

Farmako-ekonomický rozbor lieku (na účely kategorizácie liekov)

Časť A **Údaje o žiadateľovi**

1. Žiadateľ (držiteľ registrácie alebo zdravotná poisťovňa):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Les Laboratoires Servier**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko**

2. Splnomocnený zástupca (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Servier Slovensko spol. s r.o.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Pribinova 10, 811 09 Bratislava, Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za žiadateľa:

Meno a priezvisko: **MVDr. Jozef Hromjak**
E-mailová adresa: **jozef.hromjak@servier.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **+421259204178; +421918640305**

Časť B **Údaje o lieku**

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

2178C, Procodilol 25 mg/5 mg, filmom obalené tablety, perorálne použitie, tbl flm 56x25 mg/5 mg (blis.PVC/PVDC/Al);
2183C, Procodilol 25 mg/7,5 mg, filmom obalené tablety, perorálne použitie, tbl flm 56x25 mg/7,5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)

2. ATC kód liečiva: C07FX06

3. Liečivo obsiahnuté v lieku: Liek je fixnou kombináciou karvedilolu a ivabradínu.

Časť C **Farmako-ekonomický rozbor lieku**

1. Indikácie lieku podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku:

Procodilol je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú už kontrovaní ivabradínom a karvedilolom podávanými súbežne v rovnakých dávkach na:

- symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u pacientov s koronárnou chorobou srdca
- liečbu chronického srdcového zlyhania (trieda NYHA II-IV) so systolickou dysfunkciou.

2. Indikácie lieku, ktoré sú predmetom tohto farmako-ekonomického rozboru:

- V prípade potreby sa uvedie aj návrh preskripčného obmedzenia.
Predmetom farmakoekonomického rozboru sú indikácie lieku totožné s indikáciami lieku podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku Procodilol:
Procodilol je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú už kontrovaní ivabradínom a karvedilolom podávanými súbežne v rovnakých dávkach na:

- symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u pacientov s koronárnou chorobou srdca
- liečbu chronického srdcového zlyhania (trieda NYHA II-IV) so systolickou dysfunkciou.

Navrhované preskripčné obmedzenie: INT, KAR, KLF.

3. Epidemiologické údaje:

- **Incidenca a prevalencia choroby v Slovenskej republike:**

Stabilná angina pectoris

Incidencia a prevalencia anginy pectoris na Slovensku nie je oficiálne publikovaná. Podľa publikácie Činnosť v kardiologických ambulanciách v SR bolo v roku 2016 v kardiologických ambulanciách evidovaných 140 991 osôb s diagnózou ICHS (Ischemická choroba srdca) (dg. I20-I25). Z tohto počtu bolo sledovaných 20 116 osôb s novozistenou ICHS (10 871 mužov a 9 245 žien) (13). Na základe zahraničných publikovaných dát je možné odhadnúť, že približne polovica osôb s ICHS má diagnostikovanú aj stabilnú anginu pectoris (14). Sú tiež dostupné údaje z celoslovenského reprezentatívneho prieskumu EHIS 2009 (15). Podľa tohto prieskumu hlásilo anginu pectoris 2,6 % respondentov vo veku 15 a viac rokov. Počas posledných 12 mesiacov bola angina pectoris diagnostikovaná u 1,9 % respondentov vo veku 15 a viac rokov.

Chronické srdcové zlyhávanie

V roku 2016 bol počet osôb sledovaných v kardiologických ambulanciách pre diagnózu I50 (srdcové zlyhanie) 52,0 na 10 000 obyvateľov (28 238 prípadov) a počet novodiagnostikovaných prípadov 9,1 na 10 000 obyvateľov (4 935 prípadov) (13). V roku 2016 bolo pre SZ hospitalizovaných 22 367 pacientov (16).

- **Opis cieľovej skupiny pacientov, prípadných podskupín pacientov a ich charakteristika:**

Stabilná angina pectoris

Stabilná AP je hlavným klinickým príznakom u pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS). Hoci nejde o akútny život-ohrožujúci stav, angina pectoris vedie k častým invalidizujúcim stavom s významným rizikom vzniku infarktu myokardu (IM) alebo smrti. Analýzou prospektívneho dlhodobého registra (The Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients with Stable Coronary Artery Disease [CLARIFY]) sa preukázalo, že ak za referenčnú skupinu vezmeme pacientov bez ischemie a pacientov bez anginy (a po adjustovaní na vek, pohlavie, geografickú oblasť, fajčenie, hypertenziu, diabetes a dyslipidémie), tak kardiovaskulárna smrť alebo nefatálny IM sa menej často vyskytoval u pacientov so samotnou ischemiou (HR: 0,90; IS 95 % 0,68-1,20; p=0,47), ale častejšie sa vyskytoval u pacientov so symptómom anginy bez prítomnosti ischemie (HR: 1,45; IS 95 % 1,08-1,95; p=0,01) ako aj u pacientov so symptómom anginy aj ischemie (HR: 1,75; IS 95 % 1,34-2,29, p<0,001) (17). Okrem spomínaných dôsledkov, AP výrazne ovplyvňuje kvalitu života vo všetkých rozmeroch. Až 50 % pacientov s chronickou stabilnou AP hodnotí svoje celkové zdravie ako zlé (18). Dôkazy poukazujú na to, že kombinácia príznakov ako bolesť na hrudi, únava a dyspnoe sú významným prediktorom kvality života, pričom so stúpajúcou frekvenciou týchto symptómov sa zhoršuje aj kvalita života (19). Prítomnosť symptómov má významný vplyv na fyzické zdravie a funkčný stav: s rastúcim počtom záchvatov anginy sa u väčšiny pacientov lineárne zhoršuje skóre funkčného stavu (20; 21; 22). Pacienti s anginou trpia aj v iných oblastiach: pacienti s anginou majú vyššiu pravdepodobnosť poruchy sexuálnej funkcie (23) a nespavosti v porovnaní so všeobecnou populáciou (24). Rovnako výskyt depresie je bežný u pacientov s chronickou anginou (25).

Chronické srdcové zlyhávanie

SZ je konečným dôsledkom mnohých ochorení srdca.

V populácii dospelých ľudí sú hlavnými príčinami SZ ischemia myokardu, vysoký krvný tlak (zvyšuje riziko SZ dvojnásobne až trojnásobne) (12), kardiomyopatie (hlavne dilatčná kardiomyopatia), chlopňová choroba srdca, pľúcna hypertenzia a vrodené srdcové choroby ako je intraventrikulárne a interatriálne spojenie alebo pretrvávajúci ductus arteriosus (26). ICHS je základnou príčinou SZ približne u 65 % pacientov (27), rizikovými faktormi pre SZ najmä hypertenzia, diabetes mellitus, metabolický syndróm a ateroskleróza (28). Pacienti so SZ sa takmer rovnomerne rozdeľujú medzi tých, ktorí majú zníženú funkciu ľavej komory alebo systolickú dysfunkciu a medzi tých, ktorí majú zachovanú systolickú funkciu ľavej komory alebo diastolickú dysfunkciu (29).

SZ je hlavnou príčinou morbidít a mortality u dospelých populácie v Európe a Spojených štátoch (USA). Polovica pacientov so SZ zomiera do 4 rokov a viac ako 50 % zo všetkých pacientov so závažným stupňom SZ zomiera do jedného roka (30; 31). Výrazný pokrok vo farmakologickej liečbe priniesol za posledných niekoľko desaťročí zvýšenie očakávanej dĺžky života a zníženie mortality u pacientov so SZ. SZ je najčastejšou príčinou hospitalizácie v Európe a USA, pričom spôsobuje viac ako milión hospitalizácií v rámci primárnej diagnózy, čo predstavuje 1-2 % všetkých hospitalizácií (6). Takmer 25 % všetkých pacientov so SZ prepustených z hospitalizácie je do 30 dní opäť prijatých na hospitalizáciu (32). Aj napriek zlepšenému prežívaniu sa iba 50 % pacientov dožije 5 rokov od stanovenia diagnózy (28).

Najčastejšími sprievodnými ochoreniami pri SZ sú hypertenzia, ICHS, hyperlipidémia, anémia, diabetes mellitus, artritída, chronické ochorenie obličiek, chronická obštrukčná choroba pľúc, fibrilácia predsiení a Alzheimerova choroba (28).

- **Predpokladaný počet liečených pacientov v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá:**

V súlade s platnou legislatívou je najskorší možný termín zaradenia lieku Procodilol do Zoznamu kategorizovaných liekov k 1.4.2019. Na základe uvedeného predpokladáme, že v roku podania farmakoekonomického rozboru nebude liekom Procodilol liečený žiadny pacient.

- **Predpokladaný počet liečených pacientov v nasledujúcich piatich rokoch:**

V súlade so schválenými terapeutickými indikáciami podľa SPC lieku Procodilol je fixná kombinácia určená pre substitučnú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris. Ide o dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú kontrolovaní karvedilolom a ivabradínom užívaných súbežne v rovnakých dávkach.

Z analýzy údajov o spotrebe liekov na Slovensku vyplýva, že ivabradínom bolo v roku 2017 liečených 9 798 pacientov (Zdroj: IMS 03/2018). Na základe údajov o preskripcnom správaní lekárov na Slovensku (Zdroj: GFK prieskum 2017) z celkového počtu pacientov liečených ivabradínom bola ko-preskripcia s Bblokátorami u 68% pacientov, čo predstavuje 6662 pacientov. Z toho je v 11% pacientov podávaný ivabradín súbežne s karvedilolom vo voľnej kombinácii, čo predstavuje 732 pacientov v roku 2017.

Predmetom tohto rozboru je fixná kombinácia v sile 25 mg karvedilolu a v sile 5 mg a 7,5 mg ivabradínu. Karvedilol s obsahom 25 mg liečiva tvorí 31% z celkového počtu pacientov liečených karvedilolom. Počet pacientov liečených voľnou kombináciou ivabradínu 5 mg a 7,5 mg s karvedilolom 25 mg tak predstavuje 235 pacientov. Predpokladáme, že tento počet pacientov by bol bezprostredne vhodný v roku 2019 na liečbu liekom Procodilol a v ďalších rokoch predpokladáme mierny medziročný nárast (viď Tabuľka 1).

Tabuľka 1 Predpokladaný počet liečených pacientov v nasledujúcich piatich rokoch

	2019	2020	2021	2022	2023
Počet pacientov	235	296	360	428	501

4. Klinický prínos liečby liekom preukázaný významným upravením merateľných parametrov, ktoré majú vzťah k patogenéze choroby:

- **Stabilná AP a ChSZ** patria do skupiny kardiovaskulárnych ochorení, ktoré majú na Slovensku **prvenstvo v mortalite podľa príčiny**. Rovnako majú závažný dopad na **kvalitu života** pacientov s kardiovaskulárnym ochorením.
- **Kombinácia karvedilolu a ivabradínu** je odporúčaná usmerneniami **Európskej kardiologickej spoločnosti**, ako aj v smernici **NICE**.
- **Adherencia** k liečbe u osôb s vysokým kardiovaskulárnym rizikom a u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením je **nízka**, čo spôsobuje **horšie výsledky a vyššie náklady na zdravotnú starostlivosť**.
- V súčasnosti sú karvedilol aj ivabradín v SR na liečbu ChSZ a stabilnej AP dostupné iba vo forme **voľnej kombinácie**.
- **Procodilol** je fixná kombinácia (**FK**) **karvedilolu a ivabradínu**, ktorá je indikovaná na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej AP u pacientov s koronárnou chorobou srdca a na liečbu ChSZ so systolickou dysfunkciou.
- Kombinácia BB (a špecificky karvedilolu) a ivabradínu **preukázala účinnosť u pacientov so stabilnou anginou pectoris aj s ChSZ v rámci viacerých klinických štúdií**.
- Kombinácia BB (a špecificky karvedilolu) spolu s ivabradínom **viedla v klinických štúdiách ku klinicky významným zlepšeniam v zmysle zlepšenia v celkovom trvaní záťaže, redukcie srdcovej frekvencie či redukcie výskytu záchvatov anginy** a iné.
- V štúdiu bioekvivalencie **ivabradínu a karvedilolu** bola preukázaná **bioekvivalencia FK** k súčasne podávaným monokomponentom.

Stabilná koronárna choroba srdca (coronary artery disease, KCHS) je vo všeobecnosti charakterizovaná ako epizódy reverzibilného nepomeru medzi požiadavkami myokardu a dodávkou kyslíka spôsobené s ischémiou alebo hypoxiou. Epizódy AP sú navodené zvyčajne fyzickou aktivitou, emočným alebo iným stresom, avšak môžu sa vyskytnúť aj spontánne (33). Anginózna bolesť je v konečnom dôsledku spôsobená uvoľňovaním ischemických metabolitov ako sú adenosín, ktoré stimulujú citlivé nervové zakončenia. Pri ťažkej ischémií môže angina aj chýbať, napríklad z dôvodu zhoršeného prenosu bolestivých stimulov do mozgovej kôry a iných zatiaľ nestanovených mechanizmov (34).

ChSZ je komplexným klinickým syndrómom charakterizovaným progresívne sa zhoršujúcimi abnormalitami systolickej a/alebo diastolickej funkcie predovšetkým ľavej komory srdca. Príznačným rysom je v rámci maladaptácie zvýšená neurohumorálna aktivita najmä sympatika, renín-angiotenzínového systému (RAAS), zápalových cytokínov (TNF- α , IL-1, IL-6) a aktivácia kardiorenálnych vzťahov vyjadrená zvýšenou hladinou nátriuretických peptidov (ANP, BNP, CNP), z ktorých BNP spĺňa kritériá diagnostického markera ChSZ. Všetky klinické príznaky ChSZ v popredí s dýchavicou, neprimerane zrýchlenou únavnosťou, celkovou slabosťou a retenciou tekutín sú nešpecifické. ChSZ postihuje predovšetkým ľudí vo vyššom veku spájajúcim sa s významným počtom komorbidít. Komorbidity modifikujú symptomatológiu, klinický priebeh a terapeutický postup ChSZ. Bez súčasnej liečby komorbidít však nemôže byť úspešnou ani liečba samotného ChSZ (35).

Liečba stabilnej anginy pectoris

Cieľom farmakologickej liečby u pacientov so stabilnou ICHS je potlačenie symptómov ochorenia a prevencia kardiovaskulárnych príhod. Dôležitú úlohu pri minimalizácii alebo eradikácii symptómov dlhodobu zohráva užívanie liekov proti angine/ICHS, ako aj zmena životného štýlu, zvýšená fyzická aktivita, edukácia pacientov a revaskularizácia (33). Lieky proti angine/ICHS zlepšujú kvalitu života prostredníctvom zníženia závažnosti a/alebo frekvencie symptómov a zlepšujú prognózu prostredníctvom prevencie IM alebo k smrti (33).

Riziko progresie stabilnej AP k závažnejším formám ochorenia si vyžaduje radikálnu liečebnú stratégiu, ako je uvádzané napríklad v súčasných smerniciach (33; 36; 37; 38). Tabuľka 2 nižšie uvádza súčasné farmakologické odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) na liečbu anginy/ischémiu u stabilnej ICHS (33).

Tabuľka 2 Farmakologické odporúčania na liečbu anginy/ischémie u pacientov s ICHS (ESC 2013) (33)

Všeobecné
Optimálna farmakologická liečba predstavuje aspoň jeden liek na liečbu anginy pectoris/ischémie.
Odporúča sa edukovať pacientov o ochorení, rizikových faktoroch a liečebnej stratégii.
Krátko po začatí terapie sa odporúča zhodnotiť odpoveď.
Liečba anginy pectoris/ischémie
Odporúčané je použitie krátkodobo účinkujúcich nitrátov.
Prvolíniovou liečbou na kontrolu srdcovej frekvencie a symptómov sú beta-blokátory a/alebo blokátory kalciového kanála.
V druhej línii liečby sa odporúča pridať dlhodobu účinkujúce nitráty alebo ivabradín alebo nikorandil alebo ranolazín, výber závisí od srdcovej frekvencie, krvného tlaku a znášanlivosti.
V druhej línii liečby je možné zvážiť aj použitie trimetazidínu.
V závislosti od komorbidít/znášanlivosti je u niektorých pacientov vhodné použiť druholíniové terapie už v prvej línii.
U asymptomatických pacientov s veľkými oblasťami ischémie (>10 %) sa odporúča zvážiť použitie beta-blokátorov.
U pacientov s vazospastickou anginou by sa malo zvážiť použitie blokátorov kalciového kanála a nitrátov. Beta-blokátory sa nemajú použiť.

Betablokátory na liečbu anginy/ischémie

Beta-blokátory (BB) sú považované za základný liek v liečbe zvýšenej srdcovej frekvencie a sú odporúčané ako prvá línia liečby u pacientov so stabilnou anginou ak nie sú kontraindikované (33; 36; 37; 38). Redukujú ischémiu myokardu a predchádzajú angine pectoris znížením srdcovej frekvencie (39; 40; 41). BB sú na základe dokázaného dlhodobu trvajúceho antianginózneho účinku a pozitívneho účinku na klinické výsledky prvou líniou profylaktickej liečby pri stabilnej angine pectoris v Európe (33; 41; 42). Zároveň predstavujú najefektívnejšiu liečbu zvýšenej srdcovej frekvencie v pokoji (43; 44; 45; 46). U pacientov, ktorí prekonali infarkt myokardu dosiahli BB 30 % redukciu rizika kardiovaskulárnej smrti a infarktu myokardu (47).

Súčasná prax a dostupné dôkazy preferujú používanie selektívnych beta1-blokátorov v liečbe KCHS vzhľadom na ich nižšiu mieru výskytu nežiaducich účinkov (NÚ) v porovnaní s neselektívnymi BB (33). Beta2-blokátory vyvolávajú bronchokonstrikciu a vazodilatáciu (46), preto sa odporúčajú kardioselektívne beta1-blokátory (33). Bežne používané beta1-blokátory s dobre dokumentovaným antianginóznym účinkom sú metoprolol, atenolol a bisoprolol (33).

Kombinácia BB a ivabradínu v liečbe anginy/ischémie

Kombinované podávanie BB (napr. karvedilolu) s ivabradínom je opodstatnené a zahrnuté v SPC ivabradínu. Odôvodnenie kombinovaného podania BB a ivabradínu je založené na ich účinku znižujúcom srdcovú frekvenciu prostredníctvom rôznych patofyziologických mechanizmov, čo vedie k redukcii pracovnej záťaže srdca a spotreby kyslíka v myokarde. To má priaznivý vplyv na symptómy stabilnej AP a ICHS. Výhodou tejto kombinácie je predovšetkým možnosť bezpečného dosiahnutia cieľovej srdcovej frekvencie bez nežiaduceho poklesu tlaku krvi.

Účinnosť a znášanlivosť kombinácie BB (a špecificky karvedilolu) s ivabradínom je demonštrovaná viacerými kontrolovanými klinickými štúdiami a prospektívnymi, observačnými štúdiami v reálnej klinickej praxi (48; 49; 50; 51; 52; 53; 54).

Európske smernice ako aj smernice NICE tiež odporúčajú na liečbu pacientov s KCHS okrem BB aj použitie ivabradínu a to na liečbu stabilnej anginy u pacientov s normálnym sínusovým rytmom a ktorého srdcová frekvencia je >70 úderov za minútu, ak majú kontraindikáciu alebo neznášanlivosť voči BB, alebo v kombinácii s BB u pacientov s nedostatočne kontrolovanou srdcovou frekvenciou pri optimalizovanej dávke BB (33; 38).

Liečba stabilného chronického srdcového zlyhávania

Cieľom liečby u pacientov s diagnostikovaným ChSZ je zmiernenie príznakov, zabránenie hospitalizácii a zlepšenie prežívania pacientov. (55)

Klinická smernica ESC z roku 2016 pre diagnostiku a liečbu akútneho a ChSZ uvádza, že BB zlepšujú prežívanie pacientov so SZ so zníženou ejekčnou frakciou a odporúčajú ich na liečbu každého pacienta so SZ, pokiaľ nie sú kontraindikované alebo netolerované (Tabuľka 3 nižšie) (56).

Tabuľka 3 Farmakologická liečba indikovaná u pacientov so symptomatickým systolickým SZ (57)

Odporúčania

ACEi sú odporúčané ako prídavná liečba k BB, všetkým pacientom so SZ so zníženou EF na zníženie rizika hospitalizácie alebo úmrtia.

BB sú odporúčané, ako prídavná liečba k ACEi (alebo ARB, pokiaľ ACEi nie sú tolerované), všetkým pacientom so SZ so zníženou EF na zníženie rizika hospitalizácie, alebo úmrtia.

MRA sa odporúča všetkým pacientom so zníženou EF a pretrvávajúcimi príznakmi napriek liečbe s ACEi (alebo ARB, pokiaľ ACEi nie sú tolerované) a BB, s cieľom redukovať riziko hospitalizácie pre SZ a riziko smrti.

ACEi- inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu; ARB- blokátor angiotenzínového receptora; BB- betablokátor; EF- ejekčná frakcia; SZ- srdcové zlyhávanie; MRA- antagonist mineralokortikoidného receptora

Kombinácia BB a ivabradínu v liečbe ChSZ

Kombinované podávanie BB (napr. karvedilolu) spolu s ivabradínom je opodstatnené a zahrnuté v SPC ivabradínu. Odporúčania NICE 2012 pre ivabradín v liečbe ChSZ uvádzajú kombináciu ivabradínu so štandardnou liečbou (napr. BB) pri liečbe pacientov s ChSZ (NYHA trieda II-IV) so systolickou dysfunkciou a pri sínusovom rytme so srdcovou frekvenciou 75 úderov za minútu alebo viac, alebo ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 35\%$ (58).

Rovnako aj smernica ESC odporúča zväziť použitie ivabradínu na zníženie rizika hospitalizácie z dôvodu SZ a kardiovaskulárnej mortality u symptomatických pacientov s ejekčnou frakciou ľavej komory $\leq 35\%$ pri sínusovom rytme a pokojovej srdcovej frekvencii ≥ 70 úderov za minútu, napriek liečbe BB, ACEi (alebo blokátor angiotenzínového receptora [ARB]) a antagonistov minerálkortikoidných receptorov (MRA alebo ARB) (57).

Účinnosť a znášanlivosť kombinácie BB (a špecificky karvedilolu) s ivabradínom bola potvrdená viacerými kontrolovanými klinickými štúdiami a prospektívnymi, observačnými štúdiami v reálnej klinickej praxi (59; 60; 61).

Nenaplnená medicínska potreba

Kardiovaskulárne ochorenia zostávajú **poprednou príčinou smrti** v rozvojových aj v rozvinutých krajinách, pričom sú zodpovedné za **približne jednu tretinu všetkých úmrtí na celom svete** (zo všetkých úmrtí v SR v roku 2015 predstavujú kardiovaskulárne príčiny 42,215 % úmrtí) (62; 63). Ľudia s **kardiovaskulárnym ochorením** alebo **vysokým kardiovaskulárnym rizikom** kvôli prítomnosti jedného alebo viacerých rizikových faktorov **potrebujú včasnú diagnostiku a liečbu** na báze poradenstva a farmakologickej liečby (64). Preto je **potrebná optimalizácia liečby** na vyváženú kardiovaskulárnu záťaž a **hlavne liečbu ICHS a ChSZ**.

Napriek širokému využívaniu širokej škály liekov na liečbu anginy, ako doplnku k revaskularizácii, mnoho **pacientov zostáva symptomatických** - príznaky anginy často pretrvávajú aj po revaskularizácii. Pacienti so stabilnou anginou pectoris s absenciou obštrukčnej ICHS majú **zvýšené riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod**, často sú však nedostatočne liečení. Mnoho pacientov so **zvýšenou pokojovou tepovou frekvenciou** je **nedostatočne liečených BB** alebo **vôbec nedostávajú liečbu BB**.

Pri súčasnej **liečbe ChSZ** zostáva **deväť z desiatich pacientov symptomatických**. Súčasne napriek širokému používaniu BB u **pacientov so SZ**, má mnoho pacientov so sínusovým rytmom a **SZ so zníženou ejekčnou frakciou** v rutínnej klinickej praxi **pulzovú frekvenciu ≥ 70 úderov za minútu**, čo sa v tejto populácii pacientov spája so **zvýšeným rizikom mortality alebo hospitalizácie** a so **zvýšenými zdravotnými nákladmi**. Vzhľadom na neprijateľne vysokú mieru opakovanej hospitalizácie pri SZ a mieru 30-dňovej opakovanej hospitalizácie ako parametrov kvality zdravotnej starostlivosti, je odôvodnené **zameriť sa na pacientov so stabilizovaným SZ pred prepustením z hospitalizácie**, z hľadiska potreby ďalších intervencií na zníženie srdcovej frekvencie.

Mnoho štúdií preukázalo, že **adherencia** u osôb s vysokým **kardiovaskulárnym rizikom** a u pacientov s **kardiovaskulárnym ochorením** je **nízka**, čo spôsobuje **horšie výsledky** a **vyššie náklady** na zdravotnú starostlivosť (65; 66; 67; 68). **Non-adherencia môže obmedzovať prínosy liekov**, čo má za následok nedostatočné zlepšenie alebo zhoršenie v oblasti zdravia (68). **Ekonomické náklady** nie sú obmedzované len na **plytvanie liekmi**, ale zahŕňajú aj náklady vyplývajúce zo **zvýšených nárokov na zdravotnú starostlivosť v prípade zhoršenia zdravotného stavu** (66). **Jednoduchšie režimy dávkovania** sa spájajú s **lepšou adherenciou** v širokej škále terapeutických skupín (69; 70; 71). Súčasné **liečebné odporúčania** pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení uznávajú dôležitosť adherencie a **odporúčajú "znižovať požiadavky na dávkovanie na minimálnu akceptovateľnú úroveň"** (70). Dôkazy naznačujú, že najúčinnnejším

prístupom k **zvýšeniu adherencie je zníženie počtu užívaných liekov a zjednodušenie dávkovacej schémy** (70; 71), pričom podávaním **FK** v porovnaní s voľnou kombináciou sa **znižuje riziko non-adherencie** pri viacerých chronických ochoreniach vrátane pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (72; 73; 74; 75; 76; 77). Nedávno publikované výsledky observačnej štúdie Divchev a kol z roku 2017, ktorá sledovala pacientov so stabilnou angina pectoris užívajúcich voľnú kombináciu ivabradínu a metoprololu, hodnotila aj zmenu úplnej adherencie. Úplnú adherenciu definovali ako absenciu akýchkoľvek problémov súvisiacich s adherenciou reportovaných v modifikovanom dotazníku Moriskyho. Kým na začiatku pri užívaní voľnej kombinácie bola úplná adherencia 33,8%, po 4 mesiacoch užívania fixnej kombinácie sa zvýšila na 58,2% ($p < 0,0001$, viď Obrázok 1). (78)

Obrázok 1 Porovnanie úplnej adherencie pacientov so stabilnou angina pectoris voľná vs fixná kombinácia (78)

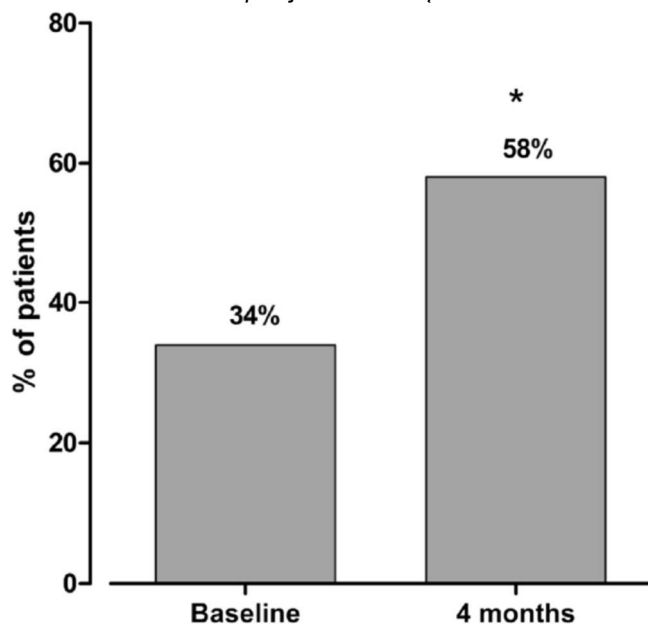


Fig. 3 Patients with “complete adherence” at baseline and study end. * $p < 0.0001$

PROCODILOL

Procodilol je fixná kombinácia („FK“) neselektívneho beta/alfa-1 blokátoru (karvedilol) a špecifického inhibítora srdcového pacemakerového I_r prúdu (hydrochlorid ivabradínu) vo forme filmom obalovanej tablety s okamžitým uvoľňovaním, ktorá sa podáva dvakrát denne (1-krát ráno a 1-krát večer počas jedla).

Procodilol je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú už kontrovaní ivabradínom a karvedilolom podávanými súbežne v rovnakých dávkach na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej AP u pacientov s koronárnou chorobou srdca ako aj na liečbu ChSZ (trieda NYHA II-IV) so systolickou dysfunkciou.

Karvedilol a ivabradín pôsobia na sínusový uzol odlišnými a komplementárnymi cestami, pričom karvedilol je neselektívny BB so schopnosťou blokovať alfa-1-receptor, zatiaľ čo ivabradín účinkuje na znižovanie srdcovej frekvencie prostredníctvom inhibície stimulačného I_r prúdu. Preto sa od tejto FK očakáva, že zlepší symptómy u pacientov so stabilnou AP a že zlepší symptómy a zníži riziko kardiovaskulárných udalostí u pacientov s ChSZ.

Nakoľko majú **karvedilol a ivabradín** rovnaké dávkovanie ako aj rovnaký čas podávania, t.j. 2-krát denne ráno a večer počas jedla, sú obe liečivá z pohľadu **farmakokinetiky kompatibilné**.

Účinnosť a znášanlivosť kombinácie BB (a špecificky karvedilolu) s ivabradínom je demonštrovaná viacerými kontrolovanými klinickými štúdiami a prospektívnymi, observačnými štúdiami v reálnej klinickej praxi (48; 49; 50; 51; 52; 53; 54; 59; 60; 61).

Zdôvodnenie kombinácie karvedilolu a ivabradínu a ich podávanie vo forme fixnej kombinácie

Kombinované podávanie BB (napr. karvedilolu) spolu s ivabradínom je opodstatnené a zahrnuté v SPC ivabradínu. Odôvodnenie kombinovaného podania karvedilolu a ivabradínu je založené na ich účinku znižujúcom srdcovú frekvenciu prostredníctvom rôznych patofyziologických mechanizmov, čo vedie k redukcii pracovnej záťaže srdca a spotreby kyslíka v myokarde. To má priaznivý vplyv na symptómy stabilnej AP a ICHS.

Karvedilol ako aj ivabradín sú odporúčané v smerniciach ESC na liečbu pacientov s KCHS aj ChSZ (33).

Účinnosť a bezpečnosť lieku Procodilol bola hodnotená v rámci rozsiahleho klinického programu, ktorý pozostával z viacerých klinických štúdií jednotlivých monokomponentov tejto FK, alebo v ich kombinácii zameraných na liečbu stabilnej AP a ChSZ.

Štúdia ASSOCIATE bola randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná medzinárodná, multicentrická štúdia s paralelnými ramenami trvajúca 4 mesiace, ktorá hodnotila antianginózný účinok a bezpečnosť perorálne podávaného ivabradínu ako doplnkovej liečby k atenololu v porovnaní s placebom pridaným k atenololu (atenolol je podobne ako karvedilol BB). V tejto štúdii bolo 889 pacientov randomizovane rozdelených do ramena s ivabradínom (n = 449) alebo do ramena s placebom (n = 440). Primárnym cieľom bolo preukázať superiornú účinnosť ivabradínu (5 mg dvakrát denne počas dvoch mesiacov a následne zvýšené na 7,5 mg dvakrát denne počas ďalších dvoch mesiacov) v porovnaní s placebom podávaným spolu s atenololom (50 mg/deň) u pacientov so chronickou záťažovou stabilnou anginou, ktorí mali stále pozitívny záťažový tolerančný test (ETT) so symptomatickou anginou prítomnou alebo neprítomnou v každodennom živote (48).

Štúdia BEAUTIFUL bola trojročná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, medzinárodná a multicentrická štúdia, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť ivabradínu na kardiovaskulárne príhody u pacientov so stabilnou ICHS a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVSD), ktorým bola podávaná konvenčná kardiovaskulárna liečba. Celkovo bolo do štúdie zaradených 10 917 pacientov s ICHS a LVEF <40 %, ktorí tvorili randomizovaný súbor (RS) (49).

Štúdia ADDITIONS bola neintervenčná, multicentrická, prospektívna štúdia, ktorá hodnotila účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť liečby ivabradínom pridaným k základnej liečbe BB a jej účinok na príznaky anginy a kvalitu života v rutinej klinickej praxi. Štúdia prebiehala v Nemecku a zahŕňala 2 330 pacientov s chronickou stabilnou AP, ktorí boli pozorovaní všeobecným lekárom, internistom alebo kardiológom. Vhodnými pacientmi boli pacienti s obmedzeniami v záťažovej kapacite (CCS II) a kvalite života. Ošetrojúci lekár vybral pacientov u ktorých sa vopred rozhodol, že liečba ivabradínom a BB bude vhodnou liečbou. Pacienti boli liečení ivabradínom dvakrát denne a BB (metoprolol 43 %, bisoprolol 37 %, nebivolol 13 %, karvedilol 7 %) počas 4 mesiacov (50).

Štúdia RESPONSIVE hodnotila účinnosť, mieru odpovede a znášanlivosť liečby ivabradínom v kombinácii s BB alebo bez nich v rutinej klinickej praxi. Ide o prospektívnu, neintervenčnú, multicentrickú štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 1 250 pacientov s chronickou stabilnou AP, ktorí užívali ivabradín dvakrát denne vo flexibilných dávkach počas 4 mesiacov v kombinácii s BB alebo bez nich. Medzi inými parametrami sa sledoval tiež počet záchvatov anginy, užívanie krátkodobo účinkujúcich nitrátov, kopreskripcia a závažnosť symptómov (podľa CCS skóre) (51).

Multicentrická **štúdia REDUCTION** hodnotila účinnosť a bezpečnosť liečby ivabradínom u pacientov so stabilnou anginou pectoris v rutinej praxi. Štúdie sa zúčastnilo 4 954 pacientov a trvala 4 mesiace. Bola vykonaná analýza podskupiny 344 pacientov so stabilnou anginou pectoris z tejto štúdie, ktorí užívali ivabradín s BB. Medzi inými parametrami sa sledovala srdcová frekvencia, záchvaty anginy pectoris a užívanie nitrátov (52; 53).

Štúdia SHIFT bola medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s paralelnými ramenami, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť ivabradínu u pacientov so závažným ChSZ a LVSD liečených konvenčnou liečbou (59).

Štúdia CARIVA HF, randomizovaná, otvorená, zaslepená štúdia na 212 pacientoch, hodnotila účinok karvedilolu, ivabradínu a ich kombinácie (kombinovaná terapia) na záťažovú kapacitu u pacientov so SZ, ktorí boli liečení maximálnou dávkou ACEi. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola vzdialenosť prejdená v rámci 6MWT (6 minútový test chôdze) a maximálna spotreba kyslíka (MVO₂) na kardiopulmonárnom záťažovom teste. Sekundárnym koncovým ukazovateľom boli kvalita života a zmena v triede NYHA (60).

Štúdia, ktorú vykonal **Bagriy** a kol. bola prospektívna, otvorená, nerandomizovaná štúdia, ktorá porovnávala účinok up-titrácie (zvyšovanie dávky prostredníctvom titrácie) samotného karvedilolu alebo v kombinácii s ivabradínom u pacientov s ChSZ so zvýšenou srdcovou frekvenciou (61). Prvá analýza zahŕňala 41 pacientov so sinusovým rytmom, prekonaným, ChSZ (II-II trieda NYHA)

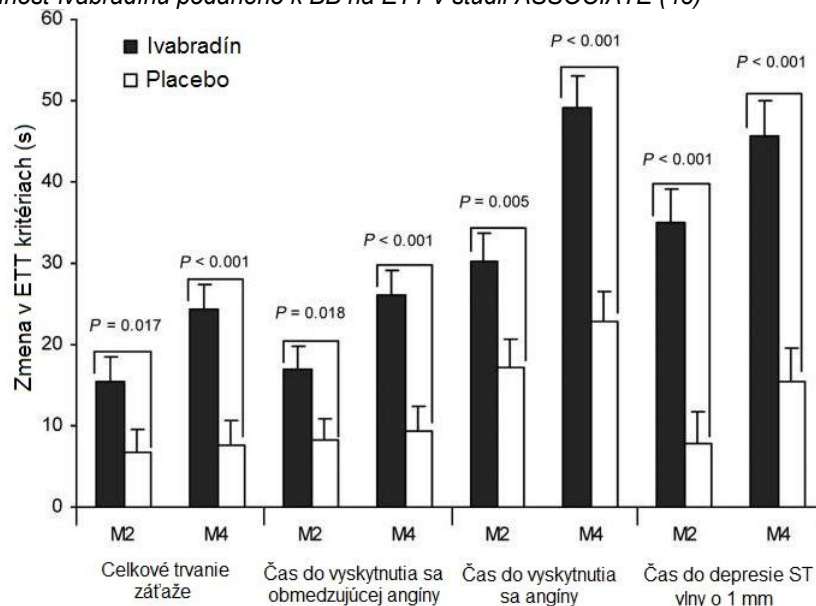
a srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu, ktorí boli 3 mesiace liečení karvedilolom (n=21) a kombináciou karvedilolu s ivabradínom (n=20) (61).

Pre porovnanie bioekvivalencie v súlade s usmerneniami Európskej liekovej agentúry (EMA) boli vykonané 3 štúdie bioekvivalencie (PKH-01561-002, PKH-01561-003, PKH-01561-005). Tieto štúdie boli 3 otvorené, randomizované s dvoma obdobiami, jednodávkové štúdie, ktoré boli realizované na zdravých mužoch a ženách vo veku od 18 do 55 rokov s BMI od 18,5 do 30 kg/m³ vrátane. Dve uvedené obdobia boli oddelené „washout“ periódou, ktorá trvala aspoň 7 dní medzi podaniami (79).

Výsledky klinickej štúdie ASSOCIATE preukázali, že liečba kombináciou BB a ivabradínu signifikantne zvyšuje fyzickú kapacitu v porovnaní s kombináciou BB a placebo u pacientov so stabilnou AP, bez ohľadu na to, či ich pokojový pulz bol nad alebo pod hodnotou 65 úderov za minútu, pričom liečba bola dobre tolerovaná.

Skupina pacientov liečených BB spolu s ivabradínom preukázala signifikantné zlepšenie v celkovom trvaní záťaže (TED v mesiaci 4 bolo $24,3 \pm 65,3$ sekundy vs. TED v skupine s placebom $7,7 \pm 63,8$ sekúnd, $p < 0,001$), pretože adjustovaný rozdiel v TED medzi skupinami bol 16,3 sekundy v prospech ivabradínu. Zaznamenané boli aj signifikantné zlepšenia v ostatných záťažových tolerančných testoch (ETT) v skupine s ivabradínom v mesiacoch 4 a 2 (Obrázok 2 nižšie) (48).

Obrázok 2 Účinnosť ivabradínu podaného k BB na ETT v štúdii ASSOCIATE (48)



Najčastejšie nežiaduce účinky (NÚ) v štúdiách ASSOCIATE boli spojené s bradykardiou (4,2 % v ivabradínovej skupine a 0,5 % pacientov v skupine s placebom), pričom iba 1,1 % NÚ spojených s bradykardiou bolo symptomatických (48).

Post hoc analýza štúdie BEAUTIFUL preukázala, že liečba ivabradínom ako doplnok konvenčnej liečby, štatisticky signifikantne zlepšovala výskyt kardiovaskulárnych príhod v podskupine pacientov so stabilnou ICHS a symptomatickou anginou na začiatku sledovania. Analýzy podskupiny pacientov liečených špecificky karvedilolom + ivabradín resp. placebo priniesla podobné závery.

U 43 pacientov (6,6 %) liečených BB a ivabradínom a u 78 pacientov (11,2 %) liečených BB a placebom sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ (kardiovaskulárna mortalita, hospitalizácia z dôvodu akútneho IM alebo hospitalizácia zo vzniku nového alebo zhoršeného SZ). Superiorita kombinácie BB s ivabradínom v porovnaní kombináciou BB s placebom bola preukázaná v redukcii výskytu primárneho koncového ukazovateľa (odhad HR: 0,60; 95 % IS: 0,41 – 0,87; redukcia RR o 40 %). Po podaní BB v kombinácii s ivabradínom sa dosiahla redukcia hospitalizácie z dôvodu novodiagnostikovaného alebo zhoršeného SZ v porovnaní s BB v kombinácii s placebom (2,6 % vs. 5,0 %), s odhadom HR: 0,50 (95 % IS: 0,28 – 0,89), čo znamená redukciu RR o 50 %. V skupine pacientov liečených BB v kombinácii s ivabradínom sa rovnako dosiahla vyššia redukcia sekundárnych koncových ukazovateľov v porovnaní so skupinou pacientov liečených BB v kombinácii s placebom: kardiovaskulárna mortalita (redukcia RR o 31 %), hospitalizácia z dôvodu akútneho IM (42 %) a koronárna revaskularizácia (42 %) (80).

Výsledky analýzy podskupiny pacientov liečených špecificky karvedilolom a ivabradínom resp. karvedilolom a placebom priniesli podobné výsledky. U 11 pacientov (8,4 %) liečených karvedilolom a ivabradínom a u 22 pacientov (17,9 %) liečených karvedilolom a placebom sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ (kardiovaskulárna mortalita, hospitalizácia z dôvodu akútneho IM alebo hospitalizácia zo vzniku nového alebo zhoršeného SZ). Superiorita karvedilolu v kombinácii s ivabradínom v porovnaní karvedilolu v kombinácii s placebom bola preukázaná v redukcii výskytu primárneho koncového ukazovateľa (odhad HR: 0,40; 95 % IS: 0,19 – 0,83; redukcia RR o 60 %) (80).

V klinickej štúdií BEAUTIFUL sa bezpečnostný profil ivabradínu v kombinácii s karvedilolom preukázal ako priaznivý, pričom výskyt NÚ bol rovnaký ako pri samotnom karvedilole. Počas hodnotenia bezpečnostného profilu neboli pozorované žiadne iné NÚ, ako tie, ktoré sú známe pri jednotlivých monokomponentoch tejto FK.

V štúdií BEAUTIFUL prerušilo liečbu ivabradínom 1 528 (28 %) pacientov a 856 (16 %) pacientov liečených placebom. Vyššiu mieru prerušenia liečby spôsobil vyšší výskyt bradykardie u pacientov liečených ivabradínom (705 pacientov, 13 %) v porovnaní so skupinou liečenou placebom (79 pacientov, 2 %). Pritom len 146 pacientov (21 %) v skupine s ivabradínom, ktorí prerušili liečbu z dôvodu bradykardie malo symptómy. 37 pacientov (0,3 %) prerušilo liečbu z dôvodu zrakových symptómov, ako je rozmazané videnie a poruchy zraku (ivabradín 28 pacientov [0,5 %]; placebo 9 pacientov [0,2 %]), pričom všetky symptómy vymizli po prerušení liečby (49).

V klinickej štúdií ADDITION sa preukázalo, že liečba kombináciou BB a ivabradínu znižovala srdcovú frekvenciu, počet záchvatov anginy za týždeň a spotrebu nitrátov v každodennej praxi, čím sa zlepšili príznaky anginy a zlepšila sa kvalita života pacientov so stabilnou AP. Všetci pacienti hodnotili znášanlivosť liečby BB a ivabradínu ako „veľmi dobrú“ alebo „dobrú“.

Po 4 mesiacoch liečby bola u pacientov s ivabradínom (v priemernej dennej dávke $12,37 \pm 2,95$ mg) pozorovaná redukcia srdcovej frekvencie o $19,4 \pm 11,4$ úderov za minútu na $65,6 \pm 8,2$ úderov za minútu ($p < 0,0001$). Počet záchvatov anginy sa znížil o $1,4 \pm 1,9$ za týždeň ($p < 0,0001$) a užívanie nitrátov sa taktiež znížilo o $1,9 \pm 2,9$ U za týždeň ($p < 0,0001$). Na konci štúdie bola väčšina pacientov klasifikovaná ako CCS I (68 %, pričom väčšina pacientov (51 %) bola na začiatku štúdie v štádiu CCS II). Okrem toho 84 % pacientov neužilo týždeň pred poslednou návštevou žiadny krátkodobo účinkujúci nitrát (na začiatku štúdie to bolo 40 % pacientov).

V štúdií sa tiež pozoroval prudký nárast kvality života. Index EQ-5D sa počas štyroch mesiacov zlepšil o $0,17 \pm 0,23$ ($p < 0,0001$). Zlepšenia v EQ-5D sa objavovali v súlade s redukciou srdcovej frekvencie, znížením štádia ochorenia (CCS) a redukciou výskytu záchvatov anginy a užívania nitrátov. Zaznamenané nežiaduce účinky v rámci štúdie ADDITIONS sa objavili u 14 pacientov, ktorí boli liečení kombináciou ivabradínu a BB. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli: porucha zrakového vnemu (0,13 % pacientov), závraty (0,13 % pacientov) a nevoľnosť, bradykardia, nepríjemné pocity na hrudi a začervenanie každé u 0,09 % pacientov. Avšak žiadne neboli uvedené ako závažné. Kombinácia ivabradínu a BB bola veľmi dobre/dobre tolerovaná u 72/28 % pacientov (50).

V štúdií RESPONSIfE bola preukázaná vysoká miera odpovede na liečbu (okrem významného zníženia spotreby nitrátov) ivabradínom s alebo bez kombinácie s BB. Znášanlivosť liečby ivabradínom, s alebo bez konkomitantnej liečby BB bola u 99 % pacientov hodnotená ako "veľmi dobrá" alebo „dobrá“.

Po 4 mesiacoch liečby bola zaznamenaná redukcia výskytu záchvatov anginy počas týždňa z pôvodných $1,2 \pm 1,9$ na $0,1 \pm 0,5$ a tiež redukcia v priemernom užívaní krátkodobo účinkujúcich nitrátov z $1,5 \pm 2,8$ na $0,1 \pm 0,6$ U za týždeň. Na konci štúdie bola väčšina pacientov klasifikovaná ako CCS I (66 %, pričom väčšina pacientov (76 %) bola na začiatku štúdie v štádiu CCS II alebo III). Miera odpovede (definovanej ako srdcová frekvencia < 70 úderov za minútu alebo redukcia v srdcovej frekvencii o ≥ 10 úderov za minútu na konci štúdie) bola 87 %. Zlepšenia symptómov ako aj miery odpovede boli vo všeobecnosti porovnateľné medzi pacientmi liečenými iba ivabradínom a tými, ktorí konkomitantne užívali BB.

V štúdií RESPONSIfE boli hlásené NÚ u 2,2 % pacientov. Závažné NÚ (bradykardia, atriálna fibrilácia, dyspnoe, atrioventrikulárny blok alebo sinoatriálny blok) sa hlásili každý u 0,4 % pacientov. Znášanlivosť liečby ivabradínom v kombinácii s BB bola lekármi hodnotená ako „veľmi dobrá“ (77 %) a „dobrá“ (22 %) (51).

Analýza podskupín v klinickej štúdií REDUCTION preukázala účinnosť kombinácie ivabradínu a BB na zníženie srdcovej frekvencie, počet epizód anginy pectoris a na spotrebu nitrátov v

každodennej rutinej praxi. Celková tolerancia bola hodnotená ako „veľmi dobrá“ alebo „dobrá“ u 99 % hodnotených pacientov.

Po 4 mesiacoch liečby ivabradínom v kombinácii s BB sa srdcová frekvencia zredukovala o 12,4 ± 11,6 úderov za minútu z pôvodných 84,3 ± 14,6 úderov za minútu na 72,0 ± 9,9 úderov za minútu ($p < 0,0001$). Výskyt záchvatov anginy sa zredukoval z 2,8 ± 3,3 za týždeň na začiatku štúdie na 0,5 ± 1,3 za týždeň na konci štúdie ($p < 0,0001$). Užívanie krátkodobo účinkujúcich nitrátov sa zredukovalo z 3,7 ± 5,6 U/týždeň na začiatku štúdie na 0,7 ± 1,7 U/týždeň na konci štúdie ($p < 0,0001$). Celková účinnosť bola hodnotená ako „veľmi dobrá“ u 96 % pacientov.

V štúdiu REDUCTION hlásilo 1,5 % pacientov liečiacich sa kombináciou ivabradínu a BB osem nežiaducich reakcií pričom žiadna z nich nebola klasifikovaná ako závažná. Najčastejšími NÚ boli nauzea a závraty (každý < 0,6 %), u jedného pacienta sa rozvinula bolesť hlavy. Všeobecná znášanlivosť bola hodnotená ako „veľmi dobrá/dobrá“ v 99 % (53).

V klinickej štúdiu SHIFT (pacienti so SZ) sa preukázalo, že po pridaní ivabradínu do liečby odporúčanej smernicami (BB), sa znížila mortalita a frekvencia opakovanej hospitalizácie v súvislosti s ChSZ u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým SZ, systolickou dysfunkciou ľavej komory, sínusovým rytmom a pokojovým pulzom (≥ 70 úderov za minútu) ako aj zníženie srdcovej frekvencie.

Riziko kardiovaskulárnej smrti alebo hospitalizácie z dôvodu zhoršenia SZ bolo u pacientov liečených konvenčnou liečbou v kombinácii s ivabradínom redukované v porovnaní s pacientmi liečenými konvenčnou liečbou a placebom o 18 % (HR = 0,82, 95 % IS 0,75 – 0,90, $p < 0,0001$).

Riziko hospitalizácie z dôvodu SZ bolo u pacientov liečených konvenčnou liečbou v kombinácii s ivabradínom redukované v porovnaní s pacientmi liečenými konvenčnou liečbou a placebom o 26 % (HR = 0,74, 95 % IS 0,66 – 0,83, $p < 0,0001$).

V Tabuľke 4 uvádzame súhrn výsledkov štúdie SHIFT.

Tabuľka 4 Účinnosť ivabradínu na kardiovaskulárne výsledky v štúdiu SHIFT (randomizovaný súbor) (81)

	Ivabradín* (n=3 241)	Placebo* (n=3 264)	HR (95 % IS)	P hodnota
KV smrť alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia SZ	793 (24,5 %)	937 (28,7 %)	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,0001
Hospitalizácia z dôvodu SZ	514 (15,9 %)	672 (20,6 %)	0,74 (0,66 – 0,83)	<0,0001
KV smrť	449 (13,9 %)	491 (15,0 %)	0,91 (0,80 – 1,03)	0,128

KV- kardiovaskulárny; SZ- srdcové zlyhávanie; IS- interval spoľahlivosti; HR- pomer rizík

* v kombinácii s liečbou odporúčanou smernicami

Od začiatku štúdie SHIFT po 28 deň došlo k poklesu srdcovej frekvencie o 15,4±10,7 úderov za minútu v skupine pacientov, ktorým bol podaný ivabradín a o -4,6±10,6 úderov za minútu v skupine pacientov s placebom (rozdiel medzi skupinami bol -10,9 úderov za minútu; 95 % IS: -11,4 až -10,4). Toto zníženie bolo zaznamenané počas celého sledovania v štúdiu (81).

Podobné výsledky sa tiež preukázali v podskupine vysoko rizikových pacientov so SZ s počiatočnou pulzovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu. Post hoc analýza skúšania SHIFT preukázala, že kombinácia BB a ivabradínu u pacientov so systolickým SZ sa spájala so zlepšením primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna mortalita alebo hospitalizácia pre zhoršenie SZ).

Ivabradín sa preukázal ako významnejšie účinný vo všetkých ukazovateľoch, vrátane kardiovaskulárnej smrti v skupine vysoko rizikových pacientov, ktorí mali srdcovú frekvenciu na začiatku štúdie ≥ 75 úderov za minútu, Tabuľka 5 nižšie (82).

Tabuľka 5 Účinnosť ivabradínu na kardiovaskulárne výstupy u pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu v štúdiu SHIFT (82)

	Ivabradín (n=2 052)	Placebo (n=2 098)	HR (95 % IS)	P hodnota
KV smrť alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia SZ	545 (26,6 %)	688 (32,8 %)	0,76 (0,68 – 0,85)	<0,0001
Hospitalizácia z dôvodu SZ	363 (17,7 %)	503 (24,0 %)	0,70 (0,61 – 0,80)	<0,0001
KV smrť	304 (14,8 %)	364 (17,4 %)	0,83 (0,71 – 0,97)	0,0166

KV- kardiovaskulárny; SZ- srdcové zlyhávanie; IS- interval spoľahlivosti; HR- pomer rizík

Ďalšia post hoc analýza klinickej štúdie SHIFT preukázala, že priaznivé účinky karvedilolu v kombinácii s ivabradínom na primárny kompozitný koncový ukazovateľ boli podobné účinku pozorovanému pri akýchkoľvek BB v kombinácii s ivabradínom a dávkovanie karvedilolu nemalo žiadny pozorovateľný účinok. Priaznivý účinok karvedilolu v kombinácii s ivabradínom bol tiež pozorovaný u pacientov s počiatočnou srdcovou frekvenciou ≥ 75 /min.

Priaznivý účinok BB v kombinácii s ivabradínom na hlavný koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie z dôvodu zhoršenia SZ v porovnaní BB v kombinácii s placebom bol konzistentný bez ohľadu na použitý BB (HR: 0,75 – 0,89; p hodnota pre interakciu = 0,86) (83).

Vo všetkých podskupinách karvedilolu s rôznymi dávkami v kombinácii s ivabradínom došlo k menšiemu výskytu kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie z dôvodu zhoršenia SZ v porovnaní s podskupinou pacientov liečených rôznymi dávkami karvedilolu v kombinácii s placebom (karvedilol 6,25 mg/deň: 67 [29,1 %] vs. 69 [36,9 %] udalostí; karvedilol 12,5 mg/deň: 67 [22,3 %] vs. 85 [26,2 %] udalostí; karvedilol 25 mg/deň: 63 [20,4 %] vs. 57 [20,5 %] udalostí a karvedilol 50 mg/deň: 48 [14,2 %] vs. 65 [19,2 %] udalostí) (83; 84). Počas tejto post hoc analýzy štúdie SHIFT neboli zaznamenané žiadne relevantné rozdiely z pohľadu bezpečnosti medzi jednotlivými dávkami karvedilolu (83).

Výskyt primárneho kompozitného koncového ukazovateľa u pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu na začiatku štúdie bol nižší v skupine liečenej karvedilolom v kombinácii s ivabradínom v porovnaní so skupinou liečenou karvedilolom v kombinácii s placebom (23,2 % vs. 28,1 %; v tomto poradí). Odhad HR bol 0,79 (95 % IS: 0,65-0,95), čo zodpovedá štatisticky významnému zníženiu RR o 21 % pre primárny kompozitný koncový ukazovateľ v skupine pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s ivabradínom v porovnaní so skupinou pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s placebom ($p=0,0139$) (84).

V klinickej štúdii SHIFT sa bezpečnostný profil ivabradínu v kombinácii s karvedilolom preukázal ako priaznivý, pričom výskyt NÚ bol rovnaký ako pri samotnom ivabradíne. Počas hodnotenia bezpečnostného profilu neboli pozorované žiadne iné NÚ, ako tie, ktoré sú známe pri jednotlivých monokomponentoch tejto FK.

Celkovo v štúdii SHIFT prerušilo liečbu 682 (21 %) pacientov liečených ivabradínom a 605 (19 %) pacientov liečených placebom (HR: 1,14; 95 % IS: 1,02-1,27; $p=0,017$). Avšak výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vyšší v skupine liečenej placebom ako v skupine liečenej ivabradínom ($p=0,025$). Symptomatická a asymptomatická bradykardia sa častejšie vyskytla u pacientov liečených ivabradínom (81).

V klinickej štúdii CARVIVA HF sa preukázalo, že ivabradín samotný, alebo v kombinácii s karvedilolom zlepšoval fyzickú kapacitu a kvalitu života u pacientov so SZ, ktorí dostávali maximálnu dávku ACEi, zatiaľ čo pri samotnom karvedilole neboli zistené žiadne zmeny v týchto parametroch.

Prejdená vzdialenosť v rámci 6MWT (6 minútový test chôdze) a čas záťaže na MVO₂ (maximálna spotreba kyslíka) sa významne zlepšili v skupine pacientov liečených ivabradínom a kombináciou s karvedilolom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení iba karvedilolom. Srdcová frekvencia sa znížila u všetkých skupín pacientov, avšak najväčšia redukcia bola zaznamenaná v skupine pacientov liečených kombináciou oboch liečiv (60).

Pridanie ivabradínu ku karvedilolu prinieslo vyšší liečebný účinok na ChSZ, ako len samostatne podaný karvedilol.

Bagriy a kol. vo svojej štúdii preukázali, že pridanie ivabradínu ku karvedilolu v liečbe pacientov s ChSZ so zvýšenou srdcovou frekvenciou prinieslo skrátenie titračného obdobia BB, vyššiu konečnú dávku BB, vyššiu redukciu srdcovej frekvencie a lepšiu kapacitu záťaže než samotný karvedilol (Tabuľka 6 nižšie). Tieto výsledky boli konzistentné aj po piatich mesiacoch liečby, kde sa tiež pozorovali významné zlepšenia ejekčnej frakcie ľavej komory. Tolerancia liečby bola uspokojivá u všetkých pacientov (61).

Tabuľka 6 Porovnanie účinnosti karvedilolu a kombinácie karvedilolu a ivabradínu u pacientov s ChSZ počas 3 mesiacov v štúdii Bagriya (61)

	Karvedilol (n=21)	Kombinácia karvedilolu a ivabradínu (n=20)
Pacienti na ≥ 50 % cielej dávke karvedilolu (%)	8 (38 %)	16 (80 %)*
Dĺžka trvania upitracie (mesiace)	2,7 \pm 0,7	1,9 \pm 0,5*
Konečná dávka karvedilolu (mg/deň)	29,6 \pm 6,2	37,4 \pm 8,4*
Zmena srdcovej činnosti (úderov za minútu)	7,2 \pm 2,4	12,9 \pm 3,5*
Zmena vzdialenosti na 6MWT (m)	32,4 \pm 11,7	68,3 \pm 12,7*

* $p < 0,05$

Pozn.: upitracia- zvyšovanie dávky prostredníctvom titracie

Pacienti, ktorým bola podaná kombinácia karvedilolu a ivabradínu mali počas 5 mesiacov nižšiu pokojovú srdcovú frekvenciu ako tí, ktorým bol podaný iba samotný karvedilol ($61,6 \pm 3,1$ vs. $70,2 \pm 4,4$ úderov za minútu, $p < 0,05$). Pridanie ivabradínu ku karvedilolu sa prejavilo zlepšením záťažovej kapacity a signifikantným zvýšením vzdialenosti prejdenej v rámci 6MWT ($p < 0,05$) u pacientov so SZ. Okrem toho krátko po pridaní ivabradínu ku karvedilolu sa signifikantne zlepšila LVEF ($p < 0,05$) a zlepšila sa aj uptitrácia BB (85).

5-mesačná liečba bola z hľadiska bezpečnosti u všetkých pacientov uspokojivá. Pri liečbe karvedilolom sa u 8 prípadov objavili vedľajšie účinky (6 prípadov svalová/celková slabosť a 2 prípady prechodnej bronchiálnej obštrukcie). Pozorované vedľajšie účinky boli mierne a prerušenie liečby nebolo ani u jedného pacienta potrebné. Vedľajšie účinky sa prostredníctvom zníženia dávky podarilo odstrániť (85).

V štúdiu bioekvivalencie, kde bola použitá najvyššia sila ivabradínu (7,5 mg) a karvedilolu o sile 6,25 mg, 12,5 mg a 25 mg bola preukázaná bioekvivalencia FK pri súčasne podávaných monokomponentoch.

Farmakokinetické parametre jednej tablety fixnej kombinácie karvedilolu a ivabradínu 12,5 mg/ 7,5 mg boli podobné parametrom jednej tablety karvedilolu 12,5 mg a jednej tablety ivabradínu 7,5 mg podaných súčasne. Pomer geometrických priemerov C_{max} a AUC_{last} pre karvedilol a ivabradín bol 112,39 % a 99,42 % v tomto poradí pre C_{max} a 99,30 % a 100,54 % v tomto poradí pre AUC_{last} (79).

Farmakokinetické parametre jednej tablety fixnej kombinácie karvedilolu a ivabradínu 6,25 mg/ 7,5 mg boli podobné parametrom jednej tablety karvedilolu 6,25 mg a jednej tablety ivabradínu 7,5 mg podaných súčasne. Pomer geometrických priemerov C_{max} a AUC_{last} pre karvedilol a ivabradín bol 112,54 % a 103,26 % v tomto poradí pre C_{max} a 98,37 % a 100,31 % v tomto poradí pre AUC_{last} (79).

Farmakokinetické parametre jednej tablety fixnej kombinácie karvedilolu a ivabradínu 25 mg/ 7,5 mg boli podobné parametrom jednej tablety karvedilolu 25 mg a jednej tablety ivabradínu 7,5 mg podaných súčasne. Pomer geometrických priemerov C_{max} a AUC_{last} pre karvedilol a ivabradín bol 105,30 % a 93,47 % v tomto poradí pre C_{max} a 97,25 % a 95,10 % v tomto poradí pre AUC_{last} (79).

Záver

Procodilol je FK neselektívneho BB (karvedilol) a inhibítora srdcového pacemakerového I_f prúdu (ivabradín), ktorá je indikovaná na symptomatickú liečbu chronickej stabilnej AP u pacientov s koronárnou chorobou srdca a na liečbu ChSZ so systolickou dysfunkciou.

Nakoľko karvedilol a ivabradín účinkujú na sínusový uzol odlišnými komplementárnymi cestami, očakáva sa, že FK týchto monokomponentov zlepší symptómy u pacientov so stabilnou AP a že zlepší symptómy a zníži riziko kardiovaskulárných príhod u pacientov s ChSZ.

V súčasnosti je karvedilol na Slovensku dostupný iba ako monokomponent. Ivabradín je dostupný ako monokomponent a zároveň ako fixná kombinácia s B blokátorom metoprolol. V prípade potreby kombinácie týchto dvoch liekov je potrebné, aby pacient užíval dve tablety. Je preukázané, že vyšší počet užívaných tabliet znižuje adhérenciu pacientov k liečbe, čo má nie len klinické ale aj potenciálne ekonomické konzekvencie. FK karvedilolu a ivabradínu má potenciál umožniť zjednodušenie liečby chronických kardiovaskulárných ochorení prostredníctvom zníženia počtu tabliet, ktoré musí pacient užiť na najnižší možný počet, čím by sa mala zlepšiť adhérenca pacienta k liečbe, jeho symptómy a pri ChSZ aj konečné následky. Navyše lepšia adhérenca zo strany pacienta môže pri Procodilole potenciálne priniesť vyššiu nákladovú efektívnosť liečby v porovnaní s liečbou monokomponentami, ako dôsledok prevencie väčšieho podielu kardiovaskulárných komplikácií.

5. Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia:

- Zvolí sa liek, iná medicínska intervencia alebo ich kombinácia, ktorá je štandardne používaná v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe, môže byť plne alebo čiastočne nahradená použitím posudzovaného lieku a vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu je nákladovo najefektívnejšia. Na mechanizmus účinku liečiv sa neprihliada. Rozdiely v dĺžke liečby a dávkovaní liekov sa zohľadnia primerane.
- Porovnanie sa vykoná za jeden liečebný cyklus, ak ide o lieky určené na liečbu akútnych chorôb alebo za jeden mesiac alebo rok liečby, ak ide o lieky určené na liečbu chronických chorôb.

Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku

s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú rovnaké liečivo:

Pre porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia (Tabuľka 7) predkladáme údaje zo Zoznamu kategorizovaných liekov platného ku dňu podania (ZKL platný k 1.9.2018), v súlade s vyhláškou MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku.

Tabuľka 7 Výška úhrady pre liečivá vo voľnej kombinácii (86; 87)

Referenčná skupina		ŠDL	ÚZP2 k 1.9.2018
C07AG02	Carvedilol p.o. 25 mg (60 ks)	37,5 mg	0,137
C01EB17	Ivabradín p.o. 5 mg (56 ks)	10,0 mg	0,593
C01EB17	Ivabradín p.o. 7,5 mg (56 ks)	10,0 mg	0,582

Výška úhrady pre Procodilol (Tabuľka 8) je navrhnutá v súlade § 6 ods. 9, písm. a) zákona 363/2011 Z. z.: „Maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva v referenčnej skupine, v ktorej sú zaradené lieky vyznačujúce sa pevnou liekovou formou obsahujúce kombináciu liečiv, sa určí

a) súčtom maximálnych výšok úhrad zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva v referenčných skupinách, v ktorých sú zaradené lieky s obsahom rovnakých množstiev týchto liečiv v pevnej liekovej forme, ako sú obsiahnuté v liekovej forme obsahujúcej kombináciu liečiv,...

Tabuľka 8 Navrhovaná výška úhrady pre Procodilol

Fixná kombinácia		V 1 ŠDL sú 2 DF			
		Carvedilol	Ivabradín	Súčet ÚZP2 pre voľnú kombináciu	Navrh. ÚZP2 pre fixnú kombináciu
Procodilol 25 mg/5 mg	25 mg Carvedilol, 5 mg Ivabradín	0,183	0,593	0,776	0,766
Procodilol 25 mg/7,5 mg	25 mg Carvedilol, 7,5 mg Ivabradín	0,183	0,873	1,056	1,046

V Tabuľke 9 je porovnaná existujúca úhrada pre voľnú kombináciu s navrhovanou úhradou pre fixnú kombináciu.

Tabuľka 9 Porovnanie úhrady pre voľnú kombináciu s navrhovanou úhradou pre Procodilol

	Súčet ÚZP2 voľná komb.	Navrh. ÚZP2 Procodilol	Rozdiel
25 mg Carvedilol, 5 mg Ivabradín	0,776	0,766	0,01
25 mg Carvedilol, 7,5 mg Ivabradín	1,056	1,046	0,01

s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo:

s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu inými medicínskymi intervenciami:

6. Typ farmako-ekonomickej analýzy, odôvodnenie jej výberu a výsledky vrátane diskontácie a analýzy citlivosti:

analýza minimalizácie nákladov

analýza efektívnosti nákladov

analýza užitočnosti nákladov

- Diskontná sadzba pre náklady verejného zdravotného poistenia aj prínosy spojené s použitím lieku je 5 % ročne.
- Analýza citlivosti pozostáva z modelov vychádzajúcich z
 - a) najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov,
 - b) najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov znížených najmenej o 30 % a
 - c) najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov zvýšených najmenej o 30 %.
- Ak predmetom žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny je zrušenie indikačného obmedzenia alebo rozšírenie indikačného obmedzenia, vyžaduje sa analýza minimalizácie nákladov alebo analýza užitočnosti nákladov.

CIEĽ:

Cieľom analýzy je splnenie požiadaviek na zaradenie lieku Procodilol do Zoznamu kategorizovaných liekov s účinnosťou od 1.4.2019 a to porovnaním doterajšej liečby voľnou kombináciou liečiv karvedilol a ivabradín s liečbou fixnou kombináciou (karvedilol+ivabradín) u dospelých pacientov s normálnym sínusovým rytmom, ktorí sú už kontrolovaní ivabradínom a karvedilolom podávanými súbežne v rovnakých dávkach na:

- symptomatickú liečbu chronickej stabilnej anginy pectoris u pacientov s koronárnou chorobou srdca,
- liečbu chronického srdcového zlyhania (trieda NYHA II-IV) so systolickou dysfunkciou.

TYP ANALÝZY:

V súlade s Metodickou pomôckou, bola vzhľadom na rovnakú účinnosť a bezpečnosť liečby pomocou fixnej a voľnej kombinácie liečiv zvolená Analýza minimalizácie nákladov. Podľa Metodickej pomôcky sa Analýza minimalizácie nákladov použije vtedy, ak sú celkové klinické výsledky (napr. účinnosť a

bezpečnosť) medzi porovnávanými liečbami rovnaké. Keďže sa vychádza z predpokladu, že účinnosť a tiež kvalita života je pri liečbe pomocou liekov s obsahom rovnakého liečiva vo voľnej aj fixnej kombinácii rovnaká, nebolo potrebné vykonať analýzu užitočnosti nákladov. Náklady na pridaný rok života štandardizovanej kvality nie je možné v takomto prípade vypočítať, resp. boli by na základe výpočtu v zmysle Metodického pomôcky blízke nulovej hodnote. V Metodickom pomôcke sa tiež uvádza, že „Ak však analýza senzitivity preukáže, že liek alebo iná technológia, ktorá je predmetom farmako-ekonomického rozboru stráca v niektorých prípadoch svoju dominanciu, je potrebné uviesť prírastkový pomer nákladov a efektívnosti pre najhorší scenár.“

Účinnosť a bezpečnosť rovnakých liečiv vo voľnej a fixnej kombinácii pri liečbe je rovnaká. Rozdiel v účinnosti by mohol v reálnom užívaní vyplývať zo zlepšenej adherencie, na čo poukázali viaceré práce, napr. Bangalore, 2007. (66; 72)

Podľa §7 ods. (2) písm b) bod 4. zákona 363/2011 Z.z. v platnom znení: „V zozname kategorizovaných liekov môže byť liek podmienene zaradený, ak Analýza minimalizácie zároveň v tomto prípade spĺňa presne dikciu novelizovaného zákona 363/2011 Z.z. : "analýza minimalizácie nákladov preukáže, že náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia pri použití posudzovaného lieku sú nižšie ako náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia pri použití inej medicínskej intervencie, ktorá má štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s posudzovaným liekom a liek má významný vplyv na prostriedky verejného zdravotného poistenia."

KOMPARÁTOR:

Ako komparátor má byť v zmysle Metodického pomôcky, časť 4.2. zvolená „v súčasnosti akceptovaná štandardná liečba, ktorú by mal nový liek alebo nová technológia nahradiť.“ Vzhľadom na terapeutické indikácie lieku Procodilol, ktoré definujú substitučnú liečbu pacientov už kontrolovaných liečivami v ňom obsiahnutými, bude liečba liekom Procodilol nahrádzať v súčasnosti podávanú liečbu vo voľnej kombinácii rovnakých liečiv.

NÁKLADY NA LIEČBU:

Náklady na lieky sú v súlade s vyhláškou MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku. Výška nákladov na liečbu voľnou kombináciou týchto liečiv vychádza z cien liekov platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu, uvedených v Zozname kategorizovaných liekov platného od 1.9.2018 (Tabuľka 10).

Tabuľka 10 Výška úhrady pre liečivá Carvedilol a Ivabradín vo voľnej kombinácii (86; 87)

Referenčná skupina		ŠDL	ÚZP2
			k 1.9.2018
C07AG02	Carvedilol p.o. 25 mg (60 ks)	37,5 mg	0,137
C01EB17	Ivabradín p.o. 5 mg (56 ks)	10,0 mg	0,593
C01EB17	Ivabradín p.o. 7,5 mg (56 ks)	10,0 mg	0,582

Navrhovaná úhrada pre Procodilol (Tabuľka 11) je navrhnutá v súlade § 6 ods. 9, písm. a) zákona 363/2011 Z. z.: „Maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva v referenčnej skupine, v ktorej sú zaradené lieky vyznačujúce sa pevnou liekovou formou obsahujúce kombináciu liečiv, sa určí

a) súčtom maximálnych výšok úhrad zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva v referenčných skupinách, v ktorých sú zaradené lieky s obsahom rovnakých množstiev týchto liečiv v pevnej liekovej forme, ako sú obsiahnuté v liekovej forme obsahujúcej kombináciu liečiv,..."

Tabuľka 11 Navrhovaná výška úhrady pre Procodilol

Fixná kombinácia		Výška úhrad monokomponentov v EUR, 1 ŠDL=2DF			Navrh. ÚZP2
		Carvedilol	Ivabradín	Súčet ÚZP2	
Procodilol 25 mg/5 mg	25 mg Carvedilol, 5 mg Ivabradín	0,183	0,593	0,776	0,766
Procodilol 25 mg/7,5 mg	25 mg Carvedilol, 7,5 mg Ivabradín	0,183	0,873	1,056	1,046

Výška navrhovanej úhrady za DF pre fixnú kombináciu Procodilol je v Tabuľke 12 porovnaná so súčtom úhrad pre referenčné skupiny, v ktorých sú zaradené lieky s obsahom rovnakých množstiev carvedilolu a ivabradínu v pevnej liekovej forme.

Tabuľka 12 Porovnanie úhrady pre voľnú kombináciu s navrhovanou úhradou pre Procodilol

	Súčet ÚZP2	Navrh. ÚZP2	Rozdiel
	voľná kombinácia	Procodilol	
25 mg Carvedilol, 5 mg Ivabradín	0,776	0,766	0,01
25 mg Carvedilol, 7,5 mg Ivabradín	1,056	1,046	0,01

DISKONTÁCIA

Tento rozbor nebol vykonaný s časovým horizontom presahujúcim jeden rok, preto nebola diskontácia aplikovaná.

ANALÝZA CITLIVOSTI

Analýza senzitivity porovnáva zmeny pri hodnote UZP2 $\pm 30\%$ (Tabuľka 13).

Tabuľka 13 Analýza citlivosti

Fixná kombinácia		Výška úhrad monokomponentov (eur)			Návrh ÚZP2 pre FK	Zmena UZP2	
		Carvedilol	Ivabradín	Súčet ÚZP2		30%	-30%
Procodilol 25 mg/5 mg	25 mg Carvedilol, 5 mg Ivabradín	0,183	0,593	0,776	0,766	0,995	0,536
Procodilol 25 mg/7,5 mg	25 mg Carvedilol, 7,5 mg Ivabradín	0,183	0,873	1,056	1,046	1,359	0,732

ZÁVER:

Na základe výsledkov predloženej analýzy liek Procodilol spĺňa podmienky zákona 363/2011 Z.z. na zaradenie do zoznamu hrađených liečiv, vzhľadom na fakt, že ide o šetriacu terapeutickú alternatívu.

7. Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá a nasledujúcich piatich rokoch:

CIEĽ

Analýza vplyvu na rozpočet je predkladaná za účelom splnenia podmienok pre zaradenie lieku Procodilol v súlade s platnými legislatívnymi požiadavkami reflektujúc metodické usmernenie.

Analýza dopadu na rozpočet vychádza z kalkulácie rozdielu výdavkov v dvoch sledovaných scenároch:

1. bez zaradenia lieku Procodilol a
2. po zaradení lieku Procodilol do ZKL.

Dopad na zdravotný rozpočet vychádza z predpokladaného počtu pacientov, ktorí spĺňajú indikačné kritériá na základe schválenej registrácie (Tabuľka 1 v časti C3 – Epidemiológia/Predpokladaný počet liečených pacientov v nasledujúcich piatich rokoch). Dopad na rozpočet bol počítaný pre obdobie nasledujúcich 5 rokov a vychádzal z predpokladu, že Procodilol bude zaradený do ZKL od 1.4.2019 (v roku 2019 je počítaných 9 mesiacov).

V analýze sa brali do úvahy len priame náklady na liečbu – náklady spojené s výdavkami na lieky, pričom náklady na liečbu vychádzajú zo Zoznamu kategorizovaných liekov platnému k 1.9.2018 (86). Dávkovanie liekov bolo použité v súlade s ich SPC jednotlivých liekov.

NÁKLADY NA LIEČBU

V súlade s vyhláškou MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku, vychádza porovnanie odhadovaných nákladov na doterajšiu liečbu z cien liekov platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu (86).

V zmysle legislatívneho ustanovenia § 6, ods. 9, písm. a) zákona 363/2011 Z. z., je navrhovaná úhrada pre fixnú kombináciu Procodilol odvodená od platnej úhrady pre voľnú kombináciu liečiv karvedilol a ivabradín (Tabuľa 14).

Tabuľka 14 Platná úhrada voľných monokomponentov karvedilol a ivabradín (86)

ATC	Názov				UZP2
Kód	Typ lieku	Doplnok	ŠDL počet	Konečná cena	UZP
Ivabradín					
C01EB17	Ivabradín	p.o. 5 mg (56 ks)	10 mg		0,593
0714C	Bixebra 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	28	16,9	16,6
4435C	BRADIMED 5 mg	tbl flm 56x5 mg (blis.Al/OPA/Al/PVC-kalendár.bal.)	28	16,9	16,6
1655C	Ivabradín Sandoz 5 mg	tbl flm 56x5 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	28	16,9	16,6
2751C	Ivabradín STADA 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.Al/Al)	28	16,9	16,6
3924C	Ivabradín Teva Slovakia 5 mg	tbl flm 56x5 mg (blis.OPA/Al/PE/vysušovadlo/Al/PE-kalendár.bal.)	28	16,9	16,6
2570C	Ivabradine Glenmark 5 mg	tbl flm 56x5 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	28	16,9	16,6
1985C	Ivabradine Mylan 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	28	16,9	16,6
1917C	Ivabradine Zentiva 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	28	16,9	16,6
1525C	Raenom 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	28	16,9	16,6
6113B	Ivabradine Anpharm 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.PVC/Al)	28	19,98	16,6
95129	Procoralan 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x5 mg (blis.PVC/Al)	28	35,77	16,6
C01EB17	Ivabradín	p.o. 5 mg (112 ks)	10 mg		0,593
95133	Procoralan 5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 112x5 mg (blis.PVC/Al)	56	86,96	33,21
C01EB17	Ivabradín	p.o. 7,5 mg (56 ks)	10 mg		0,582

0734C	Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	42	25,02	24,44
4441C	BRADIMED 7,5 mg	tbl flm 56x7,5 mg (blis.Al/OPA/Al/PVC-kalendar.bal.)	42	25,02	24,44
1695C	Ivabradin Sandoz 7,5 mg	tbl flm 56x7,5 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	42	25,02	24,44
2584C	Ivabradine Glenmark 7,5 mg	tbl flm 56x7,5 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	42	25,02	24,44
1924C	Ivabradine Zentiva 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	42	25,02	24,44
1527C	Raenom 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	42	25,02	24,44
2006C	Ivabradine Mylan 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	42	25,04	24,44
2763C	Ivabradin STADA 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.Al/Al)	42	25,97	24,44
3942C	Ivabradin Teva Slovakia 7,5 mg	tbl flm 56x7,5 mg (blis.OPA/Al/PE/vysušovadlo/Al/PE-kalendar.bal.)	42	25,97	24,44
6120B	Ivabradine Anpharm 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.PVC/Al)	42	25,97	24,44
95136	Procoralan 7,5 mg filmom obalené tablety	tbl flm 56x7,5 mg (blis.PVC/Al)	42	38,34	24,44
Carvedilol					
C07AG02	Carvedilol	p.o. 25 mg (28-30 ks)		37,5 mg	
90406	Carvedilol-Teva 25 mg	tbl 30x25 mg (blis.PVC/PVDC/Al)	20	2,8	2,74
34584	CORYOL 25	tbl 30x25 mg (blis.PVC/PVDC/Al)	20	3,44	2,74
90171	Carvedigamma 25 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x25 mg (blis.)	20	3,56	2,74
1613A	OCAROX 25 mg filmom obalené tablety	tbl flm 30x25 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	20	3,8	2,74
34705	Talliton 25 mg	tbl 30x25 mg (ff.skł.hnedá)	20	4,62	2,74
C07AG02	Carvedilol	p.o. 25 mg (60 ks)		37,5 mg	
38465	Talliton 25 mg	tbl 60x25 mg (ff.skł.hnedá)	40	10,11	5,48
C07AG02	Carvedilol	p.o. 25 mg (90-100 ks)		37,5 mg	
1620A	OCAROX 25 mg filmom obalené tablety	tbl flm 100x25 mg (blis.PVC/PE/PVDC/Al)	66,667	9,09	9,09
3535A	Coryol 25	tbl 90x25 mg (blis.PVC/PVDC/AL)	60	9,38	8,22

Predpokladáme, že pacienti budú užívať Procodilol v rôznych baleniach. Percentuálne podiely sú uvedené v Tabuľke 15.

Tabuľka 15 Percentuálne podiely v užívaní jednotlivých balení (celkový podiel 31%)

Balenie	Podiel na počet balení:
Procodilol 25 mg/5 mg	65,6%
Procodilol 25 mg/7,5 mg	34,4%

VÝSLEDKY

Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet sú uvedené v Tabuľke 16.

Tabuľka 16 Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet v rokoch 2019-2023 po zaradení lieku Procodilol do ZKL k 1.4.2019

Rok:	2019	2020	2021	2022	2023		
Počet liečených pacientov	235	296	360	428	501		
1. scenár bez lieku Procodilol - použitie voľnej kombinácie:							
	Počet balení/30 dní	UZP na 30 dní					
Talliton 25 mg/tbl 60x25 mg (ff.skl.hnedá)	1,00	5,48 €					
Bixebra 5 mg filmom obalené tablety/tbl film 56x5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	1,07	17,79 €	32.292,08 €	54.232,38 €	65.958,30 €	78.417,09 €	91.791,97 €
Talliton 25 mg/tbl 60x25 mg (ff.skl.hnedá)	1,00	5,48 €					
Bixebra 7,5 mg filmom obalené tablety/tbl film 56x7,5 mg (blis.OPA/Al/PVC/Al)	1,07	26,19 €	23.021,96 €	38.663,84 €	47.023,59 €	55.905,82 €	65.441,16 €
Spolu voľná kombinácia:			55.314,05 €	92.896,22 €	112.981,89 €	134.322,91 €	157.233,12 €
2. scenár s liekom Procodilol - použitie fixnej kombinácie:							
	Počet balení/30 dní	UZP na 30 dní					
Procodilol 25 mg/5 mg, tbl film 56x25 mg/5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)	1,07	22,97 €	31.881,64 €	53.543,07 €	65.119,95 €	77.420,39 €	90.625,26 €
Procodilol 25 mg/7,5 mg, tbl film 56x25 mg/7,5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)	1,07	31,37 €	22.806,97 €	38.302,77 €	46.584,45 €	55.383,74 €	64.830,03 €
Spolu fixná kombinácia:			54.688,61 €	91.845,84 €	111.704,40 €	132.804,12 €	155.455,29 €
Rozdiel oboch scenárov (úspora):			-625,44 €	-1.050,38 €	-1.277,49 €	-1.518,79 €	-1.777,83 €

ZÁVER

Zaradenie lieku Procodilol do ZKL bude mať šetriaci vplyv na výdavky zdravotných poisťovní, keďže náklady na liečbu fixnou kombináciou karvedilol a ivabradín sú nižšie ako náklady na ich voľnú kombináciu.

V roku 2019 by došlo k úspore 625,44 €.

V roku 2020 by došlo k úspore 1 050,38 €.

V roku 2021 by došlo k úspore 1 277,49 €.

V roku 2022 by došlo k úspore 1 518,79 €.

V roku 2023 by došlo k úspore 1 777,83 €.

8. Predpokladaná spotreba lieku v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá a nasledujúcich piatich rokoch vyjadrená počtom a veľkosťou balení lieku:

V roku, kedy sa predkladá farmako-ekonomický rozbor nie je predpoklad spotreby lieku Procodilol. V rokoch 2019-2023 spotreba (Tabuľka 17) odráža predpokladaný počet pacientov (Tabuľka 1) a predpokladané percentuálne rozdelenie (Tabuľka 15). Dávkovanie vychádza z platných SPC.

Tabuľka 17 Predpokladaná spotreba lieku Procodilol v rokoch 2019 - 2023

Balenie	Počet balení/30 dní	2019	2020	2021	2022	2023
Procodilol 25 mg/5 mg, tbl film 56x25 mg/5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)	1,0714	1488	2498	3038	3612	4228
Procodilol 25 mg/7,5 mg, tbl film 56x25 mg/7,5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)	1,0714	779	1309	1592	1892	2215

9. Zdroje použitých údajov vrátane metodiky, v prípade extrapolácie aj jej odôvodnenie:

Zdroje:

1. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
2. Fox K, a kol.: *Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81 (pp1343).
3. Hemingway H, a kol.: *Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men*. *JAMA* 2006; 295: 1404-11.
4. Ducimetiere P, a kol.: *Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study*. *Int J Epidemiol*. 2001;30: 1057-62.
5. Forouzanfar MH, Moran A, Phillips D et al.: *Prevalence of heart failure by cause in 21 regions: Global burden of diseases, injuries and risk factors – 2010 study*. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(10): E786 abstract.
6. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J a kol.: *The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure*. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): 1123-33.
7. Mosterd A, Hoes AW.: *Clinical epidemiology of heart failure*. *Heart* 2007; 93: 1137-46.
8. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC a kol.: *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
9. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM a kol.: *Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study*. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-9.
10. Ceia F, Fonseca C, Mota T a kol.: *Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study*. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 531-9.
11. Mehta PA and Cowie MR.: *Gender and heart failure: a populative perspective*. *Heart* 2006; 92(Suppl 3): iii14-iii18.
12. Pazos-Lopez P, Peteiro-Vazquez J, Garcia-Campos A a kol.: *The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure*. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 237-54.
13. Činnosť kardiologických ambulancií v SR 2016. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2016/sp1705.pdf>.
14. Daly CA et al.: *Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro Heart Survey of stable angina: prospective observational study*. *BMJ* 2006; 332:262-7.
15. Gerhardtová, A. *EHIS 2009 - Európske zisťovanie o z draví 2009*. ISBN 978-80-89358-87-8.
16. *Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2016*. Dostupné na: http://www.nczisk.sk/Documents/rocenky/2016/Zdravotnicka_rocenka_Slovenskej_republiky_2016.pdf.
17. Steg PG, Greenlaw N, Tardif J-C a kol.: *Prevalence of angina symptoms and myocardial ischaemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease*. *JAMA Intern Med* 2014; 174(10): 1651-9.
18. Pepine CJ, Abrams J and Marks RG for the TIDES Investigators.: *Characteristics of a contemporary population with angina pectoris*. *Am J Cardiol* 1994; 74: 226-31.
19. Kimble LP, Dunbar SB, Weintraub WS a kol.: *Symptom clusters and health-related quality of life in patients with chronic stable angina*. *J Adv Nurs* 2011; 67(5): 1000-11.

20. Marquis P, Fayol C and Joire JE.: *Clinical validation of a quality of life questionnaire in angina pectoris patients.* *Eur Heart J* 1995; 16: 1554-60.
21. Pocock SJ, Henderson RA, Seed P a kol.: *Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery.* *Circulation* 1996; 94: 135-42.
22. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH and Werko L.: *Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularization compared with a normal population.* *Heart* 2002; 87: 140-5.
23. Wandell PE and Brorsson B.: *Assessing sexual functioning in patients with chronic disorders by using a generic health-related quality of life questionnaire.* *Qual Life Res* 2001; 9: 1081-92.
24. Peterson E.: *The burden of angina pectoris and its complications.* *Clin Cardiol* 2007; 30(Suppl 1): I10-I15.
25. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA et al.: *Depressive symptoms and health-related quality of life: the Heart and Soul Study.* *JAMA* 2003; 290: 215-21.
26. Dosh SA. *Diagnosis of heart failure in adults.* *Am Fam Physician* 2004; 70(11): 2145-52.
27. Gheorghide M, Spoko G, De Luca L a kol.: *Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure.* *Circulation* 2006; 114(11): 1202-13.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al.: *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* 2013; 62(16):. e147-e239.
29. Manickavasagam S, Merla R, Koerner MM a kol.: *A management of hypertension in chronic heart failure.* *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(4): 423-33.
30. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE a kol.: *Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980–1990.* *Eur Heart J* 1993; 14: 1158-62.
31. Cleland JG, Gemmell I, Khand A a kol.: *Is the prognosis of heart failure improving?* *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-41.
32. Riles E, Jain A and Fendrick A.: *Medication Adherence and Heart Failure.* *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 456.
33. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S a kol.: *2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.* *Eur Heart J* 2013;34: 2949-3003.
34. Crea F, Pupita G, Galassi AR a kol.: *Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain.* *Circulation* 1990; 81: 164-72.
35. Bada V.: *Liečba chronického srdcového zlyhanía.* *Via pract.*, 2007, roč. 4 (11): 516–520.
36. Fraker Jr TD a kol.: *2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Writing Group to develop the focused update of the 2002. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *Circulation* 2007; 116: 2762-72.
37. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J a kol.: *ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease.* *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(24): e44-e164.
38. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guideline 126. Management of stable angina.* July 2011 (modified December 2012) (pp11-20), [online, citované dňa 17.9.2018]. dostupné na: guidance.nice.org.uk/cg126.

39. Freemantle N et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730-7.
40. Gottlieb SS et al. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 489-97.
41. Fox K et al.; Heart Rate Working Group. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9): 823-30.
42. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R a kol.: Role of heart rate reduction in the treatment of exercise-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1987; 8(Suppl L): 61-8.
43. Kjekshus JK.: Importance of heart rate in determining beta blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F-49F.
44. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 3012-9.
45. Pepine CJ, a kol.: A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 2805-16.
46. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J a kol.: Task Force Members. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers, The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
47. Yusuf S, Wittes J and Friedman L.: Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088-93.
48. Tardif J-C a kol.: Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30(5): 540-8.
49. Fox K, a kol.: on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807-16.
50. Werdan K, a kol.: Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(5): 365-73.
51. Perings S and Stöckl G.: Ivabradine treatment in chronic stable angina patients with or without concomitant beta-blocker therapy: Effectiveness, treatment response and tolerability in clinical practice. *Clin Res Cardiol* 2014; 103(Suppl 2): 102.
52. Köster R, Kaehler J, Meinertz T for the REDUCTION Study Group.: Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: The REDUCTION Study. *Am Heart J* 2009; 158: e51-e57.
53. Koester R, a kol.: Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 665-72.
54. Amosova E, a kol.: Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker versus uptitration of beta-blocker in patients with stable angina. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 25: 531-7.
55. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Hypertens* 2012; 33: 1787-1847.
56. Graham I. a kol.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease. Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375-2414.

57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
58. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal guidance 267. *Ivabradine for treating chronic heart failure*. 28 November 2012 (pp3), [online, citované dňa 17.9.2018]. dostupné na: nice.org.uk/guidance/ta267.
59. Swedberg K, a kol.: Rationale and design of randomized, double-blind, placebo-controlled outcome trial of ivabradine in chronic heart failure: the Systolic Heart Failure Treatment with the If inhibitor ivabradine trial (SHIFT). *Eur J Heart Fail* 2010;12: 75-81.
60. Volterrani M, a kol.: Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 2011; 151(2): 218-24.
61. Bagriy AE, a kol.: Addition of ivabradine to carvedilol reduces duration of carvedilol uptitration and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(10): E700 abstrct.
62. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2015. Dostupné na: http://www.nczisk.sk/Documents/rocenky/2015/rocenka_2015.pdf.
63. World Health Organization. *Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact sheet no. 317*. Geneva, World Health Organization, March 2013.
64. World Health Organization. *Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact sheet no. 317*. Geneva, World Health Organization, January 2015.
65. Castellano JM, Copeland-Halperin R and Fuster V.: Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Global Heart* 2013; 8(3): 263-71.
66. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS a kol.: The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: A systematic review. *Am J Med* 2013; 126(4): 357.e7-357.e27.
67. Sanfélix-Gimeno G, a kol.: Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: A retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(3) 247-57.
68. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et a kol.: Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155(4): 772-9.
69. Claxton AJ, Cramer J and Pierce C.: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-1310.
70. Perk J, a kol.: *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Version 2012)*. *Eur Heart J*. 2012; 33(13):1635-701.
71. Kripalani S a kol.: Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Internal Med* 2007; 167: 540-50.
72. Bangalore S a kol.: Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.
73. Thom S a kol.: Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. *The UMPIRE randomized clinical trial*. *JAMA* 2013; 310(9): 918-29.
74. Selak V a kol.: Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318 doi: 10.1136/bmj.g3318.

75. Erdine S.: *How do compliance, convenience, and tolerability affect blood pressure goal rates?* *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12(5): 295-302.
76. EMEA.: *Questions and answers document on the clinical development of fixed combination of drugs belonging to different therapeutic classes in the field of cardiovascular treatment and prevention (CHMP/EWP/191583/2005). 23 June 2005.*
77. Sanz G, a kol.: *The Fixed-dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention project: Improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives.* *Am Heart J* 2011; 162:811-7 e1. doi: 10.1016/j.ahj.2011.08.012.
78. Divchev D, Stöckl G, On behalf of the study investigators. *Treatment of Stable Angina with a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol: Effectiveness and Tolerability in Routine Clinical Practice.* *Cardiology and Therapy.* 2017;6(2):239-249.
79. Servier, data on file.
80. *Post-hoc analysis of the BEAUTIFUL study in patients with symptomatic angina treated with beta-blocker, focusing on patients on carvedilol: effects of the combination ivabradine + beta-blocker (carvedilol) on cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction and symptomatic angina, from a three-year randomized double-blind placebo-controlled international multicentre study.* Clinical study Report. 17 July 2015.
81. Swedberg K, a kol.: *on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) a randomised placebo-controlled study.* *Lancet* 2010; 376(9744): 875-85.
82. Böhm M, a kol.: *Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study.* *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11-22.
83. Bocchi EA, a kol.: *on behalf of SHIFT Investigators. Effect of combining ivabradine and β -blockers: Focus on the use of carvedilol in the SHIFT population.* *Cardiology* 2015; 131: 218-24.
84. *Post-hoc analysis of the SHIFT study (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) in patients treated with carvedilol.* Clinical Study Report. 15 June 2015.
85. Bagriy AE, a kol.: *Addition of ivabradine to β -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study.* *Adv Ther* 2015; 32(2): 108-19.
86. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: *Zoznam kategorizovaných liekov platný od 1.9.2018 [online, citované dňa 26.9.2018], dostupné na: <http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>.*
87. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: *Indikačné obmedzenia platné od 1.9.2018 [online, citované dňa 26.9.2018], dostupné na: <http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201802>.*
88. CARIVALAN Marketing Authorisation Clinical Overview. 10 July 2015. data on file.
89. Tardif J-C, a kol.: *on behalf of the ASSOCIATE investigators.: Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: and analysis of the ASSOCIATE study.* *Int J Cardiol* 2013; 168.
90. Fox K, a kol.: *on behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial.* *Eur Heart J* 2009; 30(19): 2337-45.
91. Fonarow GC, a kol.: *on behalf of the OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized*

Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients. With Heart Failure). Am J Cardiol 2008; 102: 1524-9.

92. CARIVALAN Marketing Authorisation Clinical Overview. 8 June 2016., data on file.

93. EMEA. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr). 20 January 2010.

94. EUCARDIC Summary of Product Characteristics. Ireland. February 2015.

95. PROCORALAN/CORLENTOR Summary of Product Characteristics. EU. April 2016.

96. Crea F.: Chronic ischaemic heart disease. In: ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press; 2010.

97. Melsop KA, Boothroyd DB and Hlatky MA.: Quality of life and time trade-off utility measures in patients with coronary artery disease. Am Heart J 2003; 145: 36-51.

98. Činnosť kardiologických ambulancií v SR 2015. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2015/sp1602.pdf>.

Metodika je popísaná vždy v príslušnej časti.

Extrapolácia nebola použitá.

10. Výška úhrady lieku na základe verejného zdravotného poistenia v iných členských štátoch Európskej únie vyjadrená v percentách:

Výška úhrady lieku Procodilol na základe verejného zdravotného poistenia v iných členských štátoch EU v % je uvedená v Tabuľke 18.

Tabuľka 18 Výška úhrady lieku Procodilol na základe verejného zdravotného poistenia v iných členských štátoch EU v %

Štát	% úhrady
Portugalsko	69%; 84%
Španielsko	40-60%, v niektorých regiónoch 100%

11. Výsledky klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch preukazujúce účinnosť a bezpečnosť lieku:

- Vyžadujú sa najmä výsledky klinických skúšok, ktoré porovnávajú dosiahnutie klinicky relevantných cieľových parametrov s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, ktoré môžu byť posudzovaným liekom v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe plne alebo čiastočne nahradené a sú podkladom pre farmako-ekonomický rozbor.

Program klinického skúšania karvedilolu a ivabradínu

Stabilná angina pectoris

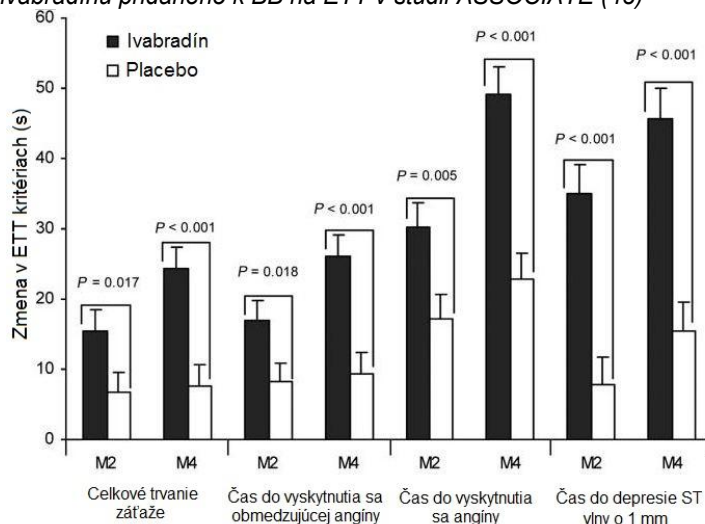
Štúdia ASSOCIATE (48)

Štúdia ASSOCIATE bola randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebo kontrolovaná medzinárodná, multicentrická štúdia s paralelnými ramenami trvajúca 4 mesiace, ktorá hodnotila antianginózný účinok a bezpečnosť perorálne podávaného ivabradínu ako doplnkovej liečby k atenololu v porovnaní s placebo pridávaným k atenololu (atenolol je podobne ako karvedilol BB). V tejto štúdii bolo 889 pacientov randomizovane rozdelených do ramena s ivabradínom (n = 449) alebo do ramena s placebo (n = 440). Primárnym cieľom bolo preukázať superiornu účinnosť ivabradínu (5 mg dvakrát denne počas dvoch mesiacov a následne zvýšené na 7,5 mg dvakrát denne počas ďalších dvoch mesiacov) v porovnaní s placebo podávaným spolu s atenololom (50 mg/deň) u pacientov so chronickou záťažovou stabilnou anginou, ktorí mali stále pozitívny záťažový tolerančný test (ETT) so symptomatickou anginou prítomnou alebo neprítomnou v každodennom živote. Ukazovateľom

úspešnosti bolo zlepšenie v celkovom trvaní záťaže (total exercise duration, TED) do konca štúdie merané prostredníctvom ETT na bežiacom páse podľa štandardného Bruceovho protokolu pri najnižšej (trough) aktivite ivabradínu a atenololu (t.j. po 12 ± 1 a 24 ± 2 hodinách od porania jednotlivých liekov) pri centrálnom snímaní hodnôt.

Skupina s ivabradínom preukázala signifikantné zlepšenie v primárnom ukazovateli úspešnosti (TED v mesiaci 4 bolo $24,3 \pm 65,3$ sekundy vs. TED v skupine s placebom $7,7 \pm 63,8$ sekúnd, $p < 0,001$), pretože adjustovaný rozdiel v TED medzi skupinami bol 16,3 sekundy v prospech ivabradínu. Zaznamenané boli aj signifikantné zlepšenia v ostatných ETT kritériách v skupine s ivabradínom v mesiacoch 4 a 2 (Obrázok 3) (48).

Obrázok 3 Účinnosť ivabradínu pridaného k BB na ETT v štúdiu ASSOCIATE (48)



ETT- záťažový tolerančný test

Frekvencia výskytu záchvatov angíny sa od začiatku štúdie do konca znížila v oboch ramenách podobne: ivabradínové rameno z $1,8 \pm 3,3$ na $0,9 \pm 2,4$ záchvatov/týždeň; rameno s placebom z $1,6 \pm 2,4$ na $0,9 \pm 2,1$ záchvatov/týždeň, NS.

V štúdiu sa tiež zistilo, že pokojová srdcová frekvencia bola redukovaná mierne výraznejšie v skupine s ivabradínom podávaným spolu s atenololom oproti ivabradínu podávanému v monoterapii v iných štúdiách. To naznačuje, že kombinované podávanie ivabradínu a BB indukuje jednoduchý aditívny efekt na znižovanie srdcovej frekvencie bez synergistického efektu (88).

Ivabradín v kombinácii s atenololom bol v štúdiu ASSOCIATE (48) dobre tolerovaný. Najčastejšie nežiaduce účinky NÚ boli NÚ spojené s bradykardiou (4,2 % v ivabradínovej skupine a 0,5 % pacientov v skupine s placebom), pričom iba 1,1 % NÚ spojených s bradykardiou bolo symptomatických. Svetelné fenomény (fosfény) a rozmazané videnie, ktoré sú na základe skúseností s predchádzajúcich štúdií spojené s ivabradínom, sa vyskytli u 2 % pacientov v skupine s ivabradínom a u 0,9 % pacientov v skupine s placebom.

Post hoc analýza podskupiny pacientov, ktorí mali na začiatku štúdie srdcovú frekvenciu ≤ 65 úderov za minútu

Post hoc analýza ETT bola vykonaná na podskupine pacientov zo štúdie ASSOCIATE, ktorí mali na začiatku štúdie srdcovú frekvenciu ≤ 65 úderov za minútu ($n=436$) (89). Redukcia pokojovej srdcovej frekvencie bola po podaní ivabradínu v porovnaní s placebom $-5,9$ (95 % IS: $-7,5$ až $-4,3$; $p < 0,001$ vs. placebo). Po podaní ivabradínu došlo k redukcii srdcovej frekvencie u všetkých stupňov záťaže (všetky $p < 0,001$). U tejto podskupiny pacientov bolo zaznamenané zlepšenie záťažovej kapacity (TED, čas do obmedzujúcej angíny, nástup angíny a 1mm ST segment depresie, všetky $p < 0,05$).

Zlepšenia v ETT u tejto podskupiny pacientov boli po podaní ivabradínu podobné ako boli pozorované v celkovom analyzovanom súbore (FAS – full analysis set). Ivabradín zlepšil záťažovú kapacitu u pacientov, ktorí mali na začiatku štúdie srdcovú frekvenciu relatívne nízku (48; 89).

Žiadne rozdiely z hľadiska bezpečnosti a výskytu nežiaducich účinkov neboli zistené v post hoc analýze dvoch skupín pacientov (>65 úderov za minútu vs. ≤ 65 úderov za minútu) (89).

Štúdia BEAUTIFUL

Štúdia BEAUTIFUL bola trojročná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrovaná, medzinárodná a multicentrická štúdia, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť ivabradínu na kardiovaskulárne príhody u pacientov so stabilnou ICHS a systolickou dysfunkciou ľavej komory (LVSD), ktorým bola podávaná konvenčná kardiovaskulárna liečba (49). Celkovo bolo do štúdie

zaradených 10 917 pacientov s ICHS a LVEF <40 %, ktorí tvorili randomizovaný súbor (RS). V RS 94 % pacientov dostalo na začiatku štúdie aspirín alebo iný antitrombotický prípravok; 90 % ACEi alebo ARB alebo obidva prípravky; 87 % BB; 74 % statíny; 59 % diuretiká; 43 % organické nitráty a 27 % anti-aldosterónové prípravky. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti boli kardiovaskulárne úmrtia, hospitalizácia z dôvodu akútneho IM a hospitalizácia zo vzniku nového alebo zhoršeného SZ.

V RS u pacientov s ICHS a LVSD, ktorým bola podávaná vhodná kardiovaskulárna liečba, nebol pozorovaný žiaden účinok ivabradínu na koncový ukazovateľ účinnosti (49).

V štúdií BEAUTIFUL prerušilo liečbu ivabradínom 1 528 (28 %) pacientov a 856 (16 %) pacientov liečených placebom. Dôvodom prerušenia liečby bola najmä bradykardia, porucha zrakového vnemu, rozmazané videnie a poruchy zraku (49).

Analýza vopred špecifikovanej podskupiny - pacienti so srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu

V analýze podskupiny pacientov s vysokým rizikom, ktorí mali srdcovú frekvenciu na začiatku štúdie BEAUTIFUL ≥ 70 úderov za minútu (n=5 392 pacientov s vyššou pokojovou srdcovou frekvenciou), bolo pozorované zlepšenie koncových ukazovateľov v skupine pacientov po podaní ivabradínu v porovnaní so skupinou placebo (49). Toto zlepšenie bolo spojené so signifikantnou redukciou hospitalizácie z dôvodu IM (p=0,001) a hospitalizácie z dôvodu koronárnej revaskularizácie (p=0,016) v prospech pacientov, ktorým bol podaný ivabradín v porovnaní s placebom.

Post hoc analýza – podskupina pacientov so symptomatickou anginou na začiatku randomizácie

Cieľom post hoc analýzy štúdie BEAUTIFUL bolo zaznamenať účinok ivabradínu u pacientov s obmedzujúcim symptómom (angina triedy II a III podľa NYHA) na začiatku štúdie (148).

V populácii pacientov na začiatku štúdie BEAUTIFUL malo 13,8 % obmedzujúcu anginu (n=1 507), z čoho 712 pacientov malo srdcovú frekvenciu ≥ 70 úderov za minútu.

V skupine pacientov so symptomatickou anginou došlo po podaní ivabradínu k 24 % redukcii primárneho koncového ukazovateľa účinnosti (kardiovaskulárna mortalita a hospitalizácia z dôvodu fatálneho a nefatálneho IM alebo SZ; HR: 0,76; 95 % IS: 0,58 – 1,00; p=0,05) a 42 % redukcii hospitalizácie na IM (HR: 0,58; 95 % IS: 0,37 – 0,92; p=0,021). U pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu došlo k 73 % redukcii hospitalizácie na IM (HR: 0,27; 95 % IS: 0,11 – 0,66; p=0,002) a 59 % redukcii koronárnych revaskularizácií (HR: 0,41; 95 % IS: 0,17 – 0,99; p=0,04) (90).

Post hoc analýza – podskupina pacientov so symptomatickou anginou, ktorým bol podaný BB a randomizovaná liečba (ivabradín alebo placebo)

Ďalšia post hoc analýza štúdie BEAUTIFUL hodnotila účinnosť BB v kombinácii s ivabradínom u všetkých randomizovaných pacientov so symptomatickou anginou (trieda II a III NYHA) na začiatku štúdie (pacientom bola podaná liečba BB a randomizovanou terapiou [ivabradín alebo placebo; n=1 350]) (91).

Dĺžka liečby kombináciou BB a ivabradínu alebo BB a placebo bola od 0 do 32 mesiacov s priemerom $16,7 \pm 7,9$ mesiacov (medián 17,7 mesiacov). Celkovo bolo 1 041 pacientov (77,1 %) liečených aspoň jeden rok (91).

U 43 pacientov (6,6 %) liečených BB a ivabradínom a u 78 pacientov (11,2 %) liečených BB a placebom sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ (kardiovaskulárna mortalita, hospitalizácia z dôvodu akútneho IM alebo hospitalizácia zo vzniku nového alebo zhoršeného SZ). Superiorita BB spolu s ivabradínom v porovnaní BB spolu s placebom bola preukázaná v redukcii výskytu primárneho koncového ukazovateľa (odhad HR: 0,60; 95 % IS: 0,41 – 0,87; redukcia RR o 40 %) (80).

Po podaní BB spolu s ivabradínom sa dosiahla redukcia hospitalizácie z dôvodu vzniknutého nového alebo zhoršeného SZ v porovnaní s BB spolu s placebom (2,6 % vs. 5,0 %), s odhadom HR: 0,50 (95 % IS: 0,28 – 0,89), čo znamená redukciu RR o 50 %. V skupine pacientov liečených BB spolu s ivabradínom sa rovnako dosiahla vyššia redukcia sekundárnych koncových ukazovateľov v porovnaní so skupinou pacientov liečených BB a placebom: kardiovaskulárna mortalita (redukcia RR o 31 %), hospitalizácia z dôvodu akútneho IM (42 %) a koronárna revaskularizácia (42 %) (80).

Post hoc analýza – podskupina pacientov so symptomatickou anginou, ktorým bol podaný karvedilol a randomizovaná liečba (ivabradín alebo placebo)

Post hoc analýza štúdie BEAUTIFUL hodnotila účinnosť karvedilolu spolu s ivabradínom u všetkých randomizovaných pacientov so symptomatickou anginou (trieda II a III NYHA) na začiatku štúdie (pacientom bola podaná liečba karvedilolom s randomizovanou terapiou [ivabradín alebo placebo; n=254]) (80).

Dĺžka trvania liečby kombináciou karvedilolu spolu s ivabradínom a karvedilolu s placebom bola v rozsahu medzi 0 až 30 mesiacmi s priemerom $15,6 \pm 8,3$ mesiacov (medián 17,3 mesiacov) (80). U 11 pacientov (8,4 %) liečených karvedilolom a ivabradínom a u 22 pacientov (17,9 %) liečených karvedilolom a placebom sa dosiahol primárny koncový ukazovateľ (kardiovaskulárna mortalita, hospitalizácia z dôvodu akútneho IM alebo hospitalizácia zo vzniku nového alebo zhoršeného SZ). Superiorita karvedilolu spolu s ivabradínom v porovnaní karvedilolu spolu s placebom bola preukázaná v redukcii výskytu primárneho koncového ukazovateľa (odhad HR: 0,40; 95 % IS: 0,19 – 0,83; redukcia RR o 60 %) (80).

Štúdia ADDITIONS

Štúdia ADDITIONS bola neintervenčná, multicentrická, prospektívna štúdia, ktorá hodnotila účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť liečby ivabradínom pridaným k základnej liečbe BB a jej účinok na príznaky anginy a kvalitu života v rutinnej klinickej praxi. Štúdia prebiehala v Nemecku a zahŕňala 2 330 pacientov s chronickou stabilnou AP, ktorí boli pozorovaní všeobecným lekárom, internistom alebo kardiológom. Vhodnými pacientmi boli pacienti s obmedzeniami v záťažovej kapacite (CCS II) a kvalite života. Ošetrojúci lekár vybral pacientov u ktorých sa vopred rozhodol, že liečba ivabradínom a BB bude vhodnou liečbou. Pacienti boli liečení ivabradínom dvakrát denne a BB (metoprolol 43 %, bisoprolol 37 %, nebivolol 13 %, karvedilol 7 %) počas 4 mesiacov.

Počas štúdie sa zaznamenávali údaje o srdcovej frekvencii, počte záchvatov anginy a užívanie nitrátov. Kvalita života sa hodnotila prostredníctvom nástroja EQ-5D pri každej kontrolnej návšteve lekára. V analýze sa porovnali údaje na začiatku štúdie a na jej konci.

Po 4 mesiacoch bola u pacientov s ivabradínom (v priemernej dennej dávke $12,37 \pm 2,95$ mg) pozorovaná redukcia srdcovej frekvencie o $19,4 \pm 11,4$ úderov za minútu na $65,6 \pm 8,2$ úderov za minútu ($p < 0,0001$). Počet záchvatov anginy sa znížil o $1,4 \pm 1,9$ za týždeň ($p < 0,0001$) a užívanie nitrátov sa taktiež znížilo o $1,9 \pm 2,9$ U za týždeň ($p < 0,0001$). Na konci štúdie bola väčšina pacientov klasifikovaná ako CCS I (68 %, pričom väčšina pacientov (51 %) bola na začiatku štúdie v štádiu CCS II). Okrem toho 84 % pacientov neužilo týždeň pred poslednou návštevou žiadny krátkodobo účinkujúci nitrát (na začiatku štúdie to bolo 40 % pacientov).

V štúdiu sa tiež pozoroval prudký nárast kvality života. Index EQ-5D sa počas štyroch mesiacov zlepšil o $0,17 \pm 0,23$ ($p < 0,0001$). Zlepšenia v EQ-5D sa objavovali v súlade s redukciami srdcovej frekvencie, znížením štádia ochorenia (CCS) a redukciami výskytu záchvatov anginy a užívania nitrátov (50).

Zaznamenané nežiaduce účinky v rámci štúdie ADDITIONS sa objavili u 14 pacientov, ktorí boli liečení kombináciou ivabradínu a BB. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli: porucha zrakového vnemu (0,13 % pacientov), závraty (0,13 % pacientov) a nevoľnosť, bradykardia, nepríjemné pocity na hrudi a začervenanie každé u 0,09 % pacientov. Avšak žiadne neboli uvedené ako závažné. Kombinácia ivabradínu a BB bola veľmi dobre/dobre tolerovaná u 72/28 % pacientov (50).

Štúdia RESPONSIVE

Štúdia RESPONSIVE hodnotila účinnosť, mieru odpovede a znášanlivosť liečby ivabradínom v kombinácii s BB alebo bez nich v rutinnej klinickej praxi. Ide o prospektívnu, neintervenčnú, multicentrickú štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 1 250 pacientov s chronickou stabilnou AP, ktorí užívali ivabradín dvakrát denne vo flexibilných dávkach počas 4 mesiacov v kombinácii s BB alebo bez nich. Medzi inými parametrami sa sledoval tiež počet záchvatov anginy, užívanie krátkodobo účinkujúcich nitrátov, kopreskripcia a závažnosť symptómov (podľa CCS skóre).

Po 4 mesiacoch liečby bola zaznamenaná redukcia výskytu záchvatov anginy počas týždňa z pôvodných $1,2 \pm 1,9$ na $0,1 \pm 0,5$ a tiež redukcia v priemernom užívaní krátkodobo účinkujúcich nitrátov z $1,5 \pm 2,8$ na $0,1 \pm 0,6$ U za týždeň. Na konci štúdie bola väčšina pacientov klasifikovaná ako CCS I (66 %, pričom väčšina pacientov (76 %) bola na začiatku štúdie - v štádiu CCS II alebo III). Miera odpovede (definovanej ako srdcová frekvencia < 70 úderov za minútu alebo redukcia v srdcovej frekvencii o ≥ 10 úderov za minútu na konci štúdie) bola 87 %. Zlepšenia symptómov ako aj miery odpovede boli vo všeobecnosti porovnateľné medzi pacientmi liečenými iba ivabradínom a tými, ktorí konkomitantne užívali BB.

Celková účinnosť bola ošetrojúcimi lekármi hodnotená ako „veľmi dobrá“ (71 %) alebo „dobrá“ (26 %).

V štúdiu RESPONSIVE boli hlásené NÚ u 2,2 % pacientov. Závažné NÚ (bradykardia, atriálna fibrilácia, dyspnoe, atrioventrikulárny blok alebo sinoatriálny blok) sa hlásili každý u 0,4 % pacientov. Znášanlivosť liečby bola lekármi hodnotená podobne ako v predchádzajúcej štúdiu. Liečba ivabradínom s BB bola hodnotená ako „veľmi dobrá“ (77 %) a „dobrá“ (22 %) (51).

Štúdia REDUCTION a analýza podskupiny

Multicentrická štúdia REDUCTION hodnotila účinnosť a bezpečnosť liečby ivabradínom v liečbe pacientov so stabilnou anginou pectoris v rutinnej praxi. Štúdie sa zúčastnilo 4 954 pacientov a trvala

4 mesiace (52). Bola vykonaná analýza podskupiny 344 pacientov so stabilnou anginou pectoris z tejto štúdie, ktorí užívali ivabradín s BB. Medzi inými parametrami sa sledovala srdcová frekvencia, záchvaty anginy pectoris a užívanie nitrátov (53).

Po 4 mesiacoch liečby ivabradínom v kombinácii s BB sa srdcová frekvencia zredukovala o $12,4 \pm 11,6$ úderov za minútu z pôvodných $84,3 \pm 14,6$ úderov za minútu na $72,0 \pm 9,9$ úderov za minútu ($p < 0,0001$). Výskyt záchvatov anginy sa zredukoval z $2,8 \pm 3,3$ za týždeň na začiatku štúdie na $0,5 \pm 1,3$ za týždeň na konci štúdie ($p < 0,0001$). Užívanie krátkodobo účinkujúcich nitrátov sa zredukovalo z $3,7 \pm 5,6$ U/týždeň na začiatku štúdie na $0,7 \pm 1,7$ U/týždeň na konci štúdie ($p < 0,0001$).

Celková účinnosť bola hodnotená ako „veľmi dobrá“ u 96 % pacientov (53).

V štúdiu REDUCTION hlásilo 1,5 % pacientov liečiacich sa kombináciou ivabradínu a BB osem nežiaducich reakcií pričom žiadna z nich nebola klasifikovaná ako závažná. Najčastejšími NÚ boli nauzea a závraty (každý $< 0,6$ %), u jedného pacienta sa rozvinula bolesť hlavy. Fosfény sa nevyskytli u žiadneho pacienta a taktiež sa nevyskytla klinicky relevantná bradykardia alebo iné kardiologické vedľajšie účinky. Všeobecná znášanlivosť bola hodnotená ako „veľmi dobrá/dobrá“ v 99 % (53).

Štúdia Amosovej a kolektívu

Antianginóznny a antiischemický účinok ivabradínu v kombinácii s bisoprololom v dávke 5 mg a hemodynamický profil tejto liečby boli porovnané oproti liečbe bisoprololom v dávke 10 mg raz denne v štúdiu Amosovej a kol.

Štúdie sa zúčastnilo 29 pacientov so stabilnou anginou a stredne závažnou LVSD, ktorí sa už liečili bisoprololom v dávke 5 mg raz denne. Tito pacienti boli randomizovaní do skupiny (skupina 1) s ivabradínom (dávka 5 – 7,5 mg dvakrát denne) a bisoprololom (5 mg jedenkrát denne) alebo do skupiny, v ktorej bol bisoprolol titrovaný najprv na dávku 7,5 mg a následne na dávku 10 mg jedenkrát denne (skupina 2). Pacienti podstúpili na začiatku a na konci štúdie záťažový test na bežiacom páse, šesť minútový test chôdzou a elektrokardiografiu.

Priemerná srdcová frekvencia v pokoji poklesla v oboch skupinách. V skupine 1 poklesla priemerná srdcová frekvencia zo $76,6 \pm 4,6$ úderov za minútu na $59,3 \pm 2,5$ úderov za minútu ($p < 0,001$). V skupine 2 poklesla priemerná srdcová frekvencia zo $75,9 \pm 3,0$ úderov za minútu na $60,5 \pm 2,3$ úderov za minútu ($p = 0,002$). Vplyv liečebných režimov na pokles srdcovej frekvencie sa medzi skupinami neodlišoval. Proporcija asymptomatických pacientov na konci štúdie však bola vyššia v skupine s ivabradínom. V priebehu dvoch mesiacov bol zaznamenaný pokles priemerného počtu záchvatov anginy, ktoré vyžadovali podanie sublinguálneho nitrátu za týždeň z $3,3 \pm 1,1$ na začiatku štúdie na $1,7 \pm 0,6$ na konci štúdie v skupine 1 a z $3,2 \pm 1,0$ na začiatku štúdie na $2,5 \pm 0,9$ na konci štúdie v skupine 2 (rozdiel medzi dvoma skupinami – $p = 0,041$). Na konci štúdie bolo viac pacientov zo skupiny 1, ktorí spadali do kategórie CCS I (82 % verus 53 % na začiatku štúdie) ako v skupine 2 (67 % verus 58 % na začiatku štúdie), $p = 0,037$.

Pridanie ivabradínu zlepšovalo záťažovú kapacitu, čo sa preukázalo prostredníctvom šesť minútového testu chôdzou a ETT. V skupine 1 sa prejdená vzdialenosť v šesť minútovom teste chôdzou zvýšila z 388 ± 76 na 446 ± 55 m ($p < 0,0001$) a pracovná záťaž sa zvýšila z $5,9 \pm 1,6$ na $7,0 \pm 1,4$ metabolických ekvivalentov ($p = 0,004$). Chronotropická rezerva sa významne zlepšila v skupine s ivabradínom (zo $46,9 \pm 2,1$ na $67,1 \pm 4,1$ %, $p < 0,01$). V skupine 2 sa žiaden z týchto parametrov nezlepšil významne (54).

Ivabradín bol počas tejto štúdie veľmi dobre tolerovaný. Výskyt nežiaducich účinkov bol spojený s liečbou a zvyšovanou dávkou bisoprololu a najčastejším nežiaducim účinkom bola arteriálna hypotenzia (2 pacienti) a zhoršujúci sa bronchospazmus (1 pacient s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc). U jedného pacienta sa po skončení štúdie a zvyšovaní dávky bisoprololu vyskytol náznak SZ s potrebou hospitalizácie (54).

Chronické srdcové zlyhávanie

Štúdia SHIFT

Štúdia SHIFT bola medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s paralelnými ramenami, ktorej cieľom bolo zhodnotiť účinnosť ivabradínu u pacientov so závažným ChSZ a LVSD, ktorým bola v súčasnosti podávaná odporúčaná liečba na toto ochorenie (59).

Primárnym koncovým ukazovateľom bol čas do objavenia sa prvého úmrtia v dôsledku kardiovaskulárnej príhody (vrátane smrti z neznámej príčiny) alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia SZ. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú všetky príčiny, kardiovaskulárnu mortalitu a mortalitu z dôvodu SZ a hospitalizáciu (59).

Podaním ivabradínu popri smerniciami odporúčanej liečbe sa znížila mortalita a hospitalizácia z dôvodu ChSZ u pacientov s vyššou srdcovou frekvenciou (≥ 70 úderov za minútu), Tabuľka 19 (81).

Tabuľka 19 Účinnosť ivabradínu na kardiovaskulárne výstupy v štúdiu SHIFT (randomizovaný súbor) (81)

	Ivabradín* (n=3 241)	Placebo* (n=3 264)	HR (95 % IS)	P hodnota
KV smrť alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia SZ	793 (24,5 %)	937 (28,7 %)	0,82 (0,75 – 0,90)	<0,0001
Hospitalizácia z dôvodu SZ	514 (15,9 %)	672 (20,6 %)	0,74 (0,66 – 0,83)	<0,0001
KV smrť	449 (13,9 %)	491 (15,0 %)	0,91 (0,80 – 1,03)	0,128

KV- kardiovaskulárny; SZ- srdcové zlyhávanie; IS- interval spoľahlivosti; HR- pomer rizík
* v kombinácii s liečbou odporúčanou smernicami

Priemerná srdcová frekvencia na začiatku štúdie v randomizovanom súbore pacientov bola 80 úderov za minútu. Od začiatku štúdie po 28 deň došlo k poklesu srdcovej frekvencie o $15,4 \pm 10,7$ úderov za minútu v skupine pacientov, ktorým bol podaný ivabradín a o $-4,6 \pm 10,6$ úderov za minútu v skupine pacientov s placebom (rozdiel medzi skupinami bol $-10,9$ úderov za minútu; 95 % IS: $-11,4$ až $-10,4$). Toto zníženie bolo zaznamenané počas celého sledovania v štúdiu. Analýza celkového hodnotenia pacientov preukázala, že u pacientov liečených ivabradínom sa dosiahlo väčšie zlepšenie symptómov v porovnaní s placebom (72 % vs. 68 %; $p=0,0005$; doplnkový test) (81). Celkovo v štúdiu SHIFT prerušilo liečbu 682 (21 %) pacientov liečených ivabradínom a 605 (19 %) pacientov liečených placebom (HR: 1,14; 95 % IS: 1,02-1,27; $p=0,017$). Avšak výskyt závažných nežiaducich účinkov bol vyšší v skupine liečenej placebom ako v skupine liečenej ivabradínom ($p=0,025$). Symptomatická a asymptomatická bradykardia sa častejšie vyskytla u pacientov liečených ivabradínom. Bradykardia viedla k trvalému prerušeniu liečby u 48 (1 %) pacientov na ivabradíne a u 10 (<1 %) pacientov na placebe (81).

Analýza podskupiny pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu

Ivabradín sa preukázal ako signifikantne účinnejší vo všetkých ukazovateľoch, vrátane kardiovaskulárnej smrti v skupine vysoko rizikových pacientov, ktorí mali srdcovú frekvenciu na začiatku štúdie ≥ 75 úderov za minútu (Tabuľka 20) (82).

Tabuľka 20 Účinnosť ivabradínu na kardiovaskulárne výstupy u pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu v štúdiu SHIFT (82)

	Ivabradín* (n=2 052)	Placebo* (n=2 098)	HR (95 % IS)	P hodnota
KV smrť alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia SZ	545 (26,6 %)	688 (32,8 %)	0,76 (0,68 – 0,85)	<0,0001
Hospitalizácia z dôvodu SZ	363 (17,7 %)	503 (24,0 %)	0,70 (0,61 – 0,80)	<0,0001
KV smrť	304 (14,8 %)	364 (17,4 %)	0,83 (0,71 – 0,97)	0,0166

KV- kardiovaskulárny; SZ- srdcové zlyhávanie; IS- interval spoľahlivosti; HR- pomer rizík
* v kombinácii s liečbou odporúčanou smernicami

V podskupine pacientov, ktorí mali srdcovú frekvenciu ≥ 75 alebo < 75 úderov za minútu, neboli počas analýzy podskupín štúdie SHIFT zistené žiadne rozdiely vo výskyte nežiaducich účinkov. Bola však zaznamenaná vyššia prevalencia symptomatickej bradykardie u pacientov liečených ivabradínom v porovnaní s placebom, ale neboli zistené rozdiely medzi podskupinami pacientov v závislosti od srdcovej frekvencie (82).

Post hoc analýza – podskupina pacientov podľa typu BB v kombinácii s randomizovanou liečbou (ivabradín alebo placebo)

V post hoc analýze štúdie SHIFT boli sledovaní pacienti so systolickým SZ (n=5 700) a ktorým boli podané BB (karvedilol, bisoprolol, metoprolol a nebivolol) v kombinácii s ivabradínom alebo placebom.

Priaznivý účinok BB v kombinácii s ivabradínom na hlavný koncový ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie z dôvodu zhoršenia SZ v porovnaní BB v kombinácii s placebom bol konzistentný bez ohľadu na použitý BB (HR: 0,75 – 0,89; p hodnota pre interakciu = 0,86) (83).

Analýza populácie SHIFT preukázala, že kombinácia BB spolu s ivabradínom u pacientov so systolickým SZ bola spojená so zlepšením primárneho kompozitného koncového ukazovateľa, bez ohľadu na predpísaný BB spolu s ivabradínom (83).

V tejto post hoc analýze neboli zaznamenané žiadne údaje z pohľadu bezpečnosti (83).

Post hoc analýza – podskupiny pacientov, ktorým bol podaný karvedilol v kombinácii s randomizovanou liečbou (ivabradín alebo placebo)

V ďalšej post hoc analýze štúdie SHIFT boli pacienti, ktorým bol podaný karvedilol v kombinácii s ivabradínom alebo placebom (83; 84). Väčšina pacientov dostávala aj RAS inhibítory (77 % ACEi a 15 % ARB), diuretiká (87 %) a MRA (70 %).

U pacientov na liečbe karvedilolom a ivabradínom boli zaznamenané klinicky a štatisticky nižšie hodnoty primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (napríklad kardiovaskulárna mortalita alebo hospitalizácia z dôvodu zhoršenia SZ [HR: 0,80; 95 % IS: 0,68-0,94; p=0,008], hospitalizácie z dôvodu SZ [HR: 0,73; 95 % IS: 0,61-0,88; p=0,001] a hospitalizácie z dôvodu kardiovaskulárnej udalosti [HR: 0,80; 95 % IS: 0,69-0,92; p=0,002]) v porovnaní s liečbou karvedilolom a placebom u pacientov so stabilným stredne ťažkým až ťažkým ChSZ (trieda II, III alebo IV podľa NYHA, hodnota pokojovej srdcovej frekvencie ≥ 70 úderov za minútu a LVSD). V miere kardiovaskulárnej mortality neboli zaznamenané žiadne rozdiely (HR: 1,04; 95 % IS: 0,79-1,39; p=0,77). Počas štúdie sa vyskytlo 14 úmrtí (1,1 %) na SZ v skupine pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s ivabradínom v porovnaní s 15 úmrtiami (1,2 %) v skupine pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s placebom (83; 84).

Hodnota srdcovej frekvencie po 28 dňoch a po jednom roku bola u pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s ivabradínom $63,8 \pm 10,7$ a $64,3 \pm 11,1$ úderov za minútu a u pacientov, ktorým bol podaný karvedilol v kombinácii s placebom $75,2 \pm 11,8$ a $74,4 \pm 12,6$ úderov za minútu. Priemerná redukcia srdcovej frekvencie po 28 dňoch a po roku bola $-15,7 \pm 10,5$ a $-14,9 \pm 11,7$ úderov za minútu v skupine pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s ivabradínom a $-4,7 \pm 10,2$ a $-5,3 \pm 12,1$ úderov za minútu v skupine pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s placebom (83; 84).

Kombinácia karvedilolu a ivabradínu sa z pohľadu bezpečnosti zdá byť v súlade s predchádzajúcimi zisteniami (83).

Post hoc analýza – podskupina pacientov podľa dávky karvedilolu v kombinácii s randomizovanou liečbou (ivabradín alebo placebo)

Vyššie uvedená post hoc analýza štúdie SHIFT taktiež hodnotila účinnosť karvedilolu v kombinácii s ivabradínom alebo placebom v závislosti od dávky karvedilolu (83; 84).

Vo všetkých podskupinách karvedilolu s rôznymi dávkami v kombinácii s ivabradínom došlo k menšiemu výskytu kardiovaskulárnej mortality alebo hospitalizácie z dôvodu zhoršenia SZ v porovnaní s podskupinou pacientov liečených rôznymi dávkami karvedilolu v kombinácii s placebom (karvedilol 6,25 mg/deň: 67 [29,1 %] vs. 69 [36,9 %] udalostí; karvedilol 12,5 mg/deň: 67 [22,3 %] vs. 85 [26,2 %] udalostí; karvedilol 25 mg/deň: 63 [20,4 %] vs. 57 [20,5 %] udalostí a karvedilol 50 mg/deň: 48 [14,2 %] vs. 65 [19,2 %] udalostí). Nízky počet udalostí v jednotlivých podskupinách neumožnil akúkoľvek formálnu štatistickú analýzu (83; 84).

Počas tejto post hoc analýzy štúdie SHIFT neboli zaznamenané žiadne relevantné rozdiely z pohľadu bezpečnosti medzi jednotlivými dávkami karvedilolu (83).

Post hoc analýza – podskupina pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu, ktorí boli liečení karvedilolom v kombinácii s randomizovanou liečbou (ivabradín alebo placebo)

Vyššie uvedená post hoc analýza štúdie SHIFT taktiež hodnotila účinnosť karvedilolu v kombinácii s ivabradínom alebo placebom v podskupine pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu na začiatku štúdie (n=1 654) (84). Výskyt primárneho kompozitného koncového ukazovateľa u pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu na začiatku štúdie bol nižší v skupine liečenej karvedilolom v kombinácii s ivabradínom v porovnaní so skupinou liečenou karvedilolom v kombinácii s placebom (23,2 % vs. 28,1 %; v tomto poradí). Odhad HR bol 0,79 (95 % IS: 0,65-0,95), čo zodpovedá štatisticky významnému zníženiu RR o 21 % pre primárny kompozitný koncový ukazovateľ v skupine pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s ivabradínom v porovnaní so skupinou pacientov liečených karvedilolom v kombinácii s placebom (p=0,0139).

Pre túto post hoc analýzu štúdie SHIFT neboli uvádzané žiadne bezpečnostné údaje pre podskupinu pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu, ktorí užívali kombináciou karvedilolu a randomizovanej liečby (84).

Zo záverov štúdie SHIFT je možné povedať, že priaznivý účinok karvedilolu v kombinácii s ivabradínom na primárny kompozitný koncový ukazovateľ je podobný účinku, ktorý bol pozorovaný

pri akomkoľvek BB v kombinácii s ivabradínom (83; 84). Priaznivý účinok karvedilolu v kombinácii s ivabradínom bol taktiež pozorovaný v skupine pacientov so srdcovou frekvenciou ≥ 75 úderov za minútu na začiatku štúdie (84).

Štúdia CARVIVA HF

Štúdia CARVIVA HF (randomizovaná, otvorená, zaslepená štúdia na 212 pacientoch) hodnotila účinok karvedilolu, ivabradínu a ich kombinácie (kombinovaná terapia) na záťažovú kapacitu u pacientov so SZ, ktorí sú liečení maximálnou dávkou ACEi. Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola vzdialenosť prejdená v rámci 6MWT (6 minútový test chôdze) a maximálna spotreba kyslíka (MVO_2) na kardiopulmonárnom záťažovom teste. Sekundárnym koncovým ukazovateľom boli kvalita života a zmena v triede NYHA (60).

Prejdená vzdialenosť v rámci 6MWT a čas záťaže na MVO_2 sa významne zlepšili v skupine pacientov liečených ivabradínom a kombináciou s karvedilolom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení iba karvedilolom. Srdcová frekvencia sa znížila u všetkých skupín pacientov, avšak najväčšia redukcia bola zaznamenaná v skupine pacientov liečených kombináciou oboch liečiv (60). Rovnako vyššia zmena bola zaznamenaná pri triede NYHA u pacientov, ktorí boli liečení ivabradínom a kombinovanou terapiou v porovnaní s len s karvedilolom. Zlepšenie v oblasti kvality života bolo taktiež vyššie v skupine pacientov na ivabradíne alebo kombinovanej terapii v porovnaní so skupinou pacientov, ktorým bola podaná iba samotná liečba karvedilolom (60).

K zlepšeniu došlo aj pri fyzickej a sociálnej oblasti, ktorá je hodnotená prostredníctvom QLMI škály (MacNew Quality of Life after Myocardial Infarction). Zlepšenie nastalo u pacientov liečených ivabradínom a kombinovanou terapiou v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení iba karvedilolom (fyzické zlepšenie: 36 ± 11 %, 27 ± 9 % a -7 ± 4 %, $p < 0,01$ pre ivabradín, kombinovaná terapia a karvedilol; sociálne zlepšenie: 41 ± 8 %, 32 ± 12 % a -9 ± 5 %, $p < 0,01$ pre ivabradín, kombinovanú terapiu a karvedilol) (60).

Žiadne údaje z pohľadu bezpečnosti neboli pre štúdiu CARVIVA HF uvádzané.

Štúdia Bagriya a kol.

Štúdia, ktorú vykonali Bagriya a kol. bola prospektívna, otvorená, nerandomizovaná štúdia, ktorá porovnávala uptitrácie (zvyšovanie dávky prostredníctvom titrácie) samotného karvedilolu alebo v kombinácii s ivabradínom u pacientov s ChSZ so zvýšenou srdcovou frekvenciou (61). Prvá analýza zahŕňala 41 pacientov so sínusovým rytmom, prekonaným, ChSZ (II-II trieda NYHA) a srdcovou frekvenciou ≥ 70 úderov za minútu, ktorí boli 3 mesiace liečení karvedilolom ($n=21$) a kombináciou karvedilolu s ivabradínom ($n=20$).

Pridanie ivabradínu ku karvedilolu u pacientov s ChSZ sa prejavilo skrátením obdobia titrácie BB, vyššími konečnými dávkami BB, vyššou redukciou srdcovej frekvencie a lepšou kapacitou záťaže (Tabuľka 21) (61).

Tabuľka 21 Porovnanie účinnosti karvedilolu a kombinácie karvedilolu a ivabradínu u pacientov s ChSZ počas 3 mesiacov v štúdiu Bagriya (61)

	Karvedilol (n=21)	Kombinácia karvedilolu a ivabradínu (n=20)
Pacienti na ≥ 50 % cieľnej dávke karvedilolu (%)	8 (38 %)	16 (80 %)*
Dĺžka trvania uptitrácie (mesiace)	$2,7 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,5^*$
Konečná dávka karvedilolu (mg/deň)	$29,6 \pm 6,2$	$37,4 \pm 8,4^*$
Zmena srdcovej činnosti (úderov za minútu)	$7,2 \pm 2,4$	$12,9 \pm 3,5^*$
Zmena vzdialenosti na 6MWT (m)	$32,4 \pm 11,7$	$68,3 \pm 12,7^*$

* $p < 0,05$

Počas 3 mesačnej liečby neboli uvádzané žiadne údaje z pohľadu bezpečnosti pre štúdiu Bagriya.

5 mesačné sledovanie

Na základe štúdie od Bagriya bola vykonaná ďalšia analýza, ktorá sledovala 69 pacientov s ChSZ s LVSD v sínusovom rytme počas 5 mesiacov (36 pacientom bol podávaný samotný karvedilol a 33 pacientom kombinácia karvedilolu a ivabradínu). Všetci pacienti mali sínusový rytmu a angina bola prítomná u 55 pacientov (85).

Pacienti, ktorým bola podaná kombinácia karvedilolu a ivabradínu mali počas 5 mesiacov nižšiu pokojovú srdcovú frekvenciu ako tí, ktorým bol podaný iba samotný karvedilol ($61,6 \pm 3,1$ vs. $70,2 \pm 4,4$ úderov za minútu, $p < 0,05$). Pridanie ivabradínu ku karvedilolu sa prejavilo zlepšením záťažovej kapacity a významným zvýšením vzdialenosti prejdenej v rámci 6MWT ($p < 0,05$) u pacientov so

SZ. Okrem toho krátko po pridaní ivabradínu ku karvedilolu sa signifikantne zlepšila LVEF ($p < 0,05$) a zlepšila sa aj upitácia BB (85).

5-mesačná liečba bola z hľadiska bezpečnosti u všetkých pacientov uspokojivá. Pri liečbe karvedilolom sa u 8 prípadov objavili vedľajšie účinky (6 prípadov svalová/celková slabosť a 2 prípady prechodnej bronchiálnej obštrukcie). Pozorované vedľajšie účinky boli mierne a prerušenie liečby nebolo ani u jedného pacienta potrebné. Vedľajšie účinky sa prostredníctvom zníženia dávky podarilo odstrániť. Podanie ivabradínu v kombinácii s karvedilolom sa spájal so znížením pokojovej srdcovej frekvencie u troch pacientov v rozmedzí od 40 do 50 úderov za minútu. Dvaja pacienti mali počas liečby ivabradínom mierne a prechodné zrakové problémy (rozmazané videnie), ktoré si však nevyžadovalo prerušenie liečby (85).

Štúdia bioekvivalencie (92)

Boli vykonané 3 štúdie bioekvivalencie v súlade s usmerneniami pre porovnanie bioekvivalencie podľa Európskej liekovej agentúry (EMA) (93):

- biologická dostupnosť jednej tablety FK karvedilolu 12,5 mg/ ivabradínu 7,5 mg a jednej tablety každej zložky v rovnakej dávke (PKH-01561-002),
- biologická dostupnosť jednej tablety FK karvedilolu 6,25 mg/ ivabradínu 7,5 mg a jednej tablety každej zložky v rovnakej dávke (PKH-01561-003),
- biologická dostupnosť jednej tablety FK karvedilolu 25 mg/ ivabradínu 7,5 mg a jednej tablety každej zložky v rovnakej dávke (PKH-01561-005).

Do bioekvivalenčnej štúdie bola taktiež zaradená dávka karvedilolu 3,125 mg/ ivabradínu 5 mg (PKH-01561-004). Bioekvivalencia C_{max} sa preukázala pre ivabradín, nie však pre karvedilol (o 30 % bola vyššia vo FK v porovnaní s monoterapiou). Preskripčné zvyklosti tejto dávky sú však malé a keďže ide o začínajúcu titračnú dávku (3,125 mg), vývoj tejto sily sa vo FK nepovažoval za terapeuticky relevantný v rámci substitučnej terapie. Podľa SPC je minimálna účinná dávka karvedilolu stanovená na 6,25 mg dvakrát denne pri SZ a pri liečbe stabilnej AP by sa liečba mala začať dávkou 2x 12,5 mg (94). Z týchto dôvodov sa veľkosť dávky karvedilolu 3,125 mg/ 5 mg ivabradínu nenavrhuje pre Procodilol.

Požiadavka pre upustenie od bioekvivalenčných štúdií bola podaná pre nasledujúce tri dávkové kombinácie: karvedilol/ivabradín 6,25 mg / 5 mg, 12,5 mg / 5 mg a 25 mg / 5 mg, v súlade s príslušnými kritériami uvedenými vo vyššie uvedenom usmernení (93).

Štúdie bioekvivalencie boli 3 otvorené, randomizované s dvoma obdobiami, jednodávkové štúdie, ktoré boli realizované na zdravých mužoch a ženách vo veku od 18 do 55 rokov s BMI od 18,5 do 30 kg/m³ vrátane. Dve uvedené obdobia boli oddelené washout periódou, ktorá trvala aspoň 7 dní medzi podaniami. Toto obdobie je akceptovateľné vzhľadom na polčas liekov a vyhovuje aj európskym usmerneniam (93).

Všetky liečby sa aplikovali orálne ako jednotabletová dávka 30 minút pred vysoko kalorickými raňajkami. Karvedilol sa odporúča užívať počas jedla, aby sa znížila jeho absorpcia a tým sa znížil prípadný ortostatický účinok (94). Ivabradín by sa tiež mal podávať počas jedla aby sa znížila intraindividuálna variabilita expozície (95). Okrem toho usmernenia uvádzajú, že ak je uvedené v SPC podávanie referenčného lieku počas jedla, aj bioekvivalenčná štúdia by sa mala vykonať počas jedla (93).

Štúdia PKH-05161-002 bola realizovaná na 64 zdravých subjektoch (34 mužov a 30 žien). Všetky subjekty dokončili štúdiu podľa plánu. Ani jeden subjekt nebol počas štúdie vyradený, všetky subjekty boli zaradené do analýzy farmakokinetiky a bezpečnosti.

Farmakokinetické parametre jednej tablety fixnej kombinácie karvedilolu a ivabradínu 12,5 mg/ 7,5 mg boli podobné parametrom jednej tablety karvedilolu 12,5 mg a jednej tablety ivabradínu 7,5 mg podaných súčasne. Pomer geometrických priemerov C_{max} a AUC_{last} pre karvedilol a ivabradín bol 112,39 % a 99,42 % v tomto poradí pre C_{max} a 99,30 % a 100,54 % v tomto poradí pre AUC_{last} (79).

Štúdia PKH-05161-003 bola realizovaná na 64 zdravých subjektoch (35 mužov a 29 žien). Všetky subjekty dokončili štúdiu ako bolo plánované. Ani jeden subjekt nebol počas štúdie vyradený, všetky subjekty boli zaradené do analýzy farmakokinetiky a bezpečnosti.

Farmakokinetické parametre jednej tablety fixnej kombinácie karvedilolu a ivabradínu 6,25 mg/ 7,5 mg boli podobné parametrom jednej tablety karvedilolu 6,25 mg a jednej tablety ivabradínu 7,5 mg podaných súčasne. Pomer geometrických priemerov C_{max} a AUC_{last} pre karvedilol a ivabradín bol 112,54 % a 103,26 % v tomto poradí pre C_{max} a 98,37 % a 100,31 % v tomto poradí pre AUC_{last} (79).

Štúdia PKH-05161-005 bola realizovaná na 100 zdravých subjektoch mužského a ženského pohlavia. Farmakokinetické parametre jednej tablety fixnej kombinácie karvedilolu a ivabradínu 25 mg/ 7,5 mg boli podobné parametrom jednej tablety karvedilolu 25 mg a jednej tablety ivabradínu 7,5 mg podaných súčasne. Pomer geometrických priemerov C_{max} a AUC_{last} pre karvedilol a ivabradín bol 105,30 % a 93,47 % v tomto poradí pre C_{max} a 97,25 % a 95,10 % v tomto poradí pre AUC_{last} (79).

Vo všetkých štyroch bioekvivalenčných štúdiách (PKH-05161-002, PKH-05161-003, PKH-05161-004 a PKH-05161-005) bol výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou podobný u všetkých skupín. Podaná FK karvedilolu a ivabradínu bola z hľadiska bezpečnosti v štúdi PKH-05161-001 u subjektov dobre tolerovaná. Výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou bol podobný u skupiny liečenej FK karvedilolu a ivabradínu 12,5 mg/ 7,5 mg a u skupiny liečenej karvedilolom 12,5 mg (13/72= 18,6 %) a mierne nižšia u skupiny liečenej ivabradínom 7,5 mg (10/72= 14,3 %). Žiadne závažné nežiaduce účinky neboli uvádzané. Hoci sa zistili klinicky relevantné zmeny v laboratórnych parametroch, zvyčajne nesúviseli s liečbou a žiadne klinicky relevantné zmeny z pohľadu tlaku krvi a srdcovej frekvencie neboli zistené. Ani sínusová bradykardia nebola pozorovaná (92).

Údaje o bezpečnosti z piatich farmakokinetických štúdií, ktoré zahŕňali 364 zdravých subjektov preukazujú, že FK karvedilolu a ivabradínu je dobre tolerovaná a že sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky pri porovnaní s monokomponentami (92).

Dva závažné nežiaduce účinky boli pozorované. Jedno tehotenstvo s následným skorým spontánnym potratom u subjektu, ktorý mal v minulosti 2 spontánne potraty počas prvých mesiacov tehotenstva. A jeden prípad fibrilácie predsieni predchádzaný synkopou (sponzorom považovaný za závažný nežiaduci účinok), bol hlásený u 39 ročného zdravého subjektu mužského pohlavia v štúdi PKH-05161-005. Fibrilácia predsieni sa spontánne upravila po menej ako hodine. Kontrolné kardiologické vyšetrenie nepreukázalo žiadnu klinicky signifikantnú abnormalitu. Nevyskytlo sa úmrtie ani iné signifikantné udalosti (92).

Pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vychádza z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu.

Záver

Dátum:

26. 9. 2018

Meno a priezvisko:

MVDr. Jozef Hromjak