnalezione w ramach przeszukania systematycznego. Zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej (PARADIGM-HF). [43, 101–103, 105] Odnaleziona praca stanowiła randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w reżimie podwójnego zaślepienia, przez co charakteryzowała się najwyższym dostępnym poziomem wiarygodności. W badaniu PARADIGM-HF uczestniczyło łącznie 8442 pacjentów, co zapewniało wysoką reprezentatywność próby i w połączeniu z długim okresem obserwacji (mediana 27 miesięcy) umożliwiało ocenę punktów końcowych o wysokiej istotności klinicznej. [REDACTED]

Wyniki analizy klinicznej wykazały, że zastąpienie ACEi przez SAC/VAL⁸ przynosi dodatkowe, istotne klinicznie efekty zdrowotne u pacjentów z HF-REF. W badaniu PARADIGM-HF wykazano bowiem przewagę SAC/VAL nad ENA w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF (HR = 0,80 [0,73; 0,87]). Ponadto wykazano, że SAC/VAL w porównaniu z ENA przyczynia się do 21-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z powodu nasilenia HF, 20-procentowej redukcji ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego, oraz 16-procentowego zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem.

Analiza warstwowa wykazała, iż SAC/VAL posiada wyższą od ENA skuteczność zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jak i ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego w większości wyodrębnionych subpopulacji, w tym w podgrupie chorych przyjmujących MRA oraz wcześniej hospitalizowanych z powodu HF. Tym samym, przedstawione wyniki analizy warstwowej wskazują, iż oszacowania dotyczące efektywności SAC/VAL w badaniu PARADIGM-HF z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedlają nasilenie efektu terapii w populacji docelowej niniejszej analizy.

⁷ Początkowo kryteria włączenia obejmowały chorych z LVEF \leq 40%, przy czym w trakcie badania zostały zmienione na LVEF \leq 35% na podstawie poprawki do protokołu.

⁸ Podawanych, jako leczenie dodatkowe (*add on*) do terapii HF z wykorzystaniem m.in.: BB i MRA.

W trakcie terapii SAC/VAL obserwowano zmniejszenie tempa progresji choroby, co objawiało się – istotnie niższym niż w grupie przyjmującej ENA – odsetkiem pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu HF, ogółem, jak również z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co więcej, pacjenci przyjmujący SAC/VAL rzadziej wymagali wielokrotnych hospitalizacji z powodu HF oraz hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej. Zmniejszenie częstości hospitalizacji ma istotne znaczenie nie tylko dla pacjenta i jego rodziny, ale również dla służby zdrowia oraz płatnika, gdyż istotnie wpływa na zmniejszenie kosztów terapii. Przyjmowanie SAC/VAL przyczyniało się również do zmniejszenia tempa pogorszenia jakości życia pacjentów (mierzonej za pomocą kwestionariusza KCCQ).

SAC/VAL charakteryzuje się korzystnym w porównaniu z ENA profilem bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz uznane jako związane z leczeniem występowały istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu SAC/VAL niż ENA, przy czym w dużej mierze związane to było rzadszym występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych, a więc odzwierciedla wyższą skuteczność SAC/VAL. Wśród chorych przyjmujących ENA znamienne częściej obserwowano zgonu sercowe, ostrą niewydolność serca, omdlenia, zatrzymanie akcji serca, wstrząs kardiogeny, kardiomiopatię zastoinową, kardiomiopatię niedokrwinną a także hiperkaliemię oraz zmęczenie, które sklasyfikowano jako ciężkie. U pacjentów z grupy SAC/VAL istotnie częściej niż w grupie ENA obserwowano niedociśnienie, w tym niedociśnienie objawowe, przy czym zdarzenia te rzadko prowadziły do przerwania terapii. Pomimo iż w teorii bardziej nasilony efekt hipotensyjny może prowadzić do zaburzeń perfuzji nerek, SAC/VAL zmniejszał ryzyko istotnego klinicznie wzrostu poziomu kreatyniny w osoczu oraz przerwania terapii z powodu zaburzeń czynności nerek. Ponadto terapia SAC/VAL nie powodowała istotnego statystycznie wzrostu ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w porównaniu z terapią ENA, co ma istotne znaczenie w kontekście wcześniejszych doniesień naukowych dla innego leku o zbliżonym mechanizmie działania – omapatrilu. Badanie kliniczne dla omapatrilu (połączenie inhibitora neprylizyny z ACEi) zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. [119, 120] W toku przeszukania stron internetowych agencji zajmujących się m.in. zbieraniem informacji o bezpieczeństwie leków po wprowadzeniu ich do obrotu, nie odnaleziono dodatkowych ostrzeżeń odnoszących się do bezpieczeństwa dla SAC/VAL.

Podsumowując, SAC/VAL jest lekiem pozwalającym na uzyskanie wyższej w porównaniu z ENA korzyści klinicznej w postaci redukcji ryzyka zgonów ogółem, zgonów sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu zaostrzenia HF, a także poprawy jakości życia u chorych z HF-REF, u których objawy choroby utrzymują się pomimo wcześniejszego leczenia. Ponadto, SAC/VAL w dostępnym badaniu wykazał się lepszym od ENA profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do szeregu zdarzeń w tym SAE oraz SAE o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią. Tym samym wdrożenie SAC/VAL zamiast kontynuacji ACEi stanowi korzystną alternatywę terapeutyczną u pacjentów z HF-REF, z utrzymującymi się objawami choroby, [REDACTED]

13. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE

Tabela 43.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
§ 2.		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	5.3.2 A.1	63 109
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:		
1. opis problemu zdrowotnego	2	14
3. opis technologii opcjonalnych	4	51
4. przegląd systematyczny badań pierwotnych	6 A.1	67 109
5. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	5.2	61
6. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	9	88
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:		
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	5.2 A.2	61 111
7. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	5.2 A.2	61 111
§ 4.3 Przegląd zawiera:		
3. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	5.2.1	61
8. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	6	67
9. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	A.1	109
10. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	6.1	67
11. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	6.2 A.2	69 111
12. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	7	72
13. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	8	85
§ 4.4		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

14. BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, i in. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 37(27):2129–2200.
2. Szczeklik A, Tendera M. *Kardiologia*. Tom II. Kraków 2010.
3. (2012) Wytyczne ESC dotyczące rozpoznania oraz leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca na 2012 rok. Grupa Robocza 2012 Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) ds. Rozpoznania oraz Leczenia Ostrej i Przewlekłej Niewydolności Serca działająca we współpracy z Asocjacją Niewydolności Serca ESC (HFA). *Kardiologia Polska* 70(supl. II):101–176.
4. Balsam P, Tymińska A, Kapłon-Cieślicka A, Ozierański K, Peller M, Galas M, Marchel M, Drożdż J, Filipiak KJ, Opolski G. (2015) Predictors of one-year outcome in patients hospitalized for heart failure: results from the Polish part of the Heart Failure Pilot Survey of the European Society of Cardiology. *Kardiol Pol*.
5. Gyalai-Korpos I, Ancusa O, Dragomir T, Tomescu MC, Marincu I. (2015) Factors associated with prolonged hospitalization, readmission, and death in elderly heart failure patients in western Romania. *Clin Interv Aging* 10:561–568.
6. Mościński M, Szyguła-Jurkiewicz B, Zakliczyński M, Rozentryt P, Partyka R, Zembala M, Poloński L. (2014) Five-year survival of patients with chronic systolic heart failure of ischemic and non-ischemic etiology: analysis of prognostic factors. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1:56–62.
7. Ejection Fraction Heart Failure Measurement. American Heart Association Dostęp: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/SymptomsDiagnosisofHeartFailure/Ejection-Fraction-Heart-Failure-Measurement_UCM_306339_Article.jsp#.VOQmo-Sz79p.
8. Members WG, Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, Simone GD, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, i in. (2010) Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 121(7):e46–e215.
9. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. (2011) Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 8(1):30–41.
10. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. (2008) Heart Failure-Related Hospitalization in the U.S., 1979 to 2004. *Journal of the American College of Cardiology* 52(6):428–34.
11. Curtis LH. (2008) Incidence and Prevalence of Heart Failure in Elderly Persons, 1994-2003. *Archives of Internal Medicine* 168(4):418.
12. Mosterd A, Hoes AW. (2007) Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93(9):1137–1146.
13. Roger VL. (2013) Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research* 113(6):646–659.
14. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC. (1999) Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur. Heart J.* 20(6):421–428.
15. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r. Główny Urząd Statystyczny Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-raz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-vi-2015-r-,6,18.html>.
16. Rywik TM, Kołodziej P, Targoński R, Fedyk-Łukasik M. (2011) Characteristics of the heart failure population in Poland: ZOPAN, a multicentre national programme. *Kardiologia Polska* 69(1):24–31.
17. Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W, Błażejowski J. (2008) Epidemia niewydolności serca - problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica* 3(5):242–248.
18. Nessler J, Widnak A, Oleszczyk M, Golińska-Grzybała K. (2015) Zasady postępowania w niewydolności serca. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Lekarz Rodzinny* (1/2015):
19. Rywik SL, Wagrowska H, Broda G, Sarnecka A, Pytlak A, Polakowska M, Drewła J, Korewicki J. (2000) Heart failure in patients seeking medical help at outpatients clinics. Part I. General characteristics. *Eur. J. Heart Fail.* 2(4):413–421.
20. Sosnowska-Pasiarska B, Bartkowiak R, Wożakowska-Kapłon B, Opolski G, Ponikowski P, Poloński L, Szelemej R, Juszczyk Z, Mirek-Bryniarska E, Drożdż J. (2013) Population of Polish patients participating in the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Kardiol Pol* 71(3):234–240.
21. Jankowska EA, Kalicinska E, Drozd M, Kurian B, Banasiak W, Ponikowski P. (2014) Comparison of clinical profile and management of outpatients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction treated

- by general practitioners and cardiologists in contemporary Poland: the results from the DATA-HELP registry. *Int. J. Cardiol.* 176(3):852–858.
22. Zabojszcz M, Grzegorzko A, Mirek-Bryniarska E, Grajek S, Piasecka-Krysiak E, Zambrzycki J, Nessler J, Ponikowski P, Polonski L, Opolski G. (2013) 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* 34(suppl 1):P2474.
 23. Statystyki OECD 2013. Zastinowa niewydolność serca. Dostęp: <https://data.oecd.org/>.
 24. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP: Rok 2014 - katalog 1a (sekcja E). Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=wOjf96nNISA%3d> (14.3.2016).
 25. ██████████ (2016) Analiza Wływu na Budżet. Sakubitryl/walsartan w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową przewlekłą niewydolnością serca ze zredukowaną frakcją wyrzutową lewej komory. HTA Consulting.
 26. Ziaean B, Fonarow GC. (2016) Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology* 13(6):368–378.
 27. Krum H, Jelinek MV, Stewart S, Sindone A, Atherton JJ, National Heart Foundation of Australia, Cardiac Society of Australia and New Zealand. (2011) 2011 update to National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. *Med. J. Aust.* 194(8):405–409.
 28. Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika*. Kraków 2015.
 29. Rywik TM, Koziarek J, Piotrowski W, Leszek P, Rozentryt P, Zieliński T, Korewicki J, Broda G. (2013) Trends in heart failure mortality in Poland between 1980 and 2010. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 123(12):664–671.
 30. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, Lewsey JD, Stewart S, Redpath A, Chalmers JWT, Capewell S, McMurray JJV. (2009) Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 119(4):515–523.
 31. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. (2001) More «malignant» than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 3(3):315–322.
 32. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. (2010) Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3(6):573–580.
 33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, i in. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62(16):e147-239.
 34. Orzechowski P, Wąsowski M. (2009) Heart failure treatment. *Postępy Nauk Medycznych* 5:329–333.
 35. Shibata MC, Flather MD, Wang D. (2001) Systematic review of the impact of beta blockers on mortality and hospital admissions in heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 3(3):351–357.
 36. Hu L, Chen Y, Deng S, Du J, She Q. (2013) Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 75(5):1202–1212.
 37. Al-Gobari M, El Khatib C, Pillon F, Gueyffier F. (2013) β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 13:52.
 38. (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N. Engl. J. Med.* 325(5):293–302.
 39. (1987) Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 316(23):1429–1435.
 40. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, Harkness K, Heckman GA, Kouz S, Leblanc M-H, Moe GW, O'Meara E, Abrams H, Ducharme A, Grzeslo A, Hamilton PG, Koshman SL, Lepage S, i in. (2016) The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Canadian Journal of Cardiology* 32(3):296–310.
 41. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr. (2016) 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* (doi: 10.1161/CIR.0000000000000435):
 42. ChPL ENTRESTO (sacubitryl/walsartan). Dostęp: https://www.novartis.pl/products/Entresto/2016_02_Entresto_ChPL.pdf.
 43. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. (2014) Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 371(11):993–1004.

44. URPL. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 6 kwietnia 2016 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/39/akt.pdf.
45. Czytelnia Medyczna BORGIS. (2002) Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego. *Nowa Medycyna*.
46. (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353(9169):2001–2007.
47. Fowler MB. (2004) Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am. J. Cardiol.* 93(9A):35B–9B.
48. (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353(9146):9–13.
49. Kulbertus H. (1999) [Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study)]. *Rev Med Liege* 54(9):770–772.
50. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Veldhuisen DJ van, Shi H, Vincent J, Pitt B, EMPHASIS-HF Study Investigators. (2012) Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59(18):1598–1603.
51. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. (2003) The EPHESUS trial: Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 348(14):1309–1321.
52. Digitalis Investigation Group. (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 336(8):525–533.
53. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L, SHIFT Investigators. (2010) Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 376(9744):875–885.
54. ICD Wszczepialny kardiowerter-defibrylator. Dostęp: <http://www.icd.org.pl/> (15.4.2016).
55. Jastrzębski J. Konsultacje paliatywne u pacjentów z wszczepianymi urządzeniami do mechanicznego wspomaganie lewej komory jako formą docelowego leczenia. Dostęp: http://www.ptkardio.pl/Konsultacje_paliatywne_u_pacjentow_z_wszczepianymi_urzadzeniami_do_mechanicznego_wspomagania_lewej_komory_jako_forma_docelowego_leczenia-1314 (15.4.2016).
56. (2016) Wytyczne DSC. Leczenie przewlekłej niewydolności serca (tyt. oryginalne: Kronisk hjertesvigt). Dansk Cardiologisk Selskab Dostęp: http://nbv.cardio.dk/chf#afs5_9.
57. NICE. (2010) Wytyczne NICE, Chronic heart failure in adults: management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108> (9.3.2016).
58. NICE. (2016) Wytyczne NICE (ścieżka terapeutyczna) - Treating chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. Dostęp: pathways.nice.org.uk/pathways/chronic-heart-failure/treating-chronic-heart-failure-due-to-left-ventricular-systolic-dysfunction.pdf.
59. NICE. (2016) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania preparatu ENTRESTO (Sacubitril/valsartan) [TA388]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta388/resources/sacubitril-valsartan-for-treating-symptomatic-chronic-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-82602856425157> (27.4.2016).
60. British Columbia Ministry of Health M of. (2015) Wytyczne BCMH. Chronic Heart Failure - Diagnosis and Management. Dostęp: <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/heart-failure-chronic> (9.3.2016).
61. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WHW, Teerlink JR, i in. (2010) Wytyczne HFSA, Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J. Card. Fail.* 16(6):e1-194.
62. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. (2016) Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2016/48/akt.pdf (27.4.2016).
63. NHS Scotland. (2016) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu ENTRESTO (Sacubitril/valsartan). Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1132_16_sacubitril_valsartan_Entresto/sacubitril_valsartan_Entresto (31.3.2016).
64. CADTH. (2015) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu ENTRESTO (Sacubitril/valsartan). Dostęp: <https://www.cadth.ca/sacubitril-valsartan-SR0447> (31.3.2016).
65. IQWiG. (2016) Sacubitril/Valsartan – Benefit assessment pursuant to section 35a SGB V (english version). Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-60-sacubitril/valsartan-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7186.html>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2016) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Sacubitril/Valsartan. Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2614/2016-06-16_AM-RL-XII_Sacubitril_Valsartan_D-207.pdf.

67. (2016) Rekomendacja DRC w sprawie finansowania preparatu Entresto. Danish Reimbursement Committee
Dostęp: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2016/~media/F807B905E52A4C228ED3E90D2EB631D4.ashx>.
68. Australian Government Department of Health. (2003) PBAC Outcomes - Positive Recommendations.
Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2003-12/positive-recommendations> (31.3.2016).
69. NHS Scotland. (2008) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu COVERSYL ARGANINE (perindopril).
Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/473_08_perindopril_arginine__Coversyl_/perindopril__Coversyl_arginine__2.5mg_5mg_10mg_tablets (31.3.2016).
70. Haute Autorité de Santé (HAS). (2001) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu CAPTOLANE (captopril). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010047.pdf> (5.4.2016).
71. Haute Autorité de Santé (HAS). (2013) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu COVERSYL (perindopril). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13249_COVERSYL_PIS_RI_Avis2_CT13249.pdf.
72. Haute Autorité de Santé (HAS). (2001) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu FOZITEC (fosinopril). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010620.pdf> (5.4.2016).
73. Haute Autorité de Santé (HAS). (2002) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu JUSTOR (cilazapril). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020884.pdf> (5.4.2016).
74. Haute Autorité de Santé (HAS). (2002) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu KOREC (quinapril). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020885.pdf> (5.4.2016).
75. Haute Autorité de Santé (HAS). (2005) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu RENITEC (enalapril). Dostęp: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032402.pdf> (5.4.2016).
76. Haute Autorité de Santé (HAS). (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu TRIATEC (ramipril). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/triatec_-_ct-10134.pdf (5.4.2016).
77. Haute Autorité de Santé (HAS). (2008) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu ZESTRIL (lisinopril). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4957_zestril_.pdf (5.4.2016).
78. NHS Scotland. (2005) Rekomendacja NHS w sprawie finansowania preparatu AMIAS (Candesartan cilexetil).
Dostęp: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Candesartan_cilexetil__Amias__174__for_the_treatment_of_heart_failure_and_left_ventricular_systolic_dysfunction/Candesartan_cilexetil__Amias__ (31.3.2016).
79. Haute Autorité de Santé (HAS). (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu ATACAND (candesartan cilexetil). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/atacand_14-09-2011_avis_ct-10228.pdf (5.4.2016).
80. Haute Autorité de Santé (HAS). (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu COZAAR (losartan). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/cozaar_19-10-2011_avis_ct-11512.pdf (5.4.2016).
81. Haute Autorité de Santé (HAS). (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu TAREG (valsartan). Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/tareg_ct_8529.pdf (5.4.2016).
82. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, i in. (2007) Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 357(22):2248–2261.
83. Bettencourt P. (2004) N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation* 110(15):2168–2174.
84. AOTM. (2009) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf.
85. Garg R, Yusuf S. (1995) Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 273(18):1450–1456.
86. Chatterjee S, Roy A, Abbate A. (2013) Abstract 16320: A Network Meta-Analysis and Diversity-Adjusted Trial Sequential Analysis of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Heart Failure: Evidence of Class Effect. *Circulation*.
87. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. (2012) Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003040.
88. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. (2003) Effects of candesartan in patients with chronic heart failure

- and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362(9386):772–776.
89. Rywik TM, Zieliński T, Piotrowski W, Leszek P, Wilkins A, Korewicki J. (2008) Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol J* 15(2):169–180.
 90. (2012) ChPL ENARENAL (enalapril). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Enarenal_tabl_3dawki.pdf.
 91. ChPL ACURENAL (quinaprilum). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/17_Acurenal_40.pdf.
 92. ChPL PRENESSA (perindopryl). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Prenessa_tabl_4mg.pdf.
 93. ChPL CAZAPROL (cylazapryl). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Cazaprol_tablpowl_1mg.pdf.
 94. ChPL LOTENSIN (benazepryl). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Lotensin_10.pdf.
 95. ChPL RAMIPRIL PFIZER (ramipryl). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Ramipril_Pfizer_5mg_28_09_2010.pdf.
 96. ChPL LISIHEXAL (lisinoprilum). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/LisiHEXAL_10.pdf.
 97. ChPL COZAAR (losartan). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Cozaar_tablpowl_50mg.pdf.
 98. ChPL VALSARGEN (valsartanum). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Valsargen_160mg.pdf.
 99. ChPL CARZAP (kandesartan cyleksetylu). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/Carzap_tabl_czterydawki.pdf.
 100. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17(1):1–12.
 101. Packer M, McMurray JJV, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile M, Andersen K, Arango JL, Arnold JM, Bělohávek J, i in. (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 131(1):54–61.
 102. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, Gong J, Rizkala AR, Brahim A, Claggett B, Finn PV, Hartley LH, Liu J, Lefkowitz M, Shi V, i in. (2015) Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur. Heart J.* 36(30):1990–1997.
 103. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, active-controlled study to evaluate the efficacy and safety of LCZ696 compared to enalapril on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction [CLCZ696B2314]. Novartis Pharmaceuticals Corporation Dostęp: <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=13786>.
 104. NCT01035255. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Active-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Enalapril on Morbidity and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01035255?term=paradigm+hf&rank=2>.
 105. (2015) Single Technology Appraisal. Sacubitril valsartan for treating heart failure with systolic dysfunction [ID822]. Committee Papers. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
 106. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez MHRA. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: not for use in pregnancy Drug Safety Update - GOV.UK. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ace-inhibitors-and-angiotensin-ii-receptor-antagonists-not-for-use-in-pregnancy>.
 107. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez MHRA. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: recommendations on how to use for breastfeeding Drug Safety Update - GOV.UK. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ace-inhibitors-and-angiotensin-ii-receptor-antagonists-recommendations-on-how-to-use-for-breastfeeding#fn:1>.
 108. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez MHRA. Aliskiren (Rasilez): risk of cardiovascular and renal adverse reactions Drug Safety Update - GOV.UK. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aliskiren-rasilez-risk-of-cardiovascular-and-renal-adverse-reactions>.
 109. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez MHRA. Clarification: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists Drug Safety Update - GOV.UK. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/clarification-ace-inhibitors-and-angiotensin-ii-receptor-antagonists>.
 110. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez MHRA. Spironolactone and renin-angiotensin system drugs in heart failure: risk of potentially fatal hyperkalaemia Drug Safety Update - GOV.UK. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/spironolactone-and-renin-angiotensin-system-drugs-in-heart-failure-risk-of-potentially-fatal-hyperkalaemia>.
 111. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez MHRA. Combination use of medicines from different classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalaemia, hypotension, and impaired renal function—new warnings Drug Safety Update - GOV.UK. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/combination-use-of-medicines-from-different-classes-of-renin-angiotensin-system-blocking-agents-risk-of-hyperkalaemia-hypotension-and-impaired-renal-function-new-warnings>.

112. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez EMA. Combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS) to be restricted – CHMP endorses PRAC recommendation. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/05/WC500167421.pdf.
113. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez EMA. European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122913.pdf.
114. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez FDA. New Warning and Contraindication for blood pressure containing medicines containing aliskiren (Tekturna). WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300889.htm#safety>.
115. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez FDA. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitor) Drugs and Pregnancy. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm083944.htm>.
116. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez FDA. Safety Alerts for Human Medical Products - Olmesartan Medoxomil: Drug Safety Communication - Label Changes To Include Intestinal Problems (Sprue-Like Enteropathy). Dostęp: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm359528.htm>.
117. Ostrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa wydane przez URPL. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący nowych przeciwwskazań i ostrzeżeń związanych ze stosowaniem leków zawierających aliskiren w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerami receptora angiotensynowego (ARB). Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp/komunikat-do-fachowych-pracownikow-ochrony-zdrowia-dotyczacy-nowych-przeciwwskazan-i-oslrzezen-zwiazanych-ze-stosowaniem-lekow-zawierajacych-aliskiren>.
118. ChPL ENALAPRIL MEDANA (enalapril). Dostęp: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/indeks_lekow/ulotki/Ulotka_2013-02-28_pil_enalapril_maleate_2012_08p.pdf.
119. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau J-L, Swedberg K, for the OVERTURE Study Group. (2002) Comparison of Omapatrilat and Enalapril in Patients With Chronic Heart Failure: The Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 106(8):920–926.
120. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. (2004) Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am. J. Hypertens.* 17(2):103–111.
121. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. (2000) Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35(5):1245–1255.
122. The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Cardiovascular Outcomes Inc. Dostęp: <http://cvoutcomes.org/pages/3214>.
123. Simpson i in. (2015) Effect of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril according to baseline risk in PARADIGM-HF. [Abstrakt P1416]. *European journal of heart failure* (17):295–296.
124. Jhund i in. (2015) Elevated high sensitivity troponin is associated with poorer outcomes in patients with heart failure and reduced by LCZ696 [Abstrakt P214]. *Circ Heart Fail* 7(6):953–959.
125. McMurray i in. (2014) Prevention of Progressive Worsening of Heart Failure Over Time With The Angiotensin-receptor Neprilysin Inhibitor Sacubitril/valsartan (lcz696) [Abstrakt 19363]. *Circulation* 132.
126. Cannon i in. (2015) Dementia-related adverse effects in the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF) [Abstrakt P242]. *European journal of heart failure* 17:49–50.
127. Solomon i in. (2015) Estimated lifetime benefit of LCZ696 in heart failure: the PARADIGM-HF trial [Abstrakt 1279]. *European journal of heart failure* 17:265.
128. Solomon i in. (2015) Reduction in 30-day Rehospitalization After Discharge From a Heart Failure Admission in Patients Receiving LCZ696 versus Enalapril: PARADIGM-HF [Abstrakt 17955]. *Circulation* 132.
129. Vardeny i in. (2015) Efficacy of LCZ696 persists at Lower Than Target Doses in the PARADIM-HF [Abstrakt 260]. *J Card Fail* 21(8):S9–S10.
130. Zile i in. (2015) Prognostic Implications of Achieving an N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Level <1000 pg/ml in Patients With Heart Failure: Data From PARADIGM-HF [Abstrakt 248]. *J Card Fail* 21(8):S106–S107.
131. Damman i in. (2015) Angiotensin receptor neprilysin inhibition and renal function and in heart failure: results from PARADIGM-HF [Abstrakt 3301]. *European heart journal* 36:545.

132. Senni i in. (2015) Results of the TITRATION study: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, safety evaluation of a 3- versus 6-week up-titration regimen of LCZ696 in patients with HFrEF [Abstrakt P1795]. *European journal of heart failure* 17:393.
133. Lewis i in. (2015) Health-related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF [Abstrakt 17912]. *Circulation*132.
134. Bohm i in. (2015) Effect of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril according to systolic blood pressure in PARADIGM-HF [Abstrakt P1794]. *European journal of heart failure* 17:393.
135. Alrifai i in. (2015) LCZ696 vs. ACEI/ARB for Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [Abstrakt 17683]. *Circulation*132.
136. Kristensen i in. (2016) Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 9(1):.
137. Solomon i in. (2016) Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail* 9(3):e002744.
138. Jhund i in. (2015) Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur. Heart J.* 36(38):2576–2584.
139. Simpson i in. (2015) Comparing LCZ696 with enalapril according to baseline risk using the MAGGIC and EMPHASIS-HF risk scores: an analysis of mortality and morbidity in PARADIGM-HF. *J. Am. Coll. Cardiol.* 66(19):2059–2071.

15. SPIS TABEL

Tabela 1.	Zakres analizy klinicznej.....	13
Tabela 2.	Klasyfikacja HF wg NYHA [3]	15
Tabela 3.	Klasyfikacja HF w zależności od wartości LVEF [1]	16
Tabela 4.	Rozkład pacjentów ze względu na poziom zaawansowania HF oceniany wg klasyfikacji NYHA	18
Tabela 5.	Rozkład pacjentów ze względu na poziom zaawansowania HF (klasyfikacja NYHA) w zależności od płci i wieku	18
Tabela 6.	Statystyki NFZ dla JGP dotyczących HF za rok 2015	19
Tabela 7.	Grupy chorób serca leżących u podłoża rozwoju HF [26].....	21
Tabela 8.	Objawy podmiotowe i przedmiotowe HF [1]	23
Tabela 9.	Niekorzystne czynniki rokownicze HF [2]	27
Tabela 10.	Leki z grupy ACEi dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [44]	30
Tabela 11.	Leki z grupy ARB dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [44]	31
Tabela 12.	Leki z grupy BB dopuszczone do obrotu na terytorium Polski [44].....	32
Tabela 13.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających zalecenia dotyczące leczenia niewydolności serca	35
Tabela 14.	Status refundacyjny leków z grupy ACEi w Polsce.....	40
Tabela 15.	Status refundacyjny leków z grupy ARB w Polsce	41
Tabela 16.	Rekomendacje finansowe SAC/VAL, ACEi i ARB wybranych agencji HTA.....	45
Tabela 17.	AE występujące w badaniach klinicznych dla Entresto	52
Tabela 18.	Szczegółowe wskazania w leczeniu HF dla leków z grupy ACEi	54
Tabela 19.	Zalecane dawkowanie leków z grupy ACEi w leczeniu HF [90–96].....	55
Tabela 20.	AE zgłaszane bardzo często lub często ($\geq 1/100$), występujące podczas leczenia ACEi [90–96]	55
Tabela 21.	Szczegółowe wskazania w leczeniu HF dla leków z grupy ARB	58
Tabela 22.	Zalecane dawkowanie leków z grupy ARB w leczeniu HF [97–99]	58
Tabela 23.	AE zgłaszane bardzo często lub często ($\geq 1/100$) u pacjentów z HF występujące podczas leczenia ARB [97–99].....	59
Tabela 24.	Publikacje włączone do analizy klinicznej.....	67
Tabela 25.	Wyjściowa charakterystyka populacji badania PARADIGM-HF.....	70
Tabela 26.	Ryzyko zgonu z przyczyn CV lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF (I-rzędowy punkt końcowy) dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	72
Tabela 27.	Ryzyko zgonu (różne przyczyny) dla porównania SAC/VAL vs ENA	73
Tabela 28.	Pogorszenie objawów na podstawie kwestionariusza KCCQ dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	74
Tabela 29.	Zmiana nasilenia objawów wg klasyfikacji NYHA dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	75
Tabela 30.	Ryzyko pogorszenia objawów HF dla porównania SAC/VAL vs ENA	75
Tabela 31.	Ryzyko hospitalizacji dla porównania SAC/VAL vs ENA	75
Tabela 32.	Częstość hospitalizacji dla porównania SAC/VAL vs ENA	76
Tabela 33.	Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza KCCQ dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	76
Tabela 34.	Ryzyko nowych przypadków migotania przedsionków dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	77
Tabela 35.	Ryzyko pogorszenia funkcji nerek dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	77
Tabela 36.	Wyniki analizy w podgrupach dla I-rz. punktu końcowego (ryzyko zgonu z przyczyn CV lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF).....	78
Tabela 37.	AE szczególnego zainteresowania dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	79
Tabela 38.	SAE dla porównania SAC/VAL vs ENA	80
Tabela 39.	AE ogółem dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	82

Tabela 40.	Utrata z badania z powodu AE dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	84
Tabela 41.	Utrata z badania z powodu wybranych AE dla porównania SAC/VAL vs ENA.....	84
Tabela 42.	Charakterystyka odnalezionych przeglądów systematycznych dla SAC/VAL	88
Tabela 43.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	97
Tabela 44.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych PubMed.....	109
Tabela 45.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych EMBASE	109
Tabela 46.	Wyniki wyszukiwania w bazie danych Cochrane.....	109
Tabela 47.	Wyniki wyszukiwania na stronie rejestru badań klinicznych http://apps.who.int/trialsearch/	110
Tabela 48.	Wyniki wyszukiwania na stronie rejestru badań klinicznych https://clinicaltrials.gov/	110
Tabela 49.	Wyniki wyszukiwania na stronie rejestru badań klinicznych firmy Novartis https://www.novartisclinicaltrials.com// dla leku LCZ696	110
Tabela 50.	Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych	110
Tabela 51.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia	116
Tabela 52.	Badania kliniczne w toku (http://apps.who.int/trialsearch/)	118
Tabela 53.	Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad	119
Tabela 54.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	119
Tabela 55.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	119

16. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Zapadalność na HF wg płci i wieku [14]	17
Wykres 2. Częstość przyjęć do szpitala z powodu zastoinowej HF w krajach europejskich (statystyki OECD) [23].....	19
Wykres 3. Współczynnik umieralności wg płci i wieku w latach 1980–2010.....	26
Wykres 4. Wyniki analizy w podgrupach	78

17. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Algorytm rozpoznania HF [3]	
Rysunek 2. Ogólny algorytm leczenia pacjentów z HF-REF	38
Rysunek 3. Schemat selekcji badań.....	

ANEKS A

A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 44.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	LCZ696 OR LCZ 696 OR entresto OR sacubitril valsartan OR sacubitril/valsartan	130
#2	Heart failure OR ((heart OR cardiac OR myocardial) AND (failure OR decompensation OR insufficiency))	255 888
#3	"Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR ("randomized controlled trial") OR (random* OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR ((double blind)) OR ((triple blind) OR ((placebo) OR ((placebo-controlled) OR ((blinding) OR (((cross*over OR crossover) AND (trial OR study))) OR ((controlled clinical trial)) OR ((random* AND controlled AND study*)) OR ((random* AND controlled AND trial*)) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))	1 256 906
#4	#1 AND #2 AND #3	32
Data przeszukania: 9 marca 2016		

Tabela 45.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych EMBASE

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	'lcz696'/de OR 'lcz 696'/de OR 'entresto'/de OR 'sacubitril valsartan' AND [embase]/lim	348
#2	'heart failure'/de OR ('heart'/de OR cardiac OR myocardial AND (failure OR decompensation OR insufficiency)) AND [embase]/lim	280 542
#3	'randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim OR (random* AND [embase]/lim) OR (rct AND [embase]/lim) OR (singl* AND [embase]/lim) OR (doubl* AND [embase]/lim) OR (trebl* AND [embase]/lim) OR (tripl* AND [embase]/lim) AND (blind* AND [embase]/lim) OR (mask* AND [embase]/lim)) OR (single AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR (double AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR (triple AND 'blind'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo controlled' AND [embase]/lim) OR ('blinding'/exp AND [embase]/lim) OR (controlled AND clinical AND trial AND [embase]/lim) OR (random* AND controlled AND study* AND [embase]/lim) OR (random* AND controlled AND trial* AND [embase]/lim) OR (random AND [embase]/lim) OR (randomly AND [embase]/lim) AND (allocation AND [embase]/lim) OR (allocate* AND [embase]/lim)) AND [embase]/lim	1 381 921
#4	#1 AND #2 AND #3	150
Data przeszukania: 9 marca 2016		

Tabela 46.
Wyniki wyszukiwania w bazie danych Cochrane

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#1	LCZ696 or LCZ 696 or entresto or sacubitril valsartan or sacubitril next valsartan	61
#2	Heart failure or ((heart or cardiac or myocardial) and (failure or decompensation or insufficiency))	23 752
#3	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	6 486
#4	#2 OR #3	23 760
#5	#1 AND #4 in Trials	30

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
Data przeszukania: 9 marca 2016		

Tabela 47.
Wyniki wyszukiwania na stronie rejestru badań klinicznych <http://apps.who.int/trialsearch/>

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#in the Title	LCZ696 OR LCZ 696 OR entresto OR sacubitril valsartan OR sacubitril/valsartan	34
#in the Condition	Heart failure or ((heart or cardiac or myocardial) and (failure or decompensation or insufficiency))	3 359
#in the Intervention	LCZ696 OR LCZ 696 OR entresto OR sacubitril valsartan OR sacubitril/valsartan	40
RAZEM	#in the Title AND #in the Condition AND #in the Intervention	13
Data przeszukania: 1 kwietnia 2016		

Tabela 48.
Wyniki wyszukiwania na stronie rejestru badań klinicznych <https://clinicaltrials.gov/>

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Wynik
#Search Terms	LCZ696 OR LCZ 696 OR entresto OR sacubitril valsartan OR sacubitril/valsartan	35
#Conditions	Heart failure	2 978
# Interventions	LCZ696 OR LCZ 696 OR entresto OR sacubitril valsartan OR sacubitril/valsartan	35
RAZEM	#Search Terms AND # Conditions AND # Interventions	13
Data przeszukania: 1 kwietnia 2016		

Tabela 49.
Wyniki wyszukiwania na stronie rejestru badań klinicznych firmy Novartis <https://www.novartisclinicaltrials.com/> dla leku LCZ696

Etap badania	Problem zdrowotny	Wynik
W toku	HF-REF	2
Zakończone	Przewlekła HF	3
Zakończone	HF	1
Data przeszukania: 1 kwietnia 2016		

Tabela 50.
Wyniki przeszukania informacji zamieszczonych na stronach internetowych towarzystw naukowych

Towarzystwo	Hasło	Wynik	Data przeszukania
American Heart Association (AHA)	sacubitril AND valsartan	7	09.05.2016 r.
European Society of Cardiology (ESC)	sacubitril AND valsartan	19	09.05.2016 r.

A.2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

PARADIGM- HF [43, 101–103, 105]			
Randomizowane, wielośrodkowe badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SAC/VAL w porównaniu z ENA u pacjentów z HF ze zredukowaną EF.			
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek powyżej 18 lat 2. Klasa II–IV wg NYHA 3. Zredukowana EF $\leq 40\%$ (w trakcie badania zmniejszono wartość do $\leq 35\%$) 4. Stężenie BNP ≥ 150 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 600 pg/ml w surowicy krwi; (w przypadku jeśli pacjent był hospitalizowany z powodu HF w przeciągu 12 miesięcy: BNP ≥ 100 pg/ml lub NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) 5. Przyjmowanie stabilnych dawek ACEi (lub ARB) na 4 tyg. przed skringiem równoważnych 10 mg ENA 6. Przyjmowanie stabilnych dawek BB na 4 tyg. przed skringiem, chyba że są nietolerowane lub istnieją przeciwwskazania 7. Rozważenie zastosowania innych terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (w tym MRA) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nietolerancja docelowych dawek ACEi lub ARB w wywiadzie 2. Objawowe niedociśnienie 3. SBP < 100 mm Hg podczas skringu lub 95 mm Hg podczas randomizacji 4. eGFR < 30 ml/min/1,73m² podczas skringu lub randomizacji; lub spadek eGRF $> 25\%$ między skringiem a randomizacją (w trakcie badania zmieniono na $> 35\%$) 5. Stężenie potasu w surowicy $> 5,2$ mmol/l podczas skringu lub $> 5,4$ mmol/l podczas randomizacji. 6. Przebyty obrzęk naczynioruchowy 7. Konieczność zastosowania terapii skojarzonej z ACEi i ARB 8. Ostra zdekompensowana HF (objawy wymagające podania terapii dożylniej) 9. Nieakceptowalne AE podczas zażywania ACEi lub ARB. 		
Oceniane punkty końcowe			
<p>I-rzędowy punkt końcowy: zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF</p> <p>II-rzędowe punkty końcowe: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zmiana wyniku w punktacji klinicznej KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) po 8 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowej, wystąpienie migotania przedsionków, zmniejszenie sprawności nerek, AE</p> <p>Pozostałe punkty końcowe: pogorszenie objawów HF (na podstawie kwestionariusza KCCQ, klasyfikacji NYHA, i in.), pozostałe przyczyny hospitalizacji, jakość życia, zmiana biomarkerów wskazujących na uszkodzenie mięśnia sercowego</p>			
Charakterystyka populacji			
	SAC/VAL	ENA	
Liczba pacjentów	4187	4212	
Wiek w latach, średnia (SD)	63,8 (11,5)	63,8 (11,3)	
Odsetek kobiet [%]	21,0	22,6	
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg], średnia (SD)	122 (15)	121 (15)	
Tętno [uderzenia/min], średnia (SD)	72 (12)	73 (12)	
Kardiomiopatia niedokrwienna [%]	59,9	60,1	
LVEF [%]	29,6 (6,1)	29,4 (6,3)	
Mediana stężenia BNP [pg/ml], IQR	255 (155–474)	251 (153–465)	
Mediana stężenia NT-pro BNP [pg/ml], IQR	1631 (885–3154)	1594 (886–3305)	
Klasa funkcjonalna NYHA [%]	I	4,3	5,0
	II	71,6	69,3
	III	23,1	24,9
	IV	0,8	0,6
	Brak danych	0,2	0,1
Przebyte/współistniejące choroby [%]:			
Nadciśnienie	70,9	70,5	
Cukrzyca	34,7	34,6	

PARADIGM- HF [43, 101–103, 105]		
Migotanie przedsionków	36,2	37,4
Hospitalizacja z powodu HF	62,3	63,3
Zawał mięśnia sercowego	43,4	43,1
Udar mózgu	8,5	8,8
Przyjmowanie ACEi przed badaniem	78,0	77,5
Przyjmowanie ARB przed badaniem	22,2	22,9
Stosowane terapie w momencie randomizacji [%]:		
Diuretyki	80,3	80,1
GI kozydy naparstnicy	29,2	31,2
Beta-blokery	93,1	92,9
MRA	54,2	57,0
Wszczepialny kardiowerter-defibrylator	14,9	14,7
Terapia resynchronizująca serca	7,0	6,7
Schemat badania		
Wszystkim pacjentom przed badaniem odstawiono dotychczasowo otrzymywane ACEi lub ARB.		
1. W pierwszym etapie pacjenci otrzymali leczenie ENA w dawce 10 mg b.i.d. przez dwa tygodnie.		
2. Następnie pacjenci, u których nie obserwowano nieakceptowalnych AE podczas terapii ENA, w ciągu kolejnych 4–6 tygodni przyjmowali pojedynczo zaślepienie leczenie SAC/VAL w dawce 100 mg b.i.d., którą zwiększano do 200 mg b.i.d.		
3. W dalszej kolejności pacjenci, u których nie obserwowano nieakceptowalnych AE podczas terapii ENA lub SAC/VAL zostali zrandomizowani do podwójnie zaślepionego badania, w którym otrzymywali SAC/VAL w dawce 200 mg b.i.d. lub ENA w dawce 10 mg b.i.d.		
Dawkowanie	SAC/VAL – 200 mg b.i.d.	ENA – 10 mg b.i.d.
Utrata z badania [%]	17,8 ^a	19,8 ^a
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania^b	AE (11,22%), nieprawidłowe wyniki bad. laboratoryjnych (0,15%), niezadowalający efekt terapeutyczny (0,01%), stan zdrowia niewymagający dalszej terapii (0,08%), utrata z okresu obserwacji (0,19%), problemy administracyjne (0,25%), odstępstwa od protokołu (0,09%), decyzja pacjenta (5,06%), inne (1,81%)	
Okres leczenia	mediana 27 miesięcy	
Okres obserwacji	mediana 27 miesięcy	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	Badanie eksperymentalne IIA	
Metoda randomizacji	Komputerowa	
Zaślepienie	Podwójne, brak opisu metody	
Testowana hipoteza wyjściowa	Przewagi (<i>superiority</i>)	
Metoda analizy wyników	Intention-to-treat (ITT)	
Ukrycie kodu randomizacji	Tak	
Ocena w skali Jadad	4	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Novartis	

IQR-rozstęp ćwiartkowy (ang. *Interquartile range*)

a) utrata nie uwzględnia zgonów

b) szczegółowe przyczyny utraty podano tylko w raporcie z badania w odniesieniu do innej populacji (randomized set) niż w publikacji (full analysis set), prawdopodobnie z tego względu odsetki dot. utraty ogółem różnią się od podanych w publikacji

A.3. Kwestionariusz KCCQ

KCCQ (ang. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) to 23-elementowy kwestionariusz opracowany w celu oceny stanu zdrowia pacjentów z przewlekłą HF. KCCQ umożliwia przedstawienie w sposób ilościowy istotnych klinicznie parametrów. Pytania w kwestionariuszu podzielone są na kilka domen, takich jak: ograniczenia fizyczne (pytanie 1); objawy – częstość (pytania 3, 5, 7, 9), nasilenie (pytania 4, 6, 8) oraz zmiany w czasie (pytanie 2); wiedza na temat objawów HF i umiejętność radzenia sobie z nimi (pytania 10, 11); ograniczenie w funkcjonowaniu społecznym (pytanie 15) oraz jakość życia (pytania 12–14). Wszystkie pytania odnoszą się do okresu ostatnich dwóch tygodni. [121]

Kwestionariusz wypełnia pacjent, zaznaczając dla każdego pytania jedną z przytoczonych odpowiedzi, najlepiej opisującą jego aktualny stan. Punkty są sumowane w obrębie każdej domeny, uśredniane, a wynik jest wyrażony na 100-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza najniższy poziom stanu zdrowia. Zmiana wyniku w czasie o co najmniej 5 pkt uznawana jest za istotną klinicznie. [122] Dla ułatwienia interpretacji, istnieją dwa sposoby przedstawienia wyniku końcowego. Ocena statusu funkcjonalnego powstaje z połączenia domen odnoszących się do ograniczeń fizycznych oraz symptomów (z pominięciem pytania o zmiany symptomów w czasie). Natomiast sumaryczny wynik kliniczny (ang. *Clinical Summary Score – CSS*) wylicza się z oceny statusu funkcjonalnego oraz z domen odnoszących się do jakości życia i ograniczeń w funkcjonowaniu społecznym. [121]

Poniżej przedstawiono pełną treść kwestionariusza KCCQ (tłumaczenie własne).

1. Wskaż, w jakim stopniu objawy niewydolności serca (duszność lub zmęczenie) przyczyniają się do ograniczenia Twojej aktywności w wykonywaniu codziennych czynności w ciągu ostatnich 2 tygodni:

Aktywność	Skrajnie ograniczone	Znacznie ograniczone	Umiarkowanie ograniczone	Nieznacznie ograniczone	Brak ograniczeń	Ograniczone z innych przyczyn / czynność nie jest wykonywana
Ubieranie się	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prysznic/kąpiel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Przejsięcie odległości 1 bloku na równym podłożu (ok. 80–200 m)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wykonywanie prac domowych, ogrodowych, noszenie zakupów	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wchodzenie po schodach bez zatrzymywania się	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bieg/pośpiech (np. w celu złapania autobusu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. W porównaniu z ostatnimi 2 tygodniami, czy Twoje objawy niewydolności serca (duszność, zmęczenie lub obrzęk kostek) uległy zmianie?

Znacznie się pogorszyły	Nieznacznie się pogorszyły	Nie uległy zmianie	Nieznacznie się poprawiły	Znacznie się poprawiły	Brak objawów w ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często wystąpił poranny obrzęk stóp, kostek lub nóg?

Codziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1–2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Nie wystąpił w ciągu ostatnich 2 tygodni
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. W ciągu ostatnich 2 tygodni, w jakim stopniu obrzęk stóp, kostek lub nóg był dla Ciebie uciążliwy?

Skrajnie uciążliwy	Znacznie uciążliwy	Umiarkowanie uciążliwy	Nieznacznie uciążliwy	Nie był uciążliwy	Obrzęk nie wystąpił w ciągu ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często zmęczenie nie pozwalało Ci na wykonanie zamierzonych czynności?

Cały czas	Kilka razy dziennie	Przynajmniej raz dziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1–2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Zmęczenie nie wystąpiło w ciągu ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. W ciągu ostatnich 2 tygodni, w jakim stopniu zmęczenie było dla Ciebie uciążliwe?

Skrajnie uciążliwe	Znacznie uciążliwe	Umiarkowanie uciążliwe	Nieznacznie uciążliwe	Nie było uciążliwe	Zmęczenie nie wystąpiło w ciągu ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często duszność nie pozwalała Ci na wykonanie zamierzonych czynności?

Cały czas	Kilka razy dziennie	Przynajmniej raz dziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1–2 razy w tygodniu	Mniej niż raz w tygodniu	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. W ciągu ostatnich 2 tygodni, w jakim stopniu duszność była dla Ciebie uciążliwa?

Skrajnie uciążliwa	Znacznie uciążliwa	Umiarkowanie uciążliwa	Nieznacznie uciążliwa	Nie była uciążliwa	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak często duszność zmuszała Cię do spania w pozycji siedzącej lub na co najmniej trzech poduszkach?

Codziennie	3 lub więcej razy w tygodniu, ale nie codziennie	1–2 razy w tygodniu	Rzadziej niż raz w tygodniu	Duszność nie wystąpiła w ciągu ostatnich 2 tyg.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Objawy niewydolności serca mogą pogorszyć się z wielu przyczyn. Czy masz pewność, że wiesz jak postępować lub z kim się kontaktować w takim przypadku?

Nie mam pewności	Jestem niezbyt pewny(a)	Jestem raczej pewny(a)	Jestem prawie całkowicie pewny(a)	Jestem całkowicie pewny(a)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Czy masz świadomość tego co możesz robić aby zmniejszyć ryzyko pogorszenia objawów niewydolności serca? (np. kontrolowanie wagi, ograniczenie soli w diecie, itd.)

Nie mam świadomości	Jestem niezbyt świadomy(a)	Jestem umiarkowanie świadomy(a)	Jestem prawie całkowicie świadomy(a)	Jestem całkowicie świadomy(a)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. W ciągu ostatnich 2 tygodni, jak bardzo niewydolność serca ograniczyła Twoją radość z życia?

Skrajne ograniczenie	Znaczne ograniczenie	Umiarkowane ograniczenie	Nieznaczne ograniczenie	Brak ograniczenia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Gdybyś musiał/a spędzić resztę życia z niewydolnością serca w obecnym stadium choroby, w jakim stopniu odczuwałbyś/odczuwałabyś satysfakcję z życia?

Brak satysfakcji	Przeważnie brak satysfakcji	Umiarkowana satysfakcja	Znaczna satysfakcja	Całkowita satysfakcja
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. W ciągu ostatnich dwóch tygodni, jak często czułeś/czowałaś zniechęcenie lub przygnębienie z powodu niewydolności serca?

Cały czas	Przez większość czasu	Co jakiś czas	Rzadko	Nigdy
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Wskaż, w jakim stopniu niewydolność serca ograniczyła Twoje funkcjonowanie w poniższych obszarach w ciągu ostatnich 2 tygodni:

Obszar	Skrajne ograniczenie	Znaczne ograniczenie	Umiarkowane ograniczenie	Nieznaczne ograniczenie	Brak ograniczeń	Nie dotyczy
Hobby, zajęcia rekreacyjne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praca lub obowiązki domowe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wizyty u przyjaciół/rodziny poza domem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intymne relacje z partnerem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 51.
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Simpson 2015 [123]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
2.	Jhund 2015 [124]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
3.	McMurray 2014 [125]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
4.	Cannon 2015 [126]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
5.	Solomon 2015a [127]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
6.	Solomon 2015b [128]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
7.	Vardeny 2015 [129]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
8.	Zile 2015 [130]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
9.	Damman 2015 [131]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
10.	Senni 2015 [132]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
11.	Lewis 2015 [133]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
12.	Bohm 2015 [134]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny
13.	Alrifai 2015 [135]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
14.	Kristensen 2016 [136]	Metodyka	Publ kacja dodatkowa do PARADIGM-HF. Analiza w podgrupach pacjentów z cukrzycą (zdiagnozowaną i niezdiagnozowaną), w stadium przed cukrzycowym oraz pacjentów bez cukrzycy; brak dodatkowych punktów końcowych
15.	Solomon 2016 [137]	Metodyka	Publ kacja dodatkowa do PARADIGM-HF. Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wartość LVEF; brak dodatkowych punktów końcowych
16.	Jhund 2015 [138]	Metodyka	Publ kacja dodatkowa do PARADIGM-HF. Analiza w podgrupach wiekowych; brak dodatkowych punktów końcowych
17.	Simpson 2015 [139]	Metodyka	Publ kacja dodatkowa do PARADIGM-HF. Analiza w podgrupach wydzielonych ze względu na ryzyko początkowe wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (i poszczególnych składowych); brak dodatkowych punktów końcowych

A.5. Badania kliniczne w toku

Tabela 52.
Badania kliniczne w toku (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Identyfikator	Typ badania	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
NCT02678312	Część I: otwarte-nRCT Część II: RCT	Przed rekrutacją	Dzieci obu płci (wiek 1 mc–17 lat) ze zdiagnozowaną przewlekłą HF z LVEF ≤ 40%	360	Część I: SAC/VAL w pojedynczej dawce; Część II: SAC/VAL vs enalapril	06.2016–09.2020
NCT02468232	RCT	W trakcie rekrutacji	Dorośli obu płci (wiek ≥ 20 lat) chorzy z przewlekłą HF z LVEF ≤ 35% leczeni ambulatoryjnie (populacja japońska)	220	SAC/VAL vs enalapril	06.2015–11.2018

A.6. Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Tabela 53.
Formularz do oceny wiarygodności badań randomizowanych w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

A.7. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 54.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

Tabela 55.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.