

Riociguat (Adempas[®]) w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP)

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy:

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez MSD, Poland

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	3
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Etiologia i patogenezę	15
2.2.1 Idiopatyczne TNP	15
2.2.2 Dziedziczne TNP	16
2.2.3 TNP związane z chorobą tkanki łącznej	16
2.2.4 Rozpoznawanie.....	17
2.2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	29
2.2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	35
2.2.7 Aktualne postępowanie medyczne	37
2.2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	43
3 Schemat PICO.....	52
3.1 Określenie liczebności populacji docelowej	52
3.2 Interwencja.....	53
3.2.1 Riocyguat	54
3.2.2 Bosentan	68
3.3 Komparatory.....	71
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	72
3.3.2 Charakterystyka komparatorów.....	74
3.4 Efekty zdrowotne.....	81
3.5 Rodzaj i jakość dowodów	82
4 Podsumowanie	83
Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych	85
Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w programach B.31 i B.68 – na dzień 1 marca 2017 r.	86
Aneks 3. Wyniki ankiety.....	88
Aneks 4. Program lekowy	96
Spis rycin	102
Spis tabel	103
Bibliografia	105

Wykaz skrótów i akronimów

6MWD	dystans w teście 6-minutowego marszu (ang. <i>6-minute walk distance</i>)
AMB	ambrisentan
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BNP	peptyd natriuretyczny typu B (ang. <i>B-type natriuretic peptide</i>)
BOS	bosentan
CCB	blokery kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blockers</i>)
cGMP	cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan
CHB	cena hurtowa brutto
CHD	wrodzona niewydolność serca (ang. <i>congenital heart disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMR	rezonans magnetyczny serca (ang. <i>cardiac magnetic resonance</i>)
CO	pojemność minutowa/rzut minutowy, (ang. <i>cardiac output</i>)
COPD	przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CPET	sercowo płucny test wysiłkowy (ang. <i>cardiopulmonary exercise testing</i>)
CREST	akronim od calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal dysmotility, sclerodactylia, teleangiectasia
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CTD	choroba układowa tkanki łącznej (ang. <i>connective tissue disease</i>)
CTEPH	zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)
DDD	dobowa dawka leku (ang. <i>drug daily dose</i>)
DLCO	pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>diffusing capacity for carbon monoxide</i>)
DPG	rozkurczowy gradient przezpłuczny (ang. <i>vascular pressure gradient</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPO	epoprostenol
EQ-5D	kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
ERA	antagonisty receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonists</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (ang. <i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ET _A	receptor endoteliny typu A (ang. <i>endothelin receptor type A</i>)
ET _B	receptor endoteliny typu B (ang. <i>endothelin receptor type B</i>)
FC	klasa czynnościowa (ang. <i>functional class</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)

HPAH	dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>heritable pulmonary arterial hypertension</i>)
HRCT	tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (ang. <i>high-resolution computed tomography</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
<i>i.v.</i>	dożylnie (ang. <i>intravenously</i>)
ILO	iloprost
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
IVC	żyła główna dolna (łac. <i>vena cava inferior</i>)
LF	limit finansowania
LPH	swoisty dla NP kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>Living with Pulmonary Hypertension Questionnaire</i>)
LV	lewa komora (ang. <i>left ventricle</i>)
MAC	macytentan
mPAP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i>)
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
<i>n.d.</i>	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NO	tlenek azotu
NP	nadciśnienie płucne
NT-proBNP	N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. <i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
PA	tętnica płucna (ang. <i>pulmonary artery</i>)
PaCO ₂	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej
PAH	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)
PaO ₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PAP	ciśnienie w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery pressure</i>)
PASP	ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery systolic pressure</i>)
PAWP	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej (ang. <i>pulmonary artery wedge pressure</i>)
PCH	kapilarna hemangiomatoza płucna (ang. <i>pulmonary capillary hemangiomatosis</i>)
PDE-5	fosfodiesteraza typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5</i>)
PFT	badanie czynnościowe płuc (ang. <i>pulmonary function test</i>)
PH	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PLN	polski złoty
PVOD	zarostowa choroba żył płucnych (ang. <i>pulmonary veno-occlusive disease</i>)

PVR	naczyniowy opór płucny (ang. <i>pulmonary vascular resistance</i>)
RA	prawy przedsionek (ang. <i>right atrium</i>)
RAP	ciśnienie w prawym przedsionku (ang. <i>right arterial pressure</i>)
RCD	rzadkie choroby sercowo naczyniowe (ang. <i>rare cardiovascular diseases</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterisation</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ant. <i>risk sharing scheme</i>)
RV	prawa komora (ang. <i>right ventricle</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podskórnice (ang. <i>subcutaneously</i>)
SEL	seleksypag
sGC	rozpuszczalny stymulator cykazy guanylanowej (ang. <i>soluble guanylyl cyclase</i>)
SIL	sildenafil
SLE	toczeń rumieniowaty układowy, toczeń rumieniowaty trzewny (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>)
SSc	twardzina układowa, sklerodermia (ang. <i>systemic sclerosis</i>)
SV	objętość wyrzutowa (ang. <i>stroke volume</i>)
SvO ₂	saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej (ang. <i>mixed venous oxygen saturation</i>)
TNP	tętniczne nadciśnienie płucne
TRE	treprostinil
TRV	prędkość fali zwrotnej trójdzielnej (ang. <i>tricuspid regurgitant velocity</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
V/Q	wentylacyjno-perfuzyjny (ang. <i>ventilation/perfusion</i>)
VE/VCO ₂	stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla (ang. <i>ventilatory equivalents for carbon dioxide</i>)
VO ₂	zużycie tlenu (ang. <i>oxygen consumption</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation Functional Class</i>)
WU	jednostka Wooda (ang. <i>Wood units</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych riocytuatu (Adempas®) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem w leczeniu dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej (klasa czynnościowa II-III wg Światowej Organizacji Zdrowia). Wniosek dotyczy terapii pacjentów:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocytuatem;
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocytuatem.

Nadciśnienie płucne (NP, ICD-10: I27 lub I27.0 por. Tab. 1) to nieprawidłowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej, mogący wystąpić w przebiegu wielu chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. Rozpoznawane jest, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi ≥ 25 mm Hg w spoczynku, w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym. NP nie stanowi jednorodnej jednostki klinicznej ani patologicznej. Wg aktualnej klasyfikacji, istnieje pięć podstawowych grup etiologicznych: tętnicze NP (TNP); NP spowodowane chorobą lewej części serca; NP. w następstwie chorób płuc i/lub hipoksji; przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP. (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*); NP o niejasnych lub mnogich przyczynach.

Wspólną cechą wszystkich chorób zaliczanych do grupy TNP jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych. Większość zmian dotyczy śródbłotka i polega nie tylko na proliferacji komórek i mechanicznym ograniczeniu łożyska naczyniowego, ale również na znacznej dysfunkcji wydzielniczej, manifestującej się zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń oraz proliferacją i apoptozą komórek. U pacjentów z TNP w badaniu hemodynamicznym występuje przedwłośniczkowe NP, definiowane jako ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mm Hg oraz naczyniowy opór płucny > 3 jednostek Wooda, przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego NP, takich jak NP spowodowane chorobami płuc, CTEPH lub innymi rzadkimi chorobami.

W przypadku TNP wyróżnia się grupy o jednakowej etiologii (np. idiopatyczne TNP czy TNP związane z chorobą tkanki łącznej). Klasa czynnościowa wg WHO jest jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia w przypadku TNP. Pogorszenie klasy czynnościowej wskazuje na progresję choroby.

Chorobowość TNP w Polsce jest zbliżona do 24,1 chorych na milion mieszkańców (w 2016 r. na VI Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Poznaniu przedstawiono liczbę chorych z TNP – 871 dorosłych osób). Zapadalność z kolei szacuje się na ok 5,2 chorych na milion osób rocznie (między 1.10.2015 a 1.10.2016 u 163 osób dorosłych rozpoznano tętnicze nadciśnienie płucne). Szacuje się, że wśród pacjentów z TNP najczęstszą etiologią jest idiopatyczne TNP (39,2%), TNP związane z zapaleniem tkanki łącznej występuje wśród 15,3% osób, natomiast dziedziczne TNP – wśród 3,9% osób. W ankiecie przeprowadzonej na potrzeby niniejszej analizy oszacowano, że w Polsce na koniec 2016 roku było 607 osób z TNP, w tym 336 osób z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej.

Zgodnie z klasyfikacją rzadkich chorób sercowo naczyniowych (RCD, ang. *rare cardiovascular diseases*), TNP (klasa II wg RCD) zostało uznane za chorobę sierocą (wg definicji dotyczy < 1 przypadku/2000 mieszkańców, posiada wyniszczający charakter, brak skutecznych terapii oraz złe rokowanie).

Obecnie dorośli pacjenci z TNP w Polsce leczeni są w ramach programów lekowych: B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” oraz B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”. W II rzucie możliwe jest stosowanie w monoterapii:

- ambrisentanu

- bosentanu,
- epoprostenolu,
- iloprostu,
- sildenafilu,
- treprostiniu

oraz sildenafilu w skojarzeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia TNP w ramach programów lekowych.

Wg wytycznych klinicznych ESC/ERS, riocyguat w monoterapii lub w połączeniu z bosentanem zalecany jest w leczeniu TNP u chorych w II lub III klasie czynnościowej wg WHO. Leczenie riocyguatem w monoterapii lub w połączeniu z bosentanem można rozważyć również w leczeniu pacjentów z TNP z IV klasą czynnościową wg WHO.

Aktualnie riocyguat w Polsce refundowany jest w ramach programu lekowego B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) I27.0 i/lub I26”.

Podmiot odpowiedzialny w niniejszej analizie wnioskuje o finansowanie ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego leczenia riocyguatem w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem dorosłych pacjentów z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej, w klasie czynnościowej II lub III wg WHO. Wniosek dotyczy terapii pacjentów:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem;
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem.

Na potrzeby oszacowania liczebności populacji docelowej oraz przewidywanych konsekwencji wprowadzenia riocyguatu (na zmianę stosowanych schematów leczenia) wskazujących na właściwe komparatory przeprowadzono badanie ankietowe w dziewięciu ośrodkach referencyjnych leczących pacjentów z TNP w Polsce. Na podstawie ankiety oraz oszacowanego współczynnika reprezentatywności danych w Polsce, określono, że przewidywana liczba pacjentów leczonych riocyguatem to **87** (liczba osób objętych jednocześnie leczeniem), zaś głównym komparatorem jest terapia skojarzona sildenafilu z macyntanem.

W wyniku analizy badań klinicznych ustalono, że w analizie klinicznej, w ramach oceny skuteczności należy uwzględnić:

- wynik 6MWD,
- pogorszenie stanu klinicznego,
- wynik testu wysiłkowego w skali Borga,
- jakość życia wg EQ-5D (kwestionariusz oceny stanu zdrowia) oraz LPH (swoisty kwestionariusz dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym *Living with Pulmonary Hypertension questionnaire*),
- zmianę wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi,
- zmianę klasy czynnościowej wg WHO,
- zmianę oporu naczyniowego płuc oraz
- zmianę poziomu N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B.

W ramach analizy bezpieczeństwa należy uwzględnić:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,

- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.

Wnioskowanie zostanie oparte na randomizowanych badaniach klinicznych, na podstawie których przeprowadzone zostaną porównania pośrednie (przez dodatkowe porównania: sildenafil vs bosentan oraz sildenafil vs placebo) oraz metaanaliza sieciowa. W ramach analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych riocyguatu (Adempas®) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z bosentanem dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP/PAH, ang. *pulmonary artery hypertension*), spełniających poniższe kryteria:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem,
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem,
- ze stwierdzoną klasą czynnościową (FC, ang. *functional class*) II-III wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*),
- z PAH o etiologii:
 - idiopatycznej (IPAH, ang. *idiopathic pulmonary arterial hypertension*) lub
 - dziedzicznej (HPAH, ang. *heritable pulmonary arterial hypertension*) lub
 - związanej z chorobą tkanki łącznej (PAH-CTD, ang. *pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease*).

Określenie problemu decyzyjnego obejmuje przedstawienie kontekstu klinicznego stosowania riocyguatu w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O) oraz
- rodzaj badań klinicznych (S) [Wytyczne AOTMiT 2016].

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także z uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;

- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

W celu przedstawienia schematu PICOS opartego na faktycznej praktyce klinicznej, zdecydowano się na przeprowadzenie badania ankietowego w ośrodkach referencyjnych w Polsce leczących pacjentów z TNP o etiologii odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu. Zebrane wyniki badania ankietowego pozwoliły na oszacowania populacji docelowej oraz ustalenia schematów terapeutycznych stosowanych w leczeniu TNP w Polsce oraz określenie komparatorów. Ankietę skierowano do dziewięciu referencyjnych ośrodków leczących TNP w Polsce ([REDACTED]). Według definicji ESC/ERS 2013 ośrodkiem referencyjnym mogła być placówka, do której rocznie kierowanych jest co najmniej 300 chorych, przy czym ostatecznie przynajmniej u połowy powinno zostać potwierdzone TNP. Nie uwzględniono na etapie tego wniosku ośrodka w Warszawie, gdyż w ośrodku tym leczeni są wyłącznie pacjenci z problemami kardiologicznymi (CHD, ang. *congenital heart disease*) spoza wnioskowanej populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nadciśnienie płucne (NP/PH, ang. *pulmonary hypertension*, ICD-10: I27.0 lub I27.2 por. Tab. 1) to nieprawidłowy wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej, mogący wystąpić w przebiegu wielu chorób serca, płuc oraz naczyń płucnych. NP rozpoznawane jest, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi (mPAP, ang. *mean pulmonary artery pressure*) ≥ 25 mm Hg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym. NP nie stanowi jednorodnej jednostki klinicznej ani patologicznej.

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.

ICD-10	I27 Inne zespoły sercowo-płucne
	I27.0 Pierwotne nadciśnienie płucne
	I27.2 Wtórne nadciśnienie płucne

Źródło: WHO ICD-10 2016

W praktyce klinicznej przyjęto nieinwazyjną metodę określania wysokości ciśnienia skurczowego w tętnicy płucnej na podstawie wartości maksymalnego gradientu wstecznego niedomykalności zastawki trójdzielnej mierzonego metodą dopplerowską. Z uwagi jednak na znaczne rozbieżności w ocenie nieinwazyjnej i pomiarach bezpośrednich u poszczególnych chorych, nie powinno się rozpoznawać ani wykluczać NP, opierając się wyłącznie na metodzie nieinwazyjnej. Zaleca się natomiast używanie określeń:

1. niskie prawdopodobieństwo NP,
2. pośrednie prawdopodobieństwo NP. oraz
3. wysokie prawdopodobieństwo NP.

Do poszczególnych kategorii kwalifikuje przede wszystkim prędkość maksymalna fali zwrotnej niedomykalności zastawki trójdzielnej, odpowiednio $\leq 2,8$; $2,9-3,4$ i $> 3,4$ m/s, ale także obecność innych echokardiograficznych cech przeciążenia prawych jam serca. W zależności od echokardiograficznie ocenionego prawdopodobieństwa NP i obrazu klinicznego ustala się wskazania do wykonania cewnikowania serca, które jako jedyne badanie inwazyjne przesądza o rozpoznaniu NP. Badanie to dodatkowo pozwala ocenić pozostałe parametry opisujące hemodynamikę w krążeniu płucnym [Torbicki 2016].

Wg aktualnej klasyfikacji, istnieje pięć podstawowych grup etiologicznych NP, które przedstawiono w Tab. 2 (klasyfikację oparto na Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego, ESC/ERS ang. *European Society of Cardiology, European Respiratory Society*).

Tab. 2. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego.

<p>Grupa 1. Tętnicze nadciśnienie płucne:</p> <ul style="list-style-type: none">1.1. idiopatyczne,1.2. dziedziczne – wywołane mutacjami:<ul style="list-style-type: none">1.2.1. genu <i>BMPR2</i>,1.2.2. lub innych genów,1.3. wywołane przez leki lub toksyny,1.4. związane z:<ul style="list-style-type: none">1.4.1. chorobami tkanki łącznej,1.4.2. zakażeniem HIV,1.4.3. nadciśnieniem wrotnym,1.4.4. wadami wrodzonymi serca (zespół Eisenmengera, tętnicze nadciśnienie płucne – związane z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi, u chorych z małymi/przypadkowo wykrytymi ubytkami, po operacjach korekcyjnych serca),1.4.5. schistosomozą.
<p>Grupa 1'. Zarostowa choroba żył płucnych i/lub hemangiomatoza kapilarna płucna:</p> <ul style="list-style-type: none">1'.1. idiopatyczna,1'.2. dziedziczna – wywołana mutacjami:<ul style="list-style-type: none">1'.2.1. genu <i>EIF2AK4</i>,1'.2.2. innych genów,1'.3. wywoływana przez leki, toksyny lub napromieniowanie,1'.4. związana z:<ul style="list-style-type: none">1'.4.1. chorobami tkanki łącznej,1'.4.2. zakażeniem HIV.
<p>Grupa 1''. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków</p>
<p>Grupa 2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca:</p> <ul style="list-style-type: none">2.1. zaburzenie czynności skurczowej lewej komory,2.2. zaburzenie czynności rozkurczowej lewej komory,2.3. wady zastawkowe,2.4. wrodzone/nabyte zawężanie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatia wrodzona,2.5. wrodzone/nabyte zwężenie żył płucnych.
<p>Grupa 3. Nadciśnienie płucne w następstwie chorób płuc i/lub hipoksji:</p> <ul style="list-style-type: none">3.1. przewlekła obturacyjna choroba płuc,3.2. inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi,3.3. zaburzenia oddychania w czasie snu,3.4. zaburzenia wentylacji pęcherzykowej,3.5. przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach,3.6. anomalie rozwojowe płuc.

Grupa 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie:

- 4.1. przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*),
- 4.2. zwężenie tętnic płucnych o innej przyczynie:
 - 4.2.1. *angiosarcoma*,
 - 4.2.2. inne nowotwory wewnątrznaczyniowe,
 - 4.2.3. zapalenie tętnic,
 - 4.2.4. wrodzone zwężenia tętnic płucnych,
 - 4.2.5. pasożyty (*hydatidosis*).

Grupa 5. Nadciśnienie płucne o niejasnych lub mnogich przyczynach:

- 5.1. zaburzenia hematologiczne – przewlekła niedokrwistość hemolityczna, nowotwory mielo-proliferacyjne, stan po splenektomii,
- 5.2. choroby układowe, sarkoidoza, histiocytoza z komórek Langerhansa, limfangioleiomiomatoza, neurofibromatoza,
- 5.3. choroby metaboliczne – glikogenozy, choroba Gauchera, choroby tarczycy,
- 5.4. inne – m.in. nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona hemodializą), segmentalne nadciśnienie płucne.

Źródło: ESC/ERS 2015

Wspólną cechą wszystkich chorób zaliczanych do grupy TNP jest proliferacja wszystkich warstw ściany drobnych tętniczek płucnych. Większość zmian dotyczy śródbłonna i polega nie tylko na proliferacji komórek i mechanicznym ograniczeniu łożyska naczyniowego, ale również na znacznej dysfunkcji wydzielniczej, manifestującej się zaburzeniem równowagi pomiędzy substancjami powodującymi skurcz i rozkurcz naczyń oraz proliferacją i apoptozą komórek. Dysfunkcja komórek śródbłonna wyraża się ograniczeniem wydzielania prostacykliny i tlenku azotu (NO) oraz nadmierną produkcją endoteliny [Torbicki 2016].

Definicje hemodynamiczne NP, wraz z odpowiadającymi im klasyfikacjami klinicznymi w zależności od ciśnienia w tętnicy płucnej (PAP, ang. *pulmonary artery pressure*), ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PAWP, ang. *pulmonary artery wedge pressure*), pojemności minutowej serca (CO, ang. *cardiac output*), rozkurczowego gradientu przezpłucnego (DPG, ang. *vascular pressure gradient*) i naczyniowego oporu płucnego (PVR, ang. *pulmonary vascular resistance*) przedstawiono poniżej (por. Tab. 3).

Tab. 3. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.

Definicja	Cechy*	Grupa kliniczna†
Nadciśnienie płucne	mPAP \geq 25 mm Hg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe NP	mPAP \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	1. Tętnicze nadciśnienie płucne 3. NP w przebiegu chorób płuc 4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP 5. NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe NP Izolowane pozawłośniczkowe NP Złożone poza- i przedwłośniczkowe NP	mPAP \geq 25 mm Hg PAWP $>$ 15 mm Hg DPG $<$ 7 mm Hg i/lub PVR \leq 3 WU DPG \geq 7 mm Hg i/lub PVR $>$ 3 WU	2. NP w przebiegu chorób lewego serca 5. NP o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

DPG – rozkurczowy gradient przezpłucny; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; NP – nadciśnienie płucne; PAWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PVR – naczyniowy opór płucny; WU – jednostki Wooda.

* mPAP określane przez cewnikowanie prawego serca,

† zgodnie z Tab. 2.

Źródło: ESC/ERS 2015

U pacjentów z TNP w badaniu hemodynamicznym występuje przedwłośniczkowe NP, definiowane jako PAWP \leq 15 mm Hg oraz naczyniowy opór płucny $>$ 3 jednostek Wooda (WU), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego NP, takich jak NP spowodowane chorobami płuc, CTEPH lub innymi rzadkimi chorobami [ESC/ERS 2015].

W badaniu histologicznym stwierdza się proliferację komórek śródbłonka, przerost komórek mięśni gładkich ściany tętniczek i ich przydanki, wtórną zakrzepicę oraz tzw. zmiany spłotowate, uważane za patognomoniczne dla chorób z grupy tętniczego NP. W aktualnej klasyfikacji wyodrębniono podgrupę 1', która charakteryzuje się dominującymi lub współistniejącymi zmianami dotyczącymi drobnych żył i/lub kapilar płucnych.

W przypadku TNP wyróżnia się grupy o różnej etiologii (np. idiopatyczne TNP czy TNP związane z chorobą tkanki łącznej). Charakterystykę powyższych jednostek chorobowych w kontekście etiologii zestawiono w rozdz. 2.2.

Jednym z najważniejszych czynników predykcyjnych przeżycia w przypadku TNP, nie tylko w chwili rozpoznania, lecz również w okresie obserwacji, pozostaje klasa czynnościowa według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-FC, ang. *World Health Organisation Functional Class*). Pogorszenie klasy czynnościowej jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby. Charakterystykę poszczególnych klas czynnościowych wg WHO przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA, zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 roku.

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

Źródło: ESC/ERS 2015

2.2 Etiologia i patogeneza

Niezależnie od etiologii, w przypadku NP w naczyniach krążenia płucnego powstają zmiany chorobowe prowadzące do zwiększenia oporu płucnego. Poprzez mechanizm kompensacyjny, pozwalający na utrzymanie przepływu płucnego, następuje wzrost ciśnienia w tętnicy płucnej. W odpowiedzi na wzrost obciążenia następczego jama prawej komory serca ulega powiększeniu a ściany przerostowi. Szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego są czynnikami sprzyjającymi rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się niekorzystnego hemodynamicznie zjawiska czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej. Powyższe procesy patologiczne prowadzą do przyspieszenia rozwoju prawokomorowej niewydolności serca, która z kolei prowadzi do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastój żylnej. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory stwierdza się w surowicy zwiększone stężenie sercowej troponiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu [Torbicki 2016].

2.2.1 Idiopatyczne TNP

W idiopatycznym tętniczym nadciśnieniu płucnym przyczyna zaburzeń nie jest znana. Pomimo różnorodnych uwarunkowań i postaci idiopatycznego nadciśnienia płucnego, grupa definiowana jest przez podobne mechanizmy patofizjologiczne, cechy histologiczne oraz prognostyczne (por. Tab. 3). Objawy kliniczne również są dość spójne wśród pacjentów z IPAH bez względu na etiologię. Zmiany splotowate, choć potwierdzone u ok. 15% pacjentów z TNP, są cechą charakterystyczną pacjentów z idiopatycznym TNP, ponieważ rzadko występują w przypadku innych typów choroby. Zmiany te wynikają z proliferacji monoklonalnych komórek śródbłonna, migracji i proliferacji komórek mięśni gładkich, oraz gromadzenia krążących komórek przeciwzapalnych i progenitorowych. Powyższe zmiany mogą prowadzić do zwężania i/lub zamknięcia światła tętnicy lub tętniczki płucnej [Firth 2010].

2.2.2 Dziedziczne TNP

U chorych z rodzinną postacią tętniczego NP i wśród członków ich rodzin opisano szereg mutacji genu *BMPR-2*, kodującego receptor dla transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β). Bierze się także pod uwagę mutacje genów kodujących inne czynniki wzrostu lub genów związanych z apoptozą komórek, dysfunkcją kanałów potasowych lub zwiększoną ekspresją białek przenoszących serotoninę w mięśniach gładkich tętniczek płucnych. Mutacje mogące prowadzić do TNP stwierdza się u ~80% chorych z NP w wywiadzie rodzinnym oraz u ~20% chorych, u których TNP uważano za idiopatyczne. W postaciach tętniczego NP zależnych od innych patologii ciąg zmian w naczyniach płucnych może się toczyć niezależnie od aktywności choroby podstawowej [Torbicki 2016].

2.2.3 TNP związane z chorobą tkanki łącznej

Tętnicze nadciśnienie płucne jest częstym powikłaniem choroby układowej tkanki łącznej (CTD, ang. *connective tissue disease*): sklerodermii, toczenia trzewnego, mieszanej CTD, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia skórno-mięśniowego lub zespołu Sjögrena. Główną CTD związaną z TNP w Europie i Stanach Zjednoczonych jest sklerodermia, szczególnie ograniczona jej postać – zespół CREST (ang. *calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal dysmotility, sclerodactylia, teleangiectasia*).

Poniżej przedstawiono zwięzłe charakterystyki chorób tkanki łącznej, które mogą być przyczyną TNP. Twardzina układowa (sklerodermia, SSc, ang. *systemic sclerosis*) jest heterogeniczną, przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej, charakteryzującą się dysfunkcją śródbłonna oraz zaburzeniami regulacji fibroblastów. W rezultacie zmian spowodowanych sklerodermią następują nieprawidłowości układu immunologicznego, zaburzenia morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz postępuje włóknienie skóry i narządów wewnętrznych prowadzące do ich niewydolności. TNP o etiologii związanej z sklerodermią łączy się często z czynnikami genetycznymi, hormonalnymi czy środowiskowymi (np. ekspozycją na niektóre substancje chemiczne).

Twardzina układowa występuje głównie w dwóch postaciach klinicznych:

- postać ograniczona (ang. *limited systemic sclerosis*), która nazywana była „zespołem CREST”, charakteryzująca się zwapnieniem w tkankach miękkich, objawami Raynauada, zaburzeniami czynności przetyku, stwardnieniem skóry palców rąk oraz teleangiektazjami w skórze;
- postać uogólniona (ang. *diffuse systemic sclerosis*), zwana wcześniej „postępującym stwardnieniem układowym”, charakteryzująca się symetrycznymi, rozlanymi, szybko postępującymi zmianami skórными (obejmującymi twarz, bliższe części kończyn i tułów, niekiedy bez palców rąk) [Sierakowski 2016, Mathai 2012].

Zmiany w tętnicach płucnych występują w 65% przypadków postaci ograniczonej twardziny i polegają na koncentrycznym włóknieniu naczyń [Rowińska-Zakrzewska 2016].

Toczeń rumieniowaty układowy, inaczej toczeń rumieniowaty trzewny (SLE, ang. *systemic lupus erythematosus*) jest chorobą autoimmunologiczną rozwijającą się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach. Etiologia toczenia rumieniowatego jest nieznaną, lecz istotną

rolę przypisuje się czynnikom genetycznym, hormonalnym, środowiskowym oraz złożonym zaburzeniom immunologicznym. W chorobie często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu (np. ostra, podostra lub przewlekła skórna postać SLE) [Musiał 2016].

Nadciśnienie płucne występuje u ~10% chorych na toczenia rumieniowatego układowego. Przyczyną może być skurcz naczyń płucnych oraz zwiększona skłonność do tworzenia zakrzepów, związana z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych [Rowińska-Zakrzewska 2016].

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, ang. *rheumatoid arthritis*) to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzująca się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, zmianami pozastawowymi i powikłaniami układowymi. RZS prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i śmierci. Wyróżnia się serologicznie dodatnią i ujemną postać choroby – w zależności od obecności w surowicy autoprzeciwciał [Filipowicz-Sosnowska 2016].

Zapalenie skórno-mięśniowe jest postacią zapalenia mięśni z towarzyszącym zapaleniem skóry. Charakteryzuje się zmianami zapalnymi w sercu, tkance śródmiąższowej płuc i naczyniach krwionośnych [Chwalińska-Sadowska 2016].

Mieszana choroba tkanki łącznej jest przewlekłą układową chorobą zapalną, przebiegającą z objawami SLE, twardziny układowej, zapalenia wielomięśniowego lub skórno-mięśniowego oraz RZS. Etiologia choroby nie jest znana, uważa się, że jest warunkowana genetycznie lub czynnikami zewnątrzpochodnymi (np. wirusy, toksyny, leki), które mogą wyzwoić reakcję autoimmunologiczną [Olesińska 2016].

Zespół Sjögrena jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu autoimmunologicznym, w której dochodzi do powstawania nacieków z limfocytów w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego i upośledzenia ich czynności, a także do zmian zapalnych w wielu układach i narządach. Wyróżnia się dwie postaci zespołu Sjögrena: pierwotną oraz wtórną – w przebiegu innych chorób [Zimmermann-Górska 2016].

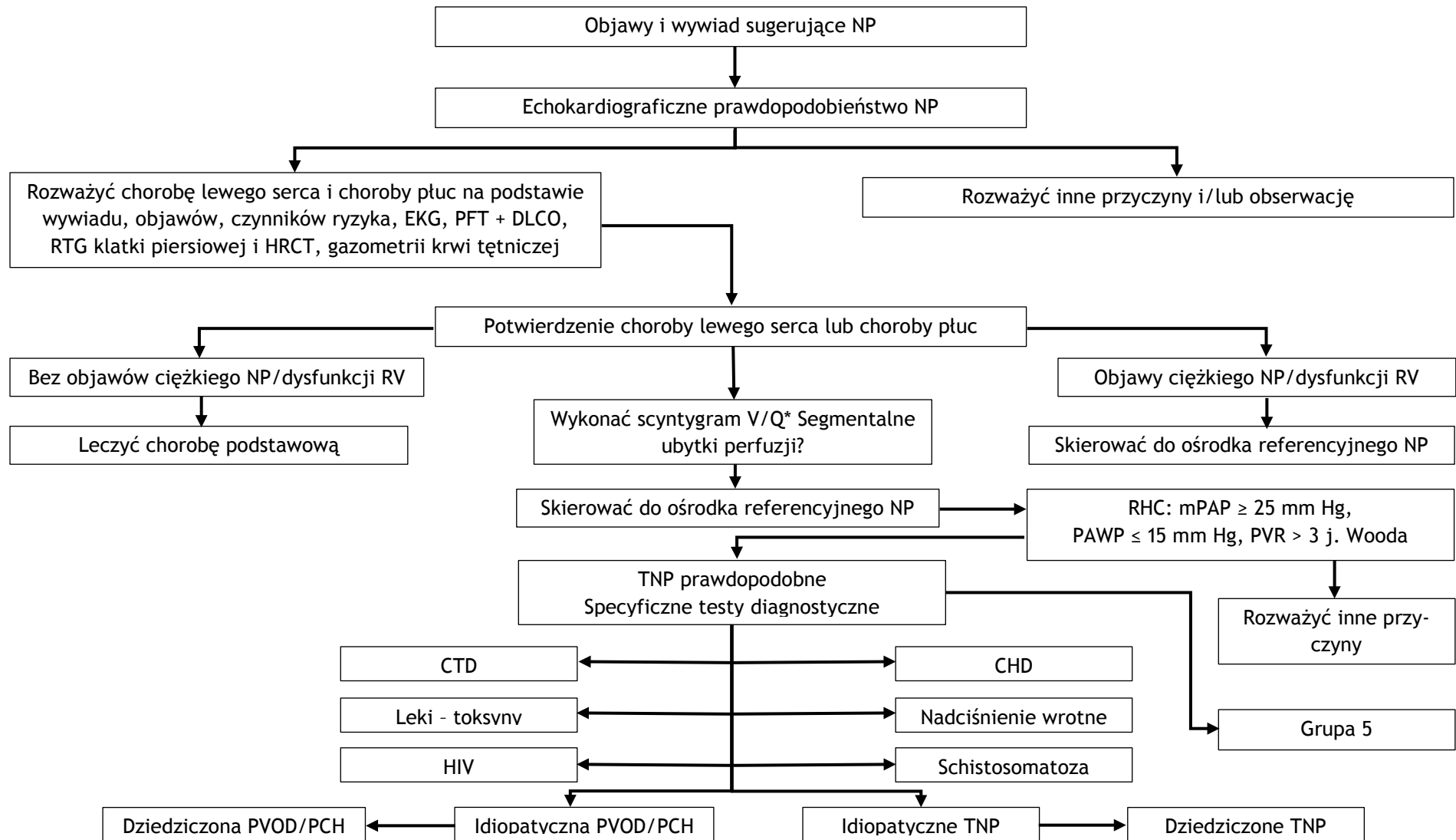
2.2.4 Rozpoznawanie

Do oceny chorego z podejrzeniem NP wymagane jest przeprowadzenie szeregu badań, aby potwierdzić rozpoznanie, określić kliniczną grupę NP i swoistą etiologię w obrębie całej grupy oraz ocenić zaburzenia czynnościowe i hemodynamiczne. Interpretacja badań w tym celu wymaga doświadczenia w zakresie kardiologii, obrazowania oraz pulmonologii i najlepiej jak jest oceniana w zespole wielodyscyplinarnym. Jest to o tyle istotne, że NP może mieć więcej niż jedną przyczynę. Główna przyczyna NP powinna być ustalana według klasyfikacji zawartej w Tab. 2. Poniżej przedstawiono algorytm diagnostyczny mający na celu postawienie rozpoznania (por. Ryc. 1).

Definicje klas zaleceń i poziomów wiarygodności danych zostały przedstawione w aneksie (por. Aneks 1).

Rozdział opracowano na podstawie wytycznych ESC/ERS 2015.

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny.



CHD – wrodzone wady serca; CT – tomografia komputerowa; CTD – choroba tkanki łącznej; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; EKG – elektrokardiogram, HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości; PA – tętnica płucna; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; PAWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; PFT – badania czynnościowe płuc; PH – nadciśnienie płucne; PVOD/PCH – zarostowa choroba żył płucnych/kapilarna hemangiomatoza płucna; PVR – naczyniowy opór płucny; RHC – cewnikowanie prawego serca; RV – prawa komora; scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna.

* Bazując na samej angiografii płucnej przy użyciu CT można mylnie pominąć rozpoznanie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.

Źródło: ESC/ERS 2016

2.2.4.1 Elektrokardiogram

Elektrokardiogram (EKG) może sugerować lub wspierać rozpoznanie NP, lecz prawidłowy – nie wyklucza rozpoznania. Występuje większe prawdopodobieństwo nieprawidłowego EKG w ciężkim NP niż w łagodnym NP. W zmianach EKG mogą wystąpić *P. pulmonale*, odchylenie osi w prawo, przerost prawej komory (RV, ang. *right ventricle*), przeciążenie RV, blok prawej odnogi i wydłużenie QTc. Pomimo że przerost RV ma niewystarczającą czułość (55%) i swoistość (70%) jako narzędzie przesiewowe, przeciążenie RV jest już bardziej czułe. Wydłużenie zespołu QRS i odstępu QTc wskazują na duży stopień zaawansowania choroby.

Diagnostyka różnicowa EKG obejmuje niedokrwienie ściany przednio-bocznej mięśnia sercowego. W przeciwieństwie do PH, zmiany wynikające z niedokrwienia w EKG częściej dotyczą odprowadzeń ze ściany bocznej i dolnej, a jeżeli występują w odprowadzeniach znad ściany przedniej klatki piersiowej – wówczas zwykle towarzyszy im załamek Q w odprowadzeniach od V1 do V3 i rzadko są związane z odchyleniem osi w prawo.

W zaawansowanym stadium choroby obecne są nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, szczególnie trzepotanie przedsionków, jak również migotanie przedsionków (skumulowana częstość występowania – 25% pacjentów po 5 latach). W wyniku zaburzeń rytmu serca, następuje upośledzenie pojemności minutowej i – prawie zawsze – dalsze kliniczne pogorszenie. Komorowe zaburzenia rytmu występują rzadko.

2.2.4.2 Radiogram klatki piersiowej

U 90% pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym o etiologii idiopatycznej radiogram klatki piersiowej jest nieprawidłowy już w chwili ustalenia rozpoznania. Pojawiają się w nim odchylenia obejmujące centralne poszerzenie tętnicy płucnej (PA, ang. *pulmonary artery*), kontrastujące z ubogim obwodowym rysunkiem naczyń płucnych („amputacja” naczyń obwodowych). W bardziej zaawansowanych przypadkach można uwidocznic poszerzenie prawego przedsionka (RA, ang. *right atrium*) i prawej komory. Zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej może wykazywać chorobę płuc lub zastój żylny w przebiegu choroby lewej części serca, przez co jest pomocne w diagnostyce różnicowej NP.

Zasadniczo stopień zaawansowania NP pacjenta nie wpływa na zakres zmian radiologicznych. W przypadku radiogramu klatki piersiowej – tak jak EKG – prawidłowe zdjęcie nie wyklucza NP.

2.2.4.3 Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej

Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej pozwalają na zorientowanie się, na ile choroba układu oddechowego przyczynia się do NP. U pacjentów z TNP występuje zazwyczaj łagodne do umiarkowanego zmniejszenie objętości płuc związane z ciężkością choroby. Chociaż pojemność dyfuzyjna może być prawidłowa w TNP, u większości pacjentów pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla (DLCO, ang. *diffusing capacity for carbon monoxide*) jest ograniczona. Nieprawidłowo niskie DLCO (< 45% wartości normalnej) wiąże się ze złym rokowaniem. Diagnostyka różnicowa niskiego DLCO w TNP obejmuje zarostową chorobę żył płucnych (PVOD, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*), TNP związane z SSc i śródmiąższowe choroby płuc. Pomimo, że upośledzenie przepływu

powietrza występuje rzadko, można wykryć obturację obwodowych dróg oddechowych. Ze względu na hiperwentylację pęcherzykową w spoczynku, ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej jest prawidłowe lub tylko nieznacznie obniżone, natomiast ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej (PaCO_2) jest obniżone.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (COPD, ang. *chronic obstructive pulmonary disease*) jako przyczyna hipoksyjnego NP jest rozpoznawana na podstawie nieodwracalnej obturacji ze zwiększoną obojętnością zalegającą płuc i zmniejszoną DLCO. Gazometria krwi tętniczej u pacjentów z COPD wykazuje zmniejszone PaO_2 z prawidłowym lub zwiększonym PaCO_2 . Zmniejszenie objętości płuc wraz ze zmniejszoną DLCO może wskazywać na śródmiąższową chorobę płuc. Nasilenie rozedmy i śródmiąższowej choroby płuc można określić przy użyciu tomografii komputerowej (CT, ang. *computed tomography*) wysokiej rozdzielczości. Występowanie rozedmy i zwłóknienia płuc jednocześnie może być przyczyną pseudonormalizacji spirometrii, chociaż wartość DLCO jest prawie zawsze obniżona, co wskazuje na konieczność interpretacji badań czynnościowych płuc w połączeniu z badaniami obrazowymi płuc.

W TNP często występuje nocna hipoksemia i bezdech centralny (70-80%). W przypadku podejrzenia klinicznego, przesiewowa oksymetria nocna lub polisomnografia pozwalają wykluczyć istotny obturacyjny zespół bezdechu sennego lub niedostateczną wentylację podczas snu.

2.2.4.4 Echokardiografia

Echokardiografia jest metodą najbardziej przydatną do weryfikacji podejrzenia NP. Echokardiografia przezklatkowa jest używana w celu zobrazowania skutków NP na serce i oszacowania PAP na podstawie pomiarów wykonywanych metodą doplera fali ciągłej. Echokardiografię należy zawsze wykonać przy podejrzeniu NP i może ona być wykorzystana do zdiagnozowania NP u pacjentów, u których wiele różnych pomiarów echokardiograficznych jest zgodnych z tym rozpoznaniem. Gdy rozważa się leczenie NP, samo badanie echokardiograficzne nie jest wystarczające do podjęcia decyzji o leczeniu i konieczne jest wykonanie cewnikowania serca.

Oszacowanie skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej (PASP, ang. *pulmonary artery systolic pressure*) opiera się na pomiarze maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej. Ciśnienie w prawym przedsionku można określić za pomocą echokardiografii na podstawie średnicy i zmienności oddechowej średnicy żyły głównej dolnej (IVC, łac. *vena cava inferior*): średnica IVC < 2,1 cm, która zapada się > 50% przy szybkim oddechu przez nos wskazuje na normalne ciśnienie w RA wynoszące ok. 3 mm Hg, podczas gdy średnica IVC > 2,1 cm, która zmniejsza się < 50% przy szybkim oddechu przez nos lub < 20% podczas spokojnego wdechu wskazuje na wysokie ciśnienie w RA w granicach 15 mm Hg. W sytuacjach, w których średnica IVC i zakres zapadania się jej średnicy nie pasują do wyżej wymienionego schematu można przyjąć wartość pośrednią 8 mm Hg. Takie podejście jest zalecane przez *European Association of Cardiovascular Imaging*, zamiast przyjmowania stałej wartości 5 lub 10 mm Hg dla RAP, podczas oszacowywania PASP. Jednak ze względu na niedokładności związane z estymacją RAP i amplifikacją błędów pomiaru po uwzględnieniu zmiennych pochodnych, zaleca się używanie prędkości maksymalnej fali zwrotnej trójdzielnej (TRV, ang. *tricuspid regurgitant velocity*) ocenianej metodą doplera fali ciąg-

głej jako głównej zmiennej przy ocenie prawdopodobieństwa NP w badaniu echokardiograficznym.

W przypadku trudności technicznych w określeniu maksymalnej TRV, użyty może być kontrast, który poprawia intensywność sygnału dopplerowskiego i jednocześnie umożliwia pomiar maksymalnej TRV. Niestety, pomimo silnej korelacji TRV i gradientu ciśnienia TR pomiędzy kurczącą się prawą komorą a prawym przedsionkiem określenie ciśnienia na podstawie pomiarów dopplerowskich może być u poszczególnych chorych niedokładne. U pacjentów z ciężką niedomykalnością zastawki trójdzielnej TRV może być istotnie zaniżone i nie może być używane do wykluczenia NP. Częste są również przeszacowania wysokości PAP. Nie ma jednoznacznie zdefiniowanych wartości odcięcia TRV dla rozpoznania NP. Dlatego ocena PAP wyłącznie na podstawie pomiarów dopplerowskich w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym nie nadaje się do badań przesiewowych u chorych z łagodnym bezobjawowym NP. Należy zwrócić uwagę na inne zmienne echokardiograficzne, które mogą wzmocnić podejrzenie NP niezależnie od TRV.

Ważne jest, aby we wnioskach pochodzących z badania echokardiograficznego opisać poziom prawdopodobieństwa NP. Wytyczne ESC sugerują określenie prawdopodobieństwa NP na podstawie TRV w spoczynku i obecności dodatkowych określonych zmiennych sugerujących występowanie NP. W kontekście klinicznym wynik echokardiograficzny jest niezbędny w celu podjęcia decyzji o konieczności przeprowadzenia cewnikowania serca. Aby ułatwić i ujednoczyć przypisywanie poziomu prawdopodobieństwa NP, zaproponowano kilka dodatkowych parametrów echokardiograficznych: ocenę wielkości RV, obecności objawów przeciążenia ciśnieniowego RV, kształtu krzywej prędkości wyrzutu z RV, średnicy PA i szacowane RAP.

Zalecany schemat dalszego postępowania u objawowego pacjenta, na podstawie echokardiograficznego prawdopodobieństwa NP przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Postępowanie diagnostyczne oparte na echokardiograficznym prawdopodobieństwie nadciśnienia płucnego u pacjentów z objawami mogącymi wskazywać na nadciśnienie płucne.

Echokardiograficzne prawdopodobieństwo NP	Bez czynników ryzyka lub chorób współistniejących z TNP lub CTEPH	Klasa	Poziom	Z obecnymi czynnikami ryzyka lub chorobami współistniejącymi z TNP lub CTEPH	Klasa	Poziom
Niskie	Należy rozważyć alternatywne rozpoznanie	Ila	C	Należy rozważyć obserwację echokardiograficzną	Ila	C
Pośrednie	Należy rozważyć alternatywne rozpoznanie, obserwację echokardiograficzną	Ila	C	Należy rozważyć dalszą diagnostykę NP	Ila	B
	Można rozważyć dalszą diagnostykę NP	IIb				

Echokardiograficzne prawdopodobieństwo NP	Bez czynników ryzyka lub chorób współistniejących z TNP lub CTEPH	Klasa	Poziom	Z obecnymi czynnikami ryzyka lub chorobami współistniejącymi z TNP lub CTEPH	Klasa	Poziom
Wysokie	Należy przeprowadzić dalszą diagnostykę NP	I	C	Należy przeprowadzić dalszą diagnostykę NP	I	C

CTEPH – zakrzepowo-zatorowe NP; NP – nadciśnienie płucne; TNP – tętnicze NP

Źródło: ESC/ERS 2015

Echokardiografia może być również przydatna w określaniu przyczyny podejrzanego lub potwierzonego NP. W celu identyfikacji wady wrodzonej można wykorzystać obraz dwuwymiarowy, metodę dopplerowską lub badania kontrastowe. Duży przepływ płucny w badaniu falą pulsacyjną przy nieobecności wykrywanego przecieku lub istotne poszerzenie pnia PA, mimo tylko umiarkowanego NP, może świadczyć o konieczności wykonywania badania przezprzetykowego z kontrastem lub rezonansu magnetycznego serca w celu wykluczenia ubytku przegrody międzyprzedsionkowej typu zatoki żyłnej lub nieprawidłowego splotu żył płucnych. W przypadkach podejrzenia rozkurczowej dysfunkcji lewej komory (LV, ang. *left ventricle*) należy ocenić typowe zmiany wskaźników dopplerowskich, nawet jeżeli uzna się ich wiarygodność za niewielką. Należy rozważyć wykonanie cewnikowania prawego serca (RHC, ang. *right heart catheterisation*), jeśli rozpoznanie pozostaje niejednoznaczne po badaniach nieinwazyjnych. Praktyczna wartość kliniczna wysiłkowej echokardiografii dopplerowskiej w celu identyfikacji chorych z NP pojawiającym się podczas wysiłku jest niepewna ze względu na brak zatwierdzonych kryteriów i danych prospektywnych.

2.2.4.5 Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc

Scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc (scyntygram V/Q, ang. *ventilation/perfusion scintigram*) jest wykonywana u chorych w poszukiwaniu CTEPH. Prawidłowy lub wskazujący na niskie prawdopodobieństwo zatorowości scyntygram V/Q skutecznie wyklucza CTEPH z czułością 90-100% i swoistością 94-100%. W TNP scyntygram może być prawidłowy, ale może również wykazywać małe obwodowe i niesegmentalne ubytki perfuzji, niepokrywające się z upośledzeniem wentylacji. Scyntygram V/Q jest nadal zalecany jako badanie przesiewowe z wyboru, skany wentylacyjne są często zastępowane aktualnym zdjęciem radiologicznym klatki piersiowej lub niedawnym badaniem tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości płuc (ta praktyka jednak nie jest oparta na dowodach).

2.2.4.6 Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości

Obrazowanie CT może dostarczyć ważnych informacji dotyczących nieprawidłowości w zakresie naczyń, serca, mięszu płuc i śródpiersia. Może wskazać na rozpoznanie NP (poszerzenie PA lub RV), określić przyczynę NP, taką jak CTEPH lub chorobę płuc, dostarczyć wskazówek co do postaci TNP (np. poszerzenie przetyku w SSc oraz wrodzonych wad serca, takich jak nieprawidłowy splot żył płucnych), a także informacji prognostycznych.

Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości (HRCT, ang. *high-resolution computed tomography*) uwidacznia szczegółowo tkankę płucną i ułatwia rozpoznanie choroby śród-

miąższowej płuc oraz rozedmy płuc. Badanie to może być również bardzo pomocne w przypadku klinicznego podejrzenia PVOD. Charakterystyczne zmiany w obrzęku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzrzazikowym zmętnieniem płuc i pogrubienie przegród międzyrzazikowych sugerują PVOD; ponadto stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych oraz płyn i zacienienie w opłucnej. Kapilarną hemangiomatozę płucną sugeruje rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyrzazikowych i obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródrazikowych. Jednak nieprawidłowości tego typu są również obecne w TNP i występują u ponad 1/3 chorych.

2.2.4.7 Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego

Obrazowanie serca za pomocą rezonansu magnetycznego (CMR, ang. *cardiovascular magnetic resonance*) jest dokładne i powtarzalne pod względem określenia wielkości i masy RV, jej morfologii i funkcji oraz pozwala na nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, w tym objętości wyrzutowej (SV, ang. *stroke volume*), CO i rozszerzalności tętnicy płucnej.

U pacjentów z podejrzeniem NP obecność późnego wzmocnienia po podaniu gadolinu, zmniejszenie rozszerzalności PA i obecność wstecznego przepływu krwi mają wysoką wartość predykcyjną w identyfikacji NP; jednak na podstawie żadnego pojedynczego pomiaru w CMR nie można wykluczyć NP.

U chorych z TNP, CMR dostarcza przydatnych informacji prognostycznych zarówno na początku diagnostyki, jak i w okresie dalszej obserwacji.

2.2.4.8 Badania laboratoryjne i badania immunologiczne

Badania laboratoryjne nie są przydatne w rozpoznaniu NP, ale są konieczne do określenia etiologii niektórych form NP, a także uszkodzenia narządowego. U wszystkich chorych wymagane jest wykonanie rutynowych badań biochemicznych, morfologii krwi obwodowej i czynności tarczycy, a także wielu innych specyficznych badań krwi. Testy czynnościowe wątroby mogą być nieprawidłowe z powodu wysokiego ciśnienia w żyłach wątrobowych, choroby wątroby i/lub leczenia antagonistami receptora endoteliny (ERA, ang. *endothelin receptor antagonists*). Należy wykonać badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, jeżeli obecne są nieprawidłowości kliniczne. U chorych z TNP częste są choroby tarczycy, które mogą rozwijać się w trakcie przebiegu choroby. Ten fakt zawsze należy brać pod uwagę w przypadku nagłego pogorszenia.

Odsetek chorych z IPAH, którzy mają podwyższone miano przeciwciał przeciwjądrowych sięga 40%, a miana te są zwykle niskie (1:80). Wśród CTD najważniejszą chorobą, która wymaga wykluczenia jest SSc, ponieważ TNP często występuje w jej przebiegu. W sklerodermii ograniczonej występują przeciwciała przeciwjądrowe, w tym antycentromerowe, dsDNA, anty-Ro, U3-RNP, B23, Th/To oraz U-1-RNP. W SSc zwykle dodatnie są przeciwciała przeciwko U3-RNP. U pacjentów z układowym toczeniem trzewnym stwierdza się przeciwciała antykardiolipinowe.

2.2.4.9 Ultrasonografia jamy brzusznej

Jak w przypadku badań laboratoryjnych, ultrasonografia jamy brzusznej może być przydatna w celu identyfikacji niektórych chorób związanych z TNP. Ultrasonografia jamy brzusznej może potwierdzić, ale formalnie nie może wykluczyć obecności nadciśnienia wrotnego.

Użycie środków kontrastowych i kolorowego doplera może poprawić dokładność diagnostyczną.

2.2.4.10 Cewnikowanie prawego serca i badanie reaktywności naczyń płucnych

Cewnikowanie prawego serca jest niezbędne do potwierdzenia rozpoznania TNP oraz CTEPH, ale również do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych oraz wazoreaktywności krążenia płucnego u wybranych chorych. Ważny jest również pomiar ciśnienia końcowo-rozkurczowego w LV, w celu uniknięcia błędnej klasyfikacji pacjentów z podwyższonym PAWP, jeśli wynik ten jest nieoczekiwany lub gdy może on być wynikiem niedokładnego pomiaru.

Interpretacja badania hemodynamicznego powinna być dokonywana w kontekście obrazu klinicznego i wyników badań obrazowych, w szczególności echokardiografii. Cewnikowanie serca powinno być wykonywane po zakończeniu innych badań tak, aby możliwa była odpowiedź na konkretne pytania, które mogą wynikać z tych badań i aby uniknąć niepotrzebnych procedur, w przypadku gdy uzyskuje się alternatywną diagnozę.

Cewnikowanie prawego serca jest technicznie wymagającą procedurą, w której konieczna jest baczna uwaga na szczegóły, aby uzyskać klinicznie użyteczne informacje. RHC powinno być wykonywane jedynie w ośrodkach referencyjnych, aby otrzymane wyniki były wysokiej jakości oraz by procedura wiązała się z niskim prawdopodobieństwem powikłań.

Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego i lewego serca oraz badania reaktywności naczyń płucnych przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7.

Tab. 6. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca w nadciśnieniu płucnym.

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
RHC jest wskazane w celu potwierdzenia rozpoznania tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz oceny możliwości zastosowania swoistej terapii TNP	I	C
U chorych z NP zaleca się wykonywanie RHC w ośrodkach referencyjnych, ponieważ jest to badanie trudne technicznie i obciążone istotnym ryzykiem powikłań	I	B
Należy rozważyć wykonanie RHC u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym (grupa 1) w celu potwierdzenia skuteczności farmakoterapii	IIa	C
Należy wykonać RHC u chorych z wrodzonymi przeciekami wewnątrzsercowymi w celu określenia możliwości korelacji wady	I	C
Należy wykonać RHC u chorych z NP w przebiegu choroby lewego serca (grupa 2) lub choroby płuc (grupa 3), jeśli rozważa się przeszczepienie narządów	I	C
Jeżeli pomiar PAWP jest niewiarygodny, należy rozważyć cewnikowanie lewej komory w celu pomiaru ciśnienia końcowo-rozkurczowego w lewej komorze	IIa	C

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Można rozważyć RHC u pacjentów z podejrzeniem NP i chorobą lewego serca lub chorobą płuc w celu postawienia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej	IIb	C
Należy wykonać RHC u pacjentów z CTEPH (grupa 4) w celu potwierdzenia rozpoznania i podjęcia decyzji terapeutycznej	I	C

CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; NP – nadciśnienie płucne; PAWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; RHC – cewnikowanie prawego serca; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

Źródło: ESC/ERS 2015

Tab. 7. Zalecenia dotyczące badania reaktywności naczyń płucnych.

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Badanie wazoreaktywności naczyń płucnych należy przeprowadzać jedynie w ośrodkach referencyjnych	I	C
Badanie wazoreaktywności jest wskazane u chorych z idiopatycznym, dziedzicznym i związanym z przyjmowaniem leków TNP w celu wykrycia chorych, których można leczyć dużymi dawkami leków z grupy antagonistów wapnia	I	c
Dodatni wynik testu wazoreaktywności definiuje się jako obniżenie mPAP ≥ 10 mm Hg do osiągnięcia bezwzględnej wartości mPAP ≤ 40 mm Hg przy zwiększonym lub niezmiennym CO	I	C
Badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu tlenu azotu jako wazodylatora	I	C
Alternatywnie, badanie reaktywności naczyń płucnych należy wykonywać przy użyciu epoprostenolu podanego dożylnie	I	C
Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można zastosować adenozyne jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych	IIa	C
Alternatywnie, do badania reaktywności naczyń płucnych można rozważyć stosowanie wziewnego iloprostu jako wazodylatora w teście wazoreaktywności naczyń płucnych	IIb	C
Nie zaleca się podawania doustnego lub dożylnego CCB w ostrym teście wazoreaktywności naczyń płucnych	III	C
U chorych z TNP innym niż idiopatyczne, dziedziczne TNP i TNP związane z przyjmowaniem leków je wywołujących oraz 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

CCB – grupa antagonistów wapnia; CO – pojemność minutowa serca; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; NP – nadciśnienie płucne; TNP – tętnicze NP.

Źródło: ESC/ERS 2015

2.2.4.11 Badania genetyczne

Dostępność molekularnej diagnostyki genetycznej otwiera nowe pola opieki nad pacjentem, w tym poradnictwa genetycznego dla TNP. Testy i poradnictwo genetyczne podlegają

lokalnym przepisom, które ściśle określają zalecenia do przeprowadzenia charakterystyki genetycznej pacjenta i warunki, które muszą zostać spełnione. Zasady etyczne wymagają poinformowania pacjenta o procesie, ryzyku i korzyściach wynikających z testu genetycznego, bez wywierania nacisku zewnętrznego, tak aby uniknąć potencjalnej szkody oraz umożliwić chorym zachowanie swojej autonomii. Pacjenci ze sporadycznym lub rodzinnym TNP powinni zostać poinformowani o dostępności testów genetycznych i poradnictwa, głównie ze względu na duże prawdopodobieństwo nosicielstwa mutacji chorobotwórczych. Doradztwo i badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez wykwalifikowanych specjalistów. Poradnictwo genetyczne i badania przesiewowe w kierunku mutacji *BMPR2* (mutacje punktowe i duże przegrupowania) powinny być oferowane w ośrodkach referencyjnych u pacjentów z IPAH uznanym za sporadyczne lub wywołane przez leki hamujące łąknienie oraz u pacjentów z wywiadem rodzinnym w kierunku NP. Gdy mutacja *BMPR2* nie zostanie zidentyfikowana u chorych z rodzinnym TNP lub u pacjentów z IPAH w wieku < 40 lat, czy też gdy TNP występuje u pacjentów z dziedziczną krwotoczną teleangiektazją bądź z wywiadem rodzinnym tej choroby, można wykonać badanie przesiewowe w kierunku genów *ACVRL1* i *ENG*. Jeżeli nie zidentyfikuje się mutacji w genach *BMPR2*, *ACVRL1* i *ENG*, można wykonać badania przesiewowe w kierunku rzadkich mutacji.

2.2.4.12 Algorytm diagnostyczny

Algorytm diagnostyczny przedstawiono na Ryc. 1. Proces diagnostyczny rozpoczyna się z chwilą podejrzenia NP i wykonania badania echokardiograficznego, którego obraz może wskazywać na NP (w zależności od różnych poziomów prawdopodobieństwa NP). Następnie identyfikowane są częstsze postaci kliniczne NP (grupa 1 i grupa 3), potem wyodrębnia się grupę 4 i wreszcie rozpoznaje się rozmaite rodzaje TNP z grupy 1 oraz rzadsze postaci z grupy 5.

TNP powinno być uwzględnione w diagnostyce różnicowej duszności wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u pacjentów bez wyraźnych czynników ryzyka oraz objawów częstych chorób układu krążenia i oddechowego. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na pacjentów z chorobami towarzyszącymi i/lub czynnikami ryzyka rozwoju TNP, na przykład z obciążającym wywiadem rodzinnym, z CTD, z chorobą niedokrwienną serca, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, przyjmujących leki/narkotyki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować TNP. W codziennej praktyce klinicznej opisana czujność diagnostyczna może być niedostateczna. Częściej rozpoznaje się NP w przezklatkowym badaniu echokardiograficznym zleconym z innych wskazań.

Jeśli wynik przezklatkowego badania echokardiograficznego wskazuje na wysokie lub pośrednie prawdopodobieństwo NP, powinno się zebrać wywiad, wykonać EKG, zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej, badania czynnościowe płuc (w tym DLCO, gazometrię krwi tętniczej i w zależności od potrzeby pulsoksymetrię w nocy) oraz HRCT w celu identyfikacji grupy 2 lub grupy 3. W przypadku niskiego prawdopodobieństwa NP w badaniu echokardiograficznym (Tab. 5) nie są wymagane dodatkowe badania i należy rozważyć inne przyczyny objawów oraz poddać pacjenta dalszej obserwacji. Jeśli zostanie potwierdzone rozpoznanie choroby lewej części serca lub choroby płuc, pacjenta należy odpowiednio leczyć. Jeśli obecne jest NP dużego stopnia i/lub dysfunkcja RV, pacjent powinien zostać skierowany do centrum specjalistycznego leczenia NP, gdzie zostaną zbadane inne rzadsze przyczyny NP.

Jeżeli diagnoza choroby lewego serca lub choroby płuc nie zostanie postawiona, należy wykonać scyntyografię V/Q w celu diagnostyki różnicowej między CTEPH i TNP. Jednocześnie pacjent powinien zostać skierowany do ośrodka referencyjnego leczenia NP.

Jeżeli scyntygrafia V/Q wykaże wiele segmentalnych ubytków perfuzji, należy podejrzewać rozpoznanie grupy 4. Badanie CT może również wykazywać cechy sugerujące grupę 1'. Jeżeli scyntygrafia V/Q jest prawidłowa lub wykazuje jedynie subsegmentalne rozproszenie/plamiste zaburzenia perfuzji serca, należy wziąć pod uwagę rozpoznanie grupy 1 (TNP) lub rzadszej postaci z grupy 5. W Tab. 5 przedstawiono dalsze postępowanie w zależności od prawdopodobieństwa NP, w tym wskazań do RHC. Dodatkowe szczegółowe testy diagnostyczne, w tym badania hematologiczne, biochemiczne, immunologiczne, serologiczne, ultrasonograficzne i genetyczne są często pomocne w ustaleniu rozpoznania.

Otwarta lub torakoskopowa biopsja płuca wiąże się z dużym ryzykiem powikłań i zgonu. Z powodu niskiego prawdopodobieństwa zmiany rozpoznania i leczenia, biopsja nie jest zalecana u pacjentów z TNP. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznych przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej.

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Zaleca się wykonanie echokardiografii w ramach nieinwazyjnej diagnostyki pierwszego rzutu u pacjentów z podejrzeniem NP	I	C
Zaleca się scyntygram V/Q lub samą scyntyografię perfuzyjną płuc u chorych z niewyjaśnioną przyczyną NP w celu wykluczenia CTEPH	I	C
CT z angiografią kontrastową PA jest wskazana w diagnostyce chorych z CTEPH	I	C
Rutynowe badania biochemiczne, hematologiczne, immunologiczne, czynności tarczycy i zakażenia HIV 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
Badanie czynnościowe płuc z oceną DLCO jest zalecane w początkowej ocenie pacjentów z NP	Ila	C
Tradycyjną arteriografię płucną należy rozważyć w diagnostyce chorych z CTEPH	Ila	C
Otwarta lub torakoskopowa biopsja płucna nie jest zalecana u chorych z TNP	III	C

CT – tomografia komputerowa, CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; DLCO – pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; NP – nadciśnienie płucne; PA – tętnica płucna; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

Źródło: ESC/ERS 2015

2.2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy NP są niespecyficzne i związane głównie z postępującą niewydolnością prawej komory. W początkowej fazie choroby objawy (duszność, zmęczenie, osłabienie, bóle dławicowe i omdlenia, rzadziej: suchy kaszel, nudności i wymioty) są wywoływane zazwyczaj przez wysiłek. Objawy w spoczynku występują jedynie w zaawansowanych przypadkach. Wraz z postępującą niewydolnością prawej komory serca pojawiają się obrzęki kostek oraz powiększenie obwodu brzucha. Objawy NP mogą być zmieniane przez choroby, które powodują lub towarzyszą NP, a także przez inne choroby towarzyszące [ESC/ERS 2015].

Ostatnie dowody naukowe wskazują, że pacjenci z TNP często doświadczają objawów wpływających na ich tryb i jakość życia. Jednymi z najczęstszych objawów jest zmęczenie, wysiłkowe skrócenie oddechu oraz problemy ze snem. Zaburzenia snu są coraz częściej uważane za czynnik, który w sposób znaczący wpływa na zdolność radzenia sobie z pozostałymi objawami oraz ocenę jakości życia. Pacjenci z powyższymi objawami poza trudnościami w fizycznym funkcjonowaniu, doświadczają objawów depresyjnych oraz lęku. Pacjenci z TNP skarżą się na konieczność reorganizacji życia oraz dostosowania codziennych aktywności ze względu na powyższe objawy [Matura 2016].

Mierząc ciężkość objawów, bardzo ważne jest aby ocenić również w jakim stopniu dolegliwości związane z TNP wpływają na umiejętności radzenia sobie z przewlekłą chorobą. Pomimo że objawy mogą nie być oceniane jako ciężkie, wciąż mogą w sposób drastyczny ograniczać możliwość wykonywania codziennych aktywności oraz m.in. opieki nad rodziną. Pojawienie się nawet łagodnych objawów TNP może zatem znacząco obniżać ocenę jakości życia pacjentów. Zbadano ponadto, że jakość życia dodatkowo spada w przypadku zwiększonego ciężaru objawów oraz braku świadomości o dostępności opieki paliatywnej [Matura 2016].

U niektórych pacjentów objawy kliniczne wiążą się z mechanicznymi powikłaniami NP i nieprawidłową dystrybucją przepływu krwi w łożysku płucnym. Wśród nich należy wymienić krwiopłucie spowodowane pęknięciem przerośniętych naczyń oskrzelowych oraz objawy związane z poszerzeniem tętnic płucnych (np. chrypka spowodowana uciskiem lewego nerwu krtaniowego wstecznego, świszczący oddech spowodowany uciskiem dużych dróg oddechowych i bóle dławicowe w wyniku niedokrwienia spowodowanego uciskiem lewej tętnicy wieńcowej). Duże poszerzenie tętnicy płucnej może doprowadzić do pęknięcia lub rozwarstwienia, co z kolei prowadzi do objawów tamponady serca [ESC/ERS 2015].

W TNP wymienia się poniższe objawy przedmiotowe:

1. objawy prawokomorowej niewydolności serca,
2. szmery niedomykalności zastawki trójdzielnej lub płucnej,
3. głośny II ton serca nad zastawką płucną,
4. unoszenie skurczowe prawej komory,
5. sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca albo drożny otwór owalny,

6. palce pąteczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca,
7. objawy przewlekłej niewydolności żylnej, a zwłaszcza zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych, mogące sugerować etiologię zakrzepowo-zatorową [Torbicki 2016].

Badanie kliniczne często wskazuje na przyczyny NP. W sklerodermii są widoczne teleangiektazje, owrzodzenie palców, sklerodaktylia, wdechowe trzeszczenia mogą wskazywać na śródmiąższowe choroby płuc, natomiast znamiona pajęczkowe, zanik jąder lub rumień dłoni sugerują chorobę wątroby. W przypadku pojawienia się palców pąteczkowatych rozważa się obecność PVOD, sinicznej CHD, śródmiąższowej choroby płuc lub choroby wątroby [ESC/ERS 2015].

Rozwinięte NP ma charakter postępujący. Jednym z najsilniejszych wskaźników rokowniczych jest klasa czynnościowa oceniana w 4-stopniowej klasyfikacji WHO (por. Tab. 4). Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją NYHA, w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do NP. Pogorszenie klasy czynnościowej jest jednym z najbardziej alarmujących wskaźników progresji choroby – w takiej sytuacji powinno się wykonać dalsze badania diagnostyczne w celu identyfikacji przyczyny pogorszenia stanu klinicznego. W określeniu rokowania i kwalifikacji do odpowiednich metod leczenia pomocne są również wyniki testów oceniających wydolność fizyczną. Największe doświadczenie zyskano w interpretacji testu 6-minutowego marszu (6MWD, ang. *6-minute walk distance*). Znaczenie rokownicze mają markery biochemiczne, zwłaszcza stężenie peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, ang. *N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*). Badanie echokardiograficzne oraz CMR dostarczają szeregu informacji o znaczeniu prognostycznym; do najistotniejszych należą pośrednie i bezpośrednie wskaźniki dysfunkcji prawej komory.

Ponieważ funkcja RV jest kluczowym czynnikiem decydującym o wydolności wysiłkowej i rokowaniu pacjentów z NP, echokardiografia pozostaje ważnym narzędziem w obserwacji. W przeciwieństwie do powszechnego przekonania, szacowane PASP w spoczynku zazwyczaj nie ma wartości prognostycznej i jest nieistotne przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Wzrost PASP nie musi odzwierciedlać postępu choroby, a zmniejszenie PASP niekoniecznie wskazuje na poprawę. Kompleksowa ocena echokardiograficzna obejmuje opis wielkości jam serca, w szczególności pola powierzchni RA i RV, ocenę stopnia niedomykalności trójdzielnej, indeksu ekscentryczności LV i kurczliwości RV, która może być określona wieloma zmiennymi, w tym odkształcenia/szybkości odkształcenia podłużnego RV i zmiany pola powierzchni RV, ocenę wskaźnika Tei i amplitudy ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego.

Analiza metodą śledzenia markerów akustycznych (*speckle tracking*) poprawia jakościową ocenę funkcji RV. Z uwagi na geometrię RV, żadna pojedyncza zmienna nie będzie wystarczająca, aby opisać funkcję RV, zatem często ogólne wrażenie doświadczonego lekarza jest ważniejsze od wartości pojedynczych zmiennych. Dodatkowych wskazówek dotyczących funkcji RV dostarcza wysiłkowe badanie echokardiograficzne. Znaczny wzrost (> 30 mm Hg) PASP podczas wysiłku fizycznego wyraża lepszą funkcję RV i jest związany z korzystniejszym rokowaniem długoterminowym niż niewielki wzrost lub brak zmian w wartości PASP. Ostatnio wykazano, że tak zwana rezerwa skurczowa jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z ciężkim NP.

Obrazowanie CMR pozwala na bardziej dokładną ocenę morfologii i czynności RV, a także umożliwia pomiar objętości wyrzutowej i CO. Zidentyfikowano wiele markerów prognostycznych w badaniu CMR, w tym zwiększoną objętość RV, zmniejszoną objętość LV, obniżenie frakcji wyrzutowej i objętości wyrzutowej RV. Istnieją dowody na to, że powtarzane badania CMR mogą zmienić zastosowanie w długoterminowej obserwacji pacjentów z TNP poprzez identyfikowanie niewydolności RV przed ujawnieniem się objawów klinicznych.

Hemodynamika oceniana podczas RHC dostarcza ważnych informacji prognostycznych zarówno w momencie rozpoznania, jak i w trakcie obserwacji. Ciśnienie w RA, wskaźnik sercowy i saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej są najbardziej uznanymi wskaźnikami czynności RV i rokowania, natomiast mPAP dostarcza niewiele informacji prognostycznych. Nieinwazyjne sposoby oceny CO polegające na zastosowaniu techniki ponownego wdechu powietrza lub bioreaktywności nie zostały jeszcze wystarczająco potwierdzone, aby umożliwić ich rutynowe zastosowanie kliniczne i podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Istnieją wciąż wątpliwości dotyczące optymalnego terminu kontrolnego RHC. Strategie różnią się między ośrodkami, od rutynowej inwazyjnej oceny hemodynamicznej w określonych odstępach czasowych do głównie nieinwazyjnej strategii obserwacyjnej. Nie ma dowodów na to, że podejście obejmujące regularne RHC wiąże się z lepszymi wynikami niż głównie nieinwazyjna strategia. Jednakże istnieje konsensus wśród ekspertów, że RHC powinno być wykonywane zawsze, gdy można oczekiwać, że jego wynik wpłynie na decyzje terapeutyczne, które mogą obejmować zmiany w farmakoterapii i/lub decyzje dotyczące wpisania pacjenta na listę osób oczekujących na transplantację.

Test 6-minutowego marszu i submaksymalny test wysiłkowy pozostają najczęściej stosowanymi testami wysiłkowymi w ośrodkach zajmujących się NP. Test jest łatwy do przeprowadzenia, tani, a zarówno ośrodki jak i pacjenci mają doświadczenie w jego wykonywaniu. Test ten, tak jak i pozostałe badania w NP powinien być interpretowany w kontekście klinicznym. Na wynik 6MWD może mieć wpływ płeć, wiek, wzrost, masa ciała, choroby współistniejące, stosowanie O₂, krzywa uczenia się i motywacja. Mimo to, wyniki testu są zwykle podawane w wartościach absolutnych (nie w procentach wartości przewidywanej). Wartości bezwzględne, lecz nie zmiany w 6MWD dostarczają informacji prognostycznych, ale nie ma jednej wartości progowej, która ma zastosowanie do wszystkich pacjentów. Zalecane jest używanie skali Borga po zakończeniu 6MWD w celu ustalenia poziomu wysiłku.

Sercowo-płucny test wysiłkowy jest zwykle wykonywany jako maksymalna próba wysiłkowa i dostarcza ważnych informacji na temat wydolności wysiłkowej, jak również wymiany gazowej, wentylacji i czynności serca podczas wysiłku. Informacje diagnostyczne i prognostyczne uzyskane w tym teście uzupełniają dane z 6MWD.

Wciąż brak jest markerów specyficznych dla TNP lub remodelingu naczyń płucnych, choć przebadano wiele możliwych opcji. Obecnie peptyd natriuretyczny typu B (BNP, ang. *B-type natriuretic peptide*) i NT-proBNP pozostają jedynymi biomarkerami, które są powszechnie stosowane w rutynowej praktyce ośrodków NP, a także w badaniach klinicznych. Stężenia BNP/NT-proBNP korelują z dysfunkcją mięśnia sercowego oraz dostarczają informacji prognostycznych w momencie rozpoznania oraz w trakcie dalszej obserwacji. Markery te nie są specyficzne dla NP, a ponadto mogą być podwyższone w niemal każdej chorobie serca. Stężenia BNP/NT-proBNP charakteryzują się zazwyczaj dużą zmiennością i powinny być interpretowane w kontekście klinicznym [ESC/ERS 2015].

2.2.5.1 Ocena rokownicza i oszacowanie ryzyka

Zalecana jest regularna ocena pacjentów z TNP w ośrodkach referencyjnych. Wymagana jest kompleksowa ocena, ponieważ nie ma jednej zmiennej, która dostarcza wystarczających informacji diagnostycznych i prognostycznych. Przy każdej wizycie należy odpowiedzieć na każde z poniższych pytań:

1. czy obecne są objawy wskazujące na pogorszenie stanu klinicznego od ostatniej kontroli?
2. jeśli tak, to czy pogorszenie stanu klinicznego spowodowane jest progresją NP, czy chorobą towarzyszącą?
3. czy funkcja RV jest stabilna i wystarczająca?
4. czy obecny stan pacjenta wskazuje na dobre rokowanie długoterminowe, czyli czy pacjent spełnia kryteria niskiego ryzyka?

Aby odpowiedzieć na powyższe pytania, podejście do pacjenta powinno być wielowymiarowe. Najczęściej używane zmienne do oceny ryzyka NP przedstawiono w Tab. 9. Nie wszystkie z poniższych muszą być oceniane przy każdej wizycie, jednak podstawowy schemat powinien obejmować określenie FC i co najmniej jeden pomiar wydolności fizycznej, na przykład 6MWD lub sercowo płucny test wysiłkowy (CPET, ang. *pulmonary veno-occlusive disease*). Zaleca się również uzyskać informacje na temat funkcji RV poprzez pomiar BNP/NT-proBNP albo wykonując badanie echokardiograficzne. Większość proponowanych zmiennych i wartości granicznych jest oparta na opiniach ekspertów.

Tab. 9. Ocena ryzyka w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.

Wskaźniki prognostyczne* (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko < 5%	Pośrednie ryzyko 5-10%	Wysokie ryzyko > 10%
Objawy kliniczne niewydolności prawej komory	Nie	Nie	Tak
Tempo narastania objawów	Brak	Wolne	Szybkie
Omdlenia	Brak	Sporadyczne [†]	Częste [‡]
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Spiroergometryczna próba wysiłkowa	Szczytowe VO ₂ > 15 ml/min/kg (> 65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ < 36	Szczytowe VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ 36-44,9	Szczytowe VO ₂ < 11 ml/min/kg (< 35% wartości należnej) nachylenie VE/VCO ₂ ≥45
Stężenie NT-proBNP w osoczu	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Badania obrazowe (echokardiografia, CMR)	Powierzchnia RA < 18 cm ² bez płynu w osierdziu	Powierzchnia RA 18-26 cm ² brak lub minimalna ilość płynu w osierdziu	Powierzchnia RA > 26 cm ² , płyn w osierdziu

Wskaźniki prognostyczne* (szacowana śmiertelność roczna)	Niskie ryzyko < 5%	Pośrednie ryzyko 5-10%	Wysokie ryzyko > 10%
Hemodynamika	RAP < 8 mm Hg wskaźnik sercowy $\geq 2,5$ l/min/m ² SvO ₂ > 65%	RAP 8-14 mm Hg wskaźnik sercowy 2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP > 14 mm Hg wskaźnik sercowy < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ < 60%

6MWD – dystans w teście 6-minutowego marszu; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; CMR – rezonans magnetyczny serca; NT-proBNP – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; RA – prawy przedsionek; RAP – ciśnienie w prawym przedsionku; SvO₂ – saturacja tlenem mieszanej krwi żyłnej; VE/VCO₂ – stosunek wentylacji minutowej do produkcji dwutlenku węgla; VO₂ – zużycie tlenu; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

* Większość proponowanych zmiennych i wartości granicznych jest oparta na opiniach ekspertów. Mogą one dostarczyć informacji prognostycznych i mogą być wykorzystywane do podejmowania decyzji terapeutycznych, ale ich zastosowanie w przypadku poszczególnych pacjentów musi być stosowane z rozwagą. Większość z tych zmiennych została zatwierdzona głównie dla IPAH i poziom odcięcia stosowany powyżej niekoniecznie musi mieć zastosowanie do innych form TNP. Ponadto, przy ocenie ryzyka należy uwzględnić stosowanie zaakceptowanych terapii i ich wpływ na w/w zmienne.

† Sporadyczne omdlenia podczas energicznych lub ciężkich ćwiczeń lub sporadyczne omdlenia ortostatyczne u skądinąd stabilnego pacjenta.

‡ Nawracające epizody omdleń, nawet przy małej lub zwykłej aktywności fizycznej.

Źródło: ESR/ERS 2015

Może się zdarzyć, że wyniki oceny w zakresie różnych zmiennych będą wskazywały na odmienne kategorie ryzyka i wtedy indywidualna ocena ryzyka pacjenta powinna wpływać na decyzje terapeutyczne. Oceniane ryzyko indywidualne podlega dalszej modyfikacji przez czynniki, takie jak szybkość progresji choroby i obecność lub brak objawów niewydolności prawokomorowej lub utrata przytomności, a także obecność chorób współistniejących, wiek, płeć, terapia i podtyp TNP.

Ocena chorych z TNP powinna dostarczyć informacji na temat chorób współistniejących i powikłań choroby podstawowej. Regularnie powinno być wykonywane EKG w celu wykrycia istotnych klinicznie zaburzeń rytmu serca, które występują często w tej populacji. U pacjentów z TNP zdarza się, że występuje postępująca hipoksemia i mogą oni być kandydatami do długotrwałego leczenia O₂. Niskie PaCO₂ jest związane ze zmniejszonym przepływem krwi w płucach i ma znaczenie prognostyczne. Gazometria tętnicza i włósniczkowa dostarcza ważnych informacji i powinna być częścią regularnej oceny klinicznej, przynajmniej w przypadku pogorszenia stanu klinicznego. W zamian można stosować pulsoksymetrię obwodową, ale jest to metoda mniej pewna i nie dostarcza informacji o PaCO₂. Zalecany podstawowy zestaw badań laboratoryjnych obejmuje (poza BNP/NT-proBNP) morfologię krwi obwodowej, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR, ang. *international normalized ratio*) (u pacjentów stosujących antagonisty witaminy K) oraz pomiar stężenia sodu, potasu, kreatyniny, kwasu moczowego, aminotransferazy asparaginianowej, aktywności aminotransferazy alaninowej (u pacjentów przyjmujących ERA) i bilirubiny. Ponadto przynajmniej raz w roku lub gdy pacjent zgłasza się z powodu pogorszenia stanu klinicznego, powinno się badać stężenie troponiny, kwasu moczowego oraz sprawdzać gospodarkę żelaza i funkcje hormonów tarczycy.

Szczegółowe zalecenia dotyczące monitorowania podczas obserwacji pacjentów z TNP przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 10. Zalecenia dotyczące oceny ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej na leczenie.

Zalecenia	Klasa zaleceń	Poziom wiarygodności danych
Zaleca się ocenę ciężkości TNP, uwzględniając zestaw danych pochodzących z oceny klinicznej, próby wysiłkowej, markerów biochemicznych, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego	I	C
U stabilnych chorych zaleca się regularne kontrole co 3-6 miesięcy	I	C
U chorych z TNP zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka – wówczas uznaje się, że zastosowane leczenie jest skuteczne	I	C
Osiągnięcie/utrzymanie profilu umiarkowanego ryzyka powinno być uznane jako niewystarczająca odpowiedź na leczenie u większości chorych z TNP	Ila	C

TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

Źródło: ESR/ERS 2015

Na podstawie szczegółowej oceny opisanej w poprzednim rozdziale, pacjent może być zakwalifikowany do grupy niskiego, średniego lub wysokiego ryzyka pogorszenia stanu klinicznego lub śmierci. Oczywiście istnieje wiele innych czynników, które mają wpływ na objawy choroby i rokowanie, na które terapia TNP nie będzie miała wpływu, w tym wiek, płeć, choroba zasadnicza i choroby współistniejące. Chociaż wiarygodna ocena rokowania u indywidualnego pacjenta jest trudna, u pacjentów sklasyfikowanych jako grupa niskiego ryzyka szacunkowa śmiertelność roczna wynosi < 5%. Zwykle pacjenci ci zgłaszają się w okresie stabilnym w I lub II klasie WHO-FC, z 6MWD > 440 m i bez oznak klinicznie istotnej dysfunkcji RV. Szacunkowa śmiertelność roczna w grupie umiarkowanego ryzyka wynosi 5-10%. Ci pacjenci zwykle zgłaszają się w III klasie WHO-FC, z umiarkowanymi zaburzeniami wydolności wysiłkowej i objawami dysfunkcji RV, ale bez niewydolności RV. U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka szacunkowa śmiertelność roczna wynosi > 10%. Ci pacjenci są w III lub IV klasie WHO-FC, choroba jest w fazie postępującej i obecne są objawy ciężkiej dysfunkcji RV lub niewydolności RV i wtórnej niewydolności narządowej.

Ogólnym celem leczenia u pacjentów z NP powinno być osiągnięcie statusu niskiego ryzyka, co jest zazwyczaj związane z dobrą wydolnością wysiłkową, dobrą jakością życia, dobrą funkcją RV i niskim ryzykiem zgonu. Konkretnie oznacza to, w miarę możliwości przywrócenie i/lub utrzymanie pacjenta w II klasie WHO-FC. U większości pacjentów oznacza to uzyskanie prawidłowego lub niemal prawidłowego dystansu 6MWD. Zaproponowano kilka celów leczenia dla 6MWD, w tym > 380, > 440 i > 500. Liczby te są oparte o analizę przeżycia w wybranych grupach chorych lub na opiniach ekspertów. W wytycznych ESC/ERS 2015 przyjęto próg > 440 ponieważ liczba ta pochodzi z analizy największej przebadanej grupy chorych. Niemniej, konieczne jest uwzględnienie indywidualnych czynników i można przyjąć niższe wartości u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z chorobami współistniejącymi, podczas gdy wartości > 440 m mogą nie być wystarczające u młodszych pacjentów bez chorób współistniejących. Szczególnie u tych pacjentów należy regularnie wyko-

nywać CPET, gdyż badanie to dostarcza bardziej obiektywnych informacji na temat wydolności wysiłkowej i funkcji RV.

Powyższe cele leczenia jednak nie zawsze są realne i mogą nie być możliwe do osiągnięcia u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, u osób z poważnymi chorobami współistniejącymi lub u pacjentów w bardzo zaawansowanym wieku.

2.2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Trudno jest o dane epidemiologiczne w piśmiennictwie dotyczące częstości występowania TNP w skali globalnej. Częstość NP w populacji dorosłych szacuje się na 0,3% [CRCD Program nauczania 2013]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym wykazano, że najczęstszą przyczyną nadciśnienia płucnego są choroby lewego serca (2500 przypadków na mln osób dorosłych). Tętnicze nadciśnienie płucne jest trzecią w kolejności etiologią jeżeli chodzi o częstość występowania (150 przypadków na mln osób dorosłych). Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne raportuje się u 48 osób na mln osób dorosłych [Strange 2012].


Rejestry nadciśnienia płucnego szacują zwykle niższą częstość nadciśnienia płucnego, przykładowo w USA jest to 10,6 osób na milion mieszkańców, we Francji – 15 chorych, w Hiszpanii – 16 chorych, natomiast w Wielkiej Brytanii – 6,6 przypadków wśród miliona osób. Zapadalność natomiast na idiopatyczne TNP szacuje się na 0,9 przypadków na milion osób w USA, 5,9 przypadków we Francji, natomiast w Hiszpanii – 4,6 przypadków [McGoon 2013].

Na VI Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Poznaniu (18-19 listopada 2016 r.) przedstawiono liczbę chorych z TNP w Polsce – 871 dorosłych osób (na dzień 1 października, 2016 r.) (chorobowość 24,1/mln osób). Zapadalność na TNP w Polsce szacuje się na ok 5,2/mln osób rocznie (między 1.10.2015 a 1.10.2016 u 163 osób dorosłych rozpoznano tętnicze nadciśnienie płucne) [Kurzyńska 2016].

Szacuje się, że wśród pacjentów z TNP najczęstszą etiologią jest idiopatyczne TNP (39,2%), TNP związane z zapaleniem tkanki łącznej występuje wśród 15,3% osób, natomiast TNP dziedziczne – wśród 3,9% osób [Hardman 2012] (por. Tab. 11).

Na tej podstawie można oszacować, że w Polsce chorych z etiologią idiopatycznego, dziedzicznego lub związanego z chorobą tkanki łącznej TNP jest ok. 509 osób.

Aby dokładnie oszacować liczbę pacjentów z TNP oraz liczebność populacji docelowej, przeprowadzono ankietę w dziewięciu najważniejszych ośrodkach referencyjnych w Polsce (por. Tab. 39).

The table content is completely redacted with black bars, making it illegible.

Tab. 11. Częstość występowania poszczególnych typów tętniczego nadciśnienia płucnego.

Typ TNP	Odsetek
idiopatyczne TNP	39,2%
TNP związane z chorobą tkanki łącznej	15,3%
TNP związane z wrodzonymi wadami serca	11,3%
TNP związane z nadciśnieniem wrotnym	10,4%
TNP wywołane przez leki i toksyny	9,5%
TNP związane z wirusem HIV	6,2%
TNP związane z więcej niż 1 czynnikiem ryzyka	4,3%
dziedziczne TNP	3,9%

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

Źródło: Hardman 2012

Zgodnie z klasyfikacją rzadkich chorób sercowo naczyniowych (RCD, ang. *rare cardiovascular diseases*), TNP (klasa II wg RCD) zostało uznane za chorobę sierocą (wg definicji dotyczy < 1 przypadku/2000 mieszkańców, posiada wyniszczający charakter, brak skutecznych terapii oraz złe rokowanie) [RCD 2013].

Nadciśnienie płucne jest zwykle związane z niekorzystnym rokowaniem. Średnie przeżycie w tej grupie wynosi $4,3 \pm 0,1$ roku według badania Starange 2012, w którym włączono ponad 900 pacjentów z NP (w wieku średnio 75 lat). Średnie przeżycie było podobne również u pacjentów z NP związanym z chorobą lewego serca (4,2 roku) oraz u pacjentów z NP związanym z chorobą układu oddechowego (4,1 roku). W grupie pacjentów z TNP średnie przeżycie było lepsze – ok. 5 lat (jednak mogło się to wiązać z niższym średnim wiekiem w tej grupie oraz z przyjmowaniem terapii przez tych pacjentów). W badaniu przeprowadzonym w centrum referencyjnym średnie przeżycie w grupie pacjentów z TNP wynosiło 3 lata, natomiast śmiertelność – 68%.

Rokowanie w grupie pacjentów z TNP znacząco poprawiło się wraz z wprowadzeniem specyficznej dla TNP terapii. W Tab. 12 przedstawiono przeżycie raportowane w różnym horyzoncie czasowym przed (USA 1981-1988) oraz po (UK, Irlandia, 2001-2009) wprowadzeniu specyficznych leków przeciw TNP [D’Alonzo 1991, Ling 2012].

Tab. 12. Przeżycie wśród pacjentów z idiopatycznym tętniczym nadciśnieniem płucnym przed (USA 1981-1988) oraz po (UK, Irlandia, 2001-2009) wprowadzeniu specyficznych leków przeciw TNP.

Lata obserwacji	Przeżycie (USA) 1981-1988	Przeżycie (UK, Irlandia) 2001-2009
1	68%	92,7%
2	-	84%
3	48%	73,3%
5	34%	61,1%

Źródło: D’Alonzo 1991, Ling 2012

2.2.7 Aktualne postępowanie medyczne

Proces leczenia pacjentów z TNP nie polega jedynie na stosowaniu farmakoterapii, lecz charakteryzuje się złożoną strategią, która obejmuje wstępną ocenę nasilenia choroby i późniejszą ocenę odpowiedzi na leczenie.

Początkowa strategia obejmuje:

- zalecenia ogólne: aktywność fizyczną i nadzorowaną rehabilitację, antykoncepcję i hormonalną terapię zastępczą po menopauzie, operacje w trybie planowym, zapobieganie infekcjom, pomoc psychospołeczną, przystosowanie się do terapii, poradnictwo genetyczne i dotyczące podróży,
- leczenie wspomagające: doustne antykoagulanty, leki moczopędne, tlen, digoksyna,
- skierowanie do ośrodków referencyjnych oraz
- badanie reaktywności naczyń płucnych w ostrym teście wazodylacji w celu oceny wskazań do długotrwałej terapii blokerami kanału wapniowego (CCB, ang. *calcium channel blockers*).

Drugi etap obejmuje wstępne leczenie dożylnymi dawkami CCB u pacjentów z zachowaną wazoreaktywnością naczyń płucnych lub lekami zatwierdzonymi do leczenia TNP u pacjentów bez zachowanej wazoreaktywności w zależności od prognozowanego ryzyka (por. Tab. 9) oraz stopnia zaleceń i poziomu wiarygodności dla każdego indywidualnego związku lub kombinacji związków.

Trzeci etap jest związany z oceną odpowiedzi na zastosowane leczenie początkowe; w przypadku niewystarczającej reakcji należy rozważyć włączenie leczenia skojarzonego zatwierdzonymi lekami i transplantację płuc.

Aktualne postępowanie terapeutyczne, którego algorytm przedstawiono na Ryc. 2 przygotowano na podstawie publikacji Torbicki 2016.

Postępowanie ogólne

Chorzy z NP nie powinni przebywać na dużych wysokościach, na których występuje znaczne obniżenie ciśnienia parcjalnego tlenu we wdychanym powietrzu. Dostrzega się również korzyści związane z kontrolowanym systematycznym podejmowaniem wysiłku fizycznego o niewielkim nasileniu przez chorych z TNP. Wskazane jest również ograniczenie ilości soli kuchennej w diecie oraz nadmiernej podaży płynów prowadzącej do wzrostu obciążenia wstępnego prawej komory.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie przeciwkrzepliwe

Ze względu na udział procesów zakrzepowych w patogenezie TNP, u chorych z idiopatycznym NP można rozważyć leczenie przeciwkrzepliwe. Brak jednak jednoznacznych danych dotyczących optymalnej intensywności antykoagulacji w TNP – w ośrodkach północnoamerykańskich często wystarczające jest INR 1,5-2,5, natomiast w Europie raczej dąży się do INR 2-3. w przypadku nietolerancji acenokumarolu lub braku współpracy chore-

go można stosować przewlekłe heparynę drobnocząsteczkową w dawce odpowiadającej połowie dawki terapeutycznej. Nie ma jednak wystarczających dowodów skuteczności takiego postępowania, podobnie jak nie ma danych potwierdzających skuteczność nowych doustnych antykoagulantów zarejestrowanych do przewlekłego leczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. W TNP stosowanie antykoagulantów jest formą profilaktyki, zatem w razie wystąpienia działań niepożądanych, zagrażających życiu chorego, należy z niej zrezygnować. Antykoagulanty nie powinny być stosowane rutynowo u osób z zespołem Eisenmengera lub chorobami układowymi tkanki łącznej (m.in. twardziną układową).

Tlenoterapia

W TNP nie udowodniono korzystnego wpływu tlenu na czas przeżycia chorych. Domowa tlenoterapia jednak wyraźnie poprawia jakość życia chorych, a w niektórych przypadkach (np. po septostomii przedsionkowej) jest konieczną składową leczenia.

Diuretyki i leki inotropowe

W przypadku wystąpienia objawów prawokomorowej niewydolności serca ważne jest zwalczanie nadmiernego obciążenia wstępnego prawej komory. Wskazane jest intensywne leczenie diuretykiem pętlowym i spironolaktonem. W uzasadnionych przypadkach – w przypadku oporności na powyższe leki lub w czasie nasilonych objawów niewydolności serca, korzystne bywa dołączenie diuretyku tiazydowego i dopaminy. Dyskusyjne wydaje się za to stosowanie glikozydów naparstnicy.

Blokery kanału wapniowego

Błędem jest stosowanie blokerów kanału wapniowego bez wcześniejszego wykazania reaktywności naczyń płucnych podczas cewnikowania serca. Zalecana jest nifedypina (do 160 mg/d), diltiazem (do 720 mg/d) lub amlodypina (do 20 mg/d). Dawka leku ustalana jest indywidualnie, zaczyna się od dawki standardowej i zwiększa w zależności od tolerancji leczenia. Po ustaleniu optymalnej dawki leku chory powinien odczuwać poprawę tolerancji wysiłku, pozostawać w I lub II klasie czynnościowej WHO, a oceniane inwazyjnie lub echokardiograficznie ciśnienie w tętnicy płucnej powinno być porównywalne z uzyskanym podczas próby hemodynamicznej. Działaniami niepożądanymi wywołanymi stosowaniem dużych dawek blokerów kanału wapniowego są zaczerwienienia twarzy, ból głowy i obrzęki obwodowe.

Blokery receptora endotelinowego (in. antagonisty receptorów endotelinowych, ERA, ang. endothelin receptor antagonist)

Bosentan jest nieselektywnym doustnym blokerem receptorów endoteliny typu A i B (ET_A i ET_B) i najszerzej przebadanym lekiem w różnych postaciach TNP (dawka 125 mg 2 x dziennie). Skuteczność bosentanu została wykazana w wielu badaniach u chorych z różnymi postaciami NP, również w TNP w klasie czynnościowej II według WHO-FC.

Ambrisentan (dawka 5-10 mg 1 x dziennie) jest mniej swoistym blokerem receptora dla ET_A.

Nowym lekiem z tej grupy jest **macytentan**, który w dawce 10 mg 1 x dziennie w porównaniu z placebo, istotnie zmniejszył ryzyko złożonego punktu końcowego, obejmującego przede wszystkim czas do pierwszego pogorszenia stanu klinicznego, oraz zwiększał tolerancję wysiłku.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym tej klasy leków jest zwiększenie aktywności aminotransferaz w osoczu (muszą być kontrolowane w trakcie leczenia). Zwykle jest ono przejściowe i bezobjawowe, lecz może wymagać odstawienia leku. Ambrisentan i macytentan charakteryzują się zdecydowanie mniejszą hepatoksycnością niż bosentan. Długoterminowy wpływ blokerów receptora endotelinowego na rokowanie chorych z TNP wydaje się korzystny.

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i, ang. phosphodiesterase 5 inhibitors)

Sildenafil i **tadalafil** to inhibitory fosfodiesterazy typu 5, której ekspresję obserwuje się w naczyńkach płucnych. Leki te hamują rozkład cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu (cGMP), „drugiego przekaźnika” w szlaku metabolicznym tlenu azotu. Zablokowanie PDE-5 powoduje silne rozszerzenie naczyń. Udowodniono, że sildenafil u chorych z TNP poprawia parametry hemodynamiczne oraz czynnościowe. Podczas leczenia sildenafilem (20 mg 3 razy dziennie) najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi są ból głowy, zaczerwienienie twarzy, objawy dyspeptyczne, biegunka, krwawienia z nosa i zaburzenia widzenia barwnego (przy większych dawkach). Tadalafil ma podobnie korzystny wpływ na wydolność wysiłkową, może być stosowany w dawce 40 mg 1 razy dziennie.

Stymulatory cyklicznej guanylanowej

Riocyguat jest bezpośrednim stymulatorem cyklicznej guanylanowej, działającym na szlak metaboliczny tlenu azotu (podobnie jak inhibitory PDE-5). Sildenafil i tadalafil jedynie hamują rozkład cGMP, natomiast riocyguat, stymulując cyklazę guanylową, nasila jego produkcję – nawet bez udziału endogennego NO, dodatkowo uwrażliwia receptory na działanie tlenu azotu. W badaniach klinicznych wykazano korzystny wpływ riocyguatu na wydolność fizyczną, parametry hemodynamiczne i markery niewydolności serca u chorych z TNP. Dawkę riocyguatu ustala się indywidualnie w zakresie 1-2,5 mg 3x dziennie. Nie należy stosować łącznie riocyguatu oraz inhibitorów PDE-5 ze względu na duże ryzyko hipotensji systemowej. W badaniu RESPITE oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia riocyguatem pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie substancjami typu PDE-5i. Po 24 tyg. zaobserwowano poprawę wyniku 6MWD, klasy czynnościowej, wyników hemodynamiki oraz poziomu NT-proBNP.

Prostanoidy

Po braku korzystnej odpowiedzi w ostrej próbie hemodynamicznej lub nieskuteczności przewlekłego leczenia blokerami kanału wapniowego, konieczne jest wdrożenie leczenia mającego na celu zahamowanie niekorzystnych zmian zachodzących w tętniczkach płucnych.

Epoprostenol jest pierwszym prostanoidem stosowanym w terapii idiopatycznego NP, działającym najszybciej i najsilniej. W przypadku terapii poprostenolem mogą się pojawić efekty niepożądane wspólne dla wszystkich prostanoidów tj. zaczerwienienie twarzy, ból głowy, żuchwy lub brzucha, biegunka oraz hipotensja. Lek musi być podawany w ciągłym wlewie dożylnym (*i.v.*, ang. *intravenously*) ze względu na kilkuminutowy czas półtrwania, co wymaga wprowadzenia cewnika do żyły centralnej oraz stosowania przenośnej pompy. Rozpoczętego leczenia nie można przerwać, a dawkę często należy zwiększać przez skłonności do tachyflaksji.

Treprostinil to syntetyczny analog prostacykliny, stosowany w ciągłym wlewie podskórnym, który jednak można również podawać dożylnie. System do podania podskórnego (s.c., ang. *subcutaneously*) leku (podobny jest do stosowanego w leczeniu insuliną) składa się z miniaturowej pompy oraz kaniuli, która umieszczona jest w tkance podskórnej brzucha. Okres półtrwania leku po podaniu s.c. wynosi 3-4 godziny. Wyraźnie zauważalny jest związek pomiędzy przyjmowaną dawką leku a efektem leczniczym. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są ból i zaczerwienienie w miejscu wkłucia (u 85% pacjentów), powodujące przerwanie terapii u 8% leczonych. Dolegliwości bólowe zmniejszają się wraz z czasem trwania leczenia, co pozwala na stopniowe zwiększenie dawki i osiągnięcie trwałej stabilizacji u wielu chorych.

Iloprost jest analogiem prostacykliny, który stosuje się w inhalacjach (6-9 x dziennie) w celu zapewnienia stabilnego efektu klinicznego. W tym przypadku zaletą podawania drogą wziewną jest selektywne rozszerzenie naczyń płucnych w obszarach dobrze wentylowanych i znacznie mniejsze działania systemowe.

Nowe leki i nowe strategie leczenia

Dostępne są wstępne korzystne wyniki badania klinicznego z użyciem **seleksypagu**, agonisty receptora prostacykliny. Dotyczyły one głównie czasu do pierwszego pogorszenia stanu klinicznego.

Leczenie inwazyjne

Septostomia przedsionkowa

Wskazaniami do wykonania septostomii przedsionkowej są zazwyczaj objawy ciężkiej niewydolności prawej komory, nawracające omdlenia, hipotensja systemowa i postępujące wyniszczenie, które narastają pomimo optymalnego leczenia zachowawczego. Septostomia jest zabiegiem paliatywnym, wykonywanym niekiedy jako leczenie „pomostowe” w okresie oczekiwania na przeszczepienie płuc. Do septostomii można kwalifikować chorych z wyjściowym wysyceniem hemoglobiny krwi tętnicznej tlenem > 90%.

Kontrolowana septostomia balonowa polega na przezskórnym nakłuciu przegrody międzyprzedsionkowej, a następnie rozszerzaniu wytworzonego ubytku balonami o coraz większej średnicy. Procedura ta nie ma bezpośredniego wpływu na naczynia płucne, ale przez odciążenie jam prawego serca i zwiększenie przepływu systemowego skutkuje poprawą tkankowego transportu tlenu, diurezy oraz wydolności fizycznej i rokowania.

Septostomia przedsionkowa łączy się obecnie ze śmiertelnością < 5%. Najgroźniejszym powikłaniem jest wytworzenie zbyt dużego przecieku krwi nieutlenowanej do krążenia dużego, co powoduje trudną do opanowania hipoksemię. Wytworzenie zbyt małego ubytku może skutkować samoistnym zamknięciem i koniecznością powtórzenia zabiegu.

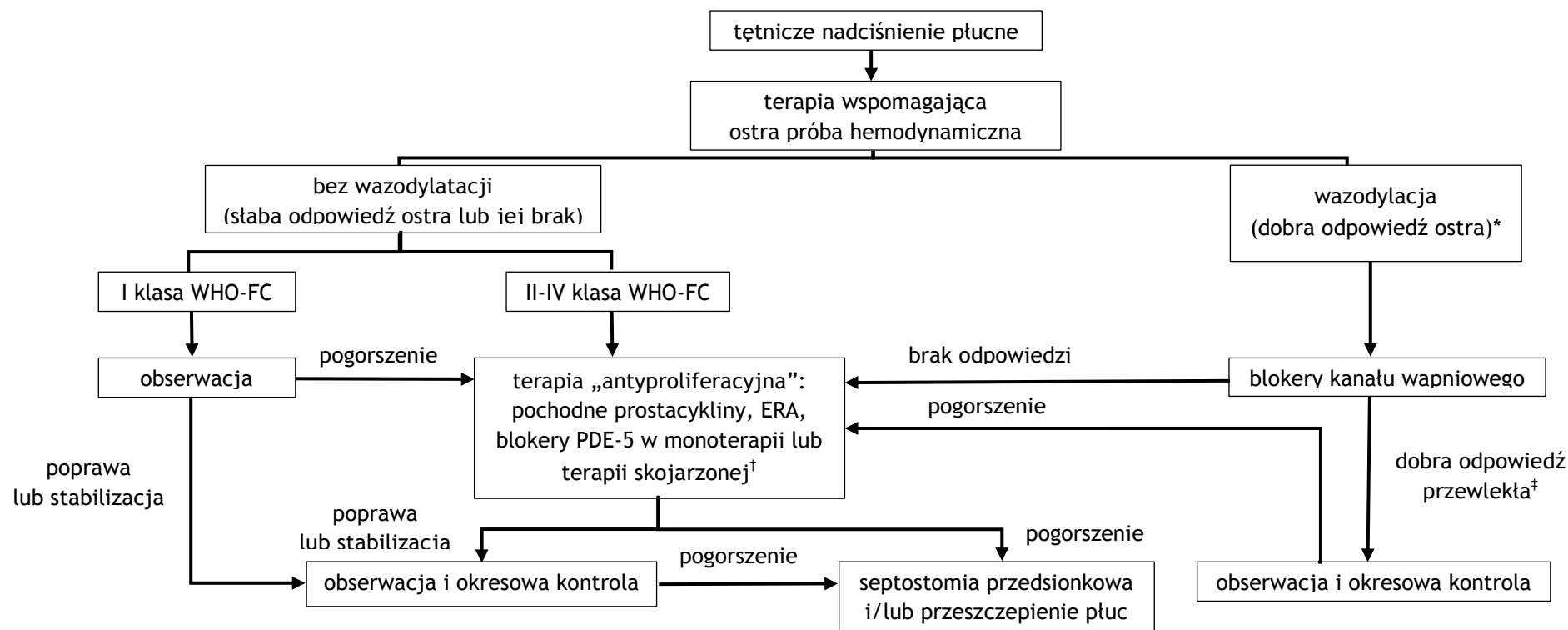
Przeszczepienie płuc lub płuc i serca

Transplantacja powinna dotyczyć obu płuc lub płuc i serca. Przeszczepienie jednego płuca u chorego z NP jest niekorzystne ze względu na redystrybucję przepływu krwi do płuca przeszczepionego o znacznie mniejszym oporze naczyniowym. W niektórych ośrodkach preferuje się przeszczepienie płuc i serca u chorych z idiopatycznym NP. Zabieg przeszczepienia serca, będący sposobem leczenia schyłkowej niewydolności serca, może być utrudniony lub niemożliwy z powodu dużego naczyniowego oporu płucnego w przebiegu długo trwającego

żylnego NP. Jeśli wykonane przed zabiegiem testy odwracalności oporu płucnego wypadną negatywnie, alternatywą jest wykonanie zabiegu przeszczepienia płuc i serca.

Po operacji przeszczepienia płuc opór naczyniowy płucny biorcy ulega znaczącemu i trwałemu zmniejszeniu. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi 15-30%. Najczęstszymi przyczynami zgonów odległych są zakażenia i przewlekłe odrzucanie przeszczepu spowodowane zarostowym zapaleniem oskrzelików. Najnowsze dane wskazują na poprawę odległego rokowania u chorych po przeszczepieniu płuc z powodu NP. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych operowanych w doświadczonych ośrodkach sięga 50-75%. Leczenie takie należy rozważyć u chorych, u których pomimo pełnego leczenia zachowawczego progresja choroby jest ewidentna, a tym samym rokowanie szczególnie niekorzystne.

Ryc. 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorego z tętniczym nadciśnieniem płucnym.



ERA – antagonisty receptora endoteliny; PDE-5 – fosfodiesteraza typu 5; WHO-FC – klasa czynnościowa wg. Światowej Organizacji Zdrowia.

* definicja dobrej odpowiedzi ostrej: spadek średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o ≥ 10 mm Hg do ≤ 40 mm Hg przy zachowaniu co najmniej takiego samego rzutu serca;

† terapia skojarzona – u chorych w IV klasie WHO-FC zawsze od początku; u pozostałych chorych jako opcja postępowania wstępnego lub w razie nieskuteczności monoterapii;

‡ definicja dobrej odpowiedzi przewlekłej: I lub II klasa WHO po 3 miesiącach.

Źródło: Torbicki 2016

2.2.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 23.01.2017 r. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK),
- *European Society of Cardiology* (ESC) [ESC/ERS 2015],
- *European Respiratory Society* [ESC/ERS 2015],
- *American College of Cardiology* (ACC) [ACC 2014].

Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego są tłumaczeniem wytycznych ESC/ERS 2015.

2.2.8.1 Zalecenia ESC/ERS 2015

Poniżej zestawiono zalecenia *European Society of Cardiology and European Respiratory Society* z 2015 r., które zostały przetłumaczone na język polski przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Zalecenia dotyczące postępowania ogólnego

Zaleca się unikanie ciąży przez kobiety z TNP [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. Zaleca się szczepienia przeciw grypie i pneumokokowemu zapaleniu płuc [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U chorych z TNP należy rozważyć wsparcie psychospołeczne [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U chorych z TNP w słabej kondycji fizycznej leczonych farmakologicznie należy rozważyć zastosowanie nadzorowanego treningu fizycznego [siła zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych B]. U chorych w III i IV klasie WHO-FC oraz z ciśnieniem parcjalnym tlenu we krwi tętniczej stale utrzymującym się na poziomie < 8 kPa (60 mm Hg) należy rozważyć podawanie tlenu podczas podróży lotniczych [siła zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C]. W trakcie planowanych zabiegów operacyjnych należy w miarę możliwości preferować znieczulenie zewnątrzoponowe zamiast ogólnego [siła zaleceń IIa, poziom wiarygodności danych C]. U chorych z TNP nie zaleca się wykonywania nadmiernych wysiłków fizycznych prowadzących do pojawienia się niepokojących objawów [siła zaleceń III, poziom wiarygodności danych C].

Zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego

U chorych z TNP z objawami niewydolności RV i zatrzymania płynów wskazane jest podawanie leków moczopędnych [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U chorych z TNP ze stałą hipoksemią [ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej > 8 kPa (60 mm Hg)] wskazana jest ciągła tlenoterapia [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U chorych z idiopatycznym, dziedzicznym TNP i TNP związanym z lekami hamującymi łąknienie należy rozważyć doustne leczenie przeciwzakrzepowe [siła zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C]. U chorych z TNP należy rozważyć skorygowanie niedokrwistości/niedoboru żelaza [siła zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C]. Podanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora angiotensyny typu 2, leków beta-adrenolitycznych i iwabradyny jest przeciwwskazane u chorych z TNP, chyba że występują choroby współistniejące (np. nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa lub niewydolność lewej komory) [siła zaleceń III, poziom wiarygodności danych C].

Zalecenia dotyczące leczenia antagonistami wapnia chorych z dodatnim wynikiem ostrego testu reaktywności naczyń

Zaleca się stosowanie dużych dawek antagonistów wapnia u chorych z idiopatycznym, dziedzicznym TNP i TNP wywołanym lekami z dodatnim wynikiem ostrego testu reaktywności naczyń [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. Zaleca się ścisłą obserwację oraz ponowną ocenę stanu klinicznego (w tym RHC) u pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym TNP i TNP wywołanym lekami leczonych dużymi dawkami antagonistów wapnia po 3-4 miesiącach terapii [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U pacjentów z idiopatycznym, dziedzicznym TNP i TNP wywołanym lekami w I lub II klasie WHO-FC z istotną poprawą hemodynamiczną (bliską normalizacji) zaleca się utrzymanie leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U pacjentów w III lub IV klasie WHO-FC oraz u tych bez istotnej poprawy hemodynamicznej (bliskiej normalizacji) podczas leczenia dużymi dawkami antagonistów wapnia zaleca się rozpoczęcie terapii swoistej TNP [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. Przeciwwskazane jest stosowanie dużych dawek antagonistów wapnia u chorych bez wykonania testu reaktywności naczyń płucnych lub z ujemnym wynikiem tego testu, z wyjątkiem innych wskazań do stosowania tych leków w standardowych dawkach (np. objaw Raymunda) [siła zaleceń III, poziom wiarygodności danych C].

Zalecenia dotyczące TNP w przebiegu chorób tkanki łącznej

U chorych z TNP w przebiegu CTD zaleca się taki sam algorytm terapeutyczny jak w idiopatycznym TNP [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. U bezobjawowych pacjentów z chorobą z kręgu sklerodermii zaleca się wykonanie przesiewowego spoczynkowego badania echokardiograficznego w kierunku NP, a następnie co roku badania echokardiograficznego, DLCO i biomarkerów [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. RHC jest wskazane we wszystkich przypadkach podejrzenia TNP w przebiegu CTD [siła zaleceń I, poziom wiarygodności danych C]. Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi można rozważyć indywidualnie oraz w przypadku obecności predyspozycji do zakrzepicy [siła zaleceń IIb, poziom wiarygodności danych C]. Poniżej zestawiono zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w terapii TNP:

- zalecenia dotyczące monoterapii TNP w zależności od klasy czynnościowej WHO (por. Tab. 13),
- zalecenia dotyczące terapii skojarzonej oraz sekwencyjnej terapii łączonej TNP w zależności od klasy czynnościowej WHO (por. Tab. 14).

Tab. 13. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii TNP (grupa 1) w zależności od klasy czynnościowej wg WHO.

Metoda leczenia			Klasa zaleceń (poziom wiarygodności danych)			
			WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV	
Antagoniści wapnia			Klasa I (poziom C)	Klasa I (poziom C)	-	
Antagoniści receptora endoteliny	ambrisentan		Klasa I (poziom A)	Klasa I (poziom A)	Klasa IIb (poziom C)	
	bosentan		Klasa I (poziom A)	Klasa I (poziom A)	Klasa IIb (poziom C)	
	macytentan		Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)	
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	sildenafil		Klasa I (poziom A)	Klasa I (poziom A)	Klasa IIb (poziom C)	
	tadalafil		Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)	
	wardenafil		Klasa IIb (poziom B)	Klasa IIb (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)	
Stymulatory cykazy guanylanowej			riocyguat	Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)
Prostanoidy	epoprostenol	dożylny	-	Klasa I (poziom A)	Klasa I (poziom A)	
		iloprost	wziwony	-	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)
	dożylny		-	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	
	treprostinil	podskórny	-	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)	
		wziwony	-	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)	
		dożylny	-	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	
		doustny	-	Klasa IIa (poziom B)	-	
beraprost		-	Klasa IIa (poziom B)	-		
Agonisty receptora prostacykliny			seleksypag (doustnie)	Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	-

WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

Tab. 14. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w terapii skojarzonej TNP (grupa 1) w zależności od klasy czynnościowej wg WHO.

Metoda leczenia	Klasa zaleceń (poziom wiarygodności danych)		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
ambrisentan + tadalafil	Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)
Inne ERA + inhibitory PDE-5	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
bosentan + sildenafil + epoprostenol <i>i.v.</i>	-	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIa (poziom C)
bosentan + epoprostenol <i>i.v.</i>	-	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIa (poziom C)
Inne ERA lub inhibitory PDE-5 + treprostinil <i>s.c.</i>	-	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
Inne ERA lub inhibitory PDE-5 + inne analogi prostacyklin <i>i.v.</i>	-	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
sekwencyjna terapia skojarzona			
macytentan dodany do sildenafilu	Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIa (poziom C)
riociguat dodany do bosentanu	Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIa (poziom C)
seleksypag dodany do ERA i/lub inhibitora PDE-5	Klasa I (poziom B)	Klasa I (poziom B)	Klasa IIa (poziom C)
sildenafil dodany do epoprostenolu	-	Klasa I (poziom B)	Klasa IIa (poziom C)
treprostinil wziewny dodany do sildenafilu lub bosentanu	Klasa IIa (poziom B)	Klasa IIa (poziom B)	Klasa IIa (poziom C)
iloprost wziewny dodany do bosentanu	Klasa IIb (poziom B)	Klasa IIb (poziom B)	Klasa IIb (poziom C)
tadalafil dodany do bosentanu	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIa (poziom C)	Klasa IIa (poziom C)
ambrisentan dodany do sildenafilu	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
bosentan dodany do epoprostenolu	-	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
bosentan dodany do sildenafilu	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
sildenafil dodany do bosentanu	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
Inne podwójne kombinacje lekowe	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
Inne potrójne kombinacje lekowe	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)	Klasa IIb (poziom C)
riociguat dodany do sildenafilu lub do innego inhibito-	Klasa III (poziom B)	Klasa III (poziom B)	Klasa III (poziom B)

Metoda leczenia	Klasa zaleceń (poziom wiarygodności danych)		
	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
ra PDE-5			

ERA – antagoniści receptora endoteliny; *i.v.* – dożylnie; PDE-5 – fosfodiesteraza typu 5; *s.c.* – podskórnice; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

2.2.8.2 Wytyczne ACC 2014

Poniżej zestawiono zalecenia *American College of Cardiology* z 2014 r.

Leczenie farmakologiczne

U pacjentów nieleczonych, z klasą II wg WHO-FC, z przeciwwskazaniami lub po niepowodzeniu terapii CCB zaleca się monoterapię ERA, inhibitorem PDE-5 lub rozpuszczalnym stymulatorem cykloazy guanylanowej – riocyguatem, u których:

- zalecany jest ambrisentan, sildenafil lub tadalafil aby polepszyć wynik 6MWD (Siła 1C),
- zalecany jest bosentan w celu opóźnienia czasu do pogorszenia stanu klinicznego (Siła CB) oraz lepszej hemodynamiki krążeniowo-oddechowej,
- zalecany jest macytentan w celu opóźnienia czasu do pogorszenia stanu klinicznego (Siła CB),
- zalecany jest riocyguat w celu polepszenia wyniku 6MWD (Siła CB), poprawienia oceny WHO-FC (Siła CB), opóźnienia czasu do pogorszenia stanu klinicznego (Siła CB) oraz polepszenia hemodynamiki krążeniowo-oddechowej,
- nie wskazana jest terapia pozajelitowa lub wziewna prostenoidami jako terapia I rzutu w leczeniu pacjentów z TNP oraz II klasą WHO-FC lub jako terapia II rzutu u pacjentów z TNP oraz II klasą WHO-FC, u których nie osiągnięto celów terapeutycznych.

U pacjentów nieleczonych, z klasą III wg WHO-FC, z przeciwwskazaniami do leczenia CCB lub u których terapia CCB zawiodła, zaleca się monoterapię obecnie dopuszczonymi lekami ERA, inhibitorem PDE-5 lub rozpuszczalnym stymulatorem cykloazy guanylanowej – riocyguatem, w szczególności:

- zalecany jest bosentan aby polepszyć wynik testu 6MWD (Klasa 1B),
- zalecany jest bosentan aby zmniejszyć ryzyko hospitalizacji związanej z TNP w krótkim okresie (Klasa 2C) oraz aby polepszyć hemodynamikę krążeniowo-oddechową,
- zalecany jest ambrisentan aby polepszyć wynik testu 6MWD (Klasa 1C),
- zalecany jest macytentan aby polepszyć ocenę wg WHO-FC (Klasa CB) oraz opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB),
- zalecany jest sildenafil aby polepszyć wynik testu 6MWD (Klasa 1C) oraz polepszyć ocenę wg WHO-FC (Klasa CB), sugerowane jest użycie sildenafilu aby polepszyć hemodynamikę krążeniowo-oddechową,
- sugerowane jest użycie tadalafilu aby polepszyć wynik testu 6MWD (Klasa CB), ocenę wg WHO-FC (Klasa CB), opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB) oraz polepszyć hemodynamikę krążeniowo-oddechową,

- sugerowane jest użycie riocyguatu aby polepszyć wynik testu 6MWD (Klasa CB), ocenę wg WHO-FC (Klasa CB), opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB) oraz polepszyć hemodynamikę krążeniowo-oddechową.

U pacjentów nieleczonych z klasą III wg WHO-FC, u których występują objawy szybkiej progresji choroby, lub u których występują oznaki złego rokowania klinicznego, zalecane jest rozważenie terapii w I linii prostanoidem dojelitowym, w szczególności:

- sugerowany jest ciągły wlew dożylny epoprostenolu aby poprawić klasę WHO-FC (Klasa CB), polepszyć 6MWD (klasa CB) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową,
- sugerowany jest ciągły wlew dożylny treprostinilu aby polepszyć 6MWD (Klasa CB),
- sugerowany jest ciągły wlew podskórny treprostinilu aby polepszyć 6MWD (Klasa CB) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową.

U pacjentów z III klasą wg WHO-FC, u których obserwowane są objawy progresji choroby i/lub markery złego rokowania pomimo leczenia lekiem z jednej lub dwóch klas, zalecane jest rozważenie dodania podawanego dojelitowo lub wziewnie prostanoidu, w szczególności:

- sugerowany jest epoprostenol dożylnie aby polepszyć wynik WHO-FC (Klasa CB), polepszyć 6MWD (Klasa CD) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową,
- sugerowany jest treprostinil dożylnie aby polepszyć wynik WHO-FC (Klasa CB) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową,
- u pacjentów objawowych, otrzymujących stałe odpowiednie dawki ERA lub inhibitora PDE-5, sugerowane jest dodanie treprostinilu wziewnie aby polepszyć 6MWD (Klasa 2C),
- u pacjentów objawowych, otrzymujących stałe odpowiednie dawki ERA lub inhibitora PDE-5, sugerowane jest dodanie iloprostu wziewnie aby poprawić wynik WHO-FC (Klasa CB) oraz opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB).

U pacjentów z IV klasą wg WHO-FC, zalecana jest monoterapia dojelitowa prostanoidem, w szczególności:

- sugerowany jest ciągły wlew dożylny epoprostenolem aby polepszyć wynik WHO-FC (Klasa CB), polepszyć 6MWD (Klasa CB) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową,
- sugerowany jest ciągły wlew podskórny treprostinilu aby polepszyć wynik 6MWD (Klasa CB) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową.

U pacjentów nieleczonych z klasą IV wg WHO-FC, u których niemożliwe jest zastosowanie dojelitowej terapii, zaleca się terapię wziewną prostanoidem w skojarzeniu z ERA, w szczególności:

- sugerowany jest bosentan aby polepszyć 6MWD (Klasa 2B),
- sugerowany jest wziewny iloprost aby polepszyć 6MWD (Klasa CB) oraz polepszyć wynik WHO-FC (Klasa CB),

- sugerowany jest wziewny treprostinil (tylko w formie skojarzonej) aby polepszyć 6MWD (Klasa CB).

U pacjentów przyjmujących terapię swoistą przeciw TNP, u których rozpoczynano terapię epoprostenolem *i.v.*, sugerowana jest równoległa terapia bosentanem (Klasa CB).

U pacjentów z klasą III lub IV wg WHO-FC, pacjentom z nieakceptowanym statusem klinicznym, pomimo przyjmowania swoistej monoterapii przeciw TNP, zaleca się dodanie terapii II klasy aby polepszyć wydolność wysiłkową. Pacjenci ci powinni być badani w ośrodkach referencyjnych. W szczególności:

- u pacjentów z objawami przyjmujących stałe dawki ERA lub inhibitorów PDE-5, zalecane jest dodanie wziewnego iloprostu aby polepszyć 6MWD (Klasa CB),
- u pacjentów z objawami przyjmujących stałe dawki ERA lub inhibitorów PDE-5, zalecane jest dodanie wziewnego treprostinilu aby polepszyć 6MWD (Klasa 1C),
- u pacjentów z objawami przyjmujących stałe dawki dożylnego epoprostenolu, zalecane jest dodanie sildenafilu lub miareczkowanie epoprostenolu aby polepszyć 6MWD.

U pacjentów przyjmujących stałe dawki bosentanu, ambrisentanu lub wziewnego prostanoidu, u których wciąż obserwowane są objawy TNP, sugerowane jest dodanie rozpuszczalnego stymulatora cykazy guanylanowej – riocyguatu aby polepszyć 6MWD (Klasa CB), WHO-FC (Klasa CB), opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB) oraz poprawić hemodynamikę krążeniowo-oddechową.

U pacjentów przyjmujących stałe dawki inhibitora PDE-5 lub wziewnego prostanoidu, u których wciąż obserwowane są objawy TNP, sugerowany jest macytentan aby polepszyć 6MWD (Klasa CB), WHO-FC (Klasa CB) oraz opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB).

U pacjentów z klasą III lub IV wg WHO-FC, pacjentów w niesatysfakcjonującym lub pogorszającym się stanie klinicznym pomimo przyjmowania swoistej terapii przeciw TNP z dwóch klas leków, sugerowane jest dodanie leku trzeciej klasy.

2.2.8.3 Podsumowanie wytycznych

Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS 2015:

- riocyguat w monoterapii jest zalecany w leczeniu TNP, ze zdiagnozowaną II lub III klasą czynnościową wg WHO (Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B),
- riocyguat w monoterapii można rozważyć w leczeniu TNP ze zdiagnozowaną IV klasą czynnościową wg WHO (Klasa zaleceń IIb, poziom wiarygodności C),
- riocyguat dodany do bosentanu jest zalecany w leczeniu TNP, ze zdiagnozowaną II lub III klasą czynnościową wg WHO (Klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B),
- riocyguat dodany do bosentanu należy rozważyć w leczeniu TNP ze zdiagnozowaną IV klasą czynnościową wg WHO (Klasa zaleceń IIa, poziom wiarygodności C),

- nie zaleca się leczenia riocyguatem dodanym do sildenafilu lub innego inhibitora PDE-5 w leczeniu TNP ze zdiagnozowaną II-IV klasą czynnościową wg WHO (Klasa zaleceń III, poziom wiarygodności B).

Zgodnie z wytycznymi ACC 2014:

- u pacjentów nieleczonych z klasą II wg WHO-FC, z przeciwwskazaniami do leczenia CCB lub u których terapia CCB zawiodła, zalecany jest riocyguat w monoterapii w celu polepszenia wyniku 6MWD (Siła CB), poprawienia oceny WHO-FC (Siła CB), opóźnienia czasu do pogorszenia stanu klinicznego (Siła CB) oraz polepszenia hemodynamiki krążeniowo-oddechowej,
- u pacjentów nieleczonych, z klasą III wg WHO-FC, z przeciwwskazaniami do leczenia CCB lub u których terapia CCB zawiodła, sugerowane jest leczenie riocyguatem aby poprawić wynik testu 6MWD (Klasa CB), ocenę wg WHO-FC (Klasa CB), opóźnić czas do pogorszenia stanu klinicznego (Klasa CB) oraz polepszyć hemodynamikę krążeniowo-oddechową.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorosłe osoby w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, ICD-10 I27.0) z klasą czynnościową II-III wg WHO z TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej. W szczególności pacjenci:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii;
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP.

Takie zapisy programu lekowego wskazują, że riociguat będzie stosowany jedynie w II rzucie terapii.

Ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania wynika głównie z:

- doprecyzowania populacji wg ChPL tj. zgodnie ze wskazaniami – do dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II-III wg WHO oraz
- z uwagi na charakterystykę populacji włączanej do badania klinicznego wykazującego skuteczność riociguatu (również na podstawie ChPL) – jedynie do TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej.

Aby jak najdokładniej określić liczebność populacji docelowej, przeprowadzono badanie ankietowe w dziewięciu ośrodkach referencyjnych w Polsce leczących pacjentów z TNP. W ankiecie pytano o liczbę osób objętych leczeniem, w tym o liczbę pacjentów z etiologią IPAH/HAH/PAH-CTD w II lub III klasie czynnościowej wg WHO. Udzielone odpowiedzi wynikały z rzeczywistych danych z ośrodków na koniec 2016 roku (por. Aneks 3), więc dobrze odpowiadają rzeczywistej praktyce klinicznej i funkcjonowaniu programu. W ankiecie pytano także, które obecnie stosowane leki byłyby zastąpione przez riociguat w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem, co pozwoliło na określenie przewidywanego wpływu dostępności riociguatu, a zatem dobór właściwych komparatorów (por. rozdz. 3.3).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

W ankiecie pytano także (dla każdej spośród obecnie stosowanych terapii osobno), u jakiego odsetka pacjentów stosowano by riocyguat (w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem), gdyby był on dostępny w programie lekowym. Wymnażając liczbę pacjentów stosujących obecnie daną terapię (suma między ośrodkami) i średni poziom zastąpienia przez riocyguat (średnia między ośrodkami ważona liczbą pacjentów na danej terapii) otrzymano liczbę pacjentów, którzy stosowaliby riocyguat. [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 15. Zebrane wyniki z ankiety, wraz z ich górnym oszacowaniem, dot. populacji docelowej.

Populacja	Dane z ankiety	Przeliczone do całego kraju
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

HPAH – dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne; IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PAH-CTD – nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

3.2 Interwencja

W raporcie oceniano dwie interwencje: monoterapię riocyguatem oraz terapię skojarzoną riocyguatem z bosentanem. Bosentan jest lekiem już refundowanym w ramach programu lekowego dot. leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego. Jego charakterystykę zaprezentowano osobno (por. rozdz. 3.2.2).

Decyzję Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu riocyguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP wydano w dniu 27.03.2014 r. Riocyguat w leczeniu dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zarejestrowano przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) w dniu 10.08.2013 r. Status leku sierociego na terenie USA został nadany 29.09.2013 r.

3.2.1 Riocyguat

3.2.1.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 16 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące riocyguatu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Adempas]. W projekcie programu lekowego schemat dawkowania leku jest zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Adempas [®] , tabl. powł., 0,5 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300305 Adempas [®] , tabl. powł., 1 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300336 Adempas [®] , tabl. powł., 1,5 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300367 Adempas [®] , tabl. powł., 2 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300398 Adempas [®] , tabl. powł., 2,5 mg, 42 tabl., kod EAN 5908229300428
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym, stymulatory rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej (sGC), kod ATC: C02KX05.
Substancja czynna	riocyguat
Wnioskowane wskazanie	Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej, z klasą czynnościową II-II wg WHO.
Dawkowanie	Zgodne z ChPL Adempas. Dawkowanie ustala się indywidualnie (1-2,5 mg 3x dziennie). Zalecana dawka początkowa to 1 mg 3x na dobę przez dwa tygodnie. Dawka powinna być zwiększana o 0,5 mg 3x na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg 3x dziennie.
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej, enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenu azotu. Gdy tlenek azotu wiąże się z sGC, enzym katalizuje syntezę cząsteczki sygnalizacyjnej cyklicznego guanozynomonofosforanu. Wewnątrzkomórkowy cGMP odgrywa ważną rolę w procesach regulacyjnych, które mają wpływ na napięcie naczyniowe, proliferację, włóknienie i zapalenie. Nadciśnienie płucne jest powiązane z dysfunkcją śródbłonna, zaburzeniami syntezy NO i niewystarczającą stymulacją szlaku NO-sGC-cGMP. Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenne NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO. Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP i prowadzi do zwiększenia wytwarzania cGMP.

cGMP – cykliczny guanozynomonofosforanu; ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; NO – tlenek azotu; sGC – rozpuszczalna cykliczna guanylowa; WHO – Światowa Organizacja zdrowia.

Opracowano na podstawie ChPL Adempas

3.2.1.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 17 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków: 08.10.2013 r. Europejska Agencja Leków: 27.03.2014 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP, TNP
Status leku sierocego	Status leku sierocego na terenie USA został nadany 29.09.2013 r. Status leku sierocego przez Komisję Europejską został nadany 20.12.2007 r. Status leku sierocego w EMA oraz FDA dla obu wskazań: przewlekłe zakrzepowo-zatorowe NP i TNP.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Adempas jest dodatkowo monitorowany w celu umożliwienia szybkiego zidentyfikowania nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

EMA – Europejska Agencja Leków; FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.

Opracowano na podstawie ChPL Adempas

3.2.1.1.2 Przeciwwskazania

Poniżej zestawiono wszystkie przeciwwskazania stosowania riocyguatu (na podstawie ChPL Adempas):

- jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5 (takimi jak sildenafil, tadalafil, warde-
nafil),
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh),
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża,
- jednoczesne podawanie z azotanami lub lekami uwalniającymi tlenek azotu (takimi
jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci, w tym substancje nadużywane w celach
odurzających/pobudzających, np. poppersy,
- u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem krwi < 95 mm Hg na początku leczenia,
- u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z idiopatycznym śródmiąższowym
zapaleniem płuc (PH-IIP) [ChPL Adempas].

3.2.1.1.3 Przedawkowanie

Zgłaszano nieumyślne przedawkowanie przy całkowitych dawkach dobowych 9-25 mg riocyguatu w okresie 2-32 dni. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych przy mniejszych dawkach.

W przypadku przedawkowania należy zastosować zgodnie z potrzebą standardowe leczenie wspomagające. W przypadku wyraźnego niedociśnienia może być konieczne aktywne leczenie wspomagające układ krążenia. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi nie oczekuje się, by riocyguat ulegał dializie [ChPL Adempas].

3.2.1.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Adempas].

Dokładny opis sposobu monitorowania wnioskowanej technologii znajduje się w projekcie programu lekowego (por. Aneks 4).

3.2.1.1.5 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania riocyguatu oceniano w badaniach fazy III u 681 pacjentów z CTEPH i TNP, otrzymujących co najmniej jedną dawkę riocyguatu. Większość działań niepożądanych wynika ze zmniejszenia napięcia włókien mięśniowych gładkich układu naczyniowego lub układu pokarmowego. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych riocyguatem były bóle głowy, zawroty głowy, niestrawność, obrzęk obwodowy, nudności, biegunka i wymioty. U pacjentów z CTEPH lub TNP, leczonych riocyguatem zaobserwowano ciężkie krwioplucie i krwotok płucny, w tym przypadki zakończone zgonem [ChPL Adempas]. Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych raportowanych dla produktu Adempas[®] (por. Tab. 18).

Tab. 18. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania riocyguatu w badaniach III fazy.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie żołądka i jelit	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość (w tym poszczególne parametry laboratoryjne)	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwioplucie, krwawienie z nosa, przekrwienie błony śluzowej nosa	Krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, biegunka, nudności, wymioty	Zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przetykowy, dysfagia, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, zaparcia, rozdęcie brzucha	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy		

Źródło: ChPL Adempas

3.2.1.1.6 Kompetencje personelu

Riocyguat jest lekiem stosowanym doustnie, przepisywanym ściśle określonej osobie w ramach programu lekowego. Leczenie powinno rozpoczynać się jedynie pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu TNP. Ponieważ wnioskowana jest refundacja leku w ramach programu lekowego, leczenie powinno być prowadzone w wybranych jednostkach specjalistycznych realizujących dany program. Brak jest innych specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

Niewykorzystane resztki lub odpady riocyguatu powinny zostać usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami [ChPL Adempas].

3.2.1.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Riocyguat jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.74 „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)”.

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym riocyguatu w innych krajach (por. Tab. 19).

Tab. 19. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.

Kraj	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Austria	100%	U dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH pomimo leczenia chirurgicznego po przeprowadzeniu pełnej inwazyjnej oceny hemodynamicznej. U dorosłych pacjentów z PAH po przeprowadzeniu pełnej inwazyjnej oceny hemodynamicznej, w tym ostrego testu wazoreaktywności. Diagnoza, pierwsze przepisanie oraz ścisłe monitorowanie powinno być przeprowadzone przez odpowiednie oddziały i jednostki.
Belgia	100%	CTEPH z ograniczeniem pacjentów. PAH z ograniczeniem pacjentów.
Bułgaria	nie refundowany	nie dotyczy
Chorwacja	nie refundowany	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	system przetargowy
Czechy	100%	CTEPH zgodnie z ChPL.
Dania	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Estonia	100%	CTEPH z klasą NYHA III-IV u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne nie jest możliwe lub było nieskuteczne lub po nawrocie choroby.
Finlandia	40%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Francja	100%	U dorosłych pacjentów z CTEPH z klasą czynnościową II-III. z CTEPH nieoperowalnym, z CTEPH przetrwałym/nawrotowym po interwencji chirurgicznej, w celu poprawy wydolności fizycznej.

Kraj	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
Niemcy	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Grecja	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Węgry	100%	Indywidualni pacjenci z CTEPH, bez restrykcji dotyczących pacjenta.
Islandia	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Irlandia	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Włochy	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Łotwa	nie refundowany	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	100%	CTEPH zgodnie z ChPL.
Luxemburg	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	100% – dawki 2,5; 2,0; 1,5 mg nie całkowita refundacja – dawki 0,5; 1,0 mg	U dorosłych pacjentów z CTEPH z klasą czynnościową II-III. z CTEPH przetrwałym/nawrotowym po interwencji chirurgicznej, w celu poprawy wydolności fizycznej, z CTEPH nieoperowalnym, w celu poprawy wydolności fizycznej.
Norwegia	nie dotyczy	system przetargowy
Portugalia	nie refundowany	nie dotyczy
Rumunia	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Słowacja	nie refundowany	nie dotyczy
Słowenia	100%	U pacjentów z CTEPH w II-III klasie wg WHO-FC, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie. U pacjentów z PAH w II lub III klasie wg WHO-FC, w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami typu PDE-5i lub ERA lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania leków typu PDE-5i lub ERA. Tylko na podstawie opinii ekspertów PAH.
Hiszpania	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL. Dodatkowe negocjacje w poszczególnych regionach.
Szwecja	100%, wzrost stopniowy w zależności od łącznego kosztu wszystkich leków (nie tylko leku Adempas®) w ciągu roku oraz różny w zależności od pacjenta	Pewne restrykcje dot. pacjentów z CTEPH i PAH. W przypadku CTEPH – pacjenci po niepowodzeniu leczenia sildenafilem lub tadalafillem.
Szwajcaria	100%	CTEPH oraz PAH zgodnie z ChPL.
Wielka Brytania	100%	CTEPH Anglia: restrykcje dot. pacjentów, Szkocja: minimalne restrykcje dot. pacjentów, Walia: brak restrykcji dot. pacjentów; PAH Anglia: restrykcje dot. pacjentów i rzutu leczenia, Szkocja: restrykcje dot. pacjentów

Kraj	Poziom odpłatności	Wskazanie objęte refundacją
		Walia: restrykcje dot. pacjentów.

ChPL – Charakterystyka Produktu leczniczego; CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; ERA – antagonisty receptora endoteliny; NYHA – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5i – inhibitory fosfodiesterazy typu 5; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowa Organizacja Zdrowia.

3.2.1.2.1 Warunki refundacji dla riocyguatu

Niniejszy wniosek zakłada refundację terapii riocyguatem w monoterapii oraz riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem w ramach nowego programu lekowego: „Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

Projekt programu przedstawiono niżej (por. Aneks 4).

Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	1138.0 Riocyguat
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty

Tab. 21. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci w programie lekowym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego z klasą czynnościową II-III wg WHO z TNP, o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej. Pacjenci po niepowodzeniu leczenia sildenafilem lub tadalafilami (monoterapia) oraz pacjenci po niepowodzeniu leczenia jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP (terapia skojarzona).
--	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Na podstawie przygotowanego projektu programu lekowego (por. Aneks 4).</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia riocyguatem w monoterapii:</p> <p>Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne u pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej; 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); wskazania do wykonania testu zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC/ERS; 3) wiek od 18 lat; 4) klasa czynnościowa od II do III według NYHA (WHO); 5) nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafillem jako leczenie początkowe. <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem:</p> <p>Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne u pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej; 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (według aktualnych kryteriów) lub niezadowolający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 3) wiek pacjenta – 18 lat i więcej; 4) III klasa czynnościowa według NYHA (WHO); 5) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP.
---	--

TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

3.2.1.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla riocyguatu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania riocyguatu ze środków publicznych w leczeniu TNP o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej, z klasą czynnościową II-III wg WHO w ramach programu lekowego. Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN. W związku z powyższym, riocyguat kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) [Ustawa refundacyjna 2011].

W randomizowanym badaniu klinicznym [PATENT-1] wykazano statystycznie istotną przewagę riocyguatu w skojarzeniu z bosentanem nad obecnie finansowanym lekiem (bosentanem)

w zakresie zmiany naczyniowego oporu płucnego: MD=-128,00; 95% CI=(-213,03; -42,97); p=0,0037; zatem nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011] i istnieje swoboda ustalania urzędowej ceny zbytu. Dodatkowo lek objęty wnioskowaniem jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowozatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 I/LUB I26)” z urzędową ceną zbytu równą 5 431,32 PLN i stanowi odrębną grupę limitową „1138.0, Riocyguat”. W ramach programu objętego niniejszą analizą wnioskodawca wnioskuje o ustalenie urzędowej ceny zbytu na identycznym poziomie, tj. ██████████

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu, jednakową dla wszystkich prezentacji, przyjęto na poziomie równą ██████████ Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie ██████████ (por. Tab. 9).

Tab. 22. Wnioskowane ceny leku Adempas®.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] UCZ, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Na szaro zaznaczono podstawę limitu w grupie.

Objaśnienia wycień:

[2] = [1] + VAT (8% * [1]),

[3] = [2] + marża hurtowa (5% z [2]),

[4] – na podstawie ceny podstawy limitu w grupie.

CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; PLN – polski złoty; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania.

3.2.1.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze stanowiska i rekomendacje AOTMiT dotyczące terapii riocyguatem przedstawiono w Tab. 23.

Tab. 23. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii riocyguatem.

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT

Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 363/2014 – 367/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 261/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją riocyguatu we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II-III), w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej i wydanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Ponieważ analiza HTA wykazała, że lek nie jest efektywny kosztowo, Rada stoi na stanowisku, że refundacja jest możliwa jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii np. przez wprowadzenie RSS.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Riocyguat jest jedynym zarejestrowanym lekiem do leczenia przewlekłego CTEPH w przypadkach nieoperacyjnych oraz gdy leczenie operacyjne zakończyło się niepowodzeniem. W badaniach wykazano skuteczność kliniczną leczenia riocyguatem pacjentów z TNP, zarówno krótko -, jak i długoterminową.</p> <p>Ponadto zastosowanie riocyguatu w CTEPH jest rekomendowane w wytycznych ESC. Ekspertki kliniczni również wskazywali na potrzebę finansowania interwencji, głównie z powodu braku innych opcji terapeutycznych w nieoperacyjnej populacji pacjentów.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją riocyguatu w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26) z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność riocyguatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperowalnym CTEPH lub z przetrwałym/nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym (klasa czynnościowa wg WHO II do III).</p> <p>W badaniach wykazano skuteczność kliniczną leczenia riocyguatem pacjentów z TNP, zarówno krótko -, jak i długoterminową.</p> <p>Ponadto zastosowanie riocyguatu w CTEPH jest rekomendowane w wytycznych ESC. Ekspertki kliniczni również wskazywali na potrzebę finansowania interwencji, głównie z powodu braku innych opcji terapeutycznych w nieoperacyjnej populacji pacjentów.</p> <p>Prezes Agencji, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, że finansowanie riocyguatu jest możliwe jedynie po odpowiednim obniżeniu kosztu terapii, np. poprzez wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka.</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; HTA – ocena technologii medycznych; RP – Rada Przejrzystości; RSS – instrument dzielenia ryzyka; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

3.2.1.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych dla riocyguatu w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla riocyguatu (por. Tab. 24, Tab. 25). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia, PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

- Francja, HAS (*Haute Autorité de Santé*), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (*Scottish Medicines Consortium*), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service*) <http://www.sbu.se/en/>
- Walia, AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), <http://www.nice.org.uk/>

Riocyguat otrzymał pozytywną rekomendację refundacyjną w wielu krajach, w tym w Szkocji, Walii, Holandii i Kanadzie we wskazaniu leczenia TNP oraz CTEPH, a także w Australii w leczeniu TNP.

Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla riocyguatu w TNP.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC 2014	W leczeniu TNP.	pozytywna	<p>PBAC rekomenduje refundację riocyguatu, jednak z ograniczonym dostępem – w ramach szczegółowego programu lekowego.</p> <p>Decyzję o rekomendacji podjęto na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z bosentanem i sildenafilem.</p> <p>W opinii PBAC wybór komparatorów był prawidłowy. Według wniosku refundacyjnego riocyguat jest nie gorszy od bosentanu w zakresie zarówno efektywności, jak i skuteczności. PBAC potwierdza powyższy wniosek, podkreślając jednak, że został podjęty na podstawie porównania pośredniego. PBAC potwierdza również, że riocyguat jest nie gorszy od sildenafilu.</p>
Francja, HAS 2014	W leczeniu TNP u chorych z II lub III klasą czynnościową wg WHO, jako monoterapia lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA.	Opinia Rady Przejrzystości	Brak klinicznych korzyści zaobserwowano u pacjentów z TNP z II lub III klasą czynnościową wg WHO w porównaniu do dostępnych terapii.
Holandia, Zorginstituut Nederland 2015	W leczeniu TNP.	pozytywna (ograniczona)	<p>Dla ubezpieczonych pacjentów z TNP z II klasą czynnościową wg WHO, dla których wskazane jest leczenie ambrisentanem, bosentanem, macytentanem, riocyguatem, sildenafilem lub tadalafillem.</p> <p>Dla ubezpieczonych pacjentów z TNP z III lub IV klasą czynnościową wg WHO, dla których wskazane jest leczenie ambri-sentanem, bosentanem, macytentanem, riocyguatem, tadalafillem lub sildenafilem lub terapią skojarzoną dwóch leków.</p>
Irlandia, NCPE 2014	brak	brak	Rekomendowane przeprowadzenie procesu HTA dla leku przy obecnej cenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Kanada, CADTH 2015	Leczenie TNP u dorosłych pacjentów z II lub III klasą czynnościową wg WHO.	pozytywna (ograniczona)	CADTH rekomenduje stosowanie riocyguatu w leczeniu TNP u dorosłych pacjentów z II lub III klasą czynnościową wg WHO w monoterapii lub terapii skojarzonej z lekiem z grupy ERA, po niepowodzeniu terapii I rzutu. Warunkiem refundacji riocyguatu jest przepisywanie leku przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w zakresie leczenia i diagnostyki TNP.
Niemcy, IQWiG 2014	W leczeniu TNP i CTEPH.	Jedynie ocena dokumentacji refundacyjnej.	Riocyguat jest lekiem sierocym u udowodnionym korzystnym działaniu u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym NP. i TNP. (idiopatycznym, dziedzicznym i związanym z chorobami tkanki łącznej). Należy monitorować liczbę chorych objętych leczeniem oraz koszty leczenia ponoszone przez ubezpieczyciela.
Norwegia, kunn- skapssenteret 2016	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC 2015	W leczeniu TNP w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II lub III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.	pozytywna (ograniczona)	Zaleca się stosowanie riocyguatu w monoterapii w leczeniu TNP, jako alternatywny wybór dla monoterapii lekiem z grupy ERA u dorosłych pacjentów z TNP z II lub III klasą czynnościową. W ograniczeniu stosowania zaznaczono, że lek powinien być przepisywany przez specjalistów.
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Walia, AWMSG 2015	W leczeniu TNP w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem z grupy ERA do stosowania u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II lub III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.	pozytywna (ograniczona)	Riocyguat jest rekomendowany do ograniczonego użytku w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP z II lub III klasą czynnościową wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Rekomendacja ta dotyczy przypadków, w których stosowany jest zatwierdzony walijski schemat leczenia. Riocyguat powinien być ograniczony do stosowania w ramach swoistej monoterapii TNP jako alternatywny wybór dla monoterapii lekiem z grupy ERA. Riocyguat nie jest rekomendowany w Walii we wskazaniach pozarejestacyjnych.
Wielka Brytania, NICE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; ERA – antagoniści receptorów endoteliny; HTA – ocena technologii medycznych; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla riocyguatu w CTEPH.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Australia, PBAC	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Francja, HAS 2014	W leczeniu nieoperacyjnego CTEPH lub nawracającego CTEPH po leczeniu operacyjnym u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II lub III wg WHO.	Opinia Rady Przejrzystości	Zaobserwowano niewielką poprawę w leczeniu pacjentów z II lub III klasą czynnościową wg WHO z CTEPH nieoperacyjnym lub nawracającym po leczeniu chirurgicznym.
Holandia, Zorginstituut Nederland 2015	W leczeniu nieoperacyjnego CTEPH lub nawracającego CTEPH po leczeniu operacyjnym u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II lub III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.	pozytywna	-
Irlandia, NCPE 2014	brak	brak	Rekomendowane przeprowadzenie procesu HTA dla leku przy obecnej cenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
Kanada, CADTH 2015	W leczeniu nieoperacyjnego CTEPH lub uporczywego i nawracającego CTEPH po zabiegu chirurgicznym u dorosłych pacjentów z II lub III klasą czynnościową wg WHO.	pozytywna (ograniczona)	Riocyguat powinien być przepisywany przez lekarza specjalistę doświadczonego w diagnozie i leczeniu CTEPH.
Niemcy, IQWiG 2014	W leczeniu TNP i CTEPH.	Jedynie ocena dokumentacji refundacyjnej.	Riocyguat jest lekiem sierocym u udowodnionym korzystnym działaniu u pacjentów z zakrzepowo-zatorowym i tętniczym nadciśnieniem płucnym (idiopatycznym, dziedzicznym i związanym z chorobami tkanki łącznej). Należy monitorować liczbę chorych objętych leczeniem oraz koszty leczenia ponoszone przez ubezpieczyciela.
Norwegia, kunnskapssenteret 2016	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Nowa Zelandia, Pharmac	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Szkocja, SMC 2014	W leczeniu nieoperacyjnego CTEPH lub nawracającego CTEPH po leczeniu operacyjnym u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II lub III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.	pozytywna (ograniczona)	Stosowanie riocyguatu ograniczone jest do u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów PDE-5 lub po niepowodzeniu terapii inhibitorami PDE-5. Riocyguat zalecany jest do stosowania jedynie w przypadku przepisania przez specjalistę.
Szwecja, SBU	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji
Walia, AWMSG 2015	W leczeniu nieoperacyjnego CTEPH lub nawracającego CTEPH po leczeniu operacyjnym u dorosłych pacjentów z klasą czynnościową II lub III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej.	pozytywna	Stosowanie riocyguatu powinno być nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu CTEPH.
Wielka Brytania, NICE	brak	brak	nie odnaleziono rekomendacji

CTEPH – zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; HTA – ocena technologii medycznych; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

3.2.1.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego jest 18 preparatów – 8 substancji czynnych:

- ambrisentan,
- bosentan,
- epoprostenol,
- iloprost,
- macytentan,
- sildenafil,
- tadalafil,
- treprostinil.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 38.

3.2.2 Bosentan

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 26) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 27) bosentanu.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Stayveer, ChPL Bopaho, ChPL Bosentan Sandoz].

Tab. 26. Charakterystyka bosentanu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Bopaho [®] , tabl. powl., 62,5 mg, 56 tabl., EAN 5909991102807 Bopaho [®] , tabl. powl., 125 mg, 56 tabl., EAN 5909991102869 Bosentan Sandoz [®] , tabl. powl., 125 mg, 56 tabl., EAN 5909991100063 Stayveer [®] , tabl. powl., 125 mg, 56 tabl., EAN 7640161080027
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i), kod ATC: C02KX01
Substancja czynna	bosentan
Dawkowanie	U pacjentów dorosłych leczenie bosentanem należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. To samo zalecenie stosuje się do wznowienia leczenia bosentanem po przerwaniu leczenia. Tabletki należy przyjmować doustnie, rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą.
Droga podania	doustnie

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Bosentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B (ETA i ETB). Bosentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.</p> <p>Endotelina i jej receptory są mediatorami różnorodnych działań, np. 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 uszkodzanie organów.</p>
--	--

DDD – dobowy dawka leku; TNP – tętniczne nadciśnienie płucne.

Opracowano na podstawie ChPL Stayveer, ChPL Bopaho, ChPL Bosentan Sandoz

Tab. 27. Status rejestracyjny bosentanu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 kwietnia 2012 roku
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Leczenie TNP w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach: pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) TNP, TNP powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych, TNP przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.</p> <p>Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową TNP według klasyfikacji WHO.</p> <p>Bosentan jest również wskazany w zmniejszaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.</p>
Status leku sierociego	Status leku sierociego przez Komisję Europejską został nadany 14.02.2001 r. Status leku sierociego w EMA dla obu wskazań: przewlekłe zakrzepowozatorowe NP. i idiopatyczne i/lub dziedziczne TNP.
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

DDD – dobowy dawka leku; EMA – Europejska Agencja Leków; TNP – tętniczne nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Opracowano na podstawie ChPL Stayveer, ChPL Bopaho, ChPL Bosentan Sandoz

Przeciwwskazania

Poniżej wymieniono najważniejsze przeciwwskazania stosowania bosentanu:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha,
- wartości początkowe aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej > 3 razy niż wartość górnej granicy normy,
- jednoczesne stosowanie cyklosporyny A,
- ciąża,

- u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Przedawkowanie

Bosentan podawano w pojedynczej dawce do 2400 mg zdrowym ochotnikom i w dawce do 2000 mg na dobę przez 2 miesiące pacjentom z chorobą inną niż nadciśnienie płucne. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były łagodne do umiarkowanych bóle głowy.

Duże przedawkowanie może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, wymagające aktywnego postępowania terapeutycznego, zmierzającego do stabilizacji układu sercowo-naczyniowego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania 10 000 mg bosentanu przyjętego przez młodzieńca. U pacjenta wystąpiły objawy, takie jak nudności, wymioty, niedociśnienie, zawroty głowy, pocenie się i zamazane widzenie. Objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin przy zastosowaniu wsparcia ciśnienia krwi. Bosentan nie jest usuwany z organizmu za pomocą dializy.

Działania niepożądane

Działania niepożądane bosentanu raportowano w 20 badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z różnych wskazań terapeutycznych, u ogółem 2486 włączonych pacjentów. Częstość występowania działań niepożądanych uwzględnia również obserwację po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Poniżej zestawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania bosentanu w badaniach klinicznych (częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo częste $\geq 1/10$, częste $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt częste $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadkie $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadkie $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana – nie można jej określić na podstawie dostępnych danych) (por. Tab. 31). Dodatkowo zestawiono doniesienia z badań postrejestracyjnych (*kursywą*).

Tab. 28. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania bosentanu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	często
	niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych	nieznana
	<i>małopłytkowość, neutropenia, leukopenia</i>	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka)	często
	<i>anafilaksja i/lub obrzęk naczynioruchowy</i>	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
	omdlenia	często
Zaburzenia oka	<i>nieostre widzenie</i>	nieznana
Zaburzenia serca	<i>kołatanie serca</i>	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	nagle zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), <i>niedociśnienie</i>	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<i>przekrwienie błony śluzowej nosa</i>	często
Zaburzenia żołądka i jelit	choroba refluksowa przełyku, biegunka	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	bardzo często
	zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby (w tym możliwe zaostrzenie istniejącego zapalenia wątroby) i/lub żółtaczką	niezbyt często
	<i>marskość wątroby, niewydolność wątroby</i>	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie	bardzo często

Źródło: ChPL Stayveer, ChPL Bopaho, ChPL Bosentan Sandoz

Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [Wytyczne AOTMiT 2016].

W Polsce refundowane są technologie opcjonalne, a co za tym idzie jako komparator należy wybrać przynajmniej jedną z nich. Kierując się Wytycznymi HTA podjęto próbę zidenty-

fikowania technologii, która zostałaaby zastąpiona przez wnioskowaną interwencję w praktyce klinicznej. Szczegóły tego procesu przedstawiono poniżej (por. rozdz. 3.3.1).

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wytyczne ESC/ERS z 2015 r. wskazują, że w zakresie swoistej farmakoterapii obecnie w leczeniu TNP stosowane są poniższe terapie:

- leki z grupy antagonistów wapnia,
- leki z grupy antagonistów receptora endoteliny:
 - ambrisentan,
 - bosentan,
 - macytentan,
- leki z grupy inhibitorów fosfodiesterazy typu 5:
 - sildenafil,
 - tadalafil,
 - wardenafil oraz
- leki z grupy analogów prostacyklin i agonistów receptora prostacykliny:
 - beraprost,
 - epoprostenol,
 - iloprost,
 - treprostinil oraz
 - seleksypag.

Bardzo często stosowane jest również sekwencyjne leczenie skojarzone, czyli dodawanie kolejnych leków do początkowej monoterapii (przy czym w terapiach skojarzonych wykorzystywane są powyższe leki).

Obecnie w Polsce leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego finansowane jest w ramach programów lekowych:

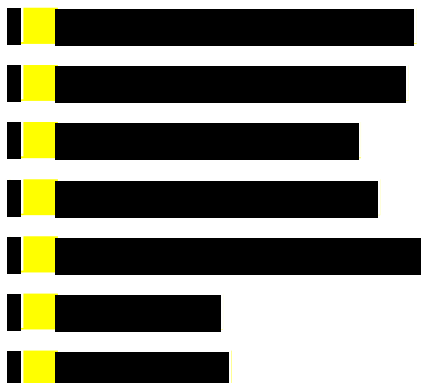
- programu B.31 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0) oraz
- programu B.68 „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem, epoprostenolem i macytentanem (TNP) (ICD-10 I27, I27.0).

W ramach tych programów, w terapii II rzutu TNP możliwe jest stosowanie: monoterapii ambrisentanem, bosentanem, epoprostenolem, iloprostem, sildenafilem, oraz treprostini-lem, natomiast w terapii skojarzonej – sildenafilem w połączeniu z inną substancją czynną przewidzianą do leczenia TNP w ramach programów lekowych. W pierwszym kroku wszystkie te terapie wzięto pod uwagę jako potencjalne komparatory.

Aby zidentyfikować te leki, które najprawdopodobniej zostałyby zastąpione przez riociguat w przypadku jego finansowania, przeprowadzono badanie ankietowe w największych

ośrodkach referencyjnych leczących TNP w Polsce (szczegóły konstrukcji ankiety i dokładne dane opisano w aneksie, por. Aneks 3). W szczególności eksperci kliniczni z ankietowanych ośrodków wskazywali, które obecnie stosowane leki i w jakim stopniu (jaki % pacjentów) zostałyby najprawdopodobniej zastąpione riocyguatem (odrębnie: w monoterapii i w skojarzeniu z bosentanem).

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W doborze komparatora utwierdza fakt, że w analizie dla macytentanu w analogicznym wskazaniu jako komparator przyjęto także jedną terapię, w tym przypadku skojarzenie iloprostu z sildenafilem.

Należy przy tym zaznaczyć, że nieuwzględnienie innych schematów leczenia jako komparatorów (tj. punktów odniesienia w analizie klinicznej i ekonomicznej) nie wyklucza możliwości i zasadności przeprowadzenia oceny finansowych konsekwencji objęcia refundacją riocyguatu biorąc pod uwagę całościowy wpływ tej refundacji na zmianę struktury stosowanych leków, aby możliwie jak najdokładniej oszacować faktyczne zmiany kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Między innymi zastosowanie skutecznej terapii riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem, według opinii ekspertów klinicznych, dzięki poprawie lub stabilizacji stanu pacjenta może opóźnić włączenie kosztownych terapii parenteralnych. Tego typu podejście należy uwzględnić w analizie wpływu na budżet.

3.3.2 Charakterystyka komparatorów

3.3.2.1 Macytentan

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 29) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 30) macytentanu.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Opsumit].

Tab. 29. Charakterystyka macytentanu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Opsumit [®] , tabl. powł., 10 mg, 30 tabl., EAN 7640111931133
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe, antagoniści receptora endoteliny (ERA), kod ATC: C02KX04

¹ Przedział ufności obliczono dla nietypowego stopnia ufności z uwagi na testowanie wielokrotnych hipotez statystycznych i decyzję o redukcji poziomu istotności w pojedynczym teście.

Substancja czynna	Macytentan
Dawkowanie	Opsumit należy przyjmować doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane nie powinny być przełamywane; należy połykać je w całości, popijając wodą. Macytentan powinien być przyjmowany codziennie, mniej więcej o tej samej godzinie. Pacjent powinien zostać pouczony, że w razie pominięcia dawki należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej, zaplanowanej porze. Nie należy przyjmować dwóch dawek jednocześnie.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ET _A jak i ET _B (ok. 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ET _A w warunkach <i>in vitro</i>). 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 przekazników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich. Endotelina i jej receptory są mediatorami różnorodnych działań, np. 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.

TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

Opracowano na podstawie ChPL Opsumit

Tab. 30. Status rejestracyjny macytentanu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Opsumit, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych z II lub III klasą czynnościową według WHO. Wykazano skuteczność 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.
Status leku sierocego	Status leku sierocego przez Komisję Europejską został nadany 27.09.2011 r. Status leku sierocego w EMA dla obu wskazań: idiopatyczne i/lub dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne
Warunki dopuszczenia do obrotu	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

EMA – Europejska Agencja Leków; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Opracowano na podstawie ChPL Opsumit

Przeciwwskazania

Poniżej wymieniono najważniejsze przeciwwskazania stosowania macytentanu:

- nadwrażliwość na substancję czynną, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża,
- u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznej metody zapobiegania ciąży,
- karmienie piersią,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością lub bez niej,
- wyjściowa aktywność aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej i/lub aminotransferazy alaninowej > 3 razy niż wartość górnej granicy normy.

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.

Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy i anemia. Nasilenie większości działań niepożądanych jest małe do umiarkowanego.

Bezpieczeństwo macytentanu oceniano w długotrwałej, kontrolowanej placebo próbie przeprowadzonej u 742 pacjentów z objawowym TNP.

Poniżej zestawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania macytentanu w badaniach klinicznych (częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo częste $\geq 1/10$, częste $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt częste $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadkie $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadkie $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana – nie można jej określić na podstawie dostępnych danych) (por. Tab. 31).

Tab. 31. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania macytentanu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie błon śluzowych nosa i gardła, zapalenie oskrzeli	bardzo często
	zapalenie gardła, grypa, infekcje dróg moczowych	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	anemia	bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości (np. obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka)	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	obrzęk błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk, zatrzymanie płynów	bardzo często

Opracowano na podstawie ChPL Opsumit

Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Kompetencje personelu

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

3.3.2.2 Sildenafil

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 32) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 33) sildenafilu.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Revatio].

Tab. 32. Charakterystyka sildenafilu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Revatio [®] , tabl. powł., 20 mg, 90 szt., EAN 5909990423040 Revatio [®] , proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 32,27 g (but.) EAN 5909990967780 – nie uwzględniony w analizie ekonomicznej/wpływu na budżet (stosowany głównie u dzieci)
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i) kod ATC: G04BE03
Substancja czynna	sildenafil
Dawkowanie	Zalecana dawka to 20 mg 3x 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.
Droga podania	doustnie w tabletkach oraz w formie zawiesiny doustnej

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cGMP fosfodiesterazy typu 5, 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.
--	---

cGMP – cykliczny monofosforan guanozyny.

Opracowano na podstawie ChPL Revatio

Tab. 33. Status rejestracyjny sildenafilu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2010
Zarejestrowane 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. 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
Status leku sierocego	Status leku sierocego przez Komisję Europejską został nadany 12.12.2003 r. Status leku sierocego w EMA dla obu wskazań: przewlekłe zakrzepowozatorowe nadciśnienie płucne i tętnicze nadciśnienie płucne
Warunki dopuszczenia do obrotu	—

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Opracowano na podstawie ChPL Revatio

Przeciwwskazania

Poniżej wymieniono najważniejsze przeciwwskazania stosowania sildenafilu:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (np. azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5, w tym sildenafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocycuat, jest przeciwwskazane ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia płucnego,
- stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir),
- u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nie tętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE-5.

Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie sildenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby,
- u pacjentów po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego,
- u pacjentów ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mm Hg).

Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Po zastosowaniu dawki 200 mg działania niepożądane (ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej. W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów, należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Sildenafil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem przypuszcza się, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu produktu leczniczego.

Działania niepożądane

Działania niepożądane raportowano w kontrolowanym placebo randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania sildenafilu u pacjentów z TNP u 207 pacjentów. W innym kontrolowanym placebo badaniu sildenafil był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu. W obu kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle miernie lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej ($\geq 10\%$) po zastosowaniu sildenafilu w porównaniu do placebo, należały: ból głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, ból kończyn.

Poniżej zestawiono działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sildenafilu w badaniach klinicznych (częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo częste $\geq 1/10$, częste $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt częste $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadkie $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadkie $< 1/10\ 000$ i częstość nieznana – nie można jej określić na podstawie dostępnych danych) (por. Tab. 34). Dodatkowo zestawiono doniesienia z badań rejestacyjnych (*kursywą*).

Tab. 34. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sildenafilu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	często
Zaburzenia metabolizmu	zatrzymanie płynów	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
i odżywiania		
Zaburzenia psychiczne	bezsenna lęk	często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bardzo często
	migrena, drzenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica	często
Zaburzenia oka	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromotopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka	często
	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka	niezbyt często
	<i>nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego, zamknięcie naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia</i>	częstość nieznana*
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	często
	<i>nagła utrata słuchu</i>	częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy,	bardzo często
	<i>niedociśnienie</i>	częstość nieznana
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa	często
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, niestrawność	bardzo często
	zapalenie żołądka, choroba refluksowa, żylaki odbytu, wzdęcie brzucha, suchość w ustach	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, rumień, nocne poty	często
	<i>wysypka</i>	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-	bóle kończyn	bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśniowe, bóle pleców	często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwimocz	niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	krwawienie z prącia, hemoatospermia, ginekomastia	niezbyt często
	<i>priapizm,</i> <i>wydłużenie czasu erekcji</i>	częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka	często

* działania niepożądane zgłaszane u pacjentów przyjmujących sildenafil w celu leczenia zaburzeń wzroku u mężczyzn.

Źródło: ChPL Revatio

Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Kompetencje personelu

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.

3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych do uwzględnienia w analizie skuteczności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [Wytyczne AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie należy poddać efekty zdrowotne stanowiące istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. 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 pożądane przez docelową grupę chorych. Istotne jest również, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) 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 co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- wynik 6MWD,
- wynik testu wysiłkowego w skali Borga,
- jakość życia EQ-5D (EQ-5D kwestionariusz oceny stanu zdrowia), LPH (swoisty kwestionariusz Living with Pulmonary Hypertension questionnaire),
- zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi,
- zmiana klasy czynnościowej wg WHO,
- zmiana oporu naczyniowego płuc,
- zmiana poziomu NT-proBNP oraz
- pogorszenie stanu klinicznego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenie niepożądane,
- poważne zdarzenie niepożądane,
- zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
- zgon z dowolnej przyczyny,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego oraz
- przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne. Wstępne wyniki przeglądu wskazują na konieczność przeprowadzenia analizy klinicznej w oparciu o porównanie pośrednie (przez wspólny komparator – bosentan i sildenafil oraz placebo i sildenafil). W ramach analizy skuteczności praktycznej i poszerzonej analizy bezpieczeństwa uwzględnione zostaną również badania obserwacyjne i rejestry oraz badania jednoramienne (w analizie bezpieczeństwa).

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania riocyguatu (Adempas®) w monoterapii oraz w skojarzeniu z bosentanem w leczeniu dorosłych pacjentów z TNP (klasa czynnościowa II-III wg Światowej Organizacji Zdrowia) o etiologii idiopatycznej, dziedzicznej lub związanej z chorobą tkanki łącznej. Wniosek dotyczy terapii pacjentów:

- po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem;
- po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem.

Riocyguat mógł być stosowany zatem jedynie w II linii terapii.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z TNP, spełniający poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none">• po nieskutecznym lub źle tolerowanym leczeniu sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako pierwszy rzut terapii – w przypadku monoterapii riocyguatem• po nieskutecznym lub źle tolerowanym dotychczasowym leczeniu jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP – w przypadku terapii skojarzonej riocyguatem• w II-III klasie czynnościowej wg WHO• z TNP o etiologii:<ul style="list-style-type: none">○ idiopatycznego TNP,○ dziedzicznego TNP lub○ TNP związanego z chorobą tkanki łącznej
Interwencja (I)	riocyguat (Adempas®) oraz riocyguat (Adempas®) w skojarzeniu z bosentanem
Komparator (C)	sildenafil w skojarzeniu z macytentanem

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	<p>skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana wydolności wysiłkowej w teście 6-minutowego marszu, zmiana klasy czynnościowej wg WHO, ocena duszności w skali Borga, zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, zmiana jakości życia, zmiana oporu naczyniowego płuc, zmiana poziomu NT-proBNP <p>pogorszenie stanu klinicznego.</p> <p>bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenie niepożądane, poważne zdarzenie niepożądane, zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, Zgon z dowolnej przyczyny, przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego, przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego
Typ badań (S)	<p>analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne,</p> <p>analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne,</p> <p>analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne, badania jedno-ramienne oraz badania obserwacyjne i rejestry</p>

NT-proBNP – N-końcowy fragment peptydu natriuretycznego typu B; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO – Światowa Organizacja Zdrowia.

Aneks 1. Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych

Tab. 36. Klasy zaleceń.

Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dotycząca zastosowania
Klasa I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Jest zalecane/ jest wskazane
Klasa II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
Klasa III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się

Źródło: ESC/ERS 2015

Tab. 37. Poziomy wiarygodności danych.

Poziom wiarygodności	Definicja
Poziom A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
Poziom B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
Poziom C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

Źródło: ESC/ERS 2015

Aneks 2. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w programach B.31 i B.68 – na dzień 1 marca 2017 r.

Tab. 38. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu TNP – stan na dzień 1 marca 2017 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF[PLN]
ambrisentan							
Volibris, tabl. powl., 5 mg	30 tabl.	5909990643165	2017-01-01	1 rok 2 miesiące	8 965,08	9 413,33	9 413,33
Volibris, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990643189	2017-01-01	1 rok 2 miesiące	17 930,16	18 826,67	18 826,67
bosentan							
Bopaho, tabl. powl., 62,5 mg	56 tabl.	5909991102807	2016-09-01	2 lata	1 443,96	1 516,16	1 516,16
Bopaho, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	5909991102869	2016-09-01	2 lata	2 887,92	3 032,32	3 032,32
Bosentan Sandoz, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	5909991100063	2016-09-01	2 lata	2 887,92	3 032,32	3 032,32
Stayveer, tabl. powl., 125 mg	56 tabl.	7640161080027	2016-07-01	2 lata	3 078,00	3 231,90	3 032,32
epoprostenol							
Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,5 mg	1 fiol. po 0,5 mg	5909991089085	2017-03-01	2 lata	172,80	181,44	181,44
Veletri, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1,5 mg	1 fiol. po 1,5 mg	5909991089092	2017-03-01	2 lata	518,40	544,32	544,32
iloprost							
Ventavis, roztwór do inhalacji z nebulizatora, 20 µg/ml	42 szt.	5908229300633	2016-01-01	3 lata	1 896,05	1 990,85	1 990,85
Ventavis , roztwór do inhalacji	30 amp. po 1	5909990609079	2016-07-01	3 lata	1 354,32	1 422,04	1 422,04

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF[PLN]
z nebulizatora, 10 µg/ml	ml						
macytentan							
Opsumit, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	7640111931133	2015-09-01	2 lata	10 596,96	11 126,81	11 126,81
sildenafil							
Revatio, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	5909990423040	2015-11-01	3 lata	1 522,8	1 598,94	1 598,94
Revatio, proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej, 10 mg/ml	32,27 g (but.)	5909990967780	2015-11-01	3 lata	947,52	994,90	994,90
tadalafil							
Adcirca, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	5909990779772	2015-11-01	2 lata	2137,21	2244,07	2244,07
treprostinil							
Remodulin, roztwór do infuzji, 1 mg/ml	1 szt. (1 fiol. po 20 ml)	5909990046805	2016-07-01	3 lata	11 318,40	11 884,32	10 611,97
Remodulin, roztwór do infuzji, 2,5 mg/ml	1 szt. (1 fiol. po 20 ml)	5909990046850	2016-07-01	3 lata	25 266,60	26 529,93	26 529,93
Remodulin, roztwór do infuzji, 5 mg/ml	1 szt. (1 fiol. po 20 ml)	5909990046867	2016-07-01	3 lata	44 487,36	46 711,73	46 711,73
Remodulin, roztwór do infuzji, 10 mg/ml	1 szt. (1 fiol. po 20 ml)	5909990046874	2016-11-01	3 lata	85 808,16	90 098,57	90 098,57

CHB – cena hurtowa brutto; LF – limit finansowania; PLN – polski złoty; UCZ – urzędowa cena zbytu.

Aneks 3. Wyniki ankiety

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks 4. Program lekowy

W Tab. 49 przedstawiono projekt programu lekowego „Leczenia Tętniczego Nadciśnienia Płucnego riocyguatem w monoterapii i riocyguatem w skojarzeniu z bosenanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

Tab. 49. Program lekowy „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO RIOCYGUATEM W MONOTERAPII I RIOCYGUATEM W SKOJARZENIU Z BOSENTANEM (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWRANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Monoterapia riocyguatem</p> <p>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia riocyguatem w monoterapii:</p> <p>Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne u pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej; 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (według aktualnych kryteriów) lub niezadawalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy, pomimo 	<p>Dawkowanie riocyguatu</p> <p>Schemat dawkowania riocyguatu zgodny z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Dawkę podaje się trzy razy na dobę po jednej tabletkie.</p> <p>Dawkowanie bosentanu</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>I. Terapia riocyguatem w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem</p> <p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia riocyguatem w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem:</p> <p>1.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA (WHO) 2) test 6-minutowego marszu 3) oznaczenie NT-pro-BNP lub BNP; 4) badanie echokardiograficzne. <p>1.2 Badania inwazyjne:</p> <p>1.2.1 Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciśnienia zaklinowania,

<p>spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); wskazania do wykonania testu zgodne z aktualnymi wytycznymi ESC/ERS.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3) wiek od 18 lat; 4) Klasa czynnościowa od II do III według NYHA (WHO); 5) Nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie sildenafilem lub tadalafilami zastosowanym jako leczenie początkowe <p>1.2 Określenie czasu leczenia riocyguatem w monoterapii w programie:</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>1.3 Kryteria wyłączenia z leczenia riocyguatem w monoterapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5. 2) Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stopień C w skali Child-Pugh) 3) Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 4) Cięża 5) Jednoczesne stosowanie azotanów lub le- 		<ol style="list-style-type: none"> 2) naczyniowego oporu płucnego, 3) pojemności minutowej, 4) saturacji mieszanej krwi żyłnej <p>Badanie to musi być wykonane nie więcej niż 12 tygodni przed włączeniem do programu.</p> <p>1.2.2 W przypadku ciężkiego stanu pacjenta diagnostyczne cewnikowanie prawego serca można odłożyć do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej wyłącznie pod warunkiem, że było ono wykonane wcześniej i potwierdziło rozpoznanie tętniczego nadciśnienia płucnego.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia riocyguatem w monoterapii lub w skojarzeniu z bosentanem</p> <p>Ocena postępu leczenia powinna być wykonywana w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym.</p> <p>2.1 Badania nieinwazyjne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ocena klasy czynnościowej według NYHA,
---	--	---

<p>ków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci Skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia</p> <p>2.Terapia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem</p> <p>2.1.Kryteria kwalifikacji do leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem:</p> <p>Do leczenia w ramach programu kwalifikują się pacjenci spełniający łącznie 5 poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) zdiagnozowane oraz udokumentowane tętnicze nadciśnienie płucne u pacjentów z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej; 2) brak spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym wykonanym uprzednio (według aktualnych kryteriów) lub niezadowalający skutek lub nietolerancja przewlekłego leczenia lekami blokującymi kanał wapniowy pomimo spadku ciśnienia w tętnicy płucnej w ostrym teście hemodynamicznym (według aktualnych kryteriów); 3) wiek pacjenta - 18 lat i więcej; 4) III klasa czynnościowa według NYHA 		<ol style="list-style-type: none"> 2) test 6-minutowego marszu 3) oznaczenie NT-pro-BNP lub BNP, 4) badanie echokardiograficzne (w przypadku znacznych rozbieżności wyników badań podstawowych) <ul style="list-style-type: none"> – wykonuje się co 3 - 6 miesięcy lub – w terminie wcześniejszym, zależnie od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. <p>W przypadku wskazań klinicznych do przeprowadzenia badań kontrolnych po okresie leczenia krótszym niż 3 miesiące odstęp 3-6 miesięcy do następnych rutynowych badań kontrolnych można liczyć od momentu wspomnianych dodatkowych badań.</p> <p>2.2 Badania inwazyjne:</p> <p>Cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonuje się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) co 12 -24 miesiące 2) przed włączeniem innego leku stosowanego w monoterapii lub terapii skojarzonej zgodnie z kryteriami włączenia do innych programów leczenia TNP; nie dotyczy sy-
--	--	---

<p>(WHO);</p> <p>5) nieskuteczne lub źle tolerowane dotychczasowe leczenie jednym ze schematów lekowych przewidzianych do stosowania w monoterapii lub w terapii skojarzonej w ramach programów lekowych leczenia TNP</p> <p>2.2.Określenie czasu leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia.</p> <p>2.3.Kryteria wyłączenia z leczenia riocyguatem w skojarzeniu z bosentanem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE-5 2) Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Child a- Pugh 3) Wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia 4) Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A 5) Nadwrażliwość na substancję czynną lub 		<p>tuacji w której riocyguat jest zamieniany z powrotem na sildenafil z uwagi na pojawienie się nietolerancji;</p> <p>3) Lub wcześniej jeżeli:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami ESC/ERS lub b) jeżeli obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne <p>– do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>Skuteczność terapii ocenia się na podstawie cewnikowania prawego serca zgodnie z obowiązującymi standardami ESC/ERS.</p> <p>I. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej
--	--	---

<p>na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>6) Jednoczesne stosowanie azotanów lub leków uwalniających tlenek azotu (takimi jak azotyn amylu) w jakiegokolwiek postaci</p> <p>7) Skurczowe ciśnienie krwi <95 mm Hg na początku leczenia</p> <p>8) Cięża</p> <p>9) Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji</p>		<p>przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

Spis rycin

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny.	18
Ryc. 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u chorego z tętniczym nadciśnieniem płucnym.	42

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.....	11
Tab. 2. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego.....	12
Tab. 3. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego.	14
Tab. 4. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym, zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA, zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 roku.	15
Tab. 5. Postępowanie diagnostyczne oparte na echokardiograficznym prawdopodobieństwie nadciśnienia płucnego u pacjentów z objawami mogącymi wskazywać na nadciśnienie płucne.	22
Tab. 6. Zalecenia dotyczące cewnikowania prawego serca w nadciśnieniu płucnym.	25
Tab. 7. Zalecenia dotyczące badania reaktywności naczyń płucnych.	26
Tab. 8. Zalecenia dotyczące strategii diagnostycznej.	28
Tab. 9. Ocena ryzyka w tętnicznym nadciśnieniu płucnym.	32
Tab. 10. Zalecenia dotyczące oceny ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej na leczenie.	34
Tab. 11. Częstość występowania poszczególnych typów tętniczego nadciśnienia płucnego.....	36
Tab. 12. Przeżycie wśród pacjentów z idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym przed (USA 1981-1988) oraz po (UK, Irlandia, 2001-2009) wprowadzeniu specyficznych leków przeciw TNP.....	36
Tab. 13. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w monoterapii TNP (grupa 1) w zależności od klasy czynnościowej wg WHO.	45
Tab. 14. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych leków stosowanych w terapii skojarzonej TNP (grupa 1) w zależności od klasy czynnościowej wg WHO.....	46
Tab. 15. Zebrane wyniki z ankiety, wraz z ich górnym oszacowaniem, dot. populacji docelowej.	53
Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	54
Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	55
Tab. 18. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania riocyguatu w badaniach III fazy.....	56
Tab. 19. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.....	57
Tab. 20. Wnioskowany sposób finansowania.	59
Tab. 21. Wnioskowane wskazanie.....	59
Tab. 22. Wnioskowane ceny leku Adempas®.	61
Tab. 23. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii riocyguatem.....	61

Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla riocyguatu w TNP.	64
Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla riocyguatu w CTEPH.	66
Tab. 26. Charakterystyka bosentanu.	68
Tab. 27. Status rejestracyjny bosentanu.	69
Tab. 28. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania bosentanu.	70
Tab. 29. Charakterystyka macytentanu.	74
Tab. 30. Status rejestracyjny macytentanu.	75
Tab. 31. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania macytentanu.	76
Tab. 32. Charakterystyka sildenafilu.	77
Tab. 33. Status rejestracyjny sildenafilu.	78
Tab. 34. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania sildenafilu.	79
Tab. 35. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	83
Tab. 36. Klasy zaleceń.	85
Tab. 37. Poziomy wiarygodności danych.	85
Tab. 38. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu TNP – stan na dzień 1 marca 2017 r.	86
Tab. 39. Liczba pacjentów z PAH w ośrodkach.	89
Tab. 40. Liczba pacjentów z IPAH/HPAH/PAH-CTD (II-III klasa WHO).	89
Tab. 41. Zmiany leczenia u pacjentów z IPAH/HPAH/PAH-CTD (II-III klasa WHO) w ciągu roku 2016.	89
Tab. 42. Stosowane schematy terapeutyczne u pacjentów z IPAH/HPAH/PAH-CTD (II-III klasa WHO).	90
Tab. 43. Średni czas leczenia pacjentów z IPAH/HPAH/PAH-CTD (II-III klasa WHO).	90
Tab. 44. Terapie I rzutu stosowane w leczeniu pacjentów z IPAH/HPAH/PAH-CTD (II-III klasa WHO).	91
Tab. 45. Terapie II rzutu stosowane w leczeniu pacjentów z IPAH/HPAH/PAH-CTD (II-III klasa WHO).	91
Tab. 46. Odsetek pacjentów, u których zamiast obecnej terapii II rzutu byłby stosowany riocyguat w monoterapii (przy hipotetycznej dostępności riocyguatu). ..	92
Tab. 47. Odsetek pacjentów, u których zamiast obecnej terapii II rzutu byłby stosowany riocyguat w skojarzeniu z bosentanem (przy hipotetycznej dostępności riocyguatu).	93
Tab. 48. Struktura obecnego leczenia wśród leczonych RIO/RIO+BOS (przy hipotetycznej dostępności riocyguatu).	95
Tab. 49. Program lekowy „LECZENIE TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO RIOCYGUATEM W MONOTERAPII i RIOCYGUATEM W SKOJARZENIU Z BOSENTANEM (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”.	97

Bibliografia

- ACC 2014** Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, Palevsky HI, Rich S, Sood N, Rosenzweig EB, Trow TK, Yung R, Elliott CG, Badesch DB. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(2):449-75.
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, sierpień 2016.
- AWMSG 2015** All Wales Medicines Strategy Group.
www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=1960, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- AWA macytentan 2015** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Opsumit (macytentan) 10 mg w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) macytentanem w terapii skojarzonej (ICD-10 I27, I27.0)”. Analiza weryfikacyjna. Marzec 2015.
- COMPASS-2** McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoeper MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):405-13.
- CADTH 2015** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0438_complete_Adempas-Dec-21-15_e.pdf, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- ChPL Adempas** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Adempas®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf, ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Bopaho** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bopaho. http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_bopaho_0.pdf, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- ChPL Bosentan Sandoz** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bosentan Sandoz. http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_bosentan_sandoz_0.pdf, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- ChPL Opsumit** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Opsumit®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf, ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Revatio** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Revatio®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf, ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Stayveer** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Stayveer®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002644/WC500145145.pdf, ostatni dostęp: 2017.01.25.
- ChPL Volibris** European Medicines Agency, Charakterystyka Produktu Leczniczego, Volibris®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf, ostatni dostęp: 2017.01.25.
- Chwalińska-Sadowska** Chwalińska-Sadowska H. Choroby układowe tkanki łącznej. Zapalenie wielomięśniowe i skórno-mięśniowe [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika* 2016. Me-

- 2016** dycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- CRCD Program nauczania 2013** Podolec P, Kopeć G, Grodzicki T, Bik-Multanowski M, Klupa T, Herman N, Komar M, Kieć-Wilk B, Dziedzic-Oleksy H, Matecki M, Piątkowska-Jakubas B, Pera J, Podolec J, Podolec M, Prochownik P, Gancarczyk U, Sobieraj E, Strach M, Tyrka A, Szopa M, Waluś-Miarka M, Sulicka-Grodzicka J, Rubiś P, Tomkiewicz-Pająk L, Sobień B, Waligóra M, Stępniewski J. Program szkolenia z zakresu chorób rzadkich dla studentów wydziałów lekarskich uczelni medycznych. 2013
- D'Alonzo 1991** D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
- Filipowicz-Sosnowska 2016** Filipowicz-Sosnowska A. Choroby układowe tkanki łącznej. Reumatoidalne zapalenie stawów [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2016.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Firth 2010** Firth AL, Mandel J, Yuan JX. Idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Dis Model Mech.* 2010;3(5-6):268-73.
- Hardman 2012** Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Davies C, Hill C, Wild JM, Capener D, Sephton P, Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Lawrie A, Sabroe I, Akil M, O'Toole L, Kiely DG. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre. *Eur Respir J.* 2012;39(4):945-55.
- HAS 2014** Haute Autorite de Sante. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/adempas_en_ct13594.pdf, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- Kurzyna 2015** Kurzyna M. Realizacja Programów NFZ. Leczenie PAH i CTEPH w Polsce w 2016 roku. 6 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Poznań, 18-19.11.2016.
- Ling 2012** Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, Howard LS, Pepke-Zaba J, Sheares KK, Corris PA, Fisher AJ, Lordan JL, Gaine S, Coghlan JG, Wort SJ, Gatzoulis MA, Peacock AJ. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(8):790-6.
- Mathai 2012** Mathai SC, Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Heart Fail Clin.* 2012;8(3):413-25.
- Matura 2016** Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Symptom Interference Severity and Health-Related Quality of Life in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(1):25-32.
- McGoon 2013** McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
- Musiał 2016** Musiał J. Choroby układowe tkanki łącznej. Toczeń rumieniowaty układowy [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2016.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- NCPE 2014** National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. <http://www.ncpe.ie/drugs/riociguat-adempas/>, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- Olesińska 2016** Olesińska M. Choroby układowe tkanki łącznej. Mieszana choroba tkanki łącznej i zespoły nakładania [w:] Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika 2016.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- PATENT-1** Humbert MJC, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Keogh AM, Langleben D, Meyer G, Rubin LJ, Torbicki A, Wang C, Fritsch A, Neuser D, Grimminger F. Efficacy Of Riociguat In Pretreated Versus Treatment-Naïve Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) In The Phase Iii Patent-1 Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:A3534.

- PBAC 2014** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee for Pharmaceutical Benefits Scheme.
https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=0ahUKEwjZ_bzTh-DRAhWKBiwKHYYR-kA3gQFggoMAE&url=https%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2014-03%2Fpositive-recommendations.docx&usq=AFQjCNFC4GsOr1eSMnxESUtA-owCs25s6g&sig2=rBb_lGQm7ABwoBCamKPobA&cad=rja, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- RCD 2013** Kopeć M. Rare diseases of pulmonary circulation – RCD class II. [w:] Podolec P (red.). Rare Cardiovascular Diseases 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- RESPITE** Klinger J, Benza R, Corris P, Langleben D, Naeije R, Simonneau G, Meier C, Colorado P, Chang M, Busse D, Hoepfer M. The Relationship Between NO Pathway Biomarkers and Response to Riociguat in the RESPITE Study of Patients With PAH Not Reaching Treatment Goals With Phosphodiesterase 5 Inhibitors. CHEST Annual Meeting 2016: 1316A.
- Rowińska-Zakrzewska 2016** Rowińska-Zakrzewska E, Bistry I. Manifestacje chorób tkanki łącznej w układzie oddechowym [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.
- Sierakowski 2016** Sierakowski S. Choroby układowe tkanki łącznej. Twardzina układowa [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- SMC 2015** Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/riociguat_Adempas_FINAL_June_2015_Amended_08.06.15_16.06.15_08.07_for_website.pdf, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.
- Strange 2012** Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, Gabbay E. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart. 2012;98(24):1805-11.
- Torbicki 2016** Torbicki A, Kurzyna M. Nadciśnienie płucne [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Uchwała Rady NFZ** Uchwała Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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)
- WHO ICD-10 2016** WHO. ICD-10 Version: 2016.
<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. Ostatni dostęp: 17.01.2017.
- Zimmermann-Górska 2016** Zimmermann-Górska I. Choroby układowe tkanki łącznej. Zespół Sjögrena [w:] Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- Zorginstituut Nederland 2015** Zorginstituut Nederland.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/rapport/2015/02/23/riociguat-adempas-bij-pulmonale-arteriele-hypertensie-pah/Riociguat+%28Adempas%29+bij+pulmonale+arteri%C3%ABle+hypertensie+%28PAH%29.pdf>, ostatni dostęp: 26.01.2017 r.

