





Instytut  
Arcana



Macytentan (Opsumit®) w leczeniu II rzutu  
dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem  
płucnym (TNP) w skojarzeniu z sildenafilem –  
analiza problemu decyzyjnego



Kraków 2014

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY .....</b>	<b>4</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW.....</b>	<b>5</b>
<b>3. CEL I METODYKA .....</b>	<b>6</b>
<b>4. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>7</b>
4.1. Wnioskowane wskazanie .....	7
4.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	25
<b>5. INTERWENCJA OCENIANA .....</b>	<b>27</b>
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	27
5.2. Wskazania do stosowania.....	28
5.3. Mechanizm działania.....	28
5.4. Dawkowanie i sposób podania .....	29
5.5. Specjalne ostrzeżenia, środki ostrożności, przeciwwskazania, przedawkowania .....	30
5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	32
5.7. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach .....	33
<b>6. INTERWENCJE OPCJONALNE .....</b>	<b>36</b>
6.1. Ogólne zasady postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) .....	36
6.2. Istniejąca praktyka w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej .....	39
6.3. Interwencje lekowe rozpatrywane jako potencjalne komparatory dopuszczone do obrotu w Polsce.....	46
6.4. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce.....	47
6.5. Wybór i charakterystyka komparatorów .....	48
<b>7. WYNIKI ZDROWOTNE.....</b>	<b>60</b>
<b>8. TYP BADANIA .....</b>	<b>62</b>
<b>9. WNIOSKI (PICOS) .....</b>	<b>63</b>
<b>10. ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>65</b>
10.1. Substancje czynne finansowane w ramach leczenia TNP w Polsce.....	66
10.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła .....	67
10.3. Charakterystyka opublikowanych badań RCT oceniających efekty leczenia substancji rekomendowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.....	68
10.4. Piśmiennictwo.....	70

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY

Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.

Imię i nazwisko	Stanowisko	Udział
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: 29 września 2014

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana  
ul. Płk S. Dąbka 8/510  
30-732 Kraków

## 2. INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AMB</b>	Ambrisentan
<b>BER</b>	Beraprost
<b>BOS</b>	Bosentan
<b>CCB</b>	Blokery kanałów wapniowych
<b>CO</b>	Wskaźnik sercowy
<b>EPO</b>	Epoprostenol
<b>ERA</b>	Inhibitory receptora endotelinowego
<b>FC-WHO</b>	Klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia
<b>GVD</b>	Global Value Dossier
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>i.v.</b>	Podanie dożylnie
<b>ILO</b>	Iloprost
<b>MAC</b>	Macytentan
<b>NP</b>	Nadciśnienie płucne
<b>PAP</b>	Ciśnienie w tętnicy płucnej
<b>PDE-5</b>	Inhibitory fosfodiesterazy typu 5
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PRO</b>	Prostacykliny
<b>PWP</b>	Ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
<b>s.c.</b>	Podanie śródskórne
<b>SIL</b>	Sildenafil
<b>TAD</b>	Tadalafil
<b>TNP</b>	Tętnicze nadciśnienie płucne
<b>TRE</b>	Treptostinil

### 3. CEL I METODYKA

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej w związku z procesem rozpatrywania wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Opsumit® (substancja czynna: macytentan; tabletki powlekane).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz przegląd interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

## 4. PROBLEM ZDROWOTNY

### 4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Opsumit® (substancja czynna: macytentan; tabletki powlekane), dla którego zostaną opracowane analizy HTA lek będzie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)” jako terapia skojarzona w połączeniu z sildenafilem w II rzucie leczenia, po nieskutecznym leczeniu w ramach I linii leczenia. [6]

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania przedmiotowego produktu leczniczego Opsumit® [4].

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opsumit®, zarejestrowaną populację stanowią dorośli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym będący w II lub III klasie czynnościowej FC-WHO. Macytentan może zostać podany zarówno w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym [4].

#### Definicja

Nadciśnienie płucne (NP) jest stanem patofizjologicznym i hemodynamicznym, definiowanym jako nieprawidłowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej (średnie PAP  $\geq 25$  mm Hg w spoczynku), który może wystąpić w przebiegu różnych chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. Wcześniej stosowane kryterium rozpoznania NP tj. wzrost średniego ciśnienia płucnego  $> 30$  mm Hg podczas wysiłku fizycznego, nie było zasadne, gdyż wiele czynników (rodzaj i nasilenie wysiłku, wiek pacjenta itp.) różnie wpływało na ten parametr [5]. Dla porównania, ocenione na podstawie dostępnych danych prawidłowe średnie PAP w spoczynku wynosi  $14 \pm 3$  mm Hg, przy górnej wartości zakresu prawidłowego ok. 20 mm Hg [7].

Poniżej w tabeli przedstawiono różne definicje hemodynamiczne NP.

Tabela 1.

**Definicje hemodynamiczne NP na podstawie pomiarów wykonywanych w stanie spoczynku [7]**

Definicja	Cechy	Grupa kliniczna*
<b>Nadciśnienie płucne (NP)</b>	Średnie PAP $\geq 25$ mm Hg	wszystkie
<b>Przedwłośniczkowe</b>	Średnie PAP $\geq 25$ mm Hg PWP $\leq 15$ mm Hg CO prawidłowy albo zmniejszony	Grupa 1. tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) Grupa 3. NP w przebiegu chorób płuc Grupa 4. Przewlekłe zakrzepowozatorowe NP Grupa 5. NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
<b>Pozawłośniczkowe NP</b> <b>Bierne</b> <b>Odpoczynkowe</b> <b>(nieproporcjonalnie duże, hiperkinetyczne)</b>	Średnie PAP $\geq 25$ mm Hg PWP $> 15$ mm Hg CO prawidłowy albo zmniejszony <sup>^</sup> TPG $\leq 12$ mm Hg TPG $> 12$ mm Hg	Grupa 2. NP w przebiegu chorób lewego serca

PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej; PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; CO – pojemność minutowa; TPG – przezpłuczny gradient ciśnienia (średnie PAP – średnie PWP);

\*Zgodnie z klasyfikacją kliniczną NP (patrz tabela 2.);



^Zwiększony CO można stwierdzać w stanach hiperkinetycznych krążenia, np. przetokach tętniczo-żylnych z krążenia układowego do płucnego (tylko w obrębie krążenia płucnego), niedokrwistości, nadczynności tarczycy

Wysokość ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej określa się w praktyce klinicznej nieinwazyjną metodą na podstawie wartości maksymalnego gradientu wstecznego niedomykalności zastawki trójdzielnej mierzonego metodą dopplerowską. Przy użyciu tej metody zaleca się mówić o prawdopodobieństwie choroby, jednak nie powinno się rozpoznawać ani wykluczać NP (rozbieżności w ocenie nieinwazyjnej i pomiarach bezpośrednich u poszczególnych pacjentów). Na podstawie rozpoznania echokardiograficznego w najnowszych wytycznych (ESC 2009) mówi się o:

- mało prawdopodobnym NP,
- możliwym NP,
- prawdopodobnym NP (szczegóły kryteriów: Tabela 7).

Pewne rozpoznanie NP wymaga cewnikowania serca, co pozwala ocenić pozostałe parametry opisujące sytuację hemodynamiczną w krążeniu płucnym [5].

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest jedną z 5 podstawowych grup etiologicznych NP (grupa 1). TNP jest stanem klinicznym cechującym się obecnością przedwłośniczkowego NP przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego NP (NP w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP lub innych sporadycznie występujących chorób). TNP obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym [7].

### **Etiologia i patogeneza (klasyfikacja)**

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych NP: tętnicze nadciśnienie płucne (TNP), nadciśnienie płucne zależne od niewydolności lewej komory serca, nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach [5]. Poniżej w tabeli zestawiono kompletną klasyfikację NP, która została przyjęta w Evian w 1998 r., zmodyfikowana w Wenecji w 2003 r., uaktualniona w 2008 r. w Dana Point i ostatnio w 2013 r. podczas *5th World Symposium on Pulmonary Hypertension* w Nicei (zmiany zaznaczono pogrubioną czcionką). Niniejsza analiza dotyczy tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), czyli grupy 1 poniższej klasyfikacji klinicznej NP.



**Tabela 2.**  
**Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego uaktualniona w Nicei (5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013) – modyfikacje zostały wyróżnione [8]**

Grupy etiologiczne NP
Grupa 1: tętnicze nadciśnienie płucne (TNP)
1.1 Idiopatyczne TNP; 1.2. Dziedziczne TNP– wywołane mutacjami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• genów BMPR2,</li> <li>• ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3,</li> <li>• bez znanej przyczyny;</li> </ul> 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny; 1.4. Związane z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorobami tkanki łącznej;</li> <li>• zakażeniem HIV;</li> <li>• nadciśnieniem wrotnym;</li> <li>• wrodzonymi wadami serca;</li> <li>• schistosomozą</li> </ul>
Grupa 1A: zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna
<b>Grupa 1AA: Przetrwale NP noworodków</b>
Grupa 2: NP zależne od niewydolności lewej komory serca
2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory; 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory; 2.3. Wady zastawkowe <b>2.4. Wrodzone/nabyte zwężenia wpływu/wypływu z lewej komory serca i wrodzone kardiomiopatie</b>
Grupa 3: NP w następstwie chorób płuc i/lub hipoksemii
3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc; 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc; 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi; 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu; 3.5. Hipowentylacja pęcherzykowa; 3.6. Przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach; 3.7. Wady rozwojowe
Grupa 4: przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP
Grupa 5: NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
5.1. Zaburzenia hematologiczne – <b>przewlekła niedokrwistość hemolityczna</b> , choroby mieloproliferacyjne, splenektomia; 5.2. Choroby układowe –sarkoidoza, histiocytoza płuc, limfangioleiomiomatoza; 5.3. Zaburzenia metaboliczne – choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy; 5.4. Inne –obturacyja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, <b>segmentalne NP</b>

NP – nadciśnienie płucne; BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; ENG – gen endogliny; ALK-1 – gen aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1; SMAD9 – ang. *mothers against decapentaplegic homolog 9*; CAV1 – kaweolina 1; KCNK3 – gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K; HIV – ludzki wirus nabytego braku odporności

Nadciśnienie płucne i zmiany w łożysku płucnym stanowią podstawowy problem i cel interwencji terapeutycznej przede wszystkim w NP tętnicznym i zakrzepowo-zatorowym. W pozostałych grupach choroba podstawowa (niewydolność lewej części serca, choroby układu oddechowego itp.) jest głównym celem interwencji terapeutycznej, gdyż nasilenie NP pozostaje w silnym związku z jej zaawansowaniem [5].

Zmiany chorobowe dotyczące naczyń krążenia płucnego, niezależnie od etiologii, prowadzą do zwiększenia oporu płucnego. Wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej jest mechanizmem kompensacyjnym pozwalającym na utrzymanie przepływu płucnego. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Czynniki, które sprzyjają

rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej (niekorzystne hemodynamicznie zjawisko przyspieszające rozwój prawokomorowej niewydolności serca), są szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego. Rozwój prawokomorowej niewydolności serca prowadzi do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastoju żylnego. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory można stwierdzić w surowicy zwiększone stężenie troponiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu [5].

Wspólną cechą wszystkich chorób zaliczonych do tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych. Dominujące zmiany w śródbłonku to oprócz proliferacji komórek i mechanicznego ograniczenia łożyska naczyniowego, także istotna dysfunkcja wydzielnicza (zmniejszone wydzielanie prostacykliny i tlenu azotu i nadmierna produkcja endoteliny), która objawia się zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami inicjującymi skurcz i rozkurcz naczyń oraz proliferacją i apoptozą komórek. U chorych z TNP opisano również obniżone stężenia substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym (wazoaktywny peptyd jelitowy) [5, 7].

Zmiany patologiczne dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (<500 µm średnicy). W badaniu histologicznym stwierdza się proliferację komórek śródbłonka, włóknienie błony wewnętrznej (koncentryczne i ekscentryczne), przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek i ich przydanki, wtórną zakrzepicę oraz tzw. zmiany splotowate, uważane za patognomoniczne dla chorób z grupy TNP. W przydatce stwierdza się ponadto zwiększone wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej w zakresie kolagenu, elastyny, fibronektyny i tenascyny. W rozwoju TNP istotną rolę mogą także odgrywać komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego). U chorych z TNP stwierdza się skrzepliny zarówno w małych dystalnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych. W aktualnej klasyfikacji jako podgrupę 1A wyodrębniono choroby z dominującymi lub współistniejącymi zmianami dotyczącymi żył i/lub kapilar płucnych. W idiopatycznym NP nie znana jest przyczyna opisanych powyżej zaburzeń, natomiast w grupie chorych z rodzinną postacią TNP 80% stanowią pacjenci, u których zidentyfikowano szczepy mutacji genu 2 receptora morfogenetycznego białka kości BMPR-2 kodującego receptor dla czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). U 5% pacjentów wykryto rzadkie mutacje innych genów należących do nadrodziny TGF- $\beta$ , tj. aktywinoreceptoropodobnej kinazy typu 1 (ALK-1), endogliny (ENG) i SMAD9 (ang. *mothers against decapentaplegic 9*). U około 20% rodzin z TNP mutacje genów nie są jeszcze wykrywalne, lecz warto dodać, że ostatnio zidentyfikowano dwie nowe mutacje genowe (nie związane blisko z TGF- $\beta$ ): kaweoliny-1 (CAV1), która koduje białko błonowe kaweoliny, obfite w komórki śródbłonka płuc, oraz KCNK3 – gen kodujący kanału potasowego nadrodziny K – *member 3*, które mogą wpłynąć na nowe spojrzenie na patogenezę TNP. W postaciach TNP zależnych od innych patologii ciąg zmian w naczyniach płucnych może toczyć się niezależnie od aktywności choroby podstawowej [5, 7, 8].

### **Czynniki ryzyka**

Czynniki ryzyka rozwoju TNP definiuje się, jako jakikolwiek czynnik lub stan, który może predysponować lub ułatwiać rozwój choroby. Na podstawie siły związku czynników ryzyka z NP i prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej, czynniki ryzyka sklasyfikowano jako:

- zdecydowane – w przypadku epidemii, lub wykazania w wieloośrodkowych badaniach epidemiologicznych skojarzenia choroby lub leku z wystąpieniem TNP;
- prawdopodobne – w przypadku wykazania związku w jednoośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym lub na materiale wielu chorych;
- możliwe – można podejrzewać np. w przypadku leków o mechanizmie działania podobnym do leków zaliczonych do ryzyka zdecydowanego lub prawdopodobnego, lecz dotychczas nie przebadanych (np. leki w leczeniu ADHD);
- mało prawdopodobne – w przypadku nieudokumentowanego związku czynnika z TNP. Poniżej w tabeli zestawiono zaktualizowane poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, o których wiadomo, iż mogą powodować TNP.

**Tabela 3.**  
**Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn mogących powodować TNP [8]**

Ryzyko	Leki/toksyny
<b>Zdecydowane</b>	-aminoreks - fenfluramina - deksfenfluramina -toksyczny olej rzepakowy - benfluoreks - SSRI* <sup>*</sup>
<b>Prawdopodobne</b>	- amfetaminy - L-tryptofan - metamfetaminy - dazatynib
<b>Możliwe</b>	- kokaina - fenylopropanolamina - dziurawiec - chemioterapeutyki - interferon $\alpha$ i $\beta$ - leki amfetaminopodobne
<b>Mało prawdopodobne</b>	- doustne leki antykoncepcyjne - estrogen(y) - palenie tytoniu

SSRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; \* czynnik ryzyka w rozwoju trwałego NP. u noworodków i u kobiet w ciąży narażonych na SSRI (zwłaszcza po 20 tygodniu ciąży)

### **Obraz kliniczny**

Objawy TNP są nieswoiste i obejmują postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku, a w szczególności: duszność, męczliwość, osłabienie, bóle dławicowe, omdlenia i wzdęcia brzucha. Objawy w spoczynku obserwuje się tylko w bardzo zaawansowanych przypadkach [5, 7].

Do objawów przedmiotowych TNP należą:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca;
- unoszenie prawokomorowe;
- akcentacja składowej płucnej drugiego tonu serca;
- holosystoliczny szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej;

- rozkurczowy szmer niedomykalności zastawki tętnicy płucnej;
- trzeci ton prawo komorowy;
- sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca albo drożny otwór owalny;
- palce pałeczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca;
- objawy przewlekłej niewydolności żylniej (zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych), mogące sugerować etiologię zakrzepowo-zatorową [5, 7].

Bardziej zaawansowane TNP objawia się poszerzeniem żył szyjnych, powiększeniem wątroby, obrzękami obwodowymi, wodobrzuszem, sinicą centralną i obwodową, przesiękami w jamach opłucnej i worku osierdziowym, puchliną brzuszną i chłodnymi kończynami. Osluchiwanie płuc zwykle daje wynik prawidłowy. Teleangiektazje, owrzodzenia palców i sklerodaktylię obserwuje się w sklerodermii, a rzężenia wdechowe mogą wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc. Warto zwrócić uwagę na choroby wątroby (pajęczki naczyniowe, zanik jąder i rumień dłoni) [7]. Wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej często występuje objaw Raynauda, stwierdza się go również u ok.14% chorych z idiopatycznym NP. U 50% chorych z idiopatycznym NP występują cechy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W wywiadzie należy również uwzględnić przyjmowanie leków zmniejszających łaknienie, objawy obturacyjnego bezdechu sennego oraz rodzinne występowanie chorób naczyń płucnych, zwłaszcza w młodym wieku [5, 10].

### Rokowanie

Jednym z najsilniejszych czynników rokowniczych jest klasa czynnościowa (FC, ang. *functional class*) oceniana w 4-stopniowej klasyfikacji WHO, przedstawiona poniżej w tabeli.

**Tabela 4.**  
**Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z TNP [5, 7]**

Klasa	Opis
<b>I</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
<b>II</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
<b>III</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
<b>IV</b>	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności RV. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją NYHA zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r., w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do NP. W określeniu rokowania



i kwalifikacji do poszczególnych metod leczenia pomocne są również wyniki testów oceniających wydolność fizyczną (największe doświadczenie w interpretacji testu 6-minutowego marszu). Znaczenie rokownicze mają także markery biochemiczne (stężenie peptydu natriuretycznego typu B), badanie echokardiograficzne oraz MR serca (pośrednie i bezpośrednie wskaźniki dysfunkcji prawej komory) [5]. Aby uzyskać jasny obraz stanu chorego należy uwzględnić cały zestaw danych pochodzących z badania klinicznego, próby wysiłkowej, badania EKG i hemodynamicznego oraz markery biochemiczne (wieloczynnikowa ocena rokownicza). Nie należy polegać wyłącznie na pojedynczym wskaźniku, gdyż w seryjnych oznaczeniach wyniki mogą być rozbieżne. Ponadto, dla żadnego pojedynczego parametru nie można wyznaczyć wyraźnych granic kwalifikujących chorych do dobrego czy złego rokowania [7]. W tabeli poniżej zestawiono kilka wskaźników o znanej wartości prognostycznej, stosowanych jako narzędzia w obserwacji przedłużonej.

**Tabela 5.**  
**Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w TNP [7]**

Rokowanie lepsze	Wskaźniki prognostyczne	Rokowanie gorsze
Nie	<b>Objawy kliniczne niewydolności RV</b>	Tak
Wolne	<b>Tempo narastania objawów</b>	Szybkie
Nie	<b>Omdlenie</b>	Tak
I, II	<b>WHO-FC</b>	IV
Dłuższy (>500 m)*	<b>Dystans w 6MWD</b>	Krótszy (<300 m)
Szczytowe pochłanianie tlenu > 15 ml/min/kg	<b>Spiroergometryczna próba wysiłkowa</b>	Szczytowe pochłanianie tlenu < 12 ml/min/kg
Prawidłowe lub bliskie prawidłowego	<b>Stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu</b>	Bardzo wysokie i narastające
Bez płynu osierdziowego TAPSE** > 2,0 cm	<b>Echokardiografia**</b>	Płyn osierdziowy TAPSE** < 1,5 cm
RAP < 8 mmHg i CI ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	<b>Hemodynamika</b>	RAP > 15 mmHg lub CI ≤ 2,00 l/min/m <sup>2</sup>

\*Zależne od wieku;

\*\* Wybrano TAPSE i płyn osierdziowy, ponieważ można je określić u większości pacjentów;

BNP – peptyd natriuretyczny typu B, CI – wskaźnik sercowy, 6MTW – test marszu sześciominutowego, RAP – ciśnienie w prawym przedsionku, TAPSE – amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego, WHO-FC – klasa czynnościowa wg WHO

W kolejnej tabeli przedstawiono zaproponowane przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC 2009), metody oceny i czas ich przeprowadzania w długoterminowej obserwacji chorych z TNP.

**Tabela 6.**  
**Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z TNP [7]**

Metody oceny	Wyjściowo (przed leczeniem)	Co 3-6 miesięcy*	3-4 miesiące od rozpoczęcia/zmiany leczenia	W przypadku pogorszenia klinicznego
Ocena kliniczna FC-WHO ECG	+	+	+	+
6MWD**	+	+	+	+
Spiroergometryczna próba wysiłkowa	+		+	+
BNP/NT-proBNP	+	+	+	+
Echokardiografia	+		+	+
RHC	+***		+^	+^

\*Odstępy czasowe należy dobrać do indywidualnych potrzeb chorego;

\*\*Zwykle wykonuje się jeden z dwu testów wysiłkowych;

\*\*\*Zalecone;

^Należy wykonać;

BNP – peptyd natriuretyczny typu B, ECG – elektrokardiogram, RHC – cewnikowanie prawego serca, 6MWD – test sześciominutowego marszu, WHO-FC – klasy czynnościowe wg WHO

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP wynosił 2,8 roku, natomiast dla chorych w IV FC nie przekraczał 6 miesięcy. Szacuje się, że ok. 90% i ok. 80% leczonych chorych z TNP przeżywa odpowiednio 12 i 24 miesiące od rozpoznania. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z TNP (95% przeżywa 5 lat). Wśród podtypów TNP najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Wystąpienie krwioplucia spowodowanego przez anastomozy pomiędzy tętnicami oskrzelowymi, a łożyskiem płucnym, świadczy o złym rokowaniu w TNP. Schyłkowa niewydolność prawej komory stanowi główną przyczynę zgonów chorych z TNP [5].

Bardzo młody lub podeszły wiek (< 14 lat i > 65 lat), zmniejszająca się wydolność wysiłkowa oraz objawy niewydolności prawej komory oznaczają złe rokowanie w IPAH. A ciąża wiąże się z 30 – 50% śmiertelnością u pacjentek z TNP [7].

Na podstawie Czeskiego rejestru oszacowano 1-, 2- oraz 3-letnie wskaźniki przeżycia, które wyniosły w kohorcie TNP odpowiednio 89%, 78% i 74%. Stwierdzono także, że starsi pacjenci oraz pacjenci z niższym poziomem kreatyniny mają niższe wskaźniki przeżycia [16].

### Rozpoznanie

Ocena chorego z podejrzeniem NP wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy NP i swoistej etiologii w obrębie grupy TNP oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych [7].

Badaniami pomocniczymi w rozpoznaniu NP są:

- badania laboratoryjne,
- elektrokardiogram (EKG),
- radiogram klatki piersiowej (RTG),
- badania czynnościowe płuc,
- echokardiografia,
- scyntygrafia perfuzyjna płuc,
- tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (HRCT), tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna,
- obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI),
- ultrasonografia jamy brzusznej (USG),
- cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych [5, 7].

### **Badania laboratoryjne**

U wszystkich chorych niezbędne jest wykonanie badań, takich jak:

- gazometria krwi tętniczej – ujawnia umiarkowaną hipoksemię; hiperkapnia jest charakterystyczna dla POChP i ośrodkowych zaburzeń regulacji oddychania;
- badania immunologiczne - przeciwciała przeciwjądrowe obecne u ok. 30% chorych z idiopatycznym NP (więc rozpoznanie układowej choroby tkanki łącznej musi opierać się na współistniejących objawach klinicznych; rutynowo należy wykonać oznaczenie przeciwciał anty-HIV);
- próby czynnościowe wątroby - zwiększone wartości wskaźników uszkodzenia wątroby mogą świadczyć o NP związanym z nadciśnieniem wrotnym;
- czynności tarczycy [5, 7].

### **Elektrokardiogram (EKG)**

EKG może sugerować lub wspierać rozpoznanie NP, lecz nie stanowi narzędzie wykrywania istotnego NP z uwagi na niedostateczną czułość – 55% i swoistość – 70%. We wczesnym stadium NP EKG jest często prawidłowy, w późniejszym okresie NP stwierdza się:

- dekstrogram (odchylenie elektrycznej osi serca w prawo) – 79% chorych z idiopatycznym TNP;
- *P-pulmonale* – powiększenie prawego przedsionka;
- blok prawej odnogi pęczka Hisa;
- cechy przerostu (u 87% chorych z idiopatycznym NP) oraz przeciążenia prawej komory;



- o zaburzenia rytmu serca (najczęściej: częstoskurcze przedsionkowe i trzepotanie przedsionków, rzadko: komorowe zaburzenia) [5, 7].

### **Radiogram klatki piersiowej (RTG)**

W chwili ustalenia rozpoznania RTG jest nieprawidłowy u 90% chorych z idiopatycznym TNP. Do typowych objawów NP zalicza się:

- o poszerzenie pnia płucnego i tętnicy pośredniej;
- o powiększenie prawej komory i prawego przedsionka – zaawansowane przypadki;
- o stwierdzenie cech zastojów w krążeniu płucnym – świadczy o żylnym NP lub zarostowej chorobie żył płucnych (przy braku objawów niewydolności lewej komory);
- o cechy choroby śródmiąższowej lub rozedmy – przemawiają za chorobą płuc jako przyczyną NP [5, 7].

### **Badania czynnościowe płuc**

Do badań czynnościowych płuc zalicza się:

- o spirometrię – często prawidłowa; może wykazywać cechy restrykcji lub obturacji (gdy NP spowodowane chorobą miąższu płuc lub oskrzeli); w TNP mogą być obecne cechy łagodnej obturacji w obrębie drobnych oskrzeli (czasem cechy nadreaktywności oskrzeli – błędnie rozpoznawana astma);
- o pletyzmografię – znaczenie u chorych na układowe choroby tkanki łącznej, u których NP może być wywołane izolowanym zajęciem naczyń lub włóknieniem płuc; chorobę śródmiąższową uznaje się za dominującą w rozwoju NP, gdy wartość całkowitej pojemności płuc (TLC) wynosi poniżej 60% (zwłaszcza przy współistnieniu objawów włóknienia płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR));
- o pojemność dyfuzyjną dla tlenu węgla – zwykle chorzy z TNP mają zmniejszoną pojemność dyfuzyjną płuc dla CO (40-80% wartości należytnej) oraz łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną objętość płuc; szczególnie małe wartości są charakterystyczne dla śródmiąższowych chorób płuc [5].

### **Echokardiografia**

Echokardiografia jest najbardziej przydatną metodą do weryfikacji podejrzenia NP. Pozwala ona:

- o wykryć powiększenie jamy prawej komory i poszerzenie pnia płucnego;
- o wykryć powiększenie prawego przedsionka oraz zmniejszenie i zniekształcenie lewej komory i lewego przedsionka przez uwypuklające się przegrody serca (bardzo zaawansowane stadium choroby);

- o oszacować w przybliżeniu skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej w badaniu dopplerowskim z pomiaru maksymalnej prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej (zastosowanie kontrastu echokardiograficznego intensyfikuje sygnał dopplerowski w razie śladowej i małej niedomykalności trójdzielnej);
- o ocenić korelację gradientu rozkurczowego pomiędzy tętnicą płucną a drogą odpływu prawej komory z ciśnieniem średnim i rozkurczowym w tętnicy płucnej na podstawie prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki pnia płucnego;
- o wykryć niewydolność prawej komory, która prowadzi do poszerzenia żyły głównej dolnej, która przestaje się zapadać podczas wdechu;
- o wykryć cechy dysfunkcji lewej komory oraz nieprawidłowości zastawkowe (mogą prowadzić do żylnego NP);
- o zdiagnozować wrodzone wady serca (przy uzupełnieniu o badania przezprzelykowe i kontrastowe).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESC 2009, poniżej w tabeli zestawiono sugerowane kryteria oceny obecności NP wyznaczone przy użyciu takich parametrów, jak maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej i skurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej szacowane na podstawie wskaźników dopplerowskich (przy założeniu prawidłowego ciśnienia w prawym przedsionku równego 5 mm Hg) oraz dodatkowe parametry echokardiograficzne sugerujące NP [7].

**Tabela 7.**  
**Kryteria oceny obecności NP wraz z dodatkowymi parametrami echokardiograficznymi według wytycznych ESC 2009 [7]**

Rozpoznanie echokardiograficzne	TRV	Skurczowe PAP	Inne odchylenia echokardiograficzne	Klasa zaleceń/poziom wiarygodności
<b>Mało prawdopodobne NP</b>	≤ 2,8 m/s	≤36 mm Hg	brak	I/B
<b>Możliwe NP</b>	≤ 2,8 m/s	≤36 mm Hg	obecne wskazujące na NP	IIa/C
	2,9 – 3,4 m/s	37 – 50 mm Hg	wskazują lub nie wskazują na NP	IIa/C
<b>Prawdopodobne NP*</b>	>3,4 m/s	>50 mm Hg	wskazują lub nie wskazują na NP	I/B

TRV – maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej; PAP – ciśnienie w tętnicy płucnej;

\*wysiłkowa echokardiografia dopplerowska nie jest wskazana jako badanie przesiewowe w kierunku NP (klasa zaleceń/poziom wiarygodności: III/C)

### Scyntygrafia perfuzyjna płuc

Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny płuc należy wykonać u chorych z NP w poszukiwaniu potencjalnie poddającego się leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP (obecność segmentarnych większych ubytków perfuzji). W TNP scyntygraf płuc jest prawidłowy lub może wykazywać subsegmentarne ubytki perfuzji. Scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny jest metodą skryningową o wysokiej czułości (90 - 100%) oraz swoistości (94 - 100%). Przy niejednoznacznym

wyniku tego badania należy wykonać spiralną tomografię komputerową tętnic płucnych lub arteriografię płucną. Wadą tej metody jest uwidocznienie niepokrywających się z zaburzeniami wentylacji ubytków perfuzji także w chorobie zarostowej żył płucnych [5, 7].

### **Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT), tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym i arteriografia płucna**

HRCT pozwala na szczegółowe zobrazowanie miąższu płucnego i ułatwia diagnostykę śródmiąższowych chorób płuc i rozedmy (pomocna w sytuacji klinicznego podejrzenia choroby zarostowej żył płucnych: charakterystyczne zmiany w obręku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzrzazikowym zmętnieniem płuc i pogrubienie przegród międzyrzazikowych; ponadto stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych i płyn w jamie opłucnej). Hemangiomatozę płucną sugeruje rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyrzazikowych i obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródrazikowych.

Tomografia komputerowa z angiografią płucną pomaga określić, czy u chorego występuje postać przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP dostępna dla chirurga oraz wykazać typowe dla grupy 4 klasyfikacji NP zmiany tj. całkowita niedrożność naczyń, niesymetryczne ubytki wypełnienia i pasma łącznotkankowe w świetle naczyń, a także nieregularny zarys błony wewnętrznej. Technika ta pozwala na identyfikację naczyń obocznych odchodzących od tętnic oskrzelowych.

Wykonanie tradycyjnej arteriografii płucnej (wymagane w diagnostyce przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP) u pacjentów z ciężkim NP może zwykle bezpiecznie wykonać doświadczony personel, podając nowoczesne środki kontrastowe i wykonując wstrzyknięcia selektywne (do lewej i prawej tętnicy płucnej). Angiografia ma też zastosowanie w ocenie zapalenia naczyń lub wad rozwojowych tętniczo-żylnych [7].

### **Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI)**

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMRI) umożliwia bezpośrednią ocenę wielkości, morfologii i czynności prawej komory oraz nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, a także objętości wyrzutowej, pojemności minutowej, rozszerzalności tętnicy płucnej i masy prawej komory. Dane z CMRI można wykorzystać w ocenie hemodynamiki prawego serca. Na złe rokowanie wskazują: wyjściowo zmniejszona objętość wyrzutowa, zwiększona objętość końcoworozkurczowa prawej komory i zmniejszona objętość końcoworozkurczowa lewej komory (przypuszczalnie zwiększona objętość końcowo rozkurczowa prawej komory jest właściwym markerem progresji niewydolności prawej komory w obserwacji przedłużonej) [7].

### **Ultrasonografia jamy brzusznej (USG)**

W tym badaniu można z dużym prawdopodobieństwem wykluczyć marskość wątroby i/lub nadciśnienie wrotne. Dokładność diagnostyczną poprawia się poprzez zastosowanie środków kontrastowych i kolorowego doplera [7].

### **Cewnikowanie prawego serca (RHC) i badanie reaktywności naczyń płucnych**

Zarówno do potwierdzenia rozpoznania TNP, jak i oceny ciężkości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego niezbędne jest cewnikowanie prawego serca (wykonywane

w doświadczonych ośrodkach zmniejsza częstość powikłań (1,1%) i śmiertelność (0,055%). Podczas tego zabiegu należy zmierzyć następujące parametry:

- o ciśnienie tętnicy płucnej (skurczowe, rozkurczowe i średnie);
- o ciśnienie w prawym przedsionku;
- o ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej;
- o ciśnienie w prawej komorze.

Rzut serca należy oznaczać trzykrotnie metodą termodylucji lub Flicka (przy ocenie zużycia tlenu; przeciekowe wady serca). Dodatkowo należy określić wysycenie tlenem krwi w żyłę główną górną, tętnicy płucnej oraz obwodowej krwi tętniczej (do obliczenia naczyniowego oporu płucnego).

Wzrost ciśnienia w prawym przedsionku, wysokie średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, zmniejszony wskaźnik sercowy oraz utlenowanie mieszanej krwi żyłnej są niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi. Wartość ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej > 15 mm Hg wyklucza rozpoznanie przedwłośniczkowego TNP. Jednym z najtrudniejszych rozpoznań różnicowych TNP jest niewydolność serca z prawidłową frakcją wyrzutową i dysfunkcją rozkurczową (ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej może być łagodnie zwiększone lub w pobliżu górnej granicy normy w spoczynku). Może zaistnieć potrzeba wykonania koronarografii, w przypadku wystąpienia czynników ryzyka choroby wieńcowej lub dławica piersiowa, gdy chory znajduje się na liście oczekujących na przeszczepienie obu płuc lub planuje się endarterektomię tętnic płucnych u chorego z przewlekłym zakrzepowatorem NP [5, 7].

U chorych z TNP w ramach diagnostycznego RHC należy przeprowadzić badanie reaktywności naczyń płucnych, w celu identyfikacji pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z długoterminowej terapii antagonistami wapnia (CCB). W ostrej próbie wazoreaktywności można podać tylko krótko działające, bezpieczne i łatwe w podawaniu leki wazodylatacyjne, niepowodujące efektów systemowych (w krążeniu dużym) lub takie, których działanie systemowe jest bardzo ograniczone. Poniżej w tabeli zestawiono leki najczęściej stosowane w testach reaktywności naczyń płucnych.

**Tabela 8.**  
**Leki najczęściej stosowane w testach reaktywności naczyń płucnych wraz z ich drogą podania, okresem półtrwania, dawkami i czasem podawania [7]**

Lek	Droga podania	Okres półtrwania	Zakres dawek*	Przyrosty dawek**	Czas podawania <sup>^</sup>
<b>Epoprostenol</b>	dożylna	3 min	2-12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
<b>Adenozyna</b>	dożylna	5-10s	50-350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
<b>Tlenek azotu</b>	inhalacja	15-30s	10-20 p.p.m	-	5 min

\*Podano sugerowaną dawkę wstępną i maksymalną tolerowaną (ograniczoną przez działania niepożądane tj, systemowe niedociśnienie tętnicze, bóle głowy, zaczerwienienie);

\*\*Zwiększanie dawek na poszczególnych etapach podawania leku;

<sup>^</sup>Czas trwania każdego etapu podawania leku



Obecnie najczęściej w próbach wazodylatacyjnych używa się NO, który jak się sugeruje, podaje się w jednym etapie, natomiast przy podawaniu pozostałych dożylnych leków alternatywnych ryzykuje się efekt naczyniorozkurczowy w krążeniu systemowym.

Inhalacja iloprostu i doustne przyjęcie sildenafilu mogą pociągać za sobą znaczne efekty wazodylatacyjne. Ich rola w przewidywaniu odpowiedzi na CCB nie została udokumentowana. Z uwagi na ryzyko potencjalnie zagrażających życiu powikłań nie zaleca się podawania CCB doustnie ani dożylnie w ramach ostrego testu wazoreaktywności. Dodatnią odpowiedź w warunkach ostrych spełnia jedynie ok. 10% chorych z idiopatycznym TNP. Osoby z dodatnim wynikiem ostrego testu mają największe szanse na utrzymanie się długotrwałej reakcji na przedłużone podawanie dużych dawek CCB i są jedynymi pacjentami, których można bezpiecznie leczyć w ten sposób. Około połowa chorych z idiopatycznym TNP reagujących dodatnio w ostrym teście wazodylatacyjnym dobrze też odpowiada na długoterminowe leczenie CCB (tylko wtedy uzasadnione jest kontynuowanie podawania CCB w monoterapii). Choć przydatność ostrych testów wazoreaktywności i wartość długoterminowego leczenia CCB jest mniej wyraźna u chorych z innymi rodzajami TNP, np. z dziedzicznym TNP, w chorobach tkanki łącznej i w przebiegu zakażenia HIV, eksperci zalecają wykonanie tych testów i ocenę długoterminowej odpowiedzi na terapię CCB u tych pacjentów, u których wynik testu jest dodatni.

Zalecenia dotyczące RHC i testów wazoreaktywności zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**

**Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i badania reaktywności naczyń płucnych [7]**

Zalecenia według ESC 2009	Klasa zaleceń/ poziom wiarygodności
<b>Cewnikowanie prawego serca</b>	
RHC jest wskazane u wszystkich chorych z TNP w celu potwierdzenia rozpoznania, oceny ciężkości i możliwości swoistej farmakoterapii TNP	I/C
Należy wykonać RHC w celu potwierdzenia skuteczności swoistej farmakoterapii TNP	IIa/C
Należy wykonać RHC dla potwierdzenia pogorszenia klinicznego oraz wyjściowo dla oceny efektu intensyfikacji leczenia i/lub terapii złożonej	IIa/C
<b>Badania reaktywności naczyń płucnych</b>	
Badanie wazoreaktywności jest wskazane u chorych z idiopatycznym TNP, dziedzicznym TNP i TNP związanym z przyjmowaniem leków zmniejszających łaknienie w celu wykrycia chorych, których można leczyć wysokimi dawkami CCB	I/C
Dodatni wynik testu wazoreaktywności definiuje się jako obniżenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej $\geq 10$ mmHg do osiągnięcia bezwzględnej wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej $\leq 40$ mmHg przy zwiększonej lub niezmienionej pojemności minutowej	I/C
Badanie reaktywności naczyń płucnych należy przeprowadzać tylko w ośrodkach referencyjnych	IIa/C

Badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu tlenku azotu jako wazodylatatora	IIa/C.
Badanie reaktywności naczyń płucnych można wykonywać w innych rodzajach TNP	IIb/C.
Badanie reaktywności naczyń płucnych można wykonać, podając dożylnie epoprostenol lub adenozyne	IIb/C.
Nie zaleca się podawania doustnego ani dożylnego CCB w ostrym teście reaktywności naczyń płucnych	III/C
W innych grupach NP (2., 3., 4. i 5.) nie zaleca się przeprowadzania testu wazoreaktywności w celu wyodrębnienia chorych, których można bezpiecznie leczyć wysokimi dawkami CCB	III/C

RHC – cewnikowanie prawego serca; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; CCB – blokery kanału wapniowego

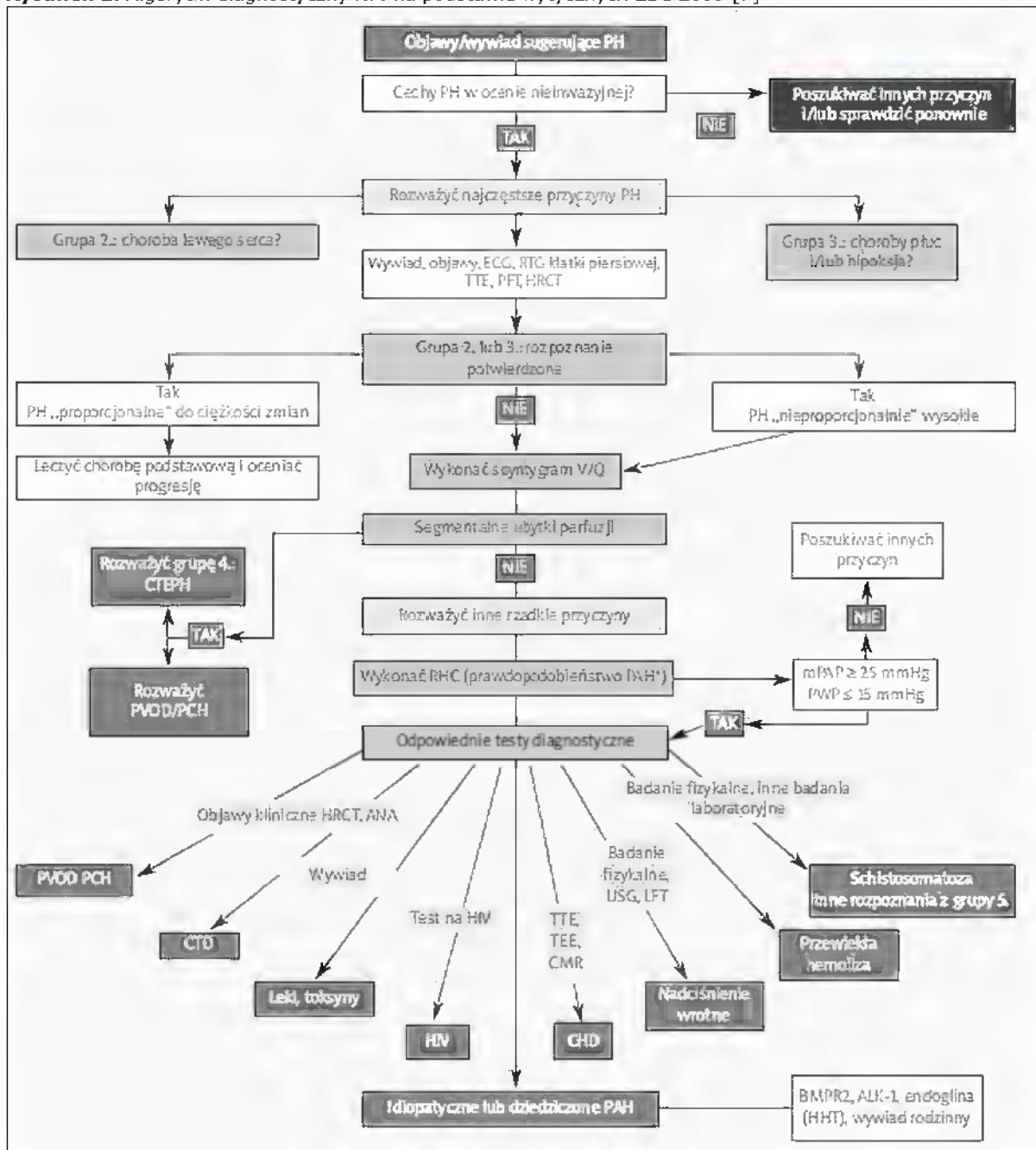
### **Algorytm diagnostyczny**

Poniżej przedstawiono zintegrowany algorytm diagnostyczny, który może być przydatny jako punkt wyjścia w każdym przypadku podejrzenia NP, gdyż TNP (zwłaszcza idiopatyczne) rozpoznawane jest poprzez wykluczenie. Proces diagnostyczny rozpoczyna się od identyfikacji częstszych postaci NP (grupy 2. i 3. wg klasyfikacji NP 2013 – choroby lewego serca i choroby płuc), w następnej kolejności rozpoznaje się grupę 4. – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP, a wreszcie rozpoznaje się grupy 1. i 5. – idiopatyczne TNP i TNP w przebiegu rzadkich chorób.

Tętnicze nadciśnienie płucne należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym zadyszki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u osób bez wyraźnych czynników ryzyka oraz objawów częstych chorób układu krążenia i oddechowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobami towarzyszącymi i/lub czynnikami ryzyka rozwoju TNP. W codziennej praktyce klinicznej zaskakująco częściej rozpoznaje się NP w badaniu echokardiograficznym zleconym z innych wskazań.



Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny NP - na podstawie wytycznych ESC 2009 [7]



ALK-1 – aktywinoreceptoropodobna kinaza typu 1, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości, CHD – wrodzone wady serca, CMR – rezonans magnetyczny serca, CTD – choroby tkanki łącznej, Grupa – jedna z grup klinicznych, HHT – dziedziczna teleangiektazja krwotoczna, HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, LFT – próby czynnościowe wątroby, mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, PAH – tętnicze nadciśnienie płucne, PCH – hemangiomatoza płucna, PFT – próby czynnościowe układu oddechowego, PH – nadciśnienie płucne, PVOD – choroba zarostowa żył płucnych, PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej, RHC – cewnikowanie prawego serca, TEE – echokardiografia przezprzełykową, TTE – echokardiografia przezklatkową, USG – ultrasonografia jamy brzusznej, scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna;

\*Patrz Tabela 10

Postępowanie w zależności od prawdopodobieństwa TNP, które uwzględni cewnikowanie prawego serca (RHC) zestawiono poniżej w tabeli (na podstawie zaleceń ESC 2009).

Tabela 10. Prawdopodobieństwo rozpoznania TNP i sugerowane postępowanie na podstawie

**echokardiograficznego rozpoznania NP (Tabela 7), objawów i dodatkowych informacji według wytycznych ESC 2009 [7]**

Prawdopodobieństwo TNP	Zalecenia na podstawie echokardiograficznego rozpoznania NP, objawów i innych informacji klinicznych	Klasa zaleceń/poziom wiarygodności
<b>Niskie</b>	Echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo NP, nie ma objawów; nie zaleca się dalszej diagnostyki	I/C
	Echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo NP, obecne są objawy, choroby lub czynniki ryzyka z grupy 1. – TNP; zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I/C
	Echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo NP, występują objawy, ale nie ma współistniejących chorób ani czynników ryzyka z grupy 1.; zaleca się poszukiwanie innych przyczyn objawów	I/C
<b>Pośrednie</b>	W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za możliwe, nie ma objawów, chorób współistniejących ani czynników ryzyka z grupy 1.; zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I/C
	W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za możliwe, obecne są objawy, choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1.; można rozważyć RHC	IIb/C
	W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za możliwe, obecne są objawy, nie ma zaś chorób współistniejących lub czynników ryzyka z grupy 1.; można rozważyć inne rozpoznanie i kontrolę echokardiograficzną. Jeśli objawy są co najmniej umiarkowane, można rozważyć RHC	IIb/C
<b>Wysokie</b>	W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za prawdopodobne, są objawy, a choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1., są obecne lub nie; zaleca się RHC	I/C
	W ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za prawdopodobne, nie ma objawów, a choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1., są obecne lub nie; należy rozważyć RHC	IIa/C

Dokładniejsze ustalenie ostatecznego rozpoznania odbywa się przy pomocy dodatkowych badań diagnostycznych (hematologicznych, biochemicznych, immunologicznych, serologicznych i USG).

Poniżej zebrano zalecenia ESC 2009 dotyczące zaproponowanej strategii diagnostycznej.

**Tabela 11.**  
**Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej według wytycznych ESC 2009 [7]**

Zalecenie	Klasa zaleceń/poziom wiarygodności
Zaleca się scyntygram wentylacyjno-perfuzyjny u chorych z niewyjaśnioną przyczyną NP w celu wykluczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP	I/C
CT z angiografią kontrastową NP jest wskazana w diagnostyce chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym NP	I/C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne i czynności tarczycy są wskazane u wszystkich chorych z TNP w celu rozpoznania choroby współistniejącej	I/C
Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest wskazane jako badanie przesiewowe w kierunku nadciśnienia wrotnego	I/C
HRCT należy rozważyć u wszystkich chorych z NP	IIa/C

Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z przewlekłym zakrzepowo-zatorowym NP	IIa/C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca nie jest zalecana u chorych z TNP	III/C

CT – tomografia komputerowa; TNP – tętniczne nadciśnienie płucne; NP: – nadciśnienie płucne; HRCT – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości.

Poniżej zestawiono również porównanie wskaźników hemodynamicznych w rozpoznaniu różnych podgrup TNP i przedwłośniczkowego NP związanego z anemią sierpowatą (SCD, ang. *sickle cell disease*).

**Tabela 12.**  
Porównanie wskaźników hemodynamicznych w rozpoznaniu różnych podgrup TNP i przedwłośniczkowego NP związanego z anemią sierpowatą [8]

Wskaźniki hemodynamiczne	Idiopatyczne TNP (n=288)	TNP związane z chorobami tkanki łącznej (n=157)	TNP związane z nadciśnieniem wrotnym (n=127)	TNP związane z wrodzonymi wadami serca (n=35)	TNP związane z infekcją HIV (n=58)	Przedwłośniczkowe NP związane z anemią sierpowatą (n=11)
Średnie RAP w mmHg [SD]	8 [5]	7 [5]	8 [6]	7 [5]	8 [5]	5 [2]
Średnie mPAP w mmHg [SD]	49 [13]	41 [9]	47 [12]	51 [16]	49 [10]	28 [4]
Średnie PCWP w mmHg [SD]	9 [4]	8 [4]	9 [4]	8 [4]	9 [5]	10 [3]
Średni CI w l/min/m <sup>2</sup> [SD]	2,4 [0,8]	2,8 [0,9]	3,0 [1,0]	3,0 [1,0]	2,9 [0,7]	5,8 [1,3]
Średnie PVR w dyn*s*cm <sup>-5</sup> [SD]	831 [461]	649 [379]	611 [311]	753 [370]	737 [328]	178 [55]

RAP – ciśnienie w prawym przedsionku; mPAP – średnie ciśnienie tętnicy płucnej; PCWP – ciśnienie aklinowania tętniczek płucnych; CI – wskaźnik sercowy; PVR – naczyniowy opór płucny

## 4.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

### Rozpowszechnienie i zapadalność

Na podstawie danych epidemiologicznych z Francji TNP i idiopatyczne TNP występują u odpowiednio 15/mln i 5,9/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok. Dane zostały potwierdzone w badaniach prowadzonych w Szkocji i innych krajach, w których chorobowość TNP w populacji mieszkańców Europy mieściła się w zakresie od 15 do 50 /mln osób. U 39,2% chorych rozpoznano idiopatyczne TNP, a u 3,9% - TNP w wywiadzie rodzinnym, natomiast subpopulacje: z chorobami tkanki łącznej (głównie sklerodermię) wyodrębniono u 15,3% osób, z wrodzonymi wadami serca u 11,3%, z nadciśnieniem wrotnym u 10,4%, z TNP związanym

z przyjmowaniem leków anorektycznych u 95% oraz z infekcją HIV u 6,2% (rejestr francuski) [7, 20].

Aktualne dane (listopad 2013) donoszące się do warunków polskich, wskazują, iż liczba dorosłych pacjentów z TNP w Polsce wyniosła 571, chorobowość oszacowano na poziomie 15 przypadków /mln. Łączny odsetek zgonów z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego oszacowano na poziomie 8,5%. (Tabela 13)

**Tabela 13.**  
**Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce (dane na podstawie prowadzonego PL; 10)**

Rok 2013	Wartość
Liczba dorosłych pacjentów z TNP w Polsce (w tym liczba nowych pacjentów)	571 (111)
Liczba zgonów z powodu TNP w Polsce	49
Chorobowość (w przeliczeniu na 1 000 000)	15
Zapadalność (w przeliczeniu na 1 000 000/rok)	2,8
Śmiertelność (na rok)	8,5%

Na podstawie danych z rejestru Czeskiego z 2014 r. oszacowano, iż rozpowszechnienie i zapadalność na TNP u dorosłych wyniosły odpowiednio, 22,4/mln i 10,7/mln/rok [16].

Analizowaną jednostkę chorobową – TNP - uznano przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje w USA, Australii i Japonii za chorobę ultrarządką, podobnie jak i w Polsce (częstość występowania  $\leq 1$  przypadek/50 000 osób) [14].

## 5. INTERWENCJA OCENIANA

Na ocenianą interwencję składa się produkt leczniczy Opsumit® (substancja czynna: macytentan; tabletki powlekane) – opisany poniżej oraz produkt leczniczy Revatio® (substancja czynna: sildenafil) – przedstawiony w rozdziale 6 (Interwencje opcjonalne).

Macytentan jest pierwszym produktem leczniczym, zarejestrowanym zarówno w monoterapii jak również w leczeniu skojarzonym w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego (CHPL). [4]

### 5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) macytentan należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne leki przeciwnadciśnieniowe; kod ATC: C02KX04 [4]. Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opsumit®**  
**(ChPL Opsumit® 10 mg) [4]**

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Opsumit®
Substancja czynna	Macytentan (MAC)
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Postać leku	Opsumit® 10 mg: białe do białawego tabletki powlekane z wytłoczonym z jednej strony numerem „10”; 5,5 mm, okrągłe, obustronnie wypukłe.
Zawartość opakowania	Blistry z białego nieprzezroczystego PVC/PE/PVdC/Aluminium, w kartonikach zawierających 15 lub 30 tabletek powlekanych. Białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości, z osuszającym żelom krzemionkowym, w kartonikach zawierających 30 tabletek powlekanych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 grudnia 2013 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	Maj 2014 r.
Numer dopuszczenia do obrotu*	EU/1/13/893/001, EU/1/13/893/002, EU/1/13/893/003
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki przeciwnadciśnieniowe



Informacje	Dane
Kod ATC	C02KX04
Status leku sierocego	TAK [11]

\*Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Opsumit®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Produkt leczniczy Opsumit® został dopuszczony do obrotu przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) na drodze procedury centralnej dnia 24 października 2013 roku [15]. Produkt leczniczy Opsumit® został uznany za lek sierocy 29 września 2011 roku [11], co znaczy, że jest on stosowany w terapii TNP w warunkach zagrażających życiu lub w postaci przewlekłej u nie więcej niż 5/10000 chorych w EU [14]. Podmiotem odpowiedzialnym za dopuszczenie do obrotu jest firma *Actelion Registration Ltd.* [4].

## 5.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Opsumit® podawany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii nadciśnienia płucnego (TNP) u dorosłych z II lub III klasą czynnościową (FC) według WHO [4].

Wykazano skuteczność macytentanu w populacji z TNP, w tym TNP idiopatycznym i dziedzicznym, TNP związanym z chorobami tkanki łącznej oraz TNP związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca [4].

## 5.3. Mechanizm działania

Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny (ERA, ang. *endothelin receptor antagonist*). Działa on na receptory ETA jak i ETB; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ETA niż ETB w warunkach *in vitro*. Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ETA i ETB) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak TNP, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzenie organów [4].

Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem endoteliny aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich [4].

Na farmakokinetykę macytentanu u pacjentów z TNP, nie ma wpływu stopień nasilenia choroby. Po wielokrotnym podawaniu farmakokinetyka macytentanu jest zależna od dawki (do dawki 30 mg łącznie). Maksymalne stężenie macytentanu w osoczu występuje po około 8h po jego podaniu. Stężenie macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejsza się więc powoli, pozorny okres półtrwania macytentanu w fazie eliminacji wynosi około 16h, a jego aktywnego metabolitu 48h. Macytentan i jego aktywny metabolit w wysokim stopniu wiążą się z białkami osocza (>99%),

przede wszystkim z albuminą oraz, w mniejszym zakresie, z alfa<sub>1</sub>-kwaśną glikoproteiną. Macytentan i jego aktywny metabolit ACT-132577 są dobrze rozprowadzane do tkanek. Macytentan ma cztery główne szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje farmakologicznie aktywny metabolit. Reakcja ta zależy od układu cytochromu P450, głównie CYP3A4 (około 99%) z nieznacznym udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit krąży w osoczu ludzkim i może uczestniczyć w działaniu farmakologicznym. Inne szlaki metaboliczne dają produkty nieaktywne farmakologicznie. Macytentan jest wydalany dopiero po intensywnym metabolizmie. Główną drogą wydalania jest wydalanie z moczem, odpowiadająca za eliminację około 50% dawki. Ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit zwiększała się, odpowiednio, 1,3 i 1,6 raza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (brak istotności klinicznej). Ekspozycja na macytentan zmniejszała się o 21%, 34% i 6%, a na aktywny metabolit o 20%, 25% i 25% u pacjentów z, odpowiednio, łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (brak istotności klinicznej).

Macytentan - jest innowacyjnym lekiem w terapii TNP, który dzięki odpowiednim właściwościom fizykochemicznym (tj. zwiększona penetracja do tkanek umożliwiającą dostęp do receptorów endoteliny w miejscach najbardziej narażonych na uszkodzenie) pokonuje ograniczenia innych leków należących do podwójnych ERA tj. bosentan czy ambrisentan. Macytentan posiada również ulepszone właściwości wiążące (powinowactwo) dla receptora endoteliny z dużym potencjałem blokowania obu receptorów A i B oraz 15-krotnie dłuższym okresem półtrwania związania z receptorem dla endoteliny w porównaniu z bosentanem czy ambrisentanem [20].

## 5.4. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu TNP.

### **Dawkowanie [4]**

Produkt leczniczy Opsumit® należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane nie powinny być przelamywane; należy połykać je w całości, popijając wodą.

Produkt Opsumit® należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej godzinie. Należy pouczyć pacjenta, że w razie pominięcia dawki produktu Opsumit® należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej, zaplanowanej porze. Należy pouczyć pacjenta, aby w razie pominięcia dawki nie przyjmował dwóch dawek jednocześnie.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki. Doświadczenie kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Opsumit® w tej populacji.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma jednak



doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z TNP i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia macytentanem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub klinicznie znaczącym zwiększeniem aktywności aminotransferaz (ponad trzykrotnie większym niż wartość górnej granicy normy).

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie danych PK nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z TNP i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Opsumit® u pacjentów dializowanych.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności macytentanu u dzieci.

### **5.5. Specjalne ostrzeżenia, środki ostrożności, przeciwwskazania, przedawkowania**

#### ***Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania***

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania macytentanu nie został ustalony dla pacjentów z I klasą czynnościową nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO [4].

Z TNP i antagonistami receptorów endoteliny (ERA) wiąże się zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (AspAT, AlAT). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Opsumit® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub zwiększoną aktywnością aminotransferaz (> 3 razy niż wartość górnej granicy normy), jak również nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Opsumit® należy oznaczyć aktywność enzymów wątrobowych. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy uszkodzenia wątroby i co miesiąc zaleca się oznaczanie aktywności AspAT i AlAT, jeśli jest to wskazane. W przypadku wystąpienia niewyjaśnionego, utrzymującego się klinicznie istotnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych lub w przypadku, gdy zwiększonej aktywności enzymów towarzyszy zwiększone stężenie bilirubiny > 2 razy niż wartość górnej granicy normy lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), należy przerwać terapię produktem Opsumit®. Wznowienie terapii produktem Opsumit® można rozważyć, kiedy aktywność enzymów wątrobowych wróci do prawidłowych wartości u pacjentów, u których nie wystąpiły kliniczne objawy uszkodzenia wątroby. Zaleca się konsultację z hepatologiem; podobnie jak w przypadku innych ERA, leczenie macytentanem wiązano ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach kontrolowanym placebo, spowodowane macytentanem zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było progresywne, stabilizowało się po pierwszych 4 - 12 tygodniach terapii i pozostawało stabilne podczas długotrwałej terapii. Zarówno w przypadku stosowania macytentanu, jak i innych ERA zgłaszano przypadki anemii, wymagające transfuzji krwinek. Nie zaleca się rozpoczynania terapii produktem Opsumit® u pacjentów z zaawansowaną anemią. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie pomiarów stężenia hemoglobiny oraz powtarzanie ich w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi; zgłaszano przypadki obrzęku płucnego

podczas podawania leków rozszerzających naczynia (przede wszystkim prostacyklin) u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płucnego podczas podawania macytentanu pacjentów z TNP, należy uwzględnić możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych. Leczenie produktem Opsumit® można rozpocząć wyłącznie u kobiet w wieku rozrodczym, u których potwierdzono, że nie są w ciąży, po zaleceniu odpowiedniej antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem Opsumit®. Zaleca się comiesięczne wykonywanie testów ciążyowych podczas leczenia produktem Opsumit®, umożliwiające wczesne wykrycie ciąży;

- o W obecności silnych induktorów CYP3A4 może dojść do zmniejszenia skuteczności macytentanu. Należy unikać leczenia macytentanem w skojarzeniu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, dziurawiec zwyczajny, karbamazepina i fenytoina);
- o Należy zachować ostrożność podczas podawaniu macytentanu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, rytonawir i sakwinawir);
- o U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia i anemii podczas leczenia macytentanem może być większe. Należy zatem rozważyć monitorowanie ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny. Nie ma doświadczenia klinicznego związanego ze stosowaniem macytentanu u pacjentów z PAH i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku tej populacji zaleca się zachowanie ostrożności. Nie ma doświadczenia w stosowaniu macytentanu u pacjentów dializowanych, zatem nie zaleca się podawania produktu Opsumit® w tej populacji;
- o Doświadczenie kliniczne dotyczące pacjentów w wieku powyżej 75 lat jest ograniczone, dlatego w tej populacji należy zachować ostrożność podczas stosowaniu produktu Opsumit®;
- o Tabletki Opsumit® zawierają laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lappa, lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku;
- o Tabletki Opsumit® zawierają lecytynę sojową. Jeżeli pacjent jest nadwrażliwy na soję, nie wolno stosować produktu Opsumit® [4].

### **Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy Opsumit® jest przeciwwskazany:

- o u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- o w przypadku ciąży;
- o u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej metody zapobiegania ciąży;
- o u kobiet karmiących piersią;
- o u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej;
- o u pacjentów z wyjściową aktywnością aminotransferaz wątrobowych [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT)] > 3 razy niż wartość górnej granicy normy [4].

## Przedawkowanie

Macytentan podano zdrowym osobom w jednorazowej dawce o wielkości do 600 mg. Obserwowano działania niepożądane, takie jak ból głowy, nudności i wymioty. W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Ze względu na wysoki stopień wiązania białek przez macytentan, dializa z dużym prawdopodobieństwem będzie nieskuteczna [4].

## 5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – macytentanu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwy handlowe preparatów ją zawierających (Opsumit®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.09.2014, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 10.2).

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dla macytentanu stosowanemu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym TNP u dorosłych z II lub III FC według WHO, na stronach: SMC (Szkocja) oraz PBAC (Australia). Dodatkowo na stronach: CADTH (Kanada) i HAS (Francja) widnieją dokumenty świadczące o rozpoczętym procesie oceny dla macytentanu, którego efektem końcowym będzie wydanie rekomendacji. Ponadto walijska agencja AWMSG (Walia) wydała dokument, w którym oznaczono, iż żadne decyzje dotyczące finansowania nie zostaną podjęte do momentu dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego. Informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji dla macytentanu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Rekomendacje refundacyjne dla macytentanu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym długotrwałej terapii TNP u dorosłych z II lub III klasą czynnościową według WHO**

Organizacja/ kraj	Data wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji
SMC/ Szkocja [22]	Marzec 2014	Pozytywna (z ograniczeniami)*
PBAC/ Australia [23]	Marzec 2014	Pozytywna (z ograniczeniami)^
AWMSG/ Walia [24]	Kwiecień 2014	Brak zatwierdzenia**
HAS/ Francja [25]	-	Procedura oceny rozpoczęta (lipiec 2014)
CADTH/ Kanada [26]	-	Procedura oceny rozpoczęta (grudzień 2013)

\*Rekomendują stosowanie produktu leczniczego Opsumit® w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym we wskazaniu: długoterminowe leczenie TNP u pacjentów dorosłych z II lub III FC wg WHO; z ograniczeniem: rozpoczęcie i przepisanie terapii przez specjalistów SPVU (*Scottish Pulmonary Vascular Unit*) lub innych;

\*\* Nie zatwierdzono leku z uwagi na brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez MAH;

^ Rekomenduje stosowanie ocenianej interwencji, która będzie dostępna jedynie jako HSD (*Highly Specialised Drugs*) w sekcji 100 w leczeniu idiopatycznego TNP i TNP związanym z chorobami tkanki łącznej i TNP związanym z wrodzonymi wadami serca u pacjentów z III i IV FC wg WHO.

### 5.7. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach

[Redacted text]

Kraj	Refundacja	Poziom refundacji	Komentarz
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



---

Zgodnie z aktualnym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r.* [21] preparat Opsumit® nie jest obecnie refundowany w Polsce.



## 6. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 6.1. Ogólne zasady postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP)

U podłoża tętniczego nadciśnienia płucnego leży zwężenie światła naczyń krwionośnych w płucach, przebudowa oraz zwłóknienie ich ścian, optymalna terapia powinna być celowana we tworzące się zmiany naczyniowe.

W ciągu ostatnich lat wzrosła liczba terapii celowanych w zmiany w płucnych naczyniach krwionośnych. Terapie ukierunkowane są uznawane obecnie za standardowe leczenie (w połączeniu z terapią wspierającą) chorych na ciężkie tętnicze nadciśnienie płucne [4]. Szacuje się, że terapie ukierunkowane są odpowiednie dla 90% pacjentów z ciężkim TNP, podczas gdy u pozostałych chorych nie są wskazane ze względu na choroby współtowarzyszące lub brak możliwości praktycznego zastosowania. Poniżej przedstawiono najczęściej stosowane klasy leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego:

- o antagoniści receptora dla endoteliny (ERA);
- o prostanoidy (PRO);
- o inhibitory 5-fosfodiesteraz (PDE-5).

Postępowanie terapeutyczne po rozpoznaniu TNP obejmuje przede wszystkim wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie chorego do ośrodka eksperckiego. Kolejnym krokiem jest ocena stopnia zaawansowania choroby. Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia konieczne jest sprawdzenie wazoreaktywności naczyń płucnych z użyciem testu ostra próba hemodynamiczna. [5]

W zależności od stopnia zaawansowania choroby jak i wyniku ww testu dobiera się postępowanie terapeutyczne. Wyróżnia się dwie grupy chorych:

- o u których test wypadł pozytywnie (chorzy z wazodylatacją);
- o chorzy u których test wypadł ujemnie (bez wazodylatacji). [5]

#### 6.1.1. Chorzy z wazodylatacją

U chorych, zachowaną dobrą odpowiedzią można rozpocząć leczenie z zastosowaniem blokerów kanału wapniowego, niezależnie od klasy czynnościowej. Zaleca się nifedypinę (do 160 mg/d) i diltiazem (do 720 mg/d) lub amlodypinę. Dawkowanie ustala się indywidualnie rozpoczynając od dawki standardowej i zwiększając w zależności od tolerancji leczenia. Po ustaleniu optymalnej dawki chory powinien odczuwać poprawę tolerancji wysiłkowej, pozostawać w I-II klasie czynnościowej WHO. Leczeniu blokerami mogą towarzyszyć następujące działania niepożądane: zaczerwienienie twarzy, bóle głowy oraz obrzęki obwodowe które w niektórych przypadkach skutkują koniecznością zwiększenia dawki diuretyku. [5]



### **6.1.2. Chorzy bez wazodylatacji**

W grupie chorych, u których nie obserwowano odpowiedzi na próbę hemodynamiczną, lub wśród chorych, u których ta odpowiedź była słaba należy w pierwszej kolejności określić klasę czynnościową WHO [5]

U chorych będących w klasie czynnościowej I WHO prowadzi się obserwację można również rozważyć terapię antyproliferacyjną. W przypadku pogorszenia stanu chorego wdraża się schemat postępowania dla grupy opisanej poniżej.

Wśród chorych będących w II-IV klasie czynnościowej WHO zaleca się zastosowanie leczenia farmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) wśród chorych będących w II-IV klasie czynnościowej najczęściej stosuje się następujące grupy leków:

- o inhibitory 5-fosfodiesterazy (PDE-5),
- o antagoniści receptora endotelinowego (ERA),
- o oraz prostacykliny (PRO)

#### **Inhibitory fosfodiesterazy typu 5**

Sildenafil, tadalafil oraz wardenafil to inhibitory fosfodiesterazy typu 5, których ekspresje obserwuje się w naczyniach płucnych.

Zastosowanie leków z grupy PDE-5 prowadzi do znaczącego rozszerzenia naczyń płucnych. Sildenafil podawany w dawce 20 mg trzy razy na dobę poprawia parametry hemodynamiczne jak również czynnościowe. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących terapii PDE-5 zalicza się ból głowy, zaczerwienie twarzy, objawy żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia widzenia barwnego. [5]

#### **Inhibitory receptora endotelinowego**

Bosentan, ambrisentan jak również macytentan to substancje czynne należące do grupy leków będących antagonistami receptora endotelinowego. Bosentan jest nieselektywnym doustny blokerem receptorów ET<sub>A</sub> oraz ET<sub>B</sub> i jest najszerszej przebadanym lekiem stosowanym w różnych postaciach NP. Dawkowanie BOS wynosi 125mg 2 x dziennie. Ambrisentan, podawany zwykle w dawce 5-10 mg raz dziennie, jest bardziej swoistym blokerem receptora ET<sub>A</sub>. Macytentan podwójnym swoistym inhibitorem receptora endoteliny charakteryzującym się istotnie wyższym powinowactwem do receptora endotelinowego oraz istotnie niższym ryzykiem interakcji z innymi lekami stosowanymi w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego. Jest również jedynym lekiem z grupy ERA, posiadającym udowodniony wpływ na redukcje śmiertelności i/lub chorobowości u pacjentów leczonych.

Skuteczność leczenia inhibitorami receptora endotelinowego wydaje się być dobrze dokumentowana. Do najczęstszych działań niepożądanych towarzyszących leczeniu ERA jest zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, przy czym ambrisentan oraz macytentan charakteryzują się istotnie mniejszą hepatotoksycznością. [5]

#### **Prostanoidy/prostacykliny**

Mechanizmu korzystnego działania prostacyklin pomimo utraty zdolności do rozszerzania naczyń upatruje się w ich antyproliferacyjnym działaniu na śródbłonek tętniczek płucnych. W leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego wykorzystuje się następujące prostanoidy/prostacykliny; epoprostenol, treptostinil, iloprost oraz beraprost. Epoprostenol to pierwszy prostanoid stosowany w terapii idiopatycznego TNP charakteryzujący się szybkim i silnym działaniem. Lek podaje się w ciągłym wlewie ze względu na krótki okres półtrwania. Treptostinil jest syntetycznym analogiem prostacykliny stosowanym w ciągłym wlewie s.c. Iloprost jest analogiem prostacykliny który można stosować w formie inhalacji oraz dożylnie (i.v.). Zaletą podawania drogą wziewną jest selektywne rozszerzenie naczyń płucnych w obszarach dobrze wentylowanych i znacznie mniejsze działanie systemowe. Leczeniu prostanoidami najczęściej towarzyszą następujące działania niepożądane: zaczerwienienie twarzy, ból głowy, ból żuchwy, biegunka oraz hipotensja. [5]

### **Postępowanie w przypadku niewystarczającej kontroli choroby przy zastosowaniu leczenia farmakologicznego**

U pacjentów, u których pomimo zastosowanego leczenia zachowawczego nie uzyskuje się optymalnych efektów leczenia, można rozważyć przeszczepienie płuc/ płuc lub serca lub zabieg septostomii przedsionkowej. [5]

#### **Przeszczepienie płuc/ płuc lub serca**

Wskazaniem do przeszczepienia narządów jest ciągła progresja choroby pomimo stosowanego leczenia zachowawczego, ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Transplantacja powinna dotyczyć jednocześnie obu płuc, ze względu na niekorzystne ryzyko redystrybucji w przepływie krwi do płuca przeszczepionego o znacznie mniejszym oporze naczyniowym w przypadku przeszczepu jednego płuca. Po przeszczepieniu płuc opór naczyniowy płucny biorcy ulega istotnemu i trwałemu zmniejszeniu. Śmiertelność okołoperacyjna określana jest na poziomie 15-30%. Najnowsze dane wskazują na poprawę odległego rokowania u chorych po przeszczepieniu płuc z powodu NP. Odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 50-75%. [5]

#### **Septostomia przedsionkowa**

Wskazaniem do wykonania zabiegu są objawy ciężkiej niewydolności prawej komory, nawracające omdlenia, hipotensja systemowa oraz postępujące wyniszczenie, które narasta pomimo optymalnego leczenia zachowawczego. Zalecana technika polega na wytworzeniu otworu w przegrodzie międzyprzedsionkowej stopniowaną dylatacją balonową, co zapewnia równoważną poprawę hemodynamiczną i objawową, ale cechuje się mniejszym ryzykiem w porównaniu z oryginalną techniką wycinania otworu lancetem. Przedsionkowej septostomii balonowej (BAS) nie zaleca się u pacjentów w okresie schyłkowym, z wyjściowym średnim RAP > 20 mmHg i spoczynkowym wysyceniem krwi tętniczej tlenem < 80% przy oddychaniu powietrzem pokojowym.

Doświadczenie wskazuje na korzyść zabiegu u chorych w klasie IV WHO - FC z niewydolnością RV oporną na leczenie zachowawcze lub z ciężkimi omdleniami. Zabieg można też rozważyć u osób oczekujących na leczenie przeszczepem lub gdy leczenie zachowawcze nie jest dostępne. Przedsionkową septostomię balonową należy uznać za zabieg paliatywny lub pomostowy, który powinien być wykonywany tylko w ośrodkach mających doświadczenie z tą metodą. [5]

## 6.2. Istniejąca praktyka w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej

### Wytyczne ESC/ERS 2009 [7]<sup>1</sup>

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [7] w momencie rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego należy zadbać, aby dalsze prowadzenie chorego obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego.

#### Leczenie I rzutu

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia konieczne jest wykonanie ostrego testu wazoreaktywności u wszystkich chorych. Należy zaznaczyć, iż pacjentów z idiopatycznym TNP, dziedzicznym TNP oraz TNP związanym z lekami anorektycznymi prawdopodobieństwo dodatkowej reakcji w takim teście i korzyści z leczenia wysokimi dawkami CCB jest największe.

Dalsze leczenie uzależnione jest od reakcji na wykonany test.

1.1. Chorych z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego, zgodnie z wyżej opisaną definicją, należy leczyć optymalnie tolerowanymi dawkami blokerów kanałów wapniowych (CCB) a właściwą reakcję należy potwierdzić po 3–4 miesiącach leczenia. W przypadku braku utrzymującej się odpowiedzi należy wdrożyć leczenie opisane dla grupy poniżej.

2.1. U chorych z ujemnym wynikiem testu wazoreaktywności, będących w **II klasie FC-WHO** należy rozważyć rozpoczęcie leczenia farmakologicznego stosując w monoterapii leki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, antagonistów receptora endotelinowego. U pacjentów będących w **III klasie FC-WHO** rekomenduje się leczenie z zastosowaniem inhibitorów fosfodiesterazy typu 5, antagonistów receptora endotelinowego jak również prostacyklin.

- ✓ Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących stosowane w ramach I linii leczenia TNP substancje lecznicze nie można zaproponować terapii pierwszego rzutu opartej na dowodach naukowych. Dlatego też wybór leczenia należy dostosować do każdego pacjenta uwzględniając m.in. drogę podawania, profil bezpieczeństwa, koszty leczenia etc.

3.1. Ciągły dożylny wlew epoprostenolu zaleca się w terapii pierwszego rzutu u chorych w **klasie IV FC-WHO** z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność (Ia). W tej grupie pacjentów można rozważyć zastosowanie inicjującej terapii skojarzonej. (IIa-C)

#### Leczenie I rzutu w podziale na klasy FC-WHO

<sup>1</sup> Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego, Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ERS), przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT), wytyczne te zostały przetłumaczone i zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne i wydane przez miesięcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2009 (ref: Kardiologia Polska 2009; 67: 11 (supl. 7))

W grupie pacjentów będących w klasie czynnościowej **II wg WHO** rekomenduje się zastosowanie monoterapii z udziałem ambrisentanu, bosentanu lub sildenafilu (Ia). Można rozważyć zastosowanie tadalafilu (Ib) lub też sitaksentanu (IIa/poziom wiarygodności C).

W grupie chorych będących w klasie **III wg WHO** rekomenduje się zastosowanie ambrisentanu, bosentanu, epoprostenolu (podanie dożylnie), iloprostu (w formie inhalacji), sitaksentanu, sildenafilu oraz treptostinilu (podskórnie lub w formie inhalacji). (I/ poziom wiarygodności A lub B)

Zaleca się stosowanie iloprostu (dożylnie), lub treptostilu (podskórnie) (IIa/poziom wiarygodności C). Można rozważyć podanie beraprostu (IIb/poziom wiarygodności B).

Ciągły dożylny wlew epoprostenolu zaleca się w terapii pierwszego rzutu u chorych w **klasie IV WHO** z powodu korzystnego wpływu na przeżywalność w takiej sytuacji. (I/ poziom wiarygodności A). Można rozważyć leczenie ambrisentanem, bosentanem, sitaksentanem, sildenafilem, tadalafillem, iloprestem (w formie inhalacji, dożylnie) jak również podanie treptostinilu (s.c., i.v., w formie inhalacji) jak również inicjującą terapię skojarzoną (IIa/ poziom wiarygodności C).

### **Leczenie II rzutu**

W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie zaleca się wdrożenie sekwencyjnej terapii skojarzonej. Leczenie skojarzone może uwzględniać podanie następujących kombinacji: ERA + PDE-5, ERA + PRO jak również PDE-5 + PRO. W ośrodkach eksperckich można rozważyć podanie terapii skojarzonej z trzech klas leków. (IIa-B)

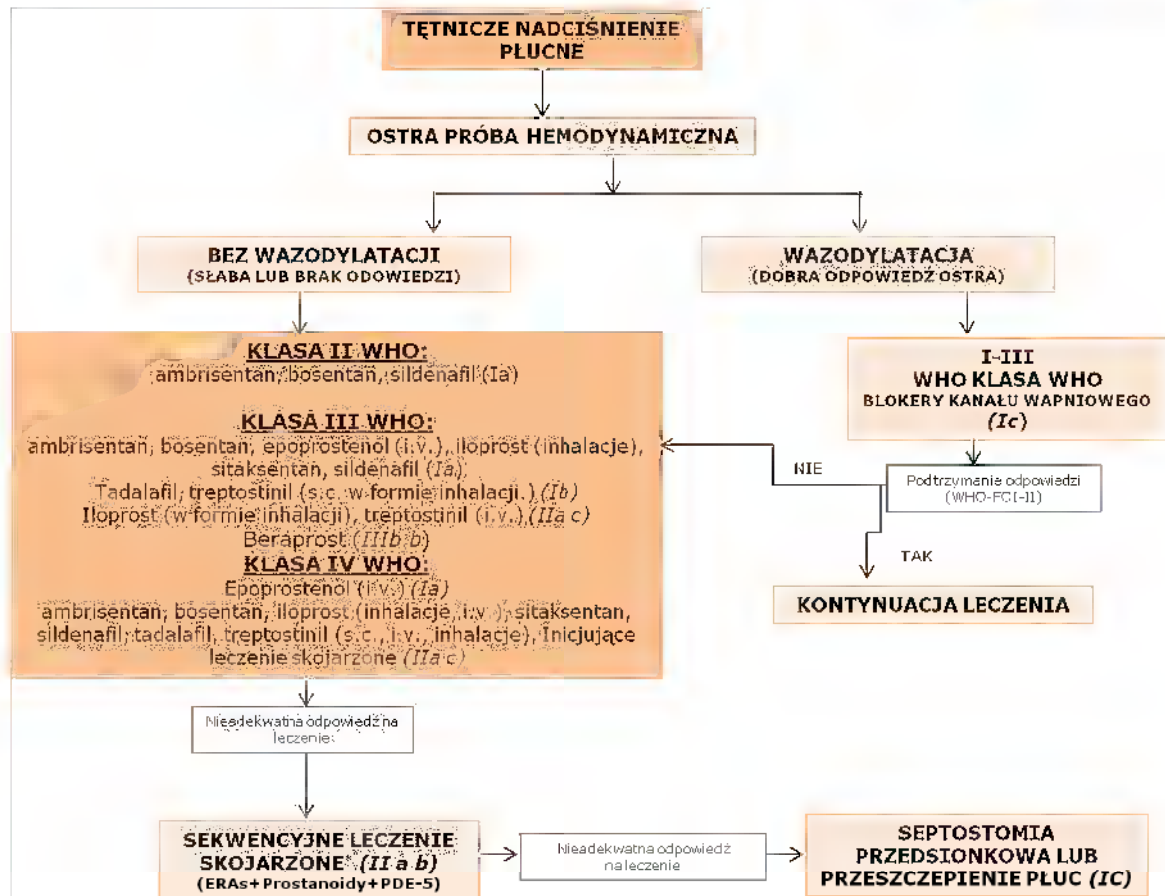
Warto nadmienić, iż wytyczne praktyki klinicznej tworząc rekomendację wzięły pod uwagę wyniki metaanalizy autorstwa *Bai 2011* w której skumulowano dane z sześciu badań RCT oceniających efekty leczenia skojarzonego *versus* monoterapii i wykazano, iż leczenie skojarzone w porównaniu do monoterapii prowadzi do istotnej redukcji ryzyka klinicznego pogorszenia choroby - RR = 0,48 (95%CI: 0,29; 0,91) jak również wydłużenia testu 6MWD o 22 metry, redukcji średniej wartości płucnego ciśnienia tętniczego. Nie wykazano, aby leczenie skojarzone przyczyniło się do istotnej redukcji śmiertelności, jednakże należy zaznaczyć, iż w włączonych do metaanalizy badaniach częstość zgonów była niewielka, tak więc wykazanie różnic w zakresie śmiertelności stwarzałoby konieczność istotnego zwiększenia populacji w badaniu do kilku tysięcy chorych.

### **Leczenie inwazyjne**

Balonowa septostomia przedsionkowa lub też przeszczepienie płuc wskazana jest w przypadku braku odpowiedzi pomimo optymalnego leczenia lub u tych chorych, dla których standardowe opcje terapeutyczne są niedostępne. (Ic).

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej. (Rysunek 2)





WHO-FC: klasa czynnościowa wg WHO, PDE-5: inhibitory fosfodiesterazy typu 5; ERA: antagoniści receptora endoteliny; i.v. dożylnie; s.c. śródskórnice

Rysunek 2. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [7]



## Wytyczne ACCF/AHA 2009 [12]

Wytyczne te proponują zbieżny z wytycznymi ESC algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

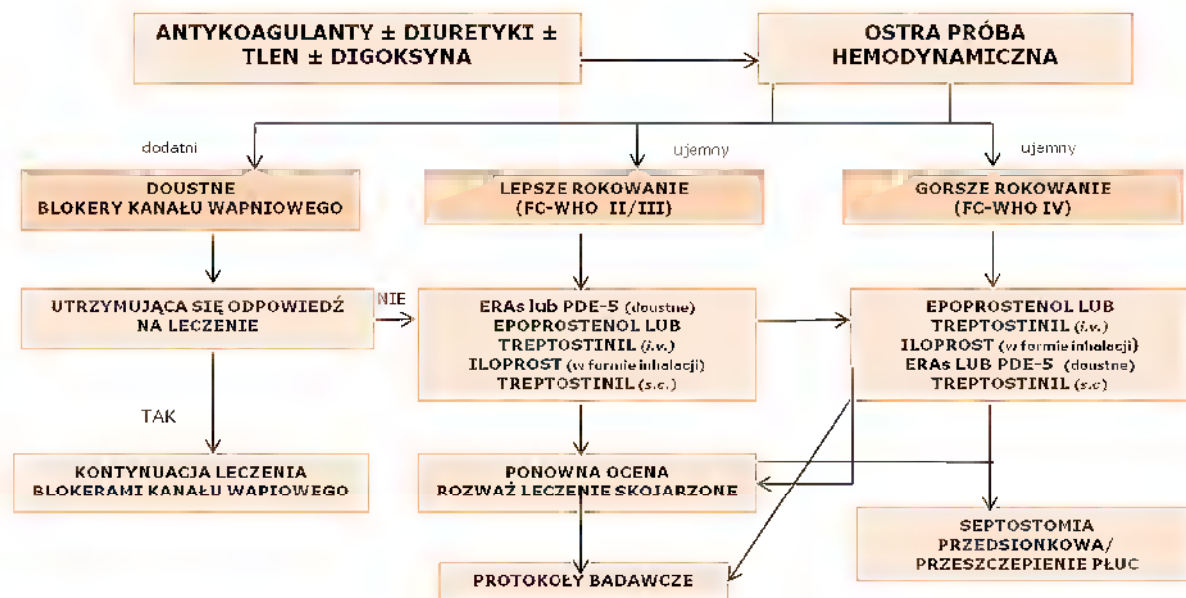
W przypadku uzyskania wyniku dodatniego ramach przeprowadzonego testu wazoreaktywności naczyń testu zalecaną formą leczenia jest podawanie blokerów kanałów wapniowych a następnie ocena efektów leczenia. W razie braku efektów leczenia należy postępować jak w przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem testu.

W ramach I linii leczenia pacjentów z ujemnym wynikiem testu oraz niskim ryzykiem progresji zaleca się podawanie leków z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 lub antagonistów endoteliny. Wśród pacjentów u których ryzyko progresji jest wysokie zaleca się podanie prostacyklin w formie ciągłego wlewu.

W grupie pacjentów niekwalifikujących się do standardowego postępowania decyzje odnośnie terapii należy podejmować indywidualnie biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa i ryzyko danej terapii.

W przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie (np. u pacjentów z niestabilną chorobą, u których symptomy choroby pomimo leczenia nasilają się) należy rozważyć leczenie skojarzone tj. podanie leków z dwóch różnych klas. Autorzy wytycznych podkreślają, iż wyniki badań dotyczące efektów leczenia terapią skojarzoną nie są do końca poznane.

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej. (Rysunek 3)



Rysunek 3. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – wytyczne ACCF/AHA [12]

FC-WHO: klasa czynnościowa wg WHO, PDE-5: inhibitory fosfodiesterazy typu 5; ERAs: antagoniści receptora endoteliny; i.v. dożylnie; s.c. śródskórnice

## **Wytyczne Nice 2013 [13]**

Jedną z najważniejszych zmian wprowadzonych w zaktualizowanych wytycznych jest zmiana klasyfikacji wiarygodności odnosząca się do efektów zdrowotnych ocenianych w ramach leczenia PAH, uznano bowiem, iż jedynie klinicznie istotne punkty końcowe tj. śmiertelności, pogorszenie choroby odzwierciedlają rzeczywisty stan pacjenta, podczas gdy ocena wysiłkowa chorego stanowi w świetle nowych dowodów jedynie surogat. Biorąc pod uwagę opisaną wcześniej hierarchię w zakresie punktów końcowych, jedynie macytentan, dla którego w badaniu *SERAPHIN* użyto jako pierwszorzędowego punktu końcowego oceny wpływu leczenia na śmiertelności i/lub chorobowości jak również epoprostenol dla którego wykazano istotną redukcję śmiertelności posiadają najwyższą rekomendację (poziom I).

Wytyczne Nice wprowadzają rekomendacje dla dwóch nowych cząsteczek: macytentanu oraz riociguatu, produkt leczniczy sitaksentan został usunięty z wytycznych.

Istotna różnica w porównaniu z wytycznymi ESC/ERS 2009 dotyczy zmian zaleceń odnoszących się do rehabilitacji i treningu fizycznego. Najnowsze wyniki badań wskazują, iż umiarkowany trening fizyczny poprawia wydolność wysiłkową chorych na TNP, zmniejszając uczucie zmęczenia oraz poprawia jakość ich życia. W świetle nowych wyników zmieniono poziom wiarygodności dla Ia.

W momencie rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego należy zadbać, aby dalsze prowadzenie chorego obejmowało wdrożenie zaleceń ogólnych, leczenia uzupełniającego i skierowanie do ośrodka eksperckiego. Następnie rekomenduję się wdrożenie leczenia wspomagającego na które składa się podanie doustnych leków przeciwzakrzepowych, moczopędnych, tlenu i digoksyny.

### **Leczenie I rzutu**

Badanie reaktywności naczyń nadal pozostaje obowiązkowe w identyfikacji pacjentów, którzy skorzystają z leczenia blokerami kanałów wapniowych.

W grupie chorych z dodatnim wynikiem testu u których pomimo zastosowania odpowiedniej terapii (CCB) nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie jak również w grupie chorych, z negatywnym wynikiem testu różnicującego zaleca się różne opcje terapeutyczne w zależności od stopnia zaawansowania choroby (klasyfikacji FC-WHO).

W ramach leczenia I rzutu u pacjentów będących w klasie czynnościowej **II FC-WHO** rekomenduje się wyłącznie leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riociguatem oraz tadalafilami i sildenafilami. Wytyczne podkreślają istotną rolę macytentanu jako jedyne leku z grupy ERA, posiadającego udowodniony wpływ na redukcję śmiertelności i/lub chorobowości u pacjentów leczonych. Jest to jedyny lek z grupy doustnych ERA lub PDE-5, dla którego dostępne są wiarygodne wyniki badań.

W przypadku pozostałych leków rekomendowanych w tej grupie chorych tj. bosentanu, ambrisentanu, sildenafilu, tadalafilu oraz riociguatu wiarygodność dostępnych dowodów naukowych koncentruje się na wynikach badań RCT przeprowadzonych w krótkim okresie czasu gdzie wykazano, iż leki te stosowane w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego prowadzą do istotnego statystycznie wzrostu wydolności wysiłkowej, poprawy parametrów hemodynamicznych, redukcji stopnia

zaawansowania (spadek w klasyfikacji FC-WHO), redukcji objawów choroby (bosentan) oraz czasu do wystąpienia klinicznego pogorszenia choroby (z wyj. badań dla sildenafilu).

W grupie pacjentów będących w **III klasie FC-WHO** najwyżej rekomendowane jest leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, sildenafilem, tadalafilem, jak również prostacyklin tj. iloprostu w formie inhalacji, treptostinilu (w formie podskórnej lub inhalacji), beraprostu oraz epoprostenolu (w formie wlewów). Leczenie epoprostenolem w formie wlewów związane jest z poprawą wydolności wysiłkowej chorych, poprawia również parametry hemodynamiczne płuc a wśród pacjentów z idiopatycznym TNP oraz TNP związanymi z twardziną układową również wpływa na redukcję śmiertelności. Ilość dowodów naukowych dla iloprostu podawanego w formie inhalacji ogranicza się do wyników jednego badania typu RCT w którym wykazano, iż podawanie iloprostu w formie wziewu wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym o różnej etiologii prowadzi do poprawy wydolności wysiłkowej, poprawy objawów choroby (zmiana klasy wg NYHA), a także zmniejsza opór w naczyniach płucnych. Podobnie w przypadku skuteczności treptostinilu (zarówno w formie s.c. oraz i.v.) wyniki pojedynczych badań wskazują, iż leczenie prowadzi do poprawy wydolności wysiłkowej oraz redukcji objawów choroby. Dowody naukowe dla skuteczności iloprostu podawanego we wlewie ograniczają się jedynie do niewielkiej liczbie serii przypadków pacjentów z NP (w tym TNP), gdzie wykazano, iż podanie iloprostu w formie wlewu wydaje się być tak samo skuteczne jako podanie epoprostenolu. Skuteczność berapostu opiera się na wynikach dwóch randomizowanych prób klinicznych, gdzie udowodniono iż podanie berapostu poprawia wydolność wysiłkową chorych jednakże otrzymany efekt jest nietrwały i utrzymuje się jedynie od 3-6 miesięcy. Nie wykazano aby podanie berapostu związane było z poprawą parametrów hemodynamicznych wśród chorych z TNP.

W grupie pacjentów z **IV grupy wg FC-WHO** zaleca się aby leczenie I rzutu rozpoczynano od podawanego we wlewie epoprostenolu. (Ia/b) Dodatkowo można rozważyć leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riociguatem, sildenafilem, tadalafilem, iloprostem w formie inhalacji oraz we wlewie jak również treptostinilem (IIa/c). W świetle najnowszych wytycznych inicjujące leczenie skojarzone ograniczone jest jedynie do leczenia I rzutu pacjentów będących w momencie rozpoznania **w IV klasie czynnościowej**, siła rekomendacji dla tej terapii jest niewielka, ze względu na skąpe dane dla takich pacjentów. Dotychczas przeprowadzono jedno badanie BREATH-2 oceniające efekty terapii skojarzonej podawanej w ramach I linii leczenia. Wyniki badania nie wykazany aby dodanie drugiego leku wpłynęło w sposób istotny na uzyskane efekty leczenia w porównaniu z monoterapią, dlatego też klinicyści uznali iż siła rekomendacji aktualnie będzie wynosić IIIB.

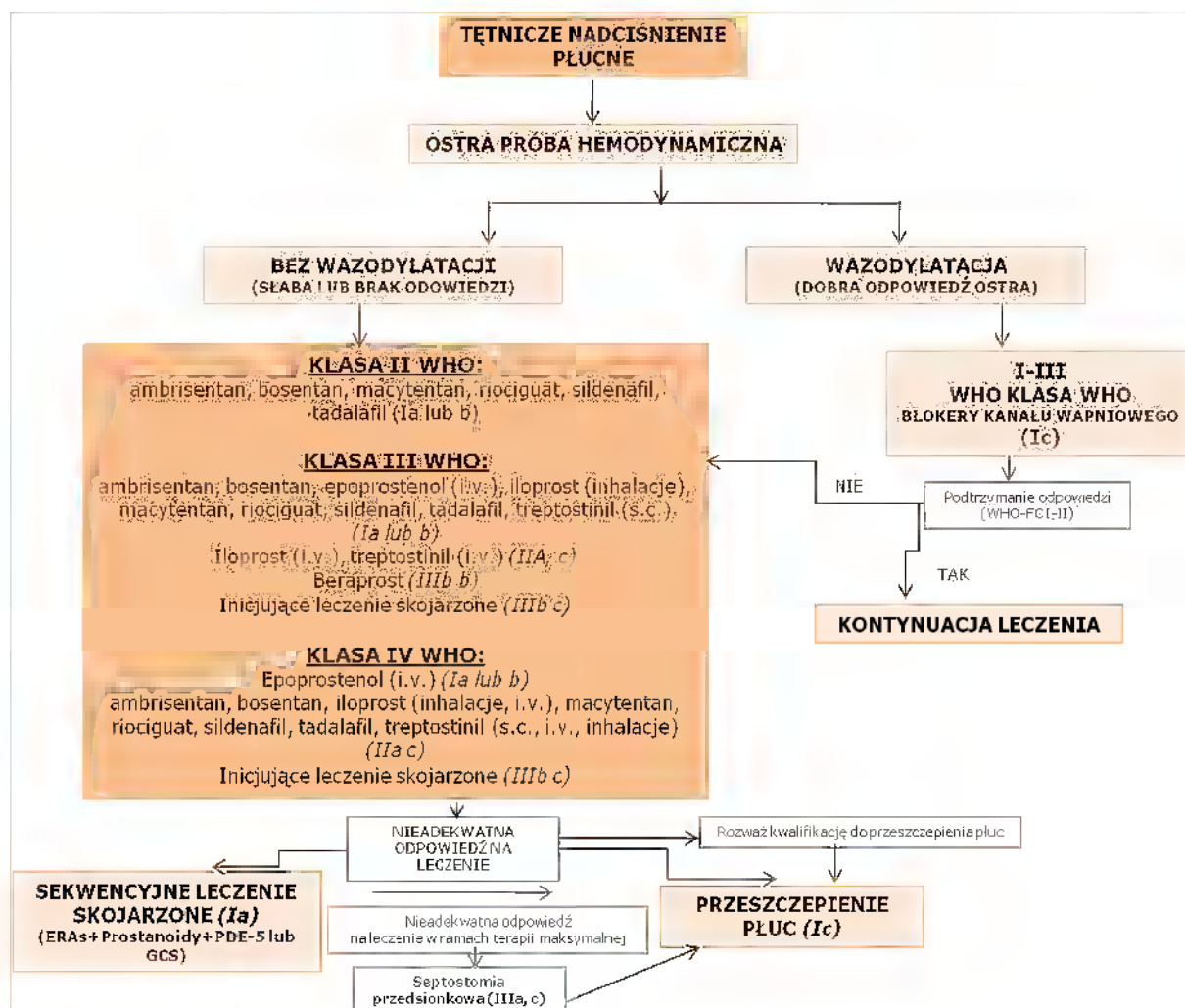
### **Leczenie II rzutu**

Autorzy wytycznych opierając się na wynikach badań RCT (w tym na wynikach badania dla macytentanu) autorzy uznali, iż leczenie skojarzone składające się z podania dwóch leków z różnych klas u pacjentów nieodpowiadających na leczenie monoterapią **jest jedyną wysoko rekomendowaną opcją leczniczą**. (I/ poziom wiarygodności A lub B). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie z użyciem schematu dwulekowego należy rozważyć leczenie trzema lekami różnych klas.

### Leczenie inwazyjne

Balonowa septostomia przedsionkowa (IIa/C) lub też przeszczepienie płuc (Ic) wskazana jest w przypadku pogorszenia się stanu chorego/ braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie pomimo stosowania zoptymalizowanego leczenia.

Szczegółowy algorytm postępowania przedstawia schemat poniżej. (Rysunek 4)



Rysunek 4. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu TNP- wytyczne Nice 2013 [13]



### 6.3. Interwencje lekowe rozpatrywane jako potencjalne komparatory dopuszczone do obrotu w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 w Polsce w roku 2014 [19] zarejestrowano następujące preparaty zawierające rekomendowane w ramach wytycznych substancje czynne stosowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego:

- o **sildenafil** (preparaty: Amfidor, Ecriten, Erasilton, Falsigra, Fildlata, Lekap, Licosil, Maxigra, Rosytona, Revatio, Sildeagil, Sildenafil (accord, actavis, apotex, arrow, aspen, axxon, spotex, bluefish, genoptin, hasco, licons, medana, mylan, mackleods, pfizer, stada, sandoz, ranbaxy, sympfar, teva, ratiopharm, farmacolum), Silden, Silfeldrem, Silnerton, Xeligra, Taxier, Yextor, Viagra, Vigrande, Vizarsin)
- o **tadalafil** (preparaty: Adcirca, Cialis)
- o **wardenafil** (preparaty: Vivanza, Levitra)
- o **bosentan** (preparaty: Tracleer, Stayveer, Bopaho, Bosentan Sandoz, Bosentan Celon)
- o **ambrisentan** (preparaty: Volibris)
- o **iloprost** (preparaty: Ilomedin 20, Ventavis)
- o **epoprostenol** (preparaty: Veletri)
- o **treptostinil** (preparaty: Remodulin)
- o **riociguat** (preparat: Adempas) [19]

Produkty lecznicze sitaksentan jak również beroprost nie są aktualnie dopuszczone do obrotu na terenie Polski. Produkt leczniczy Thialis (sitaksentan) decyzją producenta firmy Pfizer w 2010 roku został wycofany z obrotu z powodu wystąpienia nieprzewidywalnych przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby. Produkt leczniczy beraprost nie został jak dotąd dopuszczony do obrotu na terenie Polski. [13]

Analizując wskazania rejestracyjne wszystkich dopuszczonych do obrotu preparatów zawierających substancje czynne rekomendowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego należy zauważyć, iż wśród wszystkich preparatów zawierających w swoim składzie sildenafilu jedynie preparat Revatio<sup>®</sup> jest dopuszczony do obrotu w leczeniu TNP. Pozostałe preparaty zawierające sildenafilu wskazane są w zaburzeniach erekcji. Podobna sytuacja ma miejsce dla preparatów zawierających tadalafil: preparat Adcirca<sup>®</sup> jest zarejestrowany w leczeniu TNP, natomiast preparat Cialis<sup>®</sup> - w leczeniu zaburzeń erekcji.

Podobnie w przypadku substancji czynnej iloprost jedynie dla produktu leczniczego Ventavis<sup>®</sup> wskazanie rejestracyjne dotyczy omawianej populacji.

Dokładne wskazania rejestracyjne dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu oraz jednocześnie zarejestrowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 17.**  
**Wskazania rejestracyjne - produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce w leczeniu TNP**



Produkt leczniczy	Rodzaje TNP			
	Pierwotne		Wtórne	
	Idiopatyczne TNP	Wrodzone TPN	Zespół Eisenmengera	Choroby tkanki łącznej
Revatio (SIL) [28]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ (II-III FC-WHO)
Adcrica (TAD) [33]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ kolagenowe schorzenie naczyń (II-III FC-WHO)
Volibris (AMB) [34]	✓ (II-III WHO)			✓ (II-III FC-WHO)
Tracleer <sup>I</sup> (BOS) [27]	✓ (II-III FC-WHO)		✓* (II-III FC-WHO)	✓** (II-III FC-WHO)
Ventavis (ILO) [29]	✓ (III FC-WHO)			
Veletri (EPO) [30]	✓ (III-IV FC-WHO)			✓ (III-IV FC-WHO)
Remodulin (TRE) [31]	✓ (III FC-WHO)			
Adempas (RIO) [32]	✓ (II-III FC-WHO)			✓ (II-III FC-WHO)

I) na przykładzie produktu leczniczego Tracleer (dla pozostałych produktów tj. Stayveer, Bopaho, Bosentan Sandoz oraz Bosentan Celon wskazania są takie same);\* oraz wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą”; \*\* w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych;

#### 6.4. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)” stanowiącego załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.31).

Zgodnie z zapisami programu lekowego do leczenia I linii sildenafilem, tadalafillem lub bosentanem kwalifikują się chorzy z:

- o zdiagnozowanym oraz udokumentowanym tętniczym nadciśnieniem płucnym (wg. aktualnej klasyfikacji ESC/ERS);
- o będący w III klasie czynnościowej według WHO;
- o w wieku  $\geq 18$  lat. [21]

Do leczenia II rzutu ambrisentanem, bosentanem, iloprostem, trepostynilem oraz iloprostem wraz z sildenafilem w ramach PL kwalifikują się pacjenci z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym spełniający jeden z poniższych warunków:

- o nieskuteczne leczenie I rzutu;
- o IV klasa czynnościowa FC-WHO w momencie rozpoznania choroby.

W ramach leczenia II linii dopuszcza się zarówno zastosowanie monoterapii bosentanem, iloprostem, treprostynilem lub ambrisentanem jak również w przypadku progresji wśród pacjentów przyjmujących w ramach I linii sildenafil oraz u chorych będących w momencie rozpoznania choroby w IV klasie FC-WHO leczenie skojarzone SIL + ILO. [21]

Zgodnie z zapisami PL opcje terapii II rzutu mogą być stosowane zamiennie w zależności od tolerancji i skuteczności leczenia. [21]

Należy podkreślić, iż założenia programu lekowego zakładają możliwość zastosowania monoterapii w ramach drugiej linii leczenia, co stoi w sprzeczności z aktualnymi wytycznymi [13], w których jednoznacznie określono, iż w populacji pacjentów, u których w czasie leczenia monoterapią brak jest adekwatnej odpowiedzi na leczenie rekomenduje się zastosowanie leczenia skojarzonego - dwu lub trzy składnikowych kombinacji leków różnych klas (np. PDE-5 + ERA).

**Tabela 18.**  
**Program Lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)” [21]**

Rodzaj leczenia	Populacja		Rzut leczenia	
	Rodzaj TNP	Klasa FC-WHO	I	II
<b>Sildenafil (SIL)</b>	TNP z wyjątkiem zespołu Eisenmengera*	III	✓	
<b>Bosentan (BOS)</b>	TNP z wyjątkiem pierwotnego TNP oraz TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych	III	✓	✓
<b>Tadalafil (TAD)</b>	TNP z wyjątkiem zespołu Eisenmengera*	III	✓	
<b>Iloprost (ILO)</b>	Zgodnie z CHPL	III/IV**		✓
<b>Treprostynil (TREP)</b>	Zgodnie z CHPL	III/IV**		✓
<b>Ambrisentan (AMB)</b>	Idiopatyczne TNP, TNP w przebiegu choroby układowej tkanki łącznej (konieczne jest wykluczenia postaci choroby z dominującym włóknieniem płuc)	III/IV**		✓
<b>Iloprost + sildenafil I (ILO +SIL)</b>	Leczenie skojarzone w przypadku wystąpienia progresji choroby po podaniu w I rzucie sildenafilu (sekwencyjna terapia skojarzona) Pacjenci znajdujących się w IV klasie wg WHO (inicjujące leczenie skojarzone)	III/IV**		✓

\* brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów), lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym; \*\* w momencie rozpoczęcia leczenia

## 6.5. Wybór i charakterystyka komparatorów

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] oraz Minimalnymi Wymaganiami [3] stawianymi analizom komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być powszechna praktyka kliniczna tj. taki sposób postępowania, który w przyszłości może zostać zastąpiony przez technologie ocenianą.

Przy wyborze komparatora wzięto pod uwagę następujące elementy:

- o aktualne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego;
- o obecny kształt programu lekowego „Leczenie pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce”.

Zgodnie z informacją zawartą w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowane są głównie trzy grupy leków: inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagoniści endoteliny oraz prostanoidy.

Przy czym w leczeniu I rzutu stosuje się monoterapię a w przypadku progresji choroby podczas leczenia I linii bądź w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie I linii rekomenduje się dołączenie kolejnego leku z innej klasy. [13]

Biorąc pod uwagę proponowane w ramach programu lekowego wskazanie dla produktu leczniczego Opsumit® (skojarzone leczenie z sildenafilem wśród pacjentów po niepowodzeniu I linii terapii będących w III klasie FCWHO) oraz wytyczne praktyki klinicznej gdzie jednoznacznie określono iż jedynym rekomendowanym leczeniem w ramach II linii terapii jest leczenie skojarzone a także zapisy programu lekowego gdzie jedynym obecnie finansowanym leczeniem skojarzonym stosowanym w leczeniu II linii jest połączenie iloprost/sildenafil uznano, iż jedynym właściwym komparatorem będzie leczenie skojarzone iloprost i sildenafil. [6]

Wybór komparatora spełnia wymogi formalno-prawne stawiane komparatorom (co najmniej jedna finansowana ze środków publicznych w Polsce technologia).

Tabela 19.  
Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w leczeniu TNP w Polsce - podsumowanie

Nazwa Substancji	Cecha						
	Data rejestracji	Wskaźanie rejestracyjne	Status rejestracyjny w Polsce	Zalecany przez Wytyczne w ramach leczenia po niepowodzeniu monoterapii	Refundacja w Polsce	Czy refundowany w PL w II linii TNP	Czy refundowany w ramach leczenia skojarzonego II linii
<b>Sildenafil (SIL)</b>	28.10.2005 23.09.2010	Pierwotne TNP, Wtórne TNP związane z chorobami tkanki łącznej (II-III WHO)	TAK [19]	NIE** [13]	TAK [21]	TAK [21]	TAK*** [21]
<b>Tadalafil (TAD)</b>	01.10.2008 01.10.2013	Idiopatyczne TNP, Wtórne TNP związane z kolagenowym chorozeniem naczyń (II-III WHO)	TAK [19]	NIE** [13]	TAK [21]	NIE [21]	NIE [21]
<b>Bosentan (BOS)</b>	15.05.2002* 15.05.2012*	Pierwotne TNP, Wtórne TNP związane z chorobami tkanki łącznej oraz z. Eisenmengera wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” (III WHO)	TAK [19]	NIE** [13]	TAK [21]	TAK [21]	NIE [21]
<b>Iloprost (ILO)</b>	16.09.2003 26.08.2013	Pierwotne TNP (III WHO)	TAK [19]	NIE** [13]	TAK [21]	TAK [21]	TAK*** [21]
<b>Treprostinil (TREP)</b>	26.04.2007	Pierwotne TNP (III WHO)	TAK [19]	NIE** [13]	TAK [21]	TAK [21]	NIE [21]
<b>Ambrisentan (AMB)</b>	21.04.2008 24.04.2013	Idiopatyczne TNP, Wtórne TNP związane z chorobami tkanki łącznej (II-III WHO)	TAK [19]	NIE** [13]	TAK [21]	TAK [21]	NIE [21]
<b>Iloprost + sildenafil (ILO + SIL)</b>	Brak rejestracji dla skojarzenia	Zgodnie z kryteriami PL, w przypadku wystąpienia progresji choroby u chorych leczonych sildenafiliem w I rzucie leczenia	<b>TAK [19]</b>	<b>TAK [13]</b> jako przykład leczenia skojarzonego	<b>TAK [21]</b>	<b>TAK [21]</b>	<b>TAK [21]</b>

\*data rejestracji podana dla produktu leczniczego Tracleer; \*\* w ramach monoterapii; \*\*\*jedynie jako składowa leczenia skojarzonego (nie w monoterapii)

### 6.5.1. Iloprost (ILO)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny, kod ATC: B01AC11 [29]

**Mechanizm działania:** Iloprost jest syntetycznym analogiem prostacykliny. W badaniach *in vitro* raportowano następujące działania farmakologiczne:

- o Hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcji uwalniania;
- o Rozszerzenie tętniczek i żyłek;
- o Wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych naczyniach;
- o Stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego. [29]

#### Działanie farmakologiczne po podaniu w formie inhalacji produktu Ventavis®:

Bezpośrednie rozszerzenie naczyń łożyska tętniczego płuc występujące z równoczesną znaczną poprawą ciśnienia w tętnicach płucnych, zmniejszeniem płucnego oporu naczyniowego, zwiększeniem rzutu serca oraz poprawą saturacji mieszanej krwi żyłnej. [29]

**Wskazania do stosowania:** W celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u dorosłych pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA. [29]

**Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Ventavis® powinien rozpocząć i monitorować wyłącznie lekarz mający doświadczenie w leczeniu nadciśnienia płucnego. [29]

#### Dawkowanie rejestracyjne [29]

Rozpoczynając leczenie produktem Ventavis® pierwsza dawka iloprostu podawana w inhalacji powinna wynosić 2,5 mikrograma (podawanego przez ustnik nebulizatora). W przypadku dobrej tolerancji dawkę należy zwiększyć do 5 mikrogramów i utrzymać takie dawkowanie. W przypadku słabej tolerancji dawki 5 mikrogramów dawka ta powinna być zmniejszona do 2,5 mikrograma. Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

Czas trwania leczenia zależy od stanu klinicznego pacjenta i oceny lekarza. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia pacjentów podczas stosowania tego leczenia, należy rozważyć dożylne leczenie prostacykliną.

#### Dawkowanie w ramach programu lekowego [21]

Iloprost stosuje się w dawkach 2,5 µg lub 5,0 µg (podawany w inhalacji) rozpoczynając od podania 2,5 µg w pierwszej inhalacji a następnie 5,0 µg w drugiej inhalacji. Maksymalna liczba inhalacji na dobę wynosi 8.



### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Wydalenie iloprostu z organizmu jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

W tej grupie chorych, aby nie dopuścić do niepożądanego kumulacji leku w ciągu dnia, należy zachować szczególną ostrożność podczas początkowego dostosowywania dawki leku. Początkowo należy podawać dawki 2,5 mikrograma, zachowując 3-4-godzinną przerwę między kolejnymi aplikacjami leku (odpowiada to podawaniu leku maksymalnie 6 razy na dobę). Następnie przerwy w dawkowaniu można ostrożnie skracać na podstawie indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta. Jeśli wskazana jest dawka do 5,0 mikrogramów, ponownie należy zastosować 3-4-godzinne przerwy między dawkami, a następnie skracać je zależnie od indywidualnej tolerancji leku przez pacjenta.

Kumulacja iloprostu w następstwie kilkudniowego leczenia jest mało prawdopodobna, z uwagi na nocne przerwy w podawaniu produktu.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z klirensiem kreatyniny  $>30$  ml/min (określonym na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi metodą Cockrofta i Gaulta). Pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\leq 30$  ml/min nie poddawano ocenie w badaniach klinicznych. Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalenie jest spowolnione u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy. Dlatego należy stosować takie same zalecenia dotyczące dawkowania jak u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz powyżej).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ventavis u dzieci w wieku do 18 lat.

### Sposób podawania [29]

Produkt Ventavis® jest przeznaczony do podawania wziewnego z nebulizatora. Gotowy do użycia Ventavis 10 mikrogramów/ml – roztwór do nebulizacji, podaje się za pomocą odpowiedniego inhalatora (nebulizatora). Wykazano, że do podawania produktu Ventavis dobrze sprawdzają się dwa systemy nebulizatorów napędzanych sprężonym powietrzem – HaloLite i Prodose. Przy każdej inhalacji, bezpośrednio przed użyciem, należy przenieść do komory lekowej nebulizatora zawartość jednej ampułki zawierającej 2 ml roztworu do inhalacji Ventavis. Po podaniu wcześniej ustawionej dawki ich działanie zostaje wstrzymane. Czas inhalacji jest uzależniony od parametrów wzorca oddechowego pacjenta.

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowaniu leku są:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Stany, w których wpływ produktu Ventavis na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy);
- Ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa;
- Zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza;
- Ciężkie zaburzenia rytmu serca;

- o Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przemijające niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy;
- o Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą zarostową żył;
- o Wrodzone lub nabyte wady zastawkowe z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym;

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Stosowania produktu Ventavis nie zaleca się pacjentom z niestabilnym nadciśnieniem płucnym z zaawansowaną prawokomorową niewydolnością serca. W przypadku pogorszenia się lub zaostrzenia prawokomorowej niewydolności serca należy rozważyć zastosowanie innego leczenia.

#### Niedociśnienie

Rozpoczynając podawanie produktu Ventavis należy sprawdzić ciśnienie tętnicze krwi. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z niskim ciśnieniem tętniczym krwi i u pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym lub otrzymujących produkty lecznicze zmniejszające ciśnienie krwi, aby nie dopuścić do dalszego zmniejszenia ciśnienia - hipotonii. Nie należy rozpoczynać podawania produktu Ventavis pacjentom ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi poniżej 85 mmHg. Lekarze powinni wziąć pod uwagę współistniejące choroby lub jednocześnie podawane produkty lecznicze, które mogłyby zwiększać ryzyko niedociśnienia i omdlenia.

#### Omdlenie

Działanie iloprostu w inhalacji rozszerzające naczynia w płucach jest krótkotrwałe (1-2 godziny). Omdlenie jest częstym objawem samej choroby i może również pojawić się w trakcie leczenia. Pacjenci, u których występuje omdlenie w związku z nadciśnieniem płucnym, powinni unikać nadmiernego wysiłku, na przykład w trakcie ćwiczeń fizycznych. Przed wysiłkiem fizycznym korzystna może być inhalacja leku. Zwiększone występowanie omdlenia może świadczyć o nieprawidłowościach terapeutycznych, niedostatecznej skuteczności i (lub) nasileniu choroby. Należy wówczas rozważyć dostosowanie i (lub) zmianę terapii. [29]

#### Pacjenci z chorobami układu oddechowego

Inhalacja produktu Ventavis może pociągać za sobą ryzyko wystąpienia skurczów oskrzeli u pacjentów z nadwrażliwością oskrzelową. Ponadto, nie ustalono korzyści stosowania produktu Ventavis u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz ciężką astmą. Pacjentów ze współistniejącymi ostrymi zakażeniami płuc, POChP i ciężką astmą należy uważnie obserwować. Jeśli podczas podawania iloprostu w inhalacji u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wystąpią objawy obrzęku płuc, należy rozważyć możliwość współistnienia choroby zarostowej żył płucnych. Lek należy wówczas odstawić. [29]

#### Przerwanie terapii

W razie przerwania terapii produktem Ventavis podawanym w inhalacji nie jest wykluczone ryzyko nawrotu choroby. Po zaprzestaniu terapii, należy bardzo uważnie obserwować pacjenta i rozważyć alternatywną metodę leczenia u poważnie chorych pacjentów. [29]

#### Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Dane dotyczące iloprostu podawanego dożylnie wskazują, że jego wydalanie jest spowolnione u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z niewydolnością nerek wymagającą dializy. Zaleca się ostrożne dostosowywanie początkowej dawki z zachowaniem 3-4- godzinnych przerw między dawkami. Stężenie glukozy w surowicy krwi Podczas długotrwałego, trwającego do roku leczenia psów klatratem iloprostu podawanym doustnie, wystąpiło niewielkie zwiększenie stężenia glukozy w surowicy krwi na czczo. Nie można wykluczyć, że podczas długotrwałego leczenia produktem Ventavis objaw ten wystąpi także u ludzi [29]

#### Kontakt ze skórą i oczami

Spożycie doustne Ventavis roztwór do nebulizacji nie powinien stykać się ze skórą i oczami. Należy unikać doustnego spożycia roztworu Ventavis. W trakcie nebulizacji nie wolno stosować maski na twarz i należy używać tylko ustnika. Ventavis zawiera etanol Ventavis zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), mniej niż 100 mg na dawkę. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji Iloprost może nasilać działanie leków rozszerzających naczynia, obniżających ciśnienie i w konsekwencji powodujących ryzyko wystąpienia niedociśnienia. Zalecana jest ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu Ventavis z innymi lekami obniżającymi ciśnienie lub rozszerzającymi naczynia, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki. [29]

Ze względu na to, że iloprost hamuje czynność płytek krwi, jego stosowanie z innymi środkami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, pochodne kumaryny) lub z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (takimi jak kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna, klopidoogrel, antagoniści glikoproteiny IIB/IIIa: abcyksymab, eptifibatyd i tyrofiban) mogą zwiększać ryzyko krwawień. Zaleca się obserwację pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe lub inne inhibitory agregacji płytek krwi zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką medyczną. [29]

Dożylna infuzja iloprostu nie ma wpływu ani na właściwości farmakokinetyczne wielokrotnych dawek doustnych digoksyny, ani na farmakokinetykę jednocześnie podawanego pacjentom tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA). Choć nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych, badania in vitro dotyczące hamowania aktywności enzymów cytochromu P450 przez iloprost wskazują, że nie ma on istotnego wpływu na hamowanie metabolizmu leków przebiegającego z udziałem tych enzymów. [29]

**Status rejestracyjny w Polsce:** Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Ventavis® wydano dnia 16 września 2003, data ostatniego przedłużenia pozwolenia 26 sierpnia 2013, numery pozwoleń: EU/1/03/255/001, EU/1/03/255/002, EU/1/03/255/003, EU/1/03/255/004, EU/1/03/255/005, EU/1/03/255/006, EU/1/03/255/007, EU/1/03/255/008. Podmiot odpowiedzialny: Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy [29]

**Status refundacyjny w Polsce:** Leczenie iloprostem w skojarzeniu z sildenafilem wśród pacjentów u których podczas terapii sildenafilem podawanej w I rzucie leczenia wystąpiła progresja choroby finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)” załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.31). [21]

**Preparaty zarejestrowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego dostępne w Polsce:** Ventavis [19].

### 6.5.2. Sildenafil (SIL)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** preparaty stosowane w zaburzeniach erekcji, kod.ATC G04BE03 [28]

**Mechanizm działania:** Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym. [28]

**Wskazania do stosowania:**

#### Dorośli

Leczenie dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa II i III, lek stosuje się w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania produktu leczniczego w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego, oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej. [28]

#### Dzieci i młodzież

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Wykazano skuteczność działania produktu pod względem poprawy wydolności wysiłkowej lub hemodynamiki płuc w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z wrodzoną wadą serca [28].

**Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być rozpoczęte i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w terapii nadciśnienia płucnego. Jeśli w trakcie leczenia produktem leczniczym Revatio dojdzie do pogorszenia stanu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie innych metod. [28]

#### Dawkowanie rejestracyjne [28]

##### *Dorośli*

Zalecana dawka to 20 mg trzy razy na dobę. Lekarz powinien zalecić pacjentowi, który zapomni przyjąć dawkę produktu Revatio, aby zrobił to jak najszybciej, po czym kontynuował normalne dawkowanie. Nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej. [28]

##### *Dzieci i młodzież (w wieku od 1. roku do 17 lat)*

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat, zalecana dawka u pacjentów o masie ciała  $\leq 20$  kg wynosi 10 mg (1 ml przygotowanej zawiesiny) trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała  $> 20$  kg wynosi 20 mg (2 ml przygotowanej zawiesiny lub jedna tabletki) trzy razy na dobę. Nie należy stosować większych dawek niż zalecane u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. [28]

#### Dawkowanie w ramach programu lekowego [21]

Sildenafil stosuje się w dawce 20 mg podawanej trzy razy dziennie.



### Szczególne grupy pacjentów [28]

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Nie ma potrzeby zmiany dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Skuteczność kliniczna mierzona za pomocą testu 6 - minutowego marszu może być mniejsza u pacjentów w podeszłym wieku.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek, w tym ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min) modyfikowanie dawki początkowej nie jest konieczne. W wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka.

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa A i B) nie ma potrzeby modyfikowania dawki początkowej. Zmniejszenie dawki do 20 mg dwa razy na dobę należy rozważyć wyłącznie w wypadku złej tolerancji produktu leczniczego, po dokładnym przeanalizowaniu stosunku korzyści do ryzyka. Stosowanie produktu Revatio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (wg Child-Pugh klasa C)

#### *Dzieci i młodzież [28]*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revatio u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia.

#### Przerwanie leczenia

Dostępne dane, jakkolwiek ograniczone, sugerują, że nagle przerwanie terapii produktem Revatio nie powoduje pogorszenia przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego w stosunku do stanu sprzed rozpoczęcia terapii. W celu uniknięcia nagłego pogorszenia stanu klinicznego po odstawieniu produktu należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki. Podczas odstawiania produktu wskazana jest intensywna kontrola.

### **Sposób podawania [28]**

Produkt Revatio przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przygotowana zawiesina doustna: przed każdorazowym podaniem produktu, należy energicznie wstrząsnąć nim przez co najmniej 10 sekund.

**Przeciwwskazania:** Przeciwwskazaniami do stosowaniu leku są:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w składzie produktu;
- Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów;
- Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir).



- o Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów, z tego względu stosowanie sildenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane:
- o Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
- o Pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego,
- o Pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Skuteczność produktu Revatio u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym (klasa czynnościowa IV) nie została ustalona. Jeśli nastąpi pogorszenie obrazu klinicznego, należy rozważyć zastosowanie leczenia właściwego w ciężkich postaciach choroby (np. epoprostenol). Bilans korzyści i ryzyka stosowania sildenafilu u pacjentów z I klasą czynnościową wg WHO tętniczego nadciśnienia płucnego nie został ustalony. Przeprowadzono badania kliniczne z zastosowaniem sildenafilu dotyczące innych form wtórnego nadciśnienia płucnego związanych z pierwotną (samoistną) chorobą tkanki łącznej lub wrodzoną wadą serca związaną z nadciśnieniem płucnym. Nie zaleca się stosowania sildenafilu w innych formach nadciśnienia płucnego. W długoterminowym rozszerzonym badaniu u dzieci i młodzieży zaobserwowano zwiększenie ilości zgonów u pacjentów otrzymujących większe dawki niż zalecane. [28]

#### Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki

Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu nie było badane u pacjentów z dziedzicznymi chorobami zwyrodnieniowymi siatkówki, takimi jak barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (retinitis pigmentosa) – u części z tych pacjentów występują genetyczne zaburzenia dotyczące fosfodiesteraz siatkówkowych. [28]

#### Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek, u mężczyzn stosujących go z powodu zaburzeń erekcji, opisywano poważne zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego, niestabilną dławicę piersiową, nagły zgon sercowy, komorowe zaburzenia rytmu, krwotok mózgowy, przemijające napady niedokrwienne, nadciśnienie i niedociśnienie. U większości, choć nie u wszystkich, z tych pacjentów czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych występowały przed zastosowaniem sildenafilu. Wiele z tych powikłań występowało w czasie lub krótko po zakończeniu stosunku seksualnego, a kilka przypadków wystąpiło po przyjęciu sildenafilu przed rozpoczęciem aktywności seksualnej. Nie jest możliwe jednoznaczne określenie, czy powikłania te były związane bezpośrednio z wymienionymi czynnikami ryzyka. [28]

#### Priapizm

Sildenafil należy ostrożnie stosować u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak duże wygięcie, włóknienie ciał jamistych czy choroba Peyroniego) oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia priapizmu (np. u pacjentów z anemią sierpowatą, szpiczakiem mnogim i białaczką). Po dopuszczeniu sildenafilu do obrotu zgłaszano przypadki przedłużonych erekcji i priapizmu. W przypadku erekcji utrzymującej się dłużej niż 4 godziny, pacjent powinien natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną. Jeśli priapizm nie będzie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanki prącia i trwałej utraty potencji. Zatory naczyniowe u pacjentów z niedokrwistością sierpowatą. Nie należy stosować

sildenafilu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do niedokrwistości sierpowatej. W badaniu klinicznym, przypadki zatorów naczyniowych wymagających hospitalizacji występowały częściej u pacjentów stosujących produkt Revatio niż u pacjentów otrzymujących placebo, co doprowadziło do przedwczesnego przerwania tego badania. [28]

#### Zaburzenia widzenia

W związku z przyjmowaniem sildenafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano spontanicznie przypadki zaburzenia widzenia. Rzadko odnotowano spontaniczne zgłoszenia oraz raportowano w badaniach przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, w związku z przyjmowaniem sildenafilu i innych inhibitorów PDE5. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nagłych zaburzeń widzenia należy niezwłocznie przerwać leczenie i rozważyć zastosowanie leczenia alternatywnego [28]

#### Leki alfa-adrenolityczne

Sildenafil podawany pacjentom przyjmującym leki  $\alpha$ -adrenolityczne może u niektórych osób prowadzić do układowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5), dlatego zalecane jest zachowanie ostrożności. W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju niedociśnienia ortostatycznego należy ustabilizować hemodynamicznie pacjentów przyjmujących leki  $\alpha$ -adrenolityczne zanim włączy się do leczenia sildenafil. Lekarz powinien poinformować pacjenta o sposobie postępowania w razie wystąpienia objawów niedociśnienia ortostatycznego. [28]

#### Zaburzenia krzepnięcia

Badania dotyczące czynności płytek krwi wykazały, że sildenafil wzmacnia antyagregacyjne działanie nitroprusydku sodu w warunkach *in vitro*. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia czy czynną chorobą wrzodową. Sildenafil można zatem stosować u tych pacjentów jedynie po gruntownym rozważeniu stosunku ryzyka do ewentualnych korzyści związanych z leczeniem. [28]

#### Antagoniści witaminy K

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku w przypadku rozpoczęcia leczenia sildenafilem u pacjentów stosujących antagonistów witaminy K, zwłaszcza u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej. [28]

#### Zatorowość płucna w przebiegu zakrzepicy żyłnej

Nie ma danych dotyczących stosowania sildenafilu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej. Donoszono jednak o zagrażających życiu przypadkach obrzęku płuc po zastosowaniu leków rozszerzających naczynia (głównie prostacykliny) u tych pacjentów. W przypadku pojawienia się obrzęku płuc u pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących sildenafil, należy rozważyć możliwość występowania zatorowości płucnej w przebiegu zakrzepicy żyłnej. [28]

### Nietolerancja galaktozy

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu. [28]

### Stosowanie sildenafilu jednocześnie z bosentanem

Skuteczność sildenafilu u pacjentów stosujących bosentan nie została jednoznacznie wykazana. [28]

### Jednoczesne stosowanie z innymi inhibitorami PDE5

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności sildenafilu stosowanego jednocześnie z innymi inhibitorami PDE5, w tym z produktem leczniczym Viagra, dlatego nie zaleca się takiego stosowania skojarzonego [28]

**Status rejestracyjny w Polsce:** Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Revatio® wydano dnia 28 października 2005, ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano dnia 23 września 2010, numer pozwolenia: EU/1/05/318/001. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania. [28]

**Status refundacyjny w Polsce:** Leczenie sildenafilem stosowanym w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego finansowane jest w ramach Programu Lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (iCD-10 i27, i27.0)” załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (numer załącznika B.31). [21]

**Preparaty zarejestrowane w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego dostępne w Polsce:** Revatio® [19].

## 7. WYNIKI ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające znaczącą rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądaną przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Jeszcze do niedawna ocena wydolności wysiłkowej mierzona jako zmiana dystansu przebytego w teście 6 minutowego marszu (6MW) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniach klinicznych poświęconych efektywności klinicznej aktualnie dostępnych leków stosowanych w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego oraz pełniła ważną rolę informacyjną w procesie ich rejestracji. [13] Uznawano bowiem, iż stanowi ona zwalidowany surogat w leczeniu TNP. (rozdział 10.3)

Jednakże wyniki ostatniej metaanalizy opublikowanej przez Savarese 2012, do której włączono 22 randomizowane próby kliniczne oceniające efekty leczenia w tętniczym nadciśnieniu płucnym wskazują, iż zmiana wydolności wysiłkowej w trakcie leczenia nie koreluje z odległymi, istotnymi klinicznie efekty leczenia (redukcja śmiertelności, spadek ryzyka pogorszenia choroby). [35]

Zatem istnieje kilka ważnych ograniczeń związanych z wykorzystywaniem 6-MWD jako pierwszorzędowego punktu końcowego. Po pierwsze zmiana w teście 6MWD nie wykazuje korelacji z odległymi wynikami klinicznymi, brak jest również definicji pozwalającej na określenie jaka zmiana 6MWD w stosunku do stanu wyjściowego jest konieczna do tego, aby uznać ją za istotną klinicznie. Dodatkowo istnieje ryzyko, iż w grupie pacjentów stosujących leczenie podstawowe, mogło już dojść do poprawy wydolności wysiłkowej do punktu, gdy dodanie innego leku nie zapewnia jej dalszego zwiększenia. [35-38]

W związku z tym obecnie zaleca się, aby w badaniach fazy III dotyczących TNP stosować jako pierwszorzędowy punkt końcowy złożony kliniczny punkt końcowy obejmujący umieralność [36, 37]

Podobnie wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Galie 2013 również zwracają uwagę, iż w świetle nowych danych nie można przyjąć iż zmiana zdolności wysiłkowej w trakcie leczenia jest uznawana za zwalidowany surogat w leczeniu TNP, dlatego też została zaproponowana zmiana w hierarchii wiarygodności w odniesieniu do punktów końcowych zgodnie z którą poziom I (najwyższy) stanowią badania kliniczne, w których mierzonym pierwszorzędowym punktem końcowym jest wpływ leczenia na istotne klinicznie punkty końcowe. [13]



Biorąc pod uwagę powyższe uznano, iż istotnymi klinicznie punktami końcowymi, są punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, pogorszenia stanu chorego oraz chorobowości podczas, gdy wydolność wysiłkowa i inne parametry zostały uznane jako mniej znaczące punkty końcowe. [36]

Dlatego też w ramach oceny efektywności klinicznej uwzględnione zostaną następujące punkty końcowe:

- wpływ leczenia na śmiertelność/chorobowość;
- poprawa wydolności wysiłkowej;
- poprawa stanu ogólnego (mierzona jako zmiana w klasie FC-WHO);
- parametry hemodynamiczne;
- poprawa jakości życia;
- bezpieczeństwo.



## 8. TYP BADANIA

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1] w pierwszej kolejności zostanie podjęta próba identyfikacji prób klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia MAC + SIL w porównaniu z jedynym obecnie refundowanym skojarzeniem ILO + SIL w populacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, po nieskutecznym leczeniu w I rzucie. (II rzut leczenia)

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących efekty zdrowotne leczenia skojarzonego MAC + SIL *versus* ILO+ SIL w omawianej populacji sposób dalszego postępowania zostanie przeprowadzony z zachowaniem zaleceń zawartych w wytycznych AOTM [1].

Dodatkowo dane dotyczące efektywności klinicznej/ praktycznej jak również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej zostaną przedstawione bazując na wynikach innych opublikowanych, prospektywnych badań klinicznych.

## 9. WNIOSKI (PICOS)

Tabela 20.  
Podsumowanie - schemat PICOS

<b>POPULACJA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>dorośli (wiek <math>\geq 18</math> r.ż.) pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym kwalifikujący się skojarzonego leczenia w ramach terapii II rzutu (po niepowodzeniu I linii leczenia);</li></ul>
<b>INTERWENCJA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>macytentan podawany doustnie w dawce 10 mg na dobę w skojarzeniu z sildenafilem w dawce 20 mg trzy razy na dobę (terapia skojarzona, II rzut leczenia)</li></ul>
<b>KOMPARATORY</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>terapia skojarzona złożona z iloprostu i sildenafilu (dawkowanie jak w Programie Lekowym)</li></ul>
<b>EFEKTY ZDROWOTNE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>czas do pierwszego wystąpienia zgonu lub pogorszenia choroby, śmiertelność ogółem, wydolność wysiłkowa, dystans pokonany w ramach 6 minutowego marszu, jakość życia, bezpieczeństwo,</li></ul>
<b>TYP BADANIA</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>randomizowane badania kliniczne (RCT)</li></ul>



## 10. ZAŁĄCZNIKI

### 10.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Tabela 21  
Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych 2013 [13]

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugerowanie określenia dotyczące rekomendowania
<b>Klasa I</b>	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny oraz przydatny	Jest wskazane/rekomendowane
<b>Klasa II</b>	Istnieją sprzeczne lub rozbieżne dowody naukowe na temat skuteczności/przydatności danej technologii	Jest wskazane/rekomendowane
<b>Klasa IIa</b>	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury	Należy rozważyć
<b>Klasa IIb</b>	Dowody w niewystarczający sposób potwierdzając skuteczność/ przydatność procedury	Można rozważyć
<b>Klasa III</b>	Ogólna zgoda, iż zastosowane leczenie/procedury nie są przydatne/ efektywne oraz w skrajnych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie jest rekomendowane
<b>Poziom wiarygodności</b>		
<b>A</b>	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją* lub metaanaliz	
<b>B</b>	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji	
<b>C</b>	Konsensus opinii ekspertów, i/lub dane z niewielkich badań (małe liczebnie, retrospektywne, wyniki rejestrów)	

\* lub z szeroko zakrojonych badań nad dokładnością lub efektami leczenia w przypadku badań lub strategii diagnostycznych

## 10.1. Substancje czynne finansowane w ramach leczenia TNP w Polsce

Tabela 22.

Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, bosentan, tadalafil, treprostynil, ambrisentan [21]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	Koszt za jednostkę [PLN/mg]
Sildenafilium	Revatio®, tabl. powł., 20 mg/	90 tabl.	5909990423040	1076.0, Sildenafilium	2 131,92	bezpłatne	0	1,184
	Bopaho, tabl. powł., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807		2 536,34	bezpłatne	0	0,725
Bosentanum	Bopaho, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991102869	1056.0, Bosentan	5 072,67	bezpłatne	0	0,725
	Bosentan Sandoz, tabl. powł., 125 mg	56 tabl.	5909991100063		5 072,67	bezpłatne	0	0,725
	Stayveer, tabl. powł., 0,125 g	56 tabl.	7640161080027		5 072,67	bezpłatne	0	0,725
Tadalafilium	Adcirca, tabl. powł., 20 mg	56 tabl.	5909990779772	1119.0, Tadalafil	2 244,07	bezpłatne	0	2,004
Iloprostum	Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatorem, 10 µg/ml	30 amp.a 1 ml	5909990609079	1063.0, Iloprost	1 897,49	bezpłatne	0	6324,967
	Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046805		13 324,5	bezpłatne	0	666,225
Treprostynilum	Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046850	1083.0, Treprostynilum	33 311,25	bezpłatne	0	666,225
	Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990046867		66 622,5	bezpłatne	0	666,225
Ambrisentanum	Volibris, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	1103.0, Ambrisentan	9 413,33	bezpłatne	0	62,756
	Volibris, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	5909990643189		18 826,66	bezpłatne	0	62,756



## 10.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych - przeszukane źródła

Wyszukiwarki indeksujące strony agencji HTA
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) – inahta.org</i>
Agencje HTA/inne instytucje wydające rekomendacje dotyczące finansowania leków
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)
<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)</i>
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>
<i>Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (AVALLA-T)</i>
<i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)</i>
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>
<i>Canadian Drug Expert Committee (CDEC)</i>
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>
<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
<i>Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI)</i>
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>
<i>National Institute for Health and Research (NIHR)</i>
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>

Wyszukiwarki indeksujące strony agencji HTA

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)

Scottish Medicines Consortium (SMC)

Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU)

### 10.3. Charakterystyka opublikowanych badań RCT oceniających efekty leczenia substancji rekomendowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Tabela 23.  
Charakterystyka badań typu RCT w leczeniu TNP [13]

Nazwa substancji	Cecha						N
	Nazwa badania	Leczenie podstawowe	I rządowy punkt końcowy	Pozostałe punkty końcowe	Czas trwania badania		
<b>Ambrientan</b>	ARIES-1 ARIES-2	- -	6MWD 6MWD	Czas do pogorszenia choroby Czas do pogorszenia choroby	12 tygodni 12 tygodni	202 192	
<b>Bosentan</b>	351 BREATHE-1 BREATHE-2 EARLY BREATHE-5	- - - - Brak, SIL (16%)	6MWD 6MWD Opór naczyń płucnych 6MWD, opór naczyń płucnych Opór naczyń płucnych, poziom wysycenia tlenem	Czas do pogorszenia choroby Czas do pogorszenia choroby - Czas do pogorszenia choroby -	12 tygodni 16 tygodni 24 tygodnie 12 tygodni	32 213 33 185 54	
<b>Macytentan</b>	SERAPHIN	Brak, SIL, PRO (w formie inhalacji)	Czas do zgonu lub pogorszenia choroby	Bezpieczeństwo, 6MWD	100 tygodni	742	
<b>Sildenafil</b>	SUPER-1 Sastry Singh PACES Iversen	- - - EPO BOS	6MWD Test treadmill 6MWD 6MWD 6MWD	Czas do pogorszenia choroby - - Czas do pogorszenia choroby -	12 tygodni 12 tygodni 6 tygodni 16 tygodni 12 tygodni	277 22 20 264 20	
<b>Tadalafil</b>	PHIRST	Brak lub BOS (54%)	6MWD	Czas do pogorszenia choroby	16 tygodni	405	
<b>Wardenafil</b>	EVALUATION	-	6MWD	Czas do pogorszenia choroby	12 tygodnie	66	

Nazwa substancji	Cecha					N
	Nazwa badania	Leczenie podstawowe	I rzędowy punkt końcowy	Pozostałe punkty końcowe	Czas trwania badania	
Epoprostenol	Rubin	-	6MWD	-	12 tygodni	23
	Barst	-	6MWD	Przeżycie	12 tygodni	81
	Badesch	-	6MWD	-	12 tygodni	111
Iloprost	AIR	-	6MWD poprawa w zakresie klasy	-	12 tygodni	203
	STEP	BOS	FC-WHO	Czas do pogorszenia choroby	12 tygodni	67
Treprostynil	COMBI	BOS	6MWD	-	12 tygodni	40
	SC-Simonneau	-	6MWD	-	12 tygodni	470
	TRIUMPH (inhalacja)	BOS lub SIL	6MWD	-	12 tygodni	235
	PO-FREEDOM M	-	6MWD	-	16 tygodni	185
	PO-FREEDOM C1	BOS i/lub SIL	6MWD	-	16 tygodni	354
	PO-FREEDOM C2	BOS i/lub SIL	6MWD	-	16 tygodni	310

\*wyniki pogrubione wskazują na istotne różnice na korzyść interwencji ocenianej

## 10.4. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011.nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyki produktu leczniczego Opsumit (10 mg, tabletki powlekane [aktualna ChPL dostarczona przez zleceniodawcę, data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: Maj 2014 r.]
5. Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013. s. 429-439.
6. Proponowany kształt programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” (dane nieopublikowane)
7. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galiè N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S78-84.
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Kumar RK, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. JACC 2013; 62 (25), Suppl D: D34-41.
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 1;173(9):1023-30.
10. Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. 3 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Białystok, 8-9 listopada 2013.
11. Community register of orphan medicinal products, EU/3/11/909, Opsumit (macytentan) EC Public Health
12. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, ; ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation. 2009 Apr 28;119(16):2250-94.
13. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, Klepetko W, McGoon MD, McLaughlin VV, Preston IR, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh A. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D60-72.
14. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, July 2014 ([www.orphanet.org](http://www.orphanet.org))
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Opsumit (macytentan) summary of positive opinion, 24 October 2013 EMA
16. Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T et al.: Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: A retrospective analysis of a nationwide registry. BMC Pulm Med 2014, 14.

17. Status finansowania produktu leczniczego Opsumit® w innych krajach (informacje nieopublikowane, przesłanie przez Zleceniodawcę)
18. NFZ, Komunikaty DGL (dane za okres: kwiecień 2013 – marzec 2014) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6092>; (Data ostatniego dostępu: 31 lipiec 2014 r.)
19. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, stan na dzień 1 stycznia 2014 r.
20. Global Value Dossier for OPSUMIT® (macitentan) in Pulmonary Arterial Hypertension, Actelion Pharmaceuticals (data on file)
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
22. SMC, macitentan, 10mg film-coated tablets (Opsumit®), SMC No.(952/14); [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/952\\_14\\_macitentan\\_Opsumit/macitentan\\_Opsumit](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/952_14_macitentan_Opsumit/macitentan_Opsumit) (stan na: wrzesień 2014 r.).
23. PBAC, Macitentan, tablet, 10mg, Opsumit®, March 2014; <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/macitentan-psd-03-2014> (stan na: wrzesień 2014 r.).
24. AWMMSG, Macitentan (Opsumit®) film-coated tablets, April 2014. (stan na: wrzesień 2014 r.).
25. HAS, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/odj\\_ct\\_09072014\\_internet.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/odj_ct_09072014_internet.pdf); [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/c\\_2014\\_0037\\_opsumit.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/c_2014_0037_opsumit.pdf) (stan na: wrzesień 2014 r.).
26. CADTH, [http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr\\_SR0364\\_Opsumit.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0364_Opsumit.pdf) (stan na: wrzesień 2014 r.).
27. Charakterystyka produktu leczniczego Tracleer® (bosentan)
28. Charakterystyka produktu leczniczego Revatio® (sildenafil)
29. Charakterystyka produktu leczniczego Ventavis® (iloprost)
30. Charakterystyka produktu leczniczego Veletri® (epoprostenol)
31. Charakterystyka produktu leczniczego Remodulin® (treptostinil)
32. Charakterystyka produktu leczniczego Adempas® (riociguat)
33. Charakterystyka produktu leczniczego Adcrica® (tadalafil)
34. Charakterystyka produktu leczniczego Volibris® (ambrisentan)
35. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 25;60(13):1192-201.
36. EMA, CHMP Guidelines on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension, London, 18.12.2008 (draft version)
37. McLaughlin VV., Badesch DB., Delcroix M., et al End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension, *J. Am., Coll Cardiol* 2009, 54, Suppl: s97-s107.
38. Rubin LJ. The 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension: how far is enough? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Sep 1;186(5):396-7.



## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Definicje hemodynamiczne NP na podstawie pomiarów wykonywanych w stanie spoczynku [7] .....	7
Tabela 2. Aktualna klasyfikacja nadciśnienia płucnego uaktualniona w Nicei ( <i>5th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2013</i> ) – modyfikacje zostały wyróżnione [8] .....	9
Tabela 3. Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn mogących powodować TNP [8] .....	11
Tabela 4. Klasy czynnościowe WHO przydatne w kwalifikacji do leczenia i monitorowaniu chorych z TNP [5, 7] .....	12
Tabela 5. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w TNP [7] .....	13
Tabela 6. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z TNP [7] .....	14
Tabela 7. Kryteria oceny obecności NP wraz z dodatkowymi parametrami echokardiograficznymi według wytycznych ESC 2009 [7] .....	17
Tabela 8. Leki najczęściej stosowane w testach reaktywności naczyń płucnych wraz z ich drogą podania, okresem półtrwania, dawkami i czasem podawania [7] .....	19
Tabela 9. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca i badania reaktywności naczyń płucnych [7] .....	20
Tabela 10. Prawdopodobieństwo rozpoznania TNP i sugerowane postępowanie na podstawie echokardiograficznego rozpoznania NP (Tabela 7), objawów i dodatkowych informacji według wytycznych ESC 2009 [7] .....	23
Tabela 11. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej według wytycznych ESC 2009 [7] .....	24
Tabela 12. Porównanie wskaźników hemodynamicznych w rozpoznaniu różnych podgrup TNP i przedwłośniczkowego NP związanego z anemią sierpowatą [8] .....	25
Tabela 13. Epidemiologia tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce (dane na podstawie prowadzonego PL; 10) .....	26
Tabela 14. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Opsumit® (ChPL Opsumit® 10 mg) [4] .....	27
Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla macytentanu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym długotrwałej terapii TNP u dorosłych z II lub III klasą czynnościową według WHO .....	32
Tabela 16. Decyzje refundacyjne dla macytentanu w przedmiotowym wskazaniu na podstawie danych nadesłanych przez Zleceniodawcę [17] .....	33
Tabela 17. Wskazania rejestracyjne - produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce w leczeniu TNP .....	46
Tabela 18. Program Lekowy „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 i27, i27.0)” [21] .....	48
Tabela 19. Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w leczeniu TNP w Polsce - podsumowanie .....	50
Tabela 20. Podsumowanie - schemat PICOS .....	63
Tabela 21. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych 2013 [13] .....	65



---

<b>Tabela 22. Refundowane preparaty zawierające sildenafil, iloprost, bosentan, tadalafil, treprostynil, ambrisertan [21] .....</b>	<b>66</b>
<b>Tabela 23. Charakterystyka badań typu RCT w leczeniu TNP [13] .....</b>	<b>68</b>

## **12. SPIS RYSUNKÓW**

<b>Rysunek 1. Algorytm diagnostyczny NP. na podstawie wytycznych ESC 2009 [7] .....</b>	<b>23</b>
<b>Rysunek 2. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego [7] .....</b>	<b>41</b>
<b>Rysunek 3. Algorytm postępowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego – wytyczne ACCF/AHA [12].....</b>	<b>42</b>
<b>Rysunek 4. Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu TNP- wytyczne Nice 2013 [13] ....</b>	<b>45</b>