



IGNORANTIA NOCET

Trepulmix[®] (treprostynil) w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.3

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 7.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 7 listopada 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.32.2022.MR.24 z dnia 13.10.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 17 grudnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie wytycznych; • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych; • Epidemiologia i obciążenie chorobą.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Epidemiologia i obciążenie chorobą.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie wytycznych; • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych; • Opis komparatora

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny	11
3.1. Populacja docelowa	11
3.2. Definicja i klasyfikacja	11
3.3. Etiologia i patogenezę	16
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.4.1. Diagnostyka nadciśnienia płucnego	19
3.4.2. Diagnostyka przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.....	25
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	27
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	27
3.5.2. Rokowanie i powikłania	28
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	31
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	34
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	36
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	36
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	53
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	55

4. Interwencja – treprostynil	59
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Trepulmix®	61
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	61
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	64
5. Komparatory	65
5.1. Riocyguat.....	67
6. Efekty zdrowotne.....	70
7. Rodzaj i jakość dowodów	72
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	73
8. Załączniki	76
8.1. Charakterystyka interwencji nie stanowiących komparatorów dla treprostynilu.....	76
8.1.1. BPA.....	76
8.1.2. Przeszczepienie płuc.....	77
8.1.3. Leki standardowo wykorzystywane w PAH, stosowane off-label	78
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	82
9. Spis tabel	83
10. Bibliografia.....	84

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6-minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
ACVRL1	ang. <i>activin A receptor like type 1</i> – receptor aktywiny typu I
AIAT	ang. <i>alanine transferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	ang. <i>aspartate transaminase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BMPR2	ang. <i>bone morphogenetic protein receptor type II</i> – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości
BNP	ang. <i>B-type natriuretic peptide</i> – peptyd natriuretyczny typu B
BPA	ang. <i>balloon pulmonary angioplasty</i> – balonowa angioplastyka tętnic płucnych
CADTH	ang. <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CAV1	ang. <i>caveolin 1</i> – kaweolina 1
cGMP	ang. <i>cyclic 3'5'-guanosine monophosphate</i> – cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMR	ang. <i>cardiac magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny serca
CO	ang. <i>cardiac output</i> – pojemność minutowa serca
Cpc-PH	ang. <i>combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension</i> – złożone pozawłościkowe i przedwłościkowe nadciśnienie płucne
CPET	ang. <i>cardio-pulmonary exercise test</i> – sercowo-płucny test wysiłkowy (spiroergometria)
CREST	ang. <i>limited systemic sclerosis</i> – postać ograniczona twardziny układowej
CTEPH	ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i> – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
DLCO	ang. <i>diffusing capacity for carbon monoxide</i> – pojemność dyfuzyjna dla tlenku węgla
DPG	ang. <i>diastolic pressure gradient</i> – rozkurczowy gradient przepłucny (rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej – średnie ciśnienie zaklinowania)
EIF2AK4	ang. <i>eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 4</i> – kinaza 4 podjednostki alfa eukariotycznego czynnika inicjującego 2
EKG	ang. <i>electrocardiography</i> – elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
ENG	ang. <i>endoglin</i> – endoglina
ERA	ang. <i>endothelin receptor antagonists</i> – antagoniści receptora endotelinowego
ERS	ang. <i>European Respiratory Society</i> – Europejskie Towarzystwo Chorób Układu Oddechowego
ESC	ang. <i>European Society of Cardiology</i> – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
FC	ang. <i>functional class</i> – klasa czynnościowa według WHO

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
HAS	ang. <i>National Authority for Health</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> – ludzki wirus nabytego niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
JSC	ang. <i>Japanese Circulation Society</i> – Japońskie Towarzystwo Chorób Krążenia
KCNK3	ang. <i>potassium two pore domain channel subfamily K member 3</i> – członek 3 podrodziny K podrodziny potasowej
LHD	ang. <i>left heart disease</i> – choroba w lewej części serca
Ipc-PH	ang. <i>isolated post-capillary pulmonary hypertension</i> – izolowane pozawłościkowe nadciśnienie płucne
LV	ang. <i>left ventricle</i> – lewa komora
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NO	ang. <i>nitric oxide</i> – tlenek azotu
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i> – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
NYHA	ang. <i>New York Heart Association (classification)</i> – skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OZP	ang. <i>acute pulmonary embolism</i> – ostra zatorowość płucna
PAH	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
PAPm	ang. <i>mean pulmonary artery pressure</i> – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej
PASP	ang. <i>pulmonary artery systolic pressure</i> – ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej
PAWP	ang. <i>pulmonary artery wedge pressure</i> – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCH	ang. <i>pulmonary capillary haemangiomatosis</i> – kapilarna hemangiomatoza płucna
PDE-5	ang. <i>type 5 phosphodiesterase inhibitors</i> – inhibitory fosfodiesterazy typu 5
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
PEA	ang. <i>pulmonary endarterectomy</i> – endarterektomia płucna
PH	ang. <i>pulmonary hypertension</i> – nadciśnienie płucne
PH-LHD	ang. <i>pulmonary hypertension in left heart disease</i> – nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PVOD	ang. <i>pulmonary veno-occlusive disease</i> – choroba zarostowa żył płucnych
PVR	ang. <i>pulmonary vascular resistance</i> – naczyniowy opór płucny
RAP	ang. <i>right atrial pressure</i> – ciśnienie w prawym przedsionku
RHC	ang. <i>right heart catheterization</i> – cewnikowanie prawostronne serca

Skrót	Rozwinięcie
RTG	ang. <i>x-ray</i> – prześwietlenie rentgenowskie
RV	ang. <i>right ventricle</i> – prawa komora
sGC	ang. <i>soluble guanylate cyclase</i> - rozpuszczalna cyklaza guanylowa
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkockie konsorcjum ds. leków
SSPTS	ang. <i>Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery</i> – hiszpańskie Towarzystwo Pulmonologii i Chirurgii Klatki Piersiowej
TAPSE	ang. <i>tricuspid annular plane systoli excursion</i> – amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego
TK	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
TKWR	ang. <i>high – resolution computed tomography</i> – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
TLC	ang. <i>total lung capacity</i> – całkowita objętość płuc
TNP	ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i> – tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	ang. <i>treprostynil</i> – treprostynil
TRV	ang. <i>tricuspid regurgitant velocity</i> – prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej
TSOC	ang. <i>Taiwan Society of Cardiology</i> – Towarzystwo Kardiologiczne w Tajwanie
TVI	ang. <i>time-velocity integral</i> – całka prędkości przepływu w czasie
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>ultrasonography</i> – ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
WU	ang. <i>wood units</i> – jednostki Wooda

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli; • przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>) • klasa czynnościowa III lub IV wg WHO: <ul style="list-style-type: none"> ○ z nieoperacyjnym CTEPH; ○ z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej
INTERWENCJA	<p>Treprostynil w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Trepulmix® podawany w infuzji podskórnej za pomocą pompy infuzyjnej.</p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p>
KOMPARATOR	<p>Riocyguat w postaci tabletek doustnych w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Adempas®.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie.</p> <p>Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę,</p>

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA	<p>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) stanowi 4 grupę nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO i zaliczane jest do chorób rzadkich. Nielezione, prowadzi do niewydolności prawokomorowej i zgonu.</p> <p>Dostępne opcje leczenia zarejestrowane w leczeniu CTEPH są ograniczone. W 2020 roku podczas IV Konferencji „Interwencje w Krążeniu Płucnym” wskazano, że leczenie farmakologiczne CTEPH powinno stanowić terapię podstawową przede wszystkim u chorych nieoperacyjnych oraz w przypadku nawracającego nadciśnienia płucnego lub braku skuteczności zabiegu PEA/BPA. Leki, które są zalecane u tych chorych obejmują przede wszystkim riociguat, ale także treprostynil. Należy podkreślić, że jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu CTEPH u chorych w IV klasie czynnościowej WHO/NYHA jest treprostynil. Pozostałe leki stosowane w terapii CTEPH obejmują leki stosowane <i>off label</i>, standardowo podawane w przebiegu nadciśnienia płucnego, które jednak nie powodują poprawy tolerancji wysiłku u badanych chorych.</p> <p>U chorych z CTEPH działanie treprostynilu uniemożliwia powstawanie skrzepów krwi i obniża ciśnienie w tętnicy płucnej, i w ten sposób łagodzi objawy choroby. Dodatkowo zastosowanie treprostynilu w postaci podskórnej wiąże się z brakiem konieczności wkłucia dożylnego, co z kolei może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności naczynia krwionośnego przez powstanie zakrzepu.</p> <p>Jak wskazano w dokumencie wydanym przez EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i>) w 2020 roku, największą klinicznie istotną korzyścią terapii treprostynilem jest możliwość zastosowania go u chorych z CTEPH z klasą czynnościową III i IV według WHO, podczas gdy riociguat jest dopuszczony jedynie u chorych z CTEPH w II i III klasie czynnościowej. W związku z tym, populacja chorych leczonych treprostynilem jest zasadniczo bardziej obciążona w porównaniu do populacji chorych leczonych riociguatem. Populacja wnioskowana dla TRE [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] W badaniu rejestracyjnym dla TRE uczestniczyli również tacy chorzy. W związku z powyższym należy zaznaczyć istnienie niezaspokojonej potrzeby włączenia alternatywnych metod leczenia CTEPH, szczególnie u chorych, u których stan kliniczny jest ciężki a leczenie operacyjne jest niemożliwe lub nie było skuteczne a terapia z zastosowaniem riociguatu jest źle tolerowana lub w wyniku jej zastosowania nie uzyskano wystarczającego efektu klinicznego.</p>
PUNKTY KOŃCOWE	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik testu 6-minutowego chodu; • zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA; • zmiana stanu klinicznego chorego; • zmiana nasilenia duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga; • ocena jakości życia; • zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B; • ocena parametrów hemodynamicznych; • ocena bezpieczeństwa.
METODYKA	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²). Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p>

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Trepulmix® (treprostynil, TRE) stosowanego w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Trepulmix® (treprostynil) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej (FC) według WHO oraz z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej.

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Trepulmix® (treprostynil) w ramach Programu lekowego B.74, w ramach którego aktualnie jest finansowany riociguat.

Wnioskowane wskazanie jest zasadniczo zgodne z zapisami *ChPL Trepulmix®*.

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Nadciśnienie płucne (PH, ang. *pulmonary hypertension*) w kontekście patofizjologicznym może występować w wielu stanach klinicznych oraz jako powikłanie w przebiegu chorób układu oddechowego i układu sercowo-naczyniowego. Ogólna definicja podaje, że PH rozpoznane jest, gdy dochodzi do podwyższenia średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (PAPm)

≥25 mm Hg w spoczynku, oznaczonego za pomocą cewnikowania prawostronnego serca (RHC) w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym [ESC i ERS 2015]. W klasyfikacji ICD-10 nadciśnienie płucne nie ma przypisanej jednorodnej jednostki klinicznej ani patologicznej, ale można przypisać mu jeden z poniższych kodów:

- I27 – Inne zespoły sercowo-płucne;
- I27.0 – Pierwotne nadciśnienie płucne;
- I27.2 – Wtórne nadciśnienie płucne [WHO 2016].

Aktualna klasyfikacja wyróżnia 5 podstawowych grup etiologicznych nadciśnienia płucnego. Szczegółowy opis według Wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Oddechowego [ESC i ERS 2015] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Klasyfikacja etiologiczna nadciśnienia płucnego wg ESC i ERS z 2015 roku

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (PH)
Grupa 1: Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)
<ul style="list-style-type: none"> • idiopatyczne; • dziedziczne; <ul style="list-style-type: none"> • mutacja <i>BMPR2</i>; • mutacje innych genów; • wywołane przez leki lub toksyny; • PAH w wyniku: <ul style="list-style-type: none"> • choroby tkanki łącznej; • zakażenia HIV; • nadciśnienia wtórnego; • wad wrodzonych serca (zespół Eisenmengera, tętnicze nadciśnienie płucne: związane z dominującymi przeciekami systemowo-płucnymi, u chorych z małymi/przypadkowo wykrytymi ubytkami, po operacjach korekcyjnych serca); • schistosomatozy.
Grupa 1a: Choroba zarostowa żył płucnych i/lub kapilarna hemangiomatoza płucna
<ul style="list-style-type: none"> • idiopatyczna; • dziedziczna: <ul style="list-style-type: none"> • mutacja <i>EIF2AK4</i>; • mutacje innych genów; • wywołana przez leki, toksyny lub napromieniowanie; • w przebiegu wybranych chorób: <ul style="list-style-type: none"> • choroby tkanki łącznej; • zakażenia HIV.
Grupa 1b: Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
Grupa 2: Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca

Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (PH)
<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia czynności skurczowej lewej komory; • zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory; • wady zastawkowe; • wrodzone/nabyte zawężenie drogi napływu/odpływu lewej komory lub kardiomiopatie wrodzone; • wrodzone/nabyte zwężenia żył płucnych.
Grupa 3: Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła obturacyjna choroba płuc; • śródmiąższowa choroba płuc; • inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi; • zaburzenia oddychania w czasie snu; • zaburzenia wentylacji pęcherzykowej; • przewlekłe przebywanie na dużych wysokościach; • wady rozwojowe płuc*.
Grupa 4: Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne i inne zawężenia tętnic płucnych
<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; • inne zawężenia tętnic płucnych: <ul style="list-style-type: none"> • <i>angiosarcoma</i>; • inne nowotwory wewnątrznaczyniowe; • zapalenie tętnic; • wrodzone zwężenia tętnic płucnych; • pasożyty (hydatidozy).
Grupa 5: Nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
<ul style="list-style-type: none"> • choroby układu krwiotwórczego: przewlekła anemia hemolityczna, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia; • choroby układowe, sarkoidoza, histiocytoza płucna, limfangioleiomiomatoza; • zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy; • inne: nowotworowa mikroangiopatia zakrzepowa płuc, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek (leczona lub nieleczona dializą), segmentalne nadciśnienie płucne.

Źródło: opracowanie na podstawie ESC i ERS 2015

Nadciśnienie płucne można klasyfikować z uwzględnieniem podziału na jego definicje hemodynamiczne, obejmujące klasyfikację kliniczną wraz z typowymi cechami (PAP, PAWP, pojemność minutową serca (CO), rozkurczowy gradient przezpłucny (DPG) i PVR). Definicje hemodynamiczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego wg ESC i ERS 2015*

Definicja	Cechy*	Grupa kliniczna
Nadciśnienie płucne (PH)	PAPm \geq 25 mm Hg	Wszystkie
Przedwłośniczkowe PH	PAPm \geq 25 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg	<ul style="list-style-type: none"> Tętnicze nadciśnienie płucne PH w przebiegu chorób płuc Przewlekłe zakrzepowozatorowe PH PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie
Pozawłośniczkowe PH Izolowane pozawłośniczkowe PH (lpc-PH) Złożone pozawłośniczkowe i przedwłośniczkowe PH (Cpc-PH)	PAPm \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**	<ul style="list-style-type: none"> PH w przebiegu chorób lewego serca PH o niejasnym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie

Źródło: opracowanie na podstawie ESC i ERS 2015

*wszystkie pomiary wykonane w spoczynku

**preferowane są jednostki Wooda zamiast $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$

Klasyfikacja czynnościowa Światowej Organizacji Zdrowia – WHO-FC (*World Health Organization functional class*), jest zaadaptowaną na potrzeby chorych z nadciśnieniem płucnym klasyfikacją NYHA (*New York Heart Association*), stosowaną u chorych z przewlekłą niewydolnością serca. Chory zostaje przyporządkowany do jednej z czterech klas na podstawie ograniczenia stopnia aktywności fizycznej oraz towarzyszących objawów klinicznych (takich jak np. duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej) [Konopka 2013].

Charakterystykę poszczególnych klas czynnościowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg ESC i ERS 2015*

Klasyfikacja czynnościowa	Opis
Kasa I	Chorzy z PH bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
Klasa II	Chorzy z PH 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 PH 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 PH niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek 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: opracowanie na podstawie *ESC i ERS 2015*

*klasyfikacja zmodyfikowana na podstawie klasyfikacji czynnościowej NYHA, zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 1998 roku

Nadciśnienie płucne i zmiany w łożysku płucnym stanowią podstawowy problem i cel interwencji terapeutycznej przede wszystkim w tętnicznym nadciśnieniu płucnym (grupa 1) i zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym (grupa 4). W pozostałych grupach nasilenie nadciśnienia płucnego pozostaje w ścisłym związku z zaawansowaniem choroby podstawowej, stanowiącej główny cel interwencji terapeutycznej (np. niewydolności lewej części serca, chorób układu oddechowego) [Torbicki 2020].

Tętniczne nadciśnienie płucne (PAH, ang. *pulmonary arterial hypertension*) oraz przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) to choroby o podobnej etiologii i zbliżonym obrazie klinicznym. Chory z podejrzeniem nadciśnienia płucnego powinien być poddany szeregowi badań w celu potwierdzenia wstępnej diagnozy oraz określenia grupy klinicznej nadciśnienia płucnego. Wczesne objawy tętniczego nadciśnienia płucnego oraz przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego są niespecyficzne a ich obraz kliniczny jest zbliżony. Diagnostyka obu jednostek chorobowych opiera się na tych samych badaniach, a duża część rekomendacji dotyczących leczenia PAH zalecana jest także dla CTEPH. Z tej przyczyny w opisie problemu zdrowotnego uwzględniono informacje na temat CTEPH, stanowiącego zasadniczy przedmiot analizy, uzupełniając je o dane dotyczące PAH.

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) stanowi 4. grupę nadciśnienia płucnego wg klasyfikacji WHO. Definiowane jest jako przedwłośniczkowe nadciśnienie płucne (średnie ciśnienie płucne

podczas cewnikowania prawej części serca wynoszące ≥ 25 mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania ≤ 15 mm Hg) u chorych z ubytkami perfuzji w scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej oraz cechami przewlekłej choroby zatorowo-zakrzepowej w wielonarządowej tomografii komputerowej, rezonansie magnetycznym lub konwencjonalnej arteriografii płucnej u chorego poddanego trwającej co najmniej 3 miesiące, skutecznej antykoagulacji [Daničić 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

Nadciśnienie płucne to stan patofizjologiczny i hemodynamiczny, który charakteryzuje się zróżnicowaną etiologią. Do najczęstszych przyczyn nadciśnienia u osób dorosłych kierowanych do badania echokardiograficznego należą choroby lewego serca, choroby płuc, zatorowość płucna i wady wrodzone serca. W przypadku PH powstawanie zmian chorobowych w naczyniach krążenia płucnego prowadzących do zwiększenia oporu płucnego jest niezależne od etiologii. Wzrost rozkurczowego i skurczowego ciśnienia krwi w naczyniach płucnych może być spowodowany:

- postępującym, ciągłym zwiększaniem przepływu płucnego;
- zmniejszonym stopniem utlenowania krwi żyłnej;
- zmniejszoną pojemnością naczyń płucnych, prowadzącą do wzrostu oporu;
- zwiększoną lepkością krwi [Torbicki 2020].

Wraz ze wzrostem ciśnienia w tętnicy płucnej uruchomiony zostaje mechanizm kompensacyjny, który odpowiada za utrzymanie przepływu płucnego. W konsekwencji utrwalenie zmian anatomicznych prowadzi do rozwoju przewlekłego nadciśnienia płucnego [Konopka 2013, Nożyński 2003]. Długotrwałe nadciśnienie tętnicze prowadzi do wzrostu obciążenia następczego, które z kolei powoduje zmniejszenie objętości wyrzutowej prawej komory. W efekcie ściany oraz mięsień sercowy prawej komory ulegają przerostowi. Przewlekła choroba zakrzepowo-zatorowa i pierwotne nadciśnienie płucne mogą prowadzić do wzrostu maksymalnego gradientu niedomykalności trójdzielnej, nawet powyżej 80 mm Hg. Wystąpieniu rozstrzeni w obrębie prawej komory prowadzącej do rozwoju prawokomorowej niewydolności serca oraz niedomykalności zastawki trójdzielnej, sprzyjają takie czynniki jak szybki wzrost oporu płucnego oraz starszy wiek chorego [Torbicki 2020, Lichodziejewska 2009].

Patogeneza powstawania przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego jest złożona i nie jest jeszcze w pełni poznana. Wspólną cechą zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego jest zamknięcie części (>40%) łożyska płucnego przez nierozpuszczone skrzepliny. CTEPH dotyczy zarówno proksymalnych, jak i dystalnych fragmentów naczyń płucnych. Choroba powstaje na skutek niecałkowitego rozpuszczenia skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych. Najczęściej zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne powstaje po epizodzie ostrego zatoru płucnego (PE, ang. *pulmonary embolism*), po którym nie nastąpiła pełna rekanalizacja tętnic płucnych. Skrzepliny w naczyniach płucnych po upływie pewnego czasu ulegają organizacji (tj. wrastaniu w skrzepliny fibroblastów i otaczaniu ich przez śródbłonek naczyń) i włóknieniu, co prowadzi do zwężenia światła naczyń krwionośnych skutkującego powstaniem nadciśnienia płucnego. Nieleczony CTEPH prowadzi do prawokomorowej niewydolności serca, i zgonu w jego następstwie. Pierwotnie zwężenie światła naczyń obejmuje tylko tętnice, w których doszło do organizacji istniejących skrzeplin, jednak z czasem – na skutek zwiększonego przepływu przez niezajęte pierwotnie naczynia – dochodzi do wtórnego przerostu naczyń, co skutkuje upośledzonym przepływem, wzrostem oporu płucnego oraz pogorszeniem stanu hemodynamicznego. Nawet przy skutecznym leczeniu przeciwzakrzepowym w naczyniach, które pozostały drożne i przyjmują zwiększoną objętość krwi pod zwiększonym ciśnieniem, prawdopodobnie rozwijają się zmiany podobne do obserwowanych w PAH [Daničić 2019, Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

Czynniki ryzyka rozwoju CTEPH po wystąpieniu ostrego epizodu zatorowości płucnej obejmują:

- nawracające nadciśnienie płucne lub zakrzepicę żył głębokich;
- zakrzepicę tętnic płucnych;
- idiopatyczny zator płucny;
- późną diagnozę zatorowości płucnej;
- młody wiek w momencie postawienia diagnozy PE;
- duży ubytek perfuzji w momencie stwierdzenia PE;
- echokardiograficzne objawy nadciśnienia płucnego lub dysfunkcji prawej komory serca;
- wyniki angiografii tomografii komputerowej płuc sugerujące CTEPH [Daničić 2019, Gudula 2021].

Istnieją również przewlekłe choroby, także stanowią czynnik ryzyka wystąpienia CTEPH, do których zalicza się:

- niedoczynność tarczycy leczona hormonalnie;
- częste infekcje rozrusznika serca bądź włókcia centralnego u chorych, którzy je posiadają;
- splenektomia;
- grupa krwi inna niż 0;
- zaburzenia zakrzepowe, przede wszystkim zespół antyfosfolipidowy oraz wysokie stężenie czynnika krzepnięcia VIII;
- choroby zapalne jelit;
- zapalenie szpiku kostnego;
- zaburzenia mieloproliferacyjne;
- choroby nowotworowe [Gudula 2021, Gerges 2021].

W poniższej tabeli przedstawiono jedną ze stosowanych skal oceny prawdopodobieństwa wystąpienia CTEPH po epizodzie PE.

Tabela 4.
Skala ryzyka rozwoju przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Czynnik ryzyka	Punkty
Nieprovokowana PE	+6
Niedoczynność tarczycy	+3
Pojawienie się objawów > 2 tygodnie wcześniej niż rozpoznanie PE	+3
Dysfunkcja prawej komory w CT lub echokardiografii	+2
Rozpoznana cukrzyca	-2
Leczenie trombolityczne lub embolektomia	-2
Interpretacja	Suma punktów
Niskie ryzyko CTEPH	≤6
Wysokie ryzyko CTEPH	>6

Źródło: opracowanie na podstawie Kazimierczyk 2016

3.4. Rozpoznawanie

Diagnostyka nadciśnienia płucnego jest procesem wieloetapowym i trudnym, zwłaszcza na wczesnym etapie choroby, ze względu na brak charakterystycznych objawów klinicznych lub ich nieznaczną manifestację. Najczęściej obserwowane objawy, takie jak słaba tolerancja wysiłku fizycznego, duszności i łatwa męczliwość są typowe dla wielu chorób układu sercowo-naczyniowego czy oddechowego. Schemat diagnostyczny dla chorych z objawami sugerującymi potencjalną obecność nadciśnienia płucnego obejmuje wykluczenie najczęstszych postaci nadciśnienia płucnego (grupa 2 i 3), następnie analizę możliwości diagnozy nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego (grupa 4), a w razie jego wykluczenia poszukiwanie tętniczego nadciśnienia płucnego (grupa 1) oraz nadciśnienia płucnego o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie (grupa 5). Metody diagnostyczne znajdujące zastosowanie we wspomnianym algorytmie diagnostycznym są wspólne dla wszystkich grup PH [Konopka 2013].

3.4.1. Diagnostyka nadciśnienia płucnego

Potwierdzenie rozpoznania nadciśnienia płucnego wymaga wykonania szeregu badań, podobnie jest przy określaniu klinicznej grupy PH, etiologii oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych [ESC i ERS 2015].

Badania laboratoryjne

Przy rozpoznawaniu wymagane jest wykonanie badań laboratoryjnych, obejmujących:

- gazometrię krwi tętniczej, w celu wykrycia umiarkowanej hipoksemii;
- badania immunologiczne, w celu wykrycia przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), obecnych u ok. 40% chorych na PAH o etiologii idiopatycznej;
- próby czynnościowe wątroby;
- testy czynności tarczycy [Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

Elektrokardiogram

Zgodnie z zaleceniami badanie elektrokardiograficzne (EKG) należy wykonać u każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym. Chociaż EKG może sugerować lub wspierać rozpoznanie

PH, to prawidłowy obraz nie wyklucza rozpoznania. Nieprawidłowości w EKG obejmują takie zmiany jak: powiększenie prawego przedsionka (*P pulmonale*), odchylenie osi elektrycznej serca w prawo (dekstrogram), przerost RV, przeciążenie RV, blok prawej odnogi, wydłużenie odstępu QTc oraz wydłużenie zespołu QRS. Do nieprawidłowości, które występują w zaawansowanym stadium choroby zalicza się nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (w tym trzepotanie i migotanie przedsionków). Predsionkowe zaburzenia rytmu serca prowadzą do zmiany pojemności minutowej serca i bardzo często prowadzą do postępu choroby [ESC i ERS 2015].

Radiogram klatki piersiowej

Obraz RTG u 90% chorych ze stwierdzonym idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniem płucnym jest nieprawidłowy w chwili rozpoznania. Nieprawidłowości obejmują tzw. obraz „amputacji wnek” czyli poszerzenie części centralnej (pnia i głównych gałęzi tętnic płucnych), przy równoczesnym wtórnym obkurczeniu drobnych naczyń obwodowych i średnich, powiększenie prawej komory i prawego przedsionka (w zaawansowanych przypadkach), stwierdzenie cech zastojów w krążeniu małym, świadczące o PH w przebiegu choroby serca lewego oraz stwierdzenie występowania zmian mięsaszowych lub cech rozedmy świadczących o PH w przebiegu chorób płuc. Radiogram klatki piersiowej wykorzystywany jest w diagnostyce różnicowej PH, jednak prawidłowy obraz RTG nie wyklucza nadciśnienia tętniczego [ESC i ERS 2015, Konopka 2013].

Badania czynnościowe płuc

Badania czynnościowe układu oddechowego i gazometria krwi tętniczej mogą wskazywać zależność PH od wystąpienia choroby układu oddechowego. W badaniach czynnościowych wykorzystuje się oznaczanie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (II) (DLCO). U większości chorych na tętnicze nadciśnienie płucne występuje zmniejszenie DLCO oraz zmniejszenie objętości płuc w stopniu łagodnym do umiarkowanego (zależnie od ciężkości choroby). Diagnostyka różnicowa niskiego DLCO w PAH obejmuje zarostową chorobę żył płucnych, twardzinę układową i śródmiąższowe choroby płuc. U chorych na układowe choroby tkanki łącznej z PH związanym z izolowanym zajęciem naczyń lub włóknieniem płuc należy wykonać pletyzmografię. Badanie pozwala ocenić całkowitą pojemność płuc (TLC). W przypadku gdy wartość TLC <60%, uznaje się, że rozwój PH jest spowodowany chorobą śródmiąższową, szczególnie jeśli współobecne są objawy włóknienia płuc. U chorych z PH wywołanym chorobą mięszu płuc lub oskrzeli spirometria może wykazać cechy restrykcji lub obturacji, a w przypadku PAH może wystąpić łagodna obturacja w obrębie drobnych oskrzeli. Wyniki

pomiarów spirometrycznych w nadciśnieniu płucnym często jednak są prawidłowe [Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

Echokardiografia

W diagnostyce PH najczęściej przydatna jest echokardiografia, ponieważ pozwala zobrazować wpływ nadciśnienia tętniczego na serce i oszacować ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej na podstawie metody fali ciągłej (badanie dopplerowskie w pomiarze TRV). Metoda pozwala ujawnić powiększenie jamy RV i poszerzenie pnia płucnego, a w zaawansowanym stadium choroby umożliwia wykrycie powiększenia prawego przedsionka oraz zmniejszenie i zniekształcenie lewej komory i lewego przedsionka w wyniku uwypuklenia się przegrody serca. W diagnostyce różnicowej PH istotne jest wykrycie dysfunkcji lewej komory i nieprawidłowości zastawkowych. Ponadto echokardiografia pozwala na określenie gradientu rozkurczowego między tętnicą płucną, a drogą odpływu prawej komory i jego korelacji z ciśnieniem średnim i rozkurczowym w tętnicy płucnej na podstawie prędkości fali zwrotnej niedomykalności zastawki pnia płucnego. Badanie echokardiograficzne pozwala wykryć niewydolność RV z zapadaniem w czasie wydechu, prowadzi to do poszerzenia żyły głównej dolnej. Badanie służy do określenia poziomu prawdopodobieństwa PH, na podstawie wartości TRV, PASP i obecności innych czynników takich jak ocena wielkości RV, obecność objawów przeciążenia ciśnieniowego RV, kształt krzywej prędkości wyrzutu z RV, średnica tętnicy płucnej i szacowane RAP. W wykrywaniu wad wrodzonych serca wykorzystuje się w tym celu obraz dwuwymiarowy, metodę dopplerowską lub badania kontrastowe [Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

Scyntygrafia perfuzyjna płuc

Scyntygram płuc w tętnicznym PH może być prawidłowy lub może wykazywać subsegmentarne ubytki w perfuzji niepokrywające się z upośledzeniem wentylacji, co może świadczyć o etiologii zakrzepowo-zatorowej. Wykonanie scyntygrafii jest wskazane w przypadku podejrzenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH). Scyntygrafia jako metoda przesiewowa pozwala wykluczyć CTEPH z czułością 90-100% i swoistością 94-100%. Jeśli uzyskane wyniki nie są jednoznaczne zaleca się wykonanie spiralnej tomografii komputerowej (TK) tętnic płucnych, arteriografię naczyń płucnych lub rezonans magnetyczny [Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

Tomografia komputerowa

Nieprawidłowości w zakresie serca, naczyń, miąższu płuc i śródpiersia można wykazać przez wykorzystanie tomografii komputerowej. Obrazowanie TK pozwala rozpoznać PH, wskazać jego przyczynę, a także dostarczyć informacji o postaci PH i sytuacji prognostycznej. Rozpoznanie choroby śródmiąższowej i rozedmy płuc jest możliwe dzięki szczegółowemu uwidocznieniu tkanki płucnej w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR). Badanie TKWR może być wykorzystane w sytuacji klinicznego podejrzenia choroby zarostowej żył płucnych (PVOD), ponieważ umożliwia wykrycie charakterystycznych dla choroby zmian w obręku śródmiąższowym z rozlanym wewnątrzrzazikowym zmętnieniem płuc, pogrubienia przegród międzyrzazikowych, powiększenia węzłów chłonnych oraz obecności płynu i zacinienia w opłucnej. Obecność małych, słabo odgraniczonych, guzkowatych zagęszczeń śródrazikowych i rozlane obustronne zgrubienie przegród międzyrzazikowych w obrazie TKWR wskazuje na występowanie kapilarnej hemangiomatozy płucnej. W diagnostyce CTEPH wykorzystuje się obecnie angiotomografię komputerową z kontrastem. Pozwala ona wykazać typowe dla CTEPH zmiany tj. całkowitą niedrożność naczyń, niesymetryczne ubytki wypełnienia, pasma łącznotkankowe w świetle naczyń i nieregularny zarys błony wewnętrznej oraz zidentyfikować odchodzące od tętnic oskrzelowych krążenie oboczne. Inną metodą wykorzystywaną w diagnostyce CTEPH jest arteriografia płucna, która ma na celu selekcję chorych pod względem uzyskania korzyści z endarterektomii płucnej (PEA) lub BPA. Angiografia pozwala na ocenę zapalenia naczyń lub wad rozwojowych tętniczo-żylnych, jednak angiotomografia komputerowa z kontrastem jest mniej inwazyjna i cechuje się podobną lub wyższą dokładnością w rozpoznawaniu [ESC i ERS 2015].

Obrazowanie serca

Obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym (CMR) pozwala na bezpośrednią ocenę wielkości, morfologii i czynności RV, a także na nieinwazyjną ocenę przepływu krwi, objętości wyrzutowej, pojemności minutowej, rozszerzalności tętnicy płucnej oraz masy prawej komory. Obecność późnego wzmocnienia po gadolinie, zmniejszona rozszerzalność tętnicy płucnej oraz obecność wstecznego przepływu krwi to czynniki, które mogą świadczyć o występowaniu PH. U chorych z podejrzeniem CTEPH, w badaniu naczyń płucnych można zastosować angiografię CMR z kontrastem lub bez niego, szczególnie gdy istnieje podejrzenie przewlekłej zatorowości u kobiet w ciąży, u chorych w młodym wieku lub gdy przeciwwskazane jest wykonanie badania z kontrastem na bazie jodu [ESC i ERS 2015].

Ultrasonografia jamy brzusznej

Wyniki USG jamy brzusznej mogą posłużyć do potwierdzenia niektórych chorób związanych z PAH. Środki kontrastowe i kolorowa ultrasonografia dopplerowska mogą poprawić dokładność diagnostyczną. Nadciśnienie wrotne można potwierdzić przy pomocy USG (ale nie można go wykluczyć) lub podczas RHC [ESC i ERS 2015].

Cewnikowanie tętnicy płucnej i prawego serca

W ocenie hemodynamiki krążenia płucnego cewnikowanie tętnicy płucnej wciąż jest „złotym standardem”. Metoda termodylucji służy ocenie pojemności minutowej serca, w badaniu hemodynamicznym zazwyczaj wykorzystuje się cewnik Swana i Ganz’a. Metoda Ficka jest z kolei konieczna w przypadkach przeciekowych wad serca, pozwala ona na bezpośredni pomiar oparty na ocenie zużycia tlenu. Ciśnienie w lewym przedsionku oceniane jest na podstawie pomiaru ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych. W nadciśnieniu tętniczym niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są wzrost ciśnienia w prawym przedsionku, wysokie PAPm, zmniejszony wskaźnik sercowy i utlenowanie mieszanej krwi żyłnej. Ostra próba hemodynamiczna z podaniem leku o działaniu silnie rozszerzającym na naczynia płucne powinna zostać przeprowadzona u chorych z PAH w celu oceny spadku ciśnienia w tętnicy płucnej. Zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej o ≥ 10 mm Hg do wartości ≤ 40 mm Hg, przy zachowanej pojemności minutowej pozwala poddać chorego próbie przewlekłego leczenia blokerami kanału wapniowego. Potwierdzenie rozpoznania PAH i CTEPH wymaga wykonania cewnikowania prawego serca (RHC). Metoda jest także wykorzystywana do oceny ciężkości zmian hemodynamicznych i wazoreaktywności krążenia płucnego. RHC z dodatkowym cewnikowaniem lewego serca jest wskazane u chorych z klinicznymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej lub niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową oraz u chorych z cechami dysfunkcji skurczowej i/lub rozkurczowej LV w badaniu echokardiograficznym. Wykonanie pomiaru ciśnienia końcowo-rozkurczowego w LV jest niezbędne do uniknięcia błędnej klasyfikacji chorych z podwyższonym PAWP [Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

Badania genetyczne

Informacje o badaniach i poradnictwie genetycznym w szczególności należy przekazać chorym ze sporadycznym lub rodzinnym PH, z zarostową chorobą żył/kapilarną hemangiomatozą płucną, a także z idiopatycznym PH uznanym za sporadyczne lub wywołane przez leki hamujące łąknienie. Chorym należy zaoferować badanie przesiewowe w kierunku

mutacji *BMPR2* (mutacje punktowe i duże przegrupowania) w ośrodkach referencyjnych. Gdy mutacja *BMPR2* nie zostanie potwierdzona u chorych z rodzinnym PAH, u chorych z idiopatycznym PAH w wieku <40 lat lub u chorych z PAH i dziedziczną krwotoczną teleangiektazją (lub wywiadem rodzinnym tej choroby) można wykonać badanie przesiewowe w kierunku mutacji w genach *ACVRL1* i *ENG*. Jeśli mutacja nie występuje w żadnym z trzech genów, można wykonać badania przesiewowe w kierunku innych mutacji np. *KCNK3* lub *CAV1*. Chorym ze sporadyczną lub rodzinną zarostową chorobą żył/kapilarną hemangiomatozą płucną, zaleca się dodatkowo badanie przesiewowe w kierunku biallelicznej mutacji *EIF2AK4*. Wystąpienie mutacji w tym genie wystarczy do potwierdzenia diagnozy PVOD/PCH, bez konieczności wykonania biopsji płuca z potwierdzeniem histologicznym [ESC i ERS 2015].

Kompleksowa ocena rokownicza i oszacowanie ryzyka

Kompleksowa ocena rokownicza i oszacowanie ryzyka wymaga wielowymiarowego podejścia do zagadnienia. Chorych należy poddawać regularnej, kompleksowej ocenie rokowniczej w celu oszacowania ryzyka, ponieważ nie istnieje uniwersalna zmienna, która dostarcza wystarczających informacji diagnostycznych i prognostycznych [ESC i ERS 2015].

Zestawienie wskaźników prognostycznych w ocenie ryzyka najczęściej używanych w ośrodkach zajmujących się nadciśnieniem płucnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Ocena ryzyka na podstawie wskaźników prognostycznych

Wskaźniki prognostyczne*	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***
Klasa czynnościowa	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	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 peptydów natriuretycznych 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

Wskaźniki prognostyczne*	Niskie ryzyko <5%	Pośrednie ryzyko 5–10%	Wysokie ryzyko > 10%
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
Hemodynamika	RAP <8 mm Hg CI ≥2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mm Hg CI 2,0–2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mm Hg CI <2,0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Zródło: opracowanie na podstawie ESC i ERS 2015

* 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 chorych musi być stosowane z rozwagą. Większość z tych zmiennych została zatwierdzona głównie dla idiopatycznego PAH i poziom odciążenia stosowany powyżej niekoniecznie musi mieć zastosowanie do innych form PAH. 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 stabilnego chorego

***nawracające epizody omdleń, nawet przy małej lub zwykłej aktywności fizycznej

3.4.2. Diagnostyka przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne rozwija się u ok. 1% chorych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej. Rozwój CTEPH związany jest z niecałkowitym rozpuszczeniem się skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych, w związku z czym chorobę należy podejrzewać u wszystkich chorych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej (PE), u których utrzymuje się lub stopniowo postępuje duszność. Równocześnie biorąc pod uwagę fakt, że sporą część chorych z rozpoznaniem przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym stanowią chorzy bez zatoru płucnego w wywiadzie, CTEPH należy brać pod uwagę u wszystkich chorych z nadciśnieniem płucnym niedającym się wytłumaczyć innymi przyczynami (czynniki ryzyka opisano szczegółowo w rozdziale 3.3).

U chorych z objawami choroby oraz wywiadem, który sugeruje nadciśnienie płucne zalecane jest wykonanie badania echokardiograficznego, które ocenić ma echokardiograficzne prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego. Pogłębienie diagnostyki zalecane jest w sytuacji identyfikacji wysokiego lub pośredniego ryzyka. W takim przypadku zaleca się wykonanie:

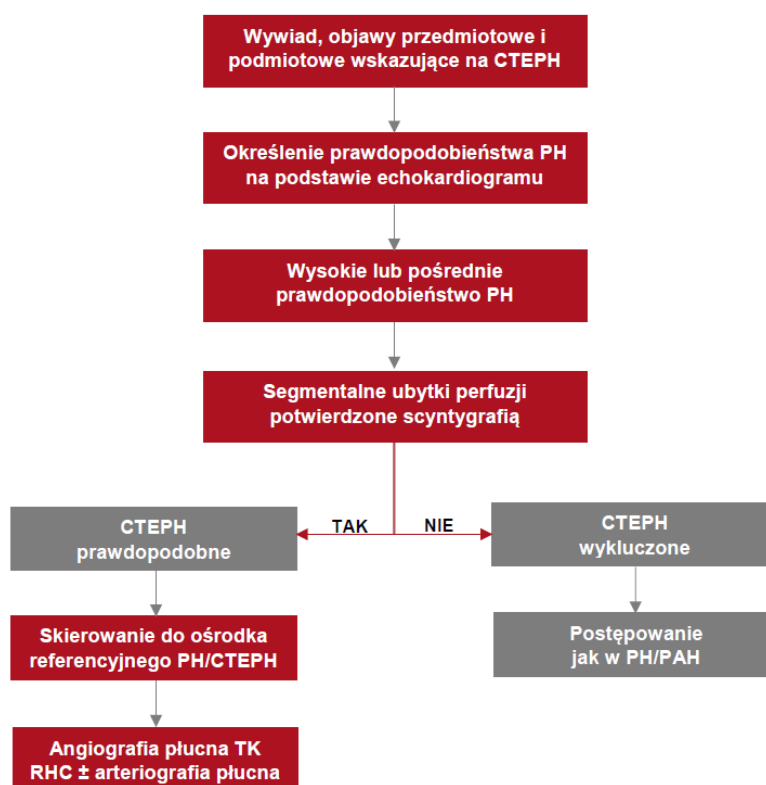
- elektrokardiografii;
- badania czynnościowego płuc z oceną zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla;
- badania radiologicznego;
- tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości;

- gazometrii krwi tętniczej.

Jeżeli zostaną wykluczone najczęstsze przyczyny nadciśnienia płucnego, należy wykonać badanie scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc. Jest ona zasadniczym badaniem obrazowym w diagnostyce CTEPH, o wysokiej czułości i swoistości. W przypadku stwierdzenia co najmniej jednego segmentowego zaburzenia perfuzji wskazane jest poszerzenie diagnostyki o cewnikowanie prawego serca oraz wielorzędową tomografię komputerową (bądź arteriografię płucną) [Daničić 2019].

Algorytm diagnostyczny CTEPH przedstawiono na diagramie poniżej.

Rysunek 1.
Algorytm diagnostyczny dla CTEPH



Źródło: opracowanie na podstawie publikacji Daničić 2019 i Kurzyna 2018a w oparciu o wytyczne ESC i ERS 2015

Rozpoznanie CTEPH stawiane jest, gdy u chorego leczonego lekami przeciwzakrzepowymi stwierdza się trwające co najmniej 3 miesiące:

- co najmniej 1 segmentowe zaburzenie perfuzyjne w badaniu scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej płuc;

- średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące co najmniej 25 mm Hg przy ciśnieniu zaklinowania w tętnicy płucnej mniejszym lub równym 15 mm Hg w cewnikowaniu serca;
- cechy charakterystyczne dla CTEPH w wielorzędowej tomografii komputerowej, obrazowaniu serca przy użyciu rezonansu magnetycznego serca i naczyń lub arteriografii płucnej.

Diagnostyka różnicowa przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego obejmuje wykluczenie:

- naczyniomięsaka PA;
- zatoru komórkami nowotworowymi;
- chorób pasożytniczych (np. torbieli bąblowca);
- zatoru ciałem obcym;
- wrodzonego/nabytego PA [Daničić 2019].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne w postaci bezobjawowej może trwać kilka miesięcy a nawet lat, do momentu gdy około 40% łożyska płucnego objęte jest zmianami chorobowymi.

Objawy pojawiające się z postępowaniem choroby obejmują:

- postępującą duszność (może jej towarzyszyć ból w klatce piersiowej);
- zawroty głowy;
- omdlenia;
- obrzęki podudzi;
- krwioplucie.

W badaniu przedmiotowym stwierdzone są typowe objawy nadciśnienia płucnego, czyli:

- głośny ton P2;

- szmer niedomykalności zastawki trójdzielnej;
- uderzenia prawokomorowe wyczuwane palpacyjnie.

Z upływem czasu i przy braku leczenia pogłębia się obraz kliniczny charakterystyczny dla niewydolności prawokomorowej:

- poszerzenie i tętnienie żył szyjnych;
- refluks wątrobowo-szyjny;
- obrzęki obwodowe;
- hepatomegalia;
- wodobrzusze;
- pulsowanie wątroby [Daničić 2019].

Charakterystycznym, choć rzadkim objawem dla CTEPH jest szmer naczyniowy słyszalny w okolicy międzyłopatkowej [Torbicki 2020, ESC i ERS 2015].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Rokowanie i powikłania w nadciśnieniu płucnym

Nadciśnienie płucne zalicza się do grupy chorób przewlekłych, których w większości przypadków nie można całkowicie wyleczyć. Leczenie w przebiegu np. chorób lewego serca lub przewlekłych chorób płuc, skupia się raczej na chorobie podstawowej, która doprowadziła do rozwoju PH. Przewlekłe, wysokie PH związane z dysfunkcją lewego serca jest odwracalne m. in. po operacji zwężonej zastawki mitralnej. W przypadku tętniczego PH, dzięki zastosowaniu nowoczesnej farmakoterapii umożliwiającą długotrwałą stabilizację kliniczną, przeżycie 12 i 24 miesięcy od rozpoznania obserwuje się u odpowiednio ok. 90% i 80% leczonych chorych. Chorzy, u których reaktywność tętnic płucnych jest zachowana mają lepsze rokowanie w porównaniu do pozostałych chorych z PH, aż 95% z nich przeżywa 5 lat. Najgorsze rokowanie dotyczy chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej, najlepsze zaś osób z wrodzonymi wadami serca. Wystąpienie krwiopłucia u chorych z PH również wiąże się ze złym rokowaniem, ponieważ jego źródłem są anastomozy między tętnicami oskrzelowymi, a łóżyskiem płucnym. U chorych z zespołem Eisenmengera w przebiegu prostych wad przeciekowych serca (np. ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy), przeżycie wynosi średnio >40 lat (w niektórych przypadkach nawet do 70 r.ż.), krócej natomiast żyją chorzy ze złożonymi

wadami serca. Przyczyną zgonu jest najczęściej niewydolność serca, nagły zgon i krwawienie z układu oddechowego. Parametry o niekorzystnym znaczeniu rokowniczym, na które należy zwracać uwagę przy ocenie chorego z nadciśnieniem to:

- wysoki stopień zaawansowania klinicznego (klasa IV wg WHO);
- obecność objawów prawokomorowej niewydolności serca;
- szybkie tempo narastania objawów podmiotowych i przedmiotowych;
- dystans w teście 6-minutowego chodu <300 m;
- szczytowe pochłanianie tlenu (ergospirometria) <12 ml/min/kg;
- bardzo wysokie i stale narastające stężenie peptydów natriuretycznych;
- płyn w worku osierdziowym, TAPSE <15 mm (badanie echokardiograficzne);
- ciśnienie w prawym przedsionku >15 mm Hg lub indeks sercowy ≤ 2 l/min/m² (cewnikowanie serca) [Konopka 2013].

Spowodowane dusznością lub męczliwością postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku jest głównym objawem nadciśnienia płucnego, niezależnie od jego etiologii. Objawy w początkowym okresie choroby często są nieswoiste i cechują się słabym nasileniem, objawy takie jak duszność, zmęczenie, osłabienie, bóle dławicowe i omdlenia oraz rzadziej: suchy kaszel, nudności i wymioty są zazwyczaj wynikiem wysiłku fizycznego. Duszność spoczynkowa często nie występuje nawet w zaawansowanej fazie choroby. Występowanie napadowych duszności nocnych i nasilenie duszności w pozycji leżącej (*orthopnoë*) może wskazywać na PH o żyłnej etiologii. W miarę postępu choroby pojawiać się mogą takie objawy jak obrzęk kończyn dolnych, powiększenie wątroby, wodobrzusze oraz przesięki w jamach opłucnej i worku osierdziowym. W nadciśnieniu płucnym o etiologii idiopatycznej, cechy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy występują u 50% chorych, a u ok. 14% obserwuje się objaw Raynauda. W wywiadzie należy uwzględnić także występowanie objawów obturacyjnego bezdechu sennego, rodzinnych chorób naczyń płucnych oraz przyjmowanie leków zmniejszających łaknienie. Objawy przedmiotowe wskazujące na PH to:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca;
- szmery niedomykalności zastawki trójdzielnej lub płucnej;
- głośny II ton serca nad zastawką płucną;
- unoszenie skurczowe prawej komory;

- sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca lub drożny otwór owalny;
- palne pałeczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca;
- objawy przewlekłej niewydolności żyłnej, w szczególności zespół pozakrzepowy kończyn dolnych, wskazujący na etiologię zakrzepowo-zatorową;
- trzeci ton serca RV.

Rozwinięte nadciśnienie płucne ma charakter postępujący. Jednym z najważniejszych wskaźników rokowniczych jest 4-stopniowa klasyfikacja czynnościowa stworzona przez WHO i zmodyfikowana przez NYHA, w której objawy zostały dostosowane do specyfiki chorób prowadzących do nadciśnienia płucnego (Tabela 3). Wyniki testów oceniających wydolność fizyczną również wykorzystuje się w celu określenia rokowania i klasyfikacji do odpowiednich metod leczenia, szczególnie przydatna jest interpretacja testu 6-minutowego marszu [Torbicki 2020].

Rokowanie i powikłania w CTEPH

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne na tle innych typów nadciśnienia płucnego cechuje się dobrym rokowaniem odległym u chorych poddanych zabiegowi endarterektomii płucnej (PEA, ang. *pulmonary endarterectomy*) [Kazimierczyk 2016]. CTEPH jest jedyną formą nadciśnienia płucnego, która jest chorobą w pełni wyleczalną [Kurzyna 2020]. Warunkiem przeprowadzenia PEA jest tzw. dostępność chirurgiczna zmian. Skutecznie przeprowadzony zabieg oznacza zazwyczaj istotną poprawę stanu klinicznego chorego, istnieją także dowody wskazujące na lepsze długoterminowe rokowania u chorych operowanych, niż u chorych, którzy nie zostali poddani operacji, mimo podobnych profili hemodynamicznych w momencie stawiania rozpoznania. W sytuacji, gdy PEA okaże się nieskuteczna (gdy podwyższone PAP utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy od operacji), postawiona być powinna diagnoza przetrwałego/nawrotowego CTEPH. Sytuacja taka dotyczy około 1/3 chorych, którzy poddani zostali zabiegowi endarterektomii płucnej [Kazimierczyk 2016]. U chorych, którzy nie są kandydatami do PEA, dobre rezultaty daje farmakoterapia oraz angioplastyka balonowa [Daničić 2019]. Zastosowanie metod inwazyjnych w zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniu płucnym znacznie poprawia rokowanie, bowiem w grupie chorych leczonych endarterektomią płucną lub balonową angioplastyką płucną 5-letni odsetek przeżycia wynosi ponad 80% [Torbicki 2020]. Wszyscy chorzy ze stwierdzonym CTEPH powinni do końca życia stosować leczenie antykoagulacyjne w celu uniknięcia nawrotów choroby

zakrzepowo-zatorowej oraz obniżenia ryzyka tworzenia zakrzepów *in situ* w tętnicach płucnych [Kazimierczyk 2016].

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest chorobą postępującą. Występowanie podwyższonego ciśnienia w krążeniu płucnym w konsekwencji prowadzi do przebudowy naczyń niezajętych przez zorganizowane skrzepliny, a to dodatkowo zwiększa opór płucny. Nielezione CTEPH prowadzi do niewydolności prawej komory serca, a w konsekwencji do zgonu. U chorych nieleczonych ryzyko zgonu wzrasta wraz ze wzrostem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. Odsetek 5-letniego przeżycia wynosi:

- 90%, przy średnim ciśnieniu w tętnicy płucnej <30 mm Hg;
- 50%, przy średnim ciśnieniu w tętnicy płucnej 30-40 mm Hg;
- 35%, przy średnim ciśnieniu w tętnicy płucnej 40-50 mm Hg;
- 10%, przy średnim ciśnieniu w tętnicy płucnej >50 mm Hg [Magoń 2017].

Rokowanie w przypadku chorych leczonych jest bardziej korzystne i w zależności od zastosowanej terapii wynosi:

- po endarterektomii tętnic płucnych (dane z europejskiego rejestru) – przeżycie 3-letnie wynosi 89%, śmiertelność okołoperacyjna wynosi 5,5%;
- po leczeniu farmakologicznym:
 - dane z europejskiego rejestru – przeżycie 3-letnie wynosi 70%;
 - dane z długoterminowej obserwacji chorych leczonych riocycguatem w ramach badania klinicznego – przeżycie 2-letnie wynosi 93%;
- po balonowej angioplastyce tętnic płucnych (dane z ośrodków japońskich) – przeżycie 5-letnie wynosi 98% [Magoń 2017], śmiertelność okołoperacyjna wynosi ok. 2% [Kurzyńska 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym B.74 (Leczenie przetrwałego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I.27, I.27.0 i/lub I.26) ocena skuteczności leczenia powinna być wykonywana co 3-6 miesięcy w stanie jak najbardziej stabilnym (poza okresem dostosowania dawki, gdy monitorowanie stanu chorego odbywa się co 2 tygodnie +/- 2 dni).

Badania nieinwazyjne przeprowadzane w ramach nadzoru nad postępami choroby obejmują:

- ocenę klasy czynnościowej według NYHA;
- test 6-minutowego marszu;
- oznaczenie NT-pro-BNP.

Monitorowanie może opierać się także o wyniki badań wykonanych w razie pogorszenia stanu klinicznego bądź samopoczucia chorego. W takiej sytuacji okres 3-6 miesięcy do kolejnej kontroli liczony jest od momentu przeprowadzenia tych badań.

Badanie inwazyjne, czyli cewnikowanie serca z oceną ciśnienia w tętnicy płucnej, ciśnienia w prawym przedsionku, ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej wykonywane jest na podstawie decyzji lekarza prowadzącego (jeśli obraz kliniczny, przebieg choroby oraz wyniki badań są niejednoznaczne), a także w celu kwalifikacji do plastyki naczyń płucnych, rozszerzenia farmakoterapii bądź przeszczepienia płuc.

Zgodnie z programem lekowym dotyczącym leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego skuteczność terapii oceniana jest u chorego w stanie możliwie jak najbardziej stabilnym. Badania nieinwazyjne konieczne w monitorowaniu postępu leczenia obejmują ocenę klasy czynnościowej, oznaczenie NT-proBNP lub BNP (w zależności od dostępności), wykonanie testu 6-minutowego marszu (z wyjątkiem chorych w IV klasie czynnościowej i dzieci, których parametry rozwojowe uniemożliwiają wykonanie badania) oraz badanie echokardiograficzne (w przypadku rozbieżności wyników badań podstawowych). Badania nieinwazyjne należy wykonywać co 3-6 miesięcy lub w terminie wcześniejszym w zależności od wskazań klinicznych, w przypadku pogorszenia samopoczucia lub stanu chorego. Do podjęcia decyzji terapeutycznych mogą być użyte również badania wykonane nie w ramach rutynowej kontroli co 3-6 miesięcy, ale również wykonane w przypadku pogorszenia samopoczucia lub pogorszenia stanu chorego.

Badania inwazyjne wykonywane w ramach monitorowania leczenia obejmują cewnikowanie prawego serca (badanie hemodynamiczne) z oceną ciśnienia zaklinowania, naczyniowego oporu płucnego, pojemności minutowej i saturacji mieszanej krwi żyłnej. Badanie RHC należy wykonywać w odstępie 12 -24 miesięcy. Jego wykonanie jest konieczne przed włączeniem terapii II rzutu, z tym że w przypadku ciężkiego stanu chorego (IV klasa czynnościowa) można odłożyć cewnikowanie do czasu uzyskania stabilizacji klinicznej. Cewnikowanie prawostronne serca wykonuje się również jeżeli panel badań nieinwazyjnych wskazuje na niezadowalający efekt leczenia zgodnie z obowiązującymi standardami lub obraz kliniczny i wyniki badań nieinwazyjnych są niejednoznaczne lub na zlecenie lekarza prowadzącego.

U chorych z zespołem Eisenmengera oraz u chorych <18 r.ż. wykonanie cewnikowania prawego serca nie jest wymagane w celu monitorowania ani w celu zmiany sposobu leczenia.

Skuteczność terapii ocenia się na podstawie przebiegu choroby, indywidualnych cech chorego oraz kryteriów prognostycznych, zgodnie z obowiązującymi standardami. Zmiana terapii w obrębie leczenia początkowego oraz zmiana terapii w ramach leczenia II rzutu nie wymaga cewnikowania prawego serca. W przypadku nietolerancji leczenia II rzutu możliwy jest powrót do terapii początkowej bez dodatkowej kwalifikacji chorego [Obwieszczenie MZ].

Podsumowanie proponowanych metod oceny i czasu ich przeprowadzenia w obserwacji długoterminowej chorych z PAH, zalecanych przez ESC i ERS zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym

	Wyjściowe - przed rozpoczęciem leczenia	Co 3-6 miesięcy [^]	Co 6-12 miesięcy [^]	3-6 miesięcy po zmianie leczenia [^]	W przypadku pogorszenia stanu klinicznego [^]
Ocena kliniczna i określenie klasy czynnościowej	✓	✓	✓	✓	✓
EKG	✓	✓	✓	✓	✓
6MWT	✓	✓	✓	✓	✓
CPET	✓		✓		✓ ^{^^^}
Echokardiografia	✓		✓	✓	✓
Podstawowe badania laboratoryjne*	✓	✓	✓	✓	✓
Rozszerzone badania laboratoryjne**	✓		✓		✓
Gazometria***	✓		✓	✓	✓
RHC	✓		✓ ^{^^}	✓ ^{^^^}	✓ ^{^^^}

Źródło: opracowanie na podstawie ESC i ERS 2015

*obejmuje: morfologię krwi, INR (chorzy otrzymujący antagonistów witaminy K), stężenie w surowicy kreatyniny, sodu, potasu, AspAT/AlAT (chorzy otrzymujący ERA), bilirubiny i BNP/NT-proBNP

**obejmuje: tyreotropinę, troponinę, kwas moczowy, gospodarkę żelaza (żelazo, ferrytynę, rozpuszczalny receptor transferyny) i inne zmienne, w zależności od indywidualnych potrzeb chorego

***gazometria z tętniczej lub arterializowanej krwi kapilarnej; może być zastąpiona pomiarem saturacji tlenem krwi obwodowej u stabilnych chorych lub gdy gazometria nie jest dostępna

[^]odstępny czas należy dostosować do potrzeb chorego

^{^^}niektóre ośrodki wykonują RHC w regularnych odstępach czasu w okresie obserwacji

^{^^^}powinny być brane pod uwagę

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest chorobą rzadką. W 2017 roku chorobowość i zapadalność na CTEPH wyniosła odpowiednio 11,7/mln i 3,5/mln/rok [Kurzyńska 2017]. W roku 2019 wartość współczynników wyniosła w przypadku chorobowości 17,3/mln, a zapadalności 4,3/mln/rok [Kurzyńska 2019]. W przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego zgodnie z danymi epidemiologicznymi z Wielkiej Brytanii PAH występuje u 38/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 12,7/mln/rok [Torbiński 2020]. Wskaźnik chorobowości i zapadalności na tętnicze nadciśnienie płucne w 2019 roku w Polsce wyniósł odpowiednio 30,8/mln i 5,2/mln/rok. W ostatnich latach obserwuje się tendencję wzrostową w/w wskaźników, wynikającą ze zwiększonej rozpoznawalności choroby i zwiększonej skuteczności leczenia nadciśnienia płucnego [Torbiński 2020, Kopec 2020].

Na corocznej Ogólnopolskiej Konferencji Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego prezentowane są dane epidemiologiczne dotyczące tętniczego nadciśnienia płucnego, w tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby chorych na PAH, CTEPH oraz wskaźniki chorobowości i zapadalności dla PAH w latach 2012-2019.

Tabela 7.
Epidemiologia PAH i CTEPH w Polsce w latach 2012-2019

Rok	Liczba dorosłych chorych z PAH	Liczba dorosłych chorych z CTEPH	Chorobowość (PAH)	Zapadalność (PAH)
2012	486	b/d	15,5/mln	3,1/mln/rok
2013	571	141	18,2/mln	3,5/mln/rok
2014	667	176	21,3/mln	3,7/mln/rok
2015	753	276	24,1/mln	4,6/mln/rok
2016	871	318	27,8/mln	5,2/mln/rok
2017	934	367	29,8/mln	4,6/mln/rok
2018	975	410	31,2/mln	5,3/mln/rok
2019	1108	546	30,8/mln	5,2/mln/rok

Źródło: opracowanie na podstawie Kurzyńska 2019, Kurzyńska 2018, Kurzyńska 2017, Torbiński 2020

Dla populacji polskiej stworzony został wielośrodkowy prospektywny rejestr tętniczego PH u dorosłych i dzieci oraz przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej. W przypadku CTEPH Ogólnopolska Baza Nadciśnienia Płucnego BNP-PL uwzględni dwie grupy chorych:

- grupa prospektywna (populacja *incidence*) – obejmuje chorych od 1.03.2018, zawiera informacje dotyczące nowych rozpoznań i zgonów;

- grupa retrospektywna (populacja *prevalence*) – obejmuje chorych do 1.03.2018, zawiera informacje dotyczące chorych z rozpoznaniem CTEPH w latach 1998-2018, żyjących w 2018 roku [Kurzyzna 2019].

Największe ryzyko rozwoju nadciśnienia płucnego występuje w grupie chorych z twardziną układową, szczególnie z zespołem CREST i dotyczy 7-12% chorych. Częste występowanie PH obserwuje się także w toczeniu rumieniowatym układowym (ok. 7%) reumatoidalnym zapaleniu stawów i mieszanej chorobie tkanki łącznej. Nieco rzadsze jest PH w przebiegu uszkodzenia wątroby i nadciśnienia wrotnego, dotyka ono 2% chorych z marskością wątroby i 4% chorych kierowanych do przeszczepu wątroby. W przypadku osób zakażonych wirusem HIV PH rozwija się w 0,5% przypadków. Nadciśnienie płucne o łagodnym przebiegu rozwija się u ok. 25% chorych z łagodną lub umiarkowaną hipokseміą. Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne rozwija się u 0,5-4% chorych, u których wystąpiły epizody ostrej zatorowości płucnej [Torbicki 2020].

W roku 2019 stwierdzono 196 nowych przypadków przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego, w tym samym roku liczba zgonów spowodowana CTEPH wyniosła 31 [Kurzyzna 2019]. Liczbę zgonów, liczbę nowych przypadków oraz śmiertelność spowodowaną tętnicznym nadciśnieniem płucnym oraz CTEPH w latach 2016-2019.

Tabela 8.
Dane epidemiologiczne w latach 2016-2018

Rok	Nowi chorzy (PAH)	Nowi chorzy (CTEPH)	Zgony (PAH)	Zgony (CTEPH)	Śmiertelność* (PAH)
2016	163	111	68	10	7,8
2017	143	108	79	16	8,5
2018	111	74	70**	31	3,4

Źródło: opracowanie na podstawie: Kurzyzna 2019, Kurzyzna 2018, Kurzyzna 2017

*w stosunku do liczby chorych z PAH na koniec roku

**zgony kalkulowane

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Trepulmix®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Celem leczenia nadciśnienia płucnego jest wydłużenie czasu przeżycia, łagodzenie objawów choroby oraz zachowanie odpowiedniej jakości życia bądź jej poprawa. Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie odpowiedzi udzielonych w badaniu ankietowym przez eksperta klinicznego oraz zapisów Programu lekowego B.74 Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26).

3.7.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH).

Zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne i PAH, to choroby bardzo podobne histologicznie, co stanowi uzasadnienie dla stosowania w przebiegu CTEPH terapii specyficznych dla PAH. Wśród nich wymienia się inhibitory fosfodiesterazy typu 5, antagonistów receptora endoteliny i analogi prostacykliny w celu ukierunkowania na mikronaczyniowy komponent CTEPH. Dodatkowo takie leczenie jest powszechne wśród chorych z nieoperacyjnym lub przetrwałym/nawrotowym CTEPH po PEA [*Ghofrani 2021*].

W związku z powyższym w ramach opisu wytycznych klinicznych uwzględniono również leki stosowane w praktyce klinicznej leczenia PAH, stosowane również w leczeniu chorych na CTEPH.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje. Dokumenty te opisują aktualne standardy leczenia chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne. Poszukiwano wytycznych nie starszych niż opublikowane w 2015 roku, aby przedstawić możliwie najbardziej aktualne zalecenia w postępowaniu w CTEPH.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
ERS	2021 [ERS 2021]	Leczenie CTEPH
JCS	2019 [JCS 2019]	Leczenie nadciśnienia płucnego
ESC/ERS	2019 [ESC i ERS 2019]	Leczenie ostrej zatorowości płucnej
SSPTS	2018 [SSPTS 2018]	Leczenie nadciśnienia płucnego
TSOC	2018 [TSOC 2018]	Leczenie nadciśnienia płucnego
NICE	2016 [NICE 2016]	Balonowa angioplastyka płucna w leczeniu CTEPH
ESC/ERS	2015 [ESC i ERS 2015]	Leczenie nadciśnienia płucnego

Angiografię płucną wykonuje się w celu ostatecznego rozpoznania CTEPH i ustalenia wskazań do zabiegu endarterektomii płucnej (PEA, ang. *pulmonary endarterectomy*) lub balonowej angioplastyki tętnic płucnych (BPA, ang. *balloon pulmonary angioplasty*).

CTEPH jest chorobą potencjalnie uleczalną, a zabieg PEA jest leczeniem pierwszej linii [JCS 2019, TSOC 2018, SSPTS 2018]. U większości chorych po zabiegu PEA następuje poprawa hemodynamiki, parametrów czynnościowych i jakości życia [TSOC 2018], a interwencja może doprowadzić do wyleczenia CTEPH i jest odpowiednia w ponad 60% przypadków [SSPTS 2018]. Należy zaznaczyć, że zabieg PEA może nie być odpowiedni dla wszystkich chorych z powodu chorób współistniejących lub ze względu na zajęcie mniejszych obwodowych tętnic płucnych [NICE 2016]. Wytyczne TSOC 2018 wskazują równocześnie, że nawet co trzeci chory po PEA może mieć przetrwałe nadciśnienie płucne z powodu niecałkowitego usunięcia skrzepliny lub współistniejącej dystalnej waskulopatii płucnej [TSOC 2018]. Z kolei w najnowszych wytycznych ERS 2021 wskazano, że odsetek chorych z przetrwałym

⁴ JCS, ang. *Japanese Circulation Society* – Japońskie Towarzystwo ds. krążenia krwi; ESC, ang. *European Society of Cardiology* – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne; ERS, ang. *European Respiratory Society* – Europejskie Towarzystwo Oddechowe; SSPTS, ang. *Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery* – Hiszpańskie Towarzystwo Pulmonologii i Chirurgii Klatki Piersiowej; TSOC, ang. *Taiwan Society of Cardiology* – Tajwańskie Towarzystwo Kardiologiczne; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii

nadciśnieniem płucnym po zabiegu PEA może wynosić nawet 50% chorych. W tym przypadku wytyczne zalecają zastosowanie terapii farmakologicznej i BPA [ERS 2021].

W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego lub u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia zabiegu PEA jest niekorzystny wytyczne zalecają wykonanie balonowej angioplastyki płucnej (BPA) [ERS 2021, ESC i ERS 2019, JCS 2019, SSPTS 2018, TSOC 2018, NICE 2016, ESC i ERS 2015]. Głównym celem zabiegu BPA jest wyeliminowanie nadciśnienia płucnego, niedopuszczenie do wystąpienia prawokomorowej niewydolności serca oraz poprawa rokowania (przeżycia), chociaż według doniesień zagranicznych, stopień poprawy hemodynamicznej po BPA jest niewystarczający. Uwzględniając fakt, iż CTEPH jest w zasadzie chorobą przewlekłą, w większości przypadków pilne leczenie nie jest konieczne. Podobnie jak w przypadku zabiegu PEA, istotne jest natomiast, aby zabieg BPA był wykonywany w obiektach z dużym doświadczeniem w leczeniu CTEPH. CTEPH obejmuje zmiany o różnym stopniu nasilenia, dotyczące prawie wszystkich segmentowych tętnic płucnych, w związku z czym leczenie wszystkich zmian podczas jednego zabiegu jest niemożliwe, a do zakończenia leczenia potrzeba od 4 do 6 sesji zabiegu na każdego chorego [JCS 2019]. W najnowszych wytycznych *ERS 2021* podkreślono, że **BPA nie zastępuje PEA lub celowanej terapii medycznej w CTEPH. BPA wypełnia natomiast lukę interwencyjną w przypadkach chorych na CTEPH niekwalifikujących się do PEA i może być rozważana w połączeniu z dowolną terapią jako uzupełniająca metoda leczenia.** Wskazano, że BPA jako terapia wspomagająca, najczęściej w połączeniu z terapią ukierunkowaną na nadciśnienie płucne, jest powszechną praktyką stosowaną u chorych z dającym objawy przetrwałym nadciśnieniem płucnym po PEA. [ERS 2021].

Rokowanie w przypadku nieleczzonego CTEPH pogarsza się w miarę nasilania się zaburzeń hemodynamicznych, a występowanie przypadków wykazujących pogorszenie hemodynamiki z czasem odnotowano również wśród łagodnych przypadków CTEPH. W związku z tym konieczne jest długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe (warfaryna) niezależnie od obecności/braku leczenia interwencyjnego (PEA, BPA) w CTEPH. Istnieją jednoznaczne dowody potwierdzające skuteczność terapii przeciwzakrzepowej [JCS 2019]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ERS opublikowanymi w 2021 roku chorzy na CTEPH powinni stosować leki przeciwzakrzepowe przez całe życie. Podstawę leczenia przeciwzakrzepowego w CTEPH stanowią antagoniści witaminy K, ale coraz częściej stosowane są również doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K (NOAC). W wytycznych podkreślono, że jak dotąd nie zgłoszono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa, jednak zespół antyfosfolipidowy jest przeciwwskazaniem do stosowania NOAC [ERS 2021].

W większości wytycznych wskazano, że podstawową terapią CTEPH, oprócz leków przeciwzakrzepowych są również leki moczopędne i terapia tlenowa w przypadku występowania niewydolności prawej komory i hipoksemii [ERS 2021, ESC i ERS 2019, JCS 2019, TSOC 2018, ESC i ERS 2015].

U chorych na CTEPH można również rozważyć przeszczepienie płuca [JCS 2019]. Równocześnie biorąc pod uwagę różne opcje leczenia dostępne dla CTEPH, przeszczepienie płuca jest obecnie rzadko rozważany w tej grupie chorych [ERS 2021].

W kilku wytycznych [ESC i ERS 2019, TSOC 2018, NICE 2016, ESC i ERS 2015] wskazano, że u chorych z dającym objawy, nieoperacyjnym CTEPH można także rozważyć terapie celowane zatwierdzone dla PAH. W wytycznych *ESC i ERS 2019* zwrócono uwagę, że dane dotyczące leczenia choroby mikronaczyniowej płuc w CTEPH uzasadniają testowanie leków, które zostały zatwierdzone we wskazaniu PAH. Na podstawie dostępnych danych leczenie farmakologiczne CTEPH terapią celowaną jest obecnie uzasadnione zarówno u chorych nieoperacyjnych, jak i u chorych utrzymującym się nadciśnieniem płucnym po zabiegu PEA. U chorych na CTEPH z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi zaproponowano pozarejestrycyjne połączenie leków zatwierdzonych w leczeniu PAH, ale jak dotąd dostępne są tylko ograniczone dane prospektywne [ESC i ERS 2019]. Z drugiej strony w wytycznych *SSPTS 2018* wskazano, że terapię zatwierdzoną dla PAH należy stosować w momencie wykluczenia CTEPH [SSPTS 2018].

Przez długi czas dostęp do leków rozszerzających naczynia płucne, stosowanych u chorych na CTEPH nie był refundowany ze środków publicznych. W następstwie badań *CHEST-1* i jego rozszerzenia *CHEST-2* oceniających riocyguat oraz badania *CTREPH* oceniającego treprostynil, leki te zostały dopuszczone do stosowania u chorych na CTEPH [ERS 2021, JCS 2019]. W badaniu *CTREPH* wykazano, że treprostynil podawany podskórnym u chorych z ciężkim, nieoperacyjnym CTEPH jest bezpieczny i skuteczny. Dane długookresowe potwierdzają poprawę wyniku 6MWD, PVR, klasy funkcjonalnej i NT-proBNP. W najnowszych wytycznych *ERS 2021* podkreślono, że **riocyguat** (stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylanowej) oraz **treprostynil** (analog prostacykliny) **są obecnie jedynymi lekami zatwierdzonymi do leczenia nieoperacyjnego CTEPH lub przetrwałego/nawracającego nadciśnienia płucnego po PEA** [ERS 2021].

Wytyczne *JCG 2019* i *NICE 2016* zalecają również stosowanie leków rozszerzających naczynia innych niż riocyguat u chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu PEA lub u chorych z przetrwałym/nawracającym nadciśnieniem płucnym po PEA. W otwartych

badaniach klinicznych z epoprostenolem, beraprostem, iloprostem, treprostynilem, sildenafilem i bozentanem oraz w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z sildenafilem wykazano znaczną poprawę hemodynamiki, wyników 6-minutowego marszu i poziomu BNP [JCS 2019]. Riocyguat i treprostynil są zatwierdzone u chorych z nieoperacyjnym CTEPH lub przetrwałym/nawracającym nadciśnieniem płucnym po PEA; natomiast inne leki na nadciśnienie zostały przetestowane w CTEPH i mogą być stosowane poza wskazaniami [ERS 2021].

W wytycznych *TSOC 2018*, zwrócono uwagę, że terapia riocyguatem poprzedzająca zabieg BPA może potencjalnie zwiększyć bezpieczeństwo proceduralne, jednak wyniki przedstawiono tylko na kilku konferencjach [TSOC 2018]. Wśród innych terapii w wytycznych *ERS 2021* wymieniono sildenafil (inhibitor PDE5), bozentan i macytentan (ERA). Badania RCT przeprowadzone w populacji chorych CTEPH dla sildenafilu i bozentanu nie wykazały poprawy w zmianach czynnościowych (zmiana wyniku testu 6MWD), przy równoczesnej poprawie wartości parametrów hemodynamicznych (poprawa wyniku PVR) [ERS 2021]. U chorych na CTEPH korzystny efekt terapeutyczny wykazano również w przypadku macytentanu. Leczenie farmakologiczne jest wskazane u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego (PEA) oraz u chorych z utrzymującym się nadciśnieniem płucnym pomimo zabiegu PEA [ERS 2021, SSPTS 2018, TSOC 2018].

W wytycznych *ERS 2021* zwrócono uwagę, że sekwencyjna terapia skojarzona leków przeciwnadciśnieniowych była dozwolona w kilku randomizowanych badaniach (m.in. w *CTREPH*). Analogicznie do PAH, rozpoczęcie leczenia skojarzonego dwoma lekami jest obecnie jedną ze strategii proponowanych chorym na CTEPH o ciężkim nasileniu. Odnosi się to szczególnie do nieoperacyjnego CTEPH przed zabiegiem BPA, u chorych z mniej ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi i przypuszczalnie z mniejszym ryzykiem powikłań związanych z zabiegiem. Dane rejestrowe dotyczące terapii skojarzonej ERA w połączeniu z PDE5 lub riocyguatem u nieoperacyjnych chorych z CTEPH, wskazują, że początkowa terapia skojarzona dwóch leków skutkowała bardziej wyraźnym zmniejszeniem PVR w porównaniu z monoterapią. Doustna terapia skojarzona jest powszechną praktyką u chorych z CTEPH z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi [ERS 2021].

W wytycznych *ERS 2021* zwrócono także uwagę, że wielu chorych może mieć mieszane zmiany anatomiczne ze zmianami płatowymi, segmentowymi i mikronaczyniowymi. Dzięki trzem skutecznym terapiom, które są obecnie dostępne, możliwe jest rozszerzenie schematów leczenia i uwzględnienie multimodalnego podejścia. Takie podejście obejmuje zastosowanie

kombinacji PEA, BPA i terapii farmakologicznej w celu ukierunkowania odpowiednio zmian proksymalnych, dystalnych i mikrowakulopatii. Obecnie nie ma wytycznych ani standaryzacji dotyczących oceny przydatności do terapii multimodalnej, a dobór chorych jest dokonywany indywidualnie w specjalistycznych ośrodkach przez multidyscyplinarny zespół ekspertów [ERS 2021].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne (CTEPH) – leczenie farmakologiczne				
ERS 2021	Treprostynil	Treprostynil stosowany u chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu lub u chorych z utrzymującym się / powracającym nadciśnieniem płucnym po PEA uzyskał pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (na podstawie badania CTREPH).	<p>Trepulmix® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej według WHO oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub • trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej. 	<p>Lek niefinansowany we wskazaniu CTEPH.</p> <p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0).</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
ERS 2021	Riocyguat	U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu lub u chorych z utrzymującym się / powracającym nadciśnieniem płucnym po PEA zaleca się stosowanie riocyguatu.	<p>Adempas® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z klasą czynnościową II do III wg WHO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z nieoperacyjnym CTEPH; • z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; • w celu poprawy wydolności wysiłkowej. <p>Adempas® w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II-III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Skuteczność wykazano</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.74:</p> <p>Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)</p> <p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
ESC i ERS 2019		U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu lub u chorych z utrzymującym się / powracającym nadciśnieniem płucnym po PEA zaleca się stosowanie riocyguatu.		
JCS 2019		U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu endarterektomii płucnej (PEA), lub u chorych z utrzymującym się / powracającym nadciśnieniem płucnym po PEA zaleca się stosowanie riocyguatu [I/B].		

⁵ ChPL Trepulmix, ChPL Adempas, ChPL Opsumit, ChPL Revatio, ChPL Stayveer, ChPL Veletri, ChPL Ventavis, ChPL Warfin, ChPL Acenocumarol WZF, ChPL Indapen,

⁶Opracowane na podstawie Obwieszczenia MZ oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
SSPTS 2018		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie riocyguatu [I/B]. Leczenie farmakologiczne jest wskazane u chorych, którzy nie kwalifikują się do zabiegu operacyjnego (PEA) oraz u chorych z utrzymującym się nadciśnieniem płucnym pomimo zabiegu PEA [I/B].	wśród populacji chorych z PAH z etiologią idiopatycznego lub dziedzicznego PAH lub PAH związanego z chorobą tkanki łącznej.	Finansowanie w ramach RDTL.
TSOC 2018		U chorych z dającym objawy, nieoperacyjnym, utrzymującym się lub nawracającym CTEPH zaleca się stosowanie riocyguatu [I/B].		
NICE 2016		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne.		
ESC i ERS 2015		U chorych z dającym objawy CTEPH, którzy zostali wykluczeni z zabiegu operacyjnego przez panel ekspertów, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA lub występuje u nich przetrwałe/nawracające CTEPH po leczeniu chirurgicznym zaleca się stosowanie riocyguatu [I/B]. U wszystkich chorych na CTEPH zaleca się, aby ocena możliwości wykonania zabiegu operacyjnego lub decyzji dotyczącej innej strategii leczenia była przeprowadzona przez wielodyscyplinarny zespół ekspertów [I/C].		
JCS 2019	Terapie celowane inne niż riocyguat	U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu PEA lub u chorych z przetrwałym/nawracającym nadciśnieniem płucnym po PEA można rozważyć stosowanie leków rozszerzających naczynia innych niż riocyguat [IIb/B].	<p><u>Sildenafil (Revatio®)</u></p> <p>Leczenie dorosłych chorych z PAH 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.</p> <p><u>Bozentan (Stayveer®)</u></p> <p>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej</p>	<p>Sildenafil, bozentan, epoprostenol, iloprost, macyntan</p> <p>Leki niefinansowane we wskazaniu CTEPH.</p> <p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
NICE 2016		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków rozszerzających naczynia krwionośne.		
ESC i ERS 2019	Terapie dopuszczone do	Uzasadnione jest testowanie leków, które zostały zatwierdzone we wskazaniu PAH (w związku z chorobą mikronaczyniową płuc w CTEPH). Na podstawie dostępnych danych leczenie farmakologiczne CTEPH		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
TSOC 2018	leczenia PAH	terapią celowaną jest obecnie uzasadnione zarówno u chorych nieoperacyjnych, jak i u chorych utrzymującym się nadciśnieniem płucnym po zabiegu PEA. U chorych na CTEPH z ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi zaproponowano pozarejestrowane połączenie leków zatwierdzonych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, ale jak dotąd dostępne są tylko ograniczone dane prospektywne.	<p>oraz złagodzenia objawów u chorych z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniem płucnym; • tętnicznym nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych; • tętnicznym nadciśnieniem płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera. <p>Wykazano również pewną poprawę u chorych z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.</p> <p><u>Epoprostenol (Veletri®)</u></p> <p>Leczenie PAH (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u chorych w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p>Wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn.</p> <p><u>Iloprost (Ventavis®)</u></p> <p>Poprawa wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u dorosłych chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.</p>	
		U chorych z dającym objawy, nieoperacyjnym CTEPH można rozważyć terapie celowane zatwierdzone dla PAH [IIb/B].		
ESC i ERS 2015		Można rozważyć stosowanie leków dopuszczonych do leczenia PAH poza wskazaniami rejestracyjnymi u objawowych chorych, którzy zostali wykluczeni z leczenia operacyjnego przez panel ekspertów, w tym co najmniej jednego chirurga doświadczonego w zakresie PEA [IIb/B]		
SSPTS 2018	Macytentan	U chorych na CTEPH korzystny efekt terapeutyczny wykazano w przypadku macytentanu. Leczenie farmakologiczne jest wskazane u chorych, którzy nie	<p><u>Macytentan (Opsumit®)</u></p> <p>W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
TSOC 2018		kwalfikują się do zabiegu operacyjnego (PEA) oraz u chorych z utrzymującym się nadciśnieniem płucnym pomimo zabiegu PEA [I/B].	wskazany do stosowania w długotrwałej terapii PAH u dorosłych z II lub III klasą czynnościową według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca.	
		U chorych z dającym objawy, nieoperacyjnym, utrzymującym się lub nawracającym CTEPH zaleca się stosowanie macytentanu [I/B].		
ERS 2021	Leki przeciwzakrzepowe (warfaryna lub acenokumarol)	U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków o działaniu przeciwzakrzepowym do końca życia. Tradycyjnie podstawę leczenia przeciwzakrzepowego w PAH i CTEPH, stanowili antagoniści witaminy K, ale coraz częściej stosuje się doustne leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K (NOAC), choć brakuje mocnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa NOAC w CTEPH.	<p style="text-align: center;"><u>Warfaryna (Warfin®)</u></p> <p>Leczenie i zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.</p> <p>Wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawał mięśnia sercowego.</p> <p>Zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u chorych z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.</p> <p style="text-align: center;"><u>Acenokumarol (Acenocumarol WZF)</u></p> <p>Profilaktyka powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczenie.</p>	<p style="text-align: center;">We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).</p>
ESC i ERS 2019		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków o działaniu przeciwzakrzepowym (antagoniści witaminy K) do końca życia, w tym po udanym zabiegu PEA lub BPA.		
JCS 2019		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków o działaniu przeciwzakrzepowym [I/C].		
SSPTS 2018		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków o działaniu przeciwzakrzepowym, również po zabiegu PEA [I/C]. Zaleca się stosowanie antagonistów witaminy K, ponieważ nie ma dowodów na poparcie stosowania nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.		
TSOC 2018		U chorych na CTEPH zaleca się przewlekłe (dożywnie) stosowanie leków o działaniu przeciwzakrzepowym [I/C].		
NICE 2016		U chorych na CTEPH zaleca się stosowanie leków o działaniu przeciwzakrzepowym, zapobiegających nawrotom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zakrzepicy tętnicy płucnej <i>in situ</i> .		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
ESC i ERS 2015		U wszystkich chorych na CTEPH zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe do końca życia [I/C]. U chorych na CTEPH optymalne leczenie składa się z podawania leków przeciwzakrzepowych, moczopędnych i tlenu w przypadku występowania niewydolności prawej komory i hipoksemii.		
ERS 2021	Leki diuretyczne/terapia kardio-toniczna	Podstawową terapią CTEPH, oprócz leków przeciwzakrzepowych są leki moczopędne w przypadku prawokomorowej niewydolności serca.	<u>Leki moczopędne – tiazydowe isulfonamidowe, np. Indapamid (Indapen®)</u> Nadciśnienie tętnicze samoistne.	<u>Leki moczopędne – tiazydowe isulfonamidowe</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
ESC i ERS 2019		Podstawową terapią CTEPH, oprócz leków przeciwzakrzepowych są leki moczopędne w przypadku prawokomorowej niewydolności serca.	<u>Leki moczopędne – pętlowe np. Furosemid (Furosemidum Polpharma®)</u>	Poziom odpłatności: 30% / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
JCS 2019		U chorych na CTEPH z towarzyszącą prawokomorową niewydolnością serca można rozważyć terapię moczopędną / kardiotoniczną [IIb/C].	Leczenie obrzęków Furosemid stosowany jest u dorosłych i dzieci w leczeniu obrzęków związanych z zastoinową niewydolnością krążenia, z marskością wątroby i chorobami nerek, gdy wskazane jest zastosowanie leków moczopędnych o silnym i szybkim działaniu.	<u>Leki moczopędne – pętlowe</u> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
TSOC 2018		U chorych na CTEPH z ostrą niewyrównaną niewydolnością serca i niedotlenieniem można rozważyć zastosowanie leków moczopędnych.	Leczenie nadciśnienia tętniczego Furosemid stosuje się w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych, głównie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.	Poziom odpłatności: ryczałt / bezpłatnie dla chorych >75. r.ż. (załącznik D).
ESC i ERS 2015		U chorych na CTEPH optymalne leczenie składa się z podawania leków przeciwzakrzepowych, moczopędnych i tlenu w przypadku występowania niewydolności prawej komory i hipoksemii.		
Przewlekłe zakrzepowo-zatorowego nadciśnienie płucne (CTEPH) – leczenie inne niż farmakologiczne				
ERS 2021	Terapia tlenowa	Podstawową terapią CTEPH, oprócz leków przeciwzakrzepowych jest terapia tlenowa u chorych z hipoksemią.	Nie dotyczy	Załącznik nr 4a kod produktu: 5.57.01.0002002–oddychanie -podtrzymanie oddychania: oddychanie przez sztuczne drogi
ESC i ERS 2019		Podstawową terapią CTEPH, oprócz leków przeciwzakrzepowych jest terapia tlenowa u chorych z hipoksemią.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
JCS 2019		U chorych na CTEPH z niedotlenieniem należy rozważyć terapię tlenową [IIa/C]. Oczekuje się, że terapia tlenowa złagodzi objawy (poprzez poprawę transportu tlenu) i zmniejszy do pewnego stopnia ciśnienie w tętnicy płucnej poprzez rozwiązanie hipoksji skurczu naczyń płucnych. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów, oczekuje się, że terapia ta dodatkowo poprawi rokowanie.		oddechowe, leczenie tlenem, ale bez wspomaganie mechanicznego.
TSOC 2018		U chorych na CTEPH z ostrą niewyrównaną niewydolnością serca i niedotlenieniem można rozważyć zastosowanie terapii tlenowej.		
ESC i ERS 2015		U chorych na CTEPH optymalne leczenie składa się z podawania leków przeciwzakrzepowych, moczopędnych i tlenu w przypadku występowania niewydolności prawej komory i hipoksemii.		
ERS 2021	Balonowa angioplastyka płucna (BPA)	Nieoperacyjni chorzy z CTEPH mogą odnieść korzyści z BPA. Optymalne leczenie CTEPH wymaga wielodyscyplinarnego podejścia zespołowego z uwzględnieniem PEA, terapii medycznej i BPA. BPA nie zastępuje PEA lub celowanej terapii medycznej w CTEPH. Zamiast tego BPA wypełnia lukę interwencyjną w przypadkach CTEPH niekwalifikujących się do PEA i może być rozważana w połączeniu z dowolną terapią jako uzupełniająca metoda leczenia.	Nie dotyczy	Zabieg nie został wyszczególniony w 55/2021/DSOZ
ESC i ERS 2019		U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu PEA zaleca się BPA.		
JCS 2019		U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu PEA zaleca się BPA [I/C].		
SSPTS 2018		U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu PEA można rozważyć BPA. Zabieg ten powinien być wykonywany wyłącznie w szpitalach z dużym doświadczeniem w leczeniu CTEPH.		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
TSOC 2018		U chorych z dającym objawy, nieoperacyjnym, utrzymującym się lub nawracającym CTEPH należy rozważyć BPA [IIa/B].		
NICE 2016		<p>Dobór chorych i leczenie powinno odbywać się wyłącznie w jednostkach specjalizujących się w leczeniu CTEPH, mających dostęp w odpowiednim czasie do usług służby zdrowia, będącej w stanie poradzić sobie z wszelkimi powikłaniami.</p> <p>NICE zachęca do dalszych badań nad BPA w leczeniu CTEPH. Należy zebrać szczegółowe informacje na temat doboru chorych, wszystkich powikłań oraz późniejszego leczenia i interwencji w przypadku nadciśnienia płucnego. Sprawozdania powinny zawierać wyniki dotyczące jakości życia, długoterminowe wyniki skuteczności i przeżycie.</p> <p><u>Chorzy na CTEPH nie kwalifikujący się do PEA</u></p> <p>U chorych na CTEPH, którzy nie kwalifikują się do zabiegu PEA (z powodu chorób współistniejących lub rozprzestrzenienia się choroby tętnic) zaleca się wykonanie BPA.</p> <p><u>Chorzy na CTEPH kwalifikujący się do PEA</u></p> <p>U chorych na CTEPH, którzy kwalifikują się do zabiegu PEA nie zaleca się BPA, ponieważ dowody na skuteczność są niewystarczające, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej. W przypadku tych chorych BPA należy stosować wyłącznie ze specjalnymi ustaleniami dotyczącymi nadzoru klinicznego, zgody oraz audytu lub badań.</p> <p>Klinicyści, którzy chcą oferować BPA w leczeniu CTEPH powinni: poinformować kierowników nadzoru klinicznego odpowiedzialnych za refundację podstawowej opieki zdrowotnej, upewnić się, że chorzy rozumieją niepewność co do skuteczności procedury, zwłaszcza w perspektywie długoterminowej (w tym przekazać</p>		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
ESC i ERS 2015		informacje na piśmie i informacje NICE) oraz kontrolować i przeglądać wyniki kliniczne wszystkich chorych na CTEPH po zabiegu BPA.		
		U chorych na CTEPH z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego z przyczyn technicznych lub u których stosunek ryzyka do korzyści z przeprowadzenia PEA jest niekorzystny można rozważyć wykonanie zabiegu BPA [IIb/C].		
ERS 2021	Endarterektomia płucna (PEA)	PEA jest leczeniem z wyboru u chorych operacyjnych, wywołującym znaczną poprawę hemodynamiczną i kliniczną z wczesną śmiertelnością na niskim poziomie (<3%) w ośrodkach specjalistycznych. W przypadku wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego po PEA (dotyczy około 50% przypadków), należy zastosować terapie farmakologiczne i BPA. Istnieją dowody potwierdzające ich stosowanie, jeśli przy obecności objawów, mPAP po PEA pozostaje >30 mm Hg.	Nie dotyczy	Załącznik nr 9 – ICD-9: <ul style="list-style-type: none"> • 38.125: endarterektomia z łatką naczyniową - Tętnicy płucnej; • 38.135: endarterektomia z czasowym by-passem - Tętnicy płucnej.
ESC i ERS 2019		PEA jest leczeniem z wyboru u chorych operacyjnych. W przeciwieństwie do chirurgicznej embolektomii z powodu ostrej zatorowości płucnej, leczenie CTEPH wymaga obustronnej endarterektomii przez przyśrodkową warstwę tętnic płucnych. Podczas zabiegu wymagane jest przerywane zatrzymanie krążenia w głębokiej hipotermii, bez konieczności perfuzji mózgowej.		
JCS 2019		U chorych na centralną postać CTEPH zaleca się zabieg PEA z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii [I/C]. U chorych na obwodową postać CTEPH należy rozważyć zabieg PEA z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii [IIa/C].		
SSPTS 2018		U chorych na CTEPH zaleca się zabieg PEA [I/C].		

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
TSOC 2018 NICE 2016 ESC i ERS 2015		Wszyscy chorzy z rozpoznaniem CTEPH powinni zostać poddani ocenie przez wielodyscyplinarny zespół pod kątem możliwości wykonania zabiegu PEA [I/C].		
		U chorych na CTEPH zaleca się zabieg PEA z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii [I/C].		
		U chorych na CTEPH zaleca się zabieg PEA, którego celem jest usunięcie blokującego materiału zakrzepowo-zatorowego. Jednak PEA może nie być odpowiednia dla wszystkich chorych z powodu chorób współistniejących lub ze względu na zajęcie mniejszych obwodowych tętnic płucnych.		
		U chorych na CTEPH zaleca się chirurgiczną PEA z zatrzymaniem krążenia w głębokiej hipotermii oraz zaleca się, aby decyzje dotyczące zabiegu operacyjnego i innych metod leczenia (terapii farmakologicznej lub balonowej angioplastyki płucnej) były podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów [I/C]. W ciężkich przypadkach zalecanym standardem leczenia w ośrodkach wykonujących PEA jest zastosowanie pozaustrojowego wspomaganie utlenowania (ECMO, ang. <i>Extra corporeal membrane oxygenation</i>) w okresie pooperacyjnym.		
JCS 2019	Przeszczep płuca	U chorych na CTEPH można rozważyć przeszczep płuca [IIb/C].	Nie dotyczy	<p>Załącznik nr 1w: kod zakresu świadczeń: 03.4662.033.02 – <u>Przeszczepienie płuca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wariant 4 - przeszczepienie jednego płuca u chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wariant 5 - przeszczepienie obu

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji / poziom dowodów]		Wskazanie w ChPL ⁵	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁶
	Terapia	Populacja		
				płuc u chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym

ERS 2021, NICE 2016: w dokumencie nie wskazano siły zaleceń, ani poziomu dowodów.

ESC i ERS 2019, JCS 2019, TSOC 2018, SSPTS 2018, ESC i ERS 2015:

Tabela 10.
Siła zaleceń i poziom dowodów wraz z ich interpretacją

Oznaczenie		Interpretacja
Poziom dowodów		
A	wysoki	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych obejmujących wielu chorych [JCS 2019]. Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz [ESC i ERS 2019, SSPTS 2018, TSOC 2018, ESC i ERS 2015].
B	umiarkowany	Dane pochodzące z ograniczonej liczby randomizowanych prób klinicznych z udziałem niewielkiej liczby chorych lub pochodzące z badań nierandomizowanych lub szczegółowej analizy badań obserwacyjnych (rejestrów) [JCS 2019]. Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych [ESC i ERS 2019, SSPTS 2018, TSOC 2018, ESC i ERS 2015].
C	niski	Uzgodniona opinia ekspertów będąca głównym uzasadnieniem rekomendacji [JCS 2019]. Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów [ESC i ERS 2019, SSPTS 2018, TSOC 2018, ESC i ERS 2015].
Siła zaleceń		
Poziom I	„zalecane/wskazane”	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne.
Poziom II	-	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu.
Poziom IIa	„należy rozważyć”	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością.
Poziom IIb	„można rozważyć”	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie.
Poziom III	„niezalecane”	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna leczenia chorych na CTEPH w Polsce jest zgodna ze standardami przedstawionymi w dokumentach ERS i ESC. W ramach terapii chorych na CTEPH stosuje się poza wskazaniami rejestracyjnymi leki stosowane w leczeniu PAH oraz riocyguat, który do czasu zarejestrowania produktu Trepulmix® był jedynym lekiem zarejestrowanym w leczeniu CTEPH, przy czym co istotne, jest to lek zarejestrowany do stosowania wyłącznie u chorych w klasach czynnościowych II i III, podczas gdy zgodnie z zapisami zawartymi w ChPL Trepulmix® jest to produkt przeznaczony do stosowania u chorych na CTEPH w III i IV klasie czynnościowej.

Riocyguat (Adempas®) jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.74 Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26).

Populacja chorych leczonych w ramach Programu lekowego obejmuje wyłącznie dorosłych chorych na CTEPH spełniających następujące kryteria:

- 1) spełnienie jednego z dwóch poniższych kryteriów:
 - a) nieoperacyjne CTEPH (dyskwalifikacja od leczenia operacyjnego potwierdzona przez zespół CTEPH składający się z kardiochirurga z doświadczeniem w zakresie PEA, kardiologa interwencyjnego z doświadczeniem w zakresie cewnikowania prawostronnego oraz angioplastyki tętnic płucnych, kardiologa doświadczonego w prowadzeniu chorych z nadciśnieniem płucnym przy uwzględnieniu decyzji chorego; w przypadkach wątpliwych – brak jednoznacznej opinii specjalistów wymienionych dziedzin – konieczna jest konsultacja przez kardiochirurga, który wykonał co najmniej 50 zabiegów endarterektomii tętnic płucnych; sformułowanie „z doświadczeniem w wykonywaniu ” należy rozumieć jako „lekarza przeszkolonego i samodzielnie wykonującego określone zabiegi” a „doświadczonego w prowadzeniu chorych z nadciśnieniem płucnym” jako „lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu farmakoterapii swoistej w nadciśnieniu płucnym) lub

- b) przetrwałe CTEPH po leczeniu chirurgicznym.⁷
- 2) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mm Hg i naczyniowy opór płucny ≥ 240 dyn*sec*cm⁻⁵ (lub 3 jednostki Wooda),
- 3) klasa czynnościowa: od II do III według WHO.

Przedstawione powyżej kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

[Redacted text block]

W celu zdefiniowania praktyki klinicznej leczenia CTEPH w Polsce oraz określenia umiejscowienia w tej praktyce treprostynilu przeprowadzono ankietę, na której pytania odpowiedział Ekspert Kliniczny.

[Redacted text block]

⁷ Przetrwale CTEPH to zgodnie z definicją zawartą w Programie lekowym utrzymujące się nadciśnienie płucne (zgodnie z definicją hemodynamiczną zawartą w punkcie 3) przez co najmniej 6 miesięcy po endarterektomii płucnej (PEA) potwierdzone cewnikowaniem prawego serca



3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) stanowi 4 grupę nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO. Rozwija się zarówno u osób po przebytym incydencie ostrej zatorowości płucnej (PE), jak i u chorych, którzy nigdy nie przeżyli jawnego epizodu PE, czy zakrzepicy żył głębokich. Nieleczona choroba prowadzi do niewydolności prawokomorowej i zgonu [Daničić M 2019]. Częstość występowania CTEPH nie jest do końca poznana ze względu na brak dostatecznych danych epidemiologicznych [Daničić M 2019].

Jak podają eksperci Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącej badań przesiewowych w kierunku CTEPH u chorych po przebytej ostrej zatorowości płucnej, przewlekłe zakrzepowo – zatorowe nadciśnienie płucne jest odległym powikłaniem żylny choroby zakrzepowo zatorowej. W Polsce, każdego roku na tę chorobę zapada kilkaset osób. Natomiast w związku z rosnącą liczbą hospitalizacji z powodu PE, należy oczekiwać częstszego rozpoznawania CTEPH [Cieurzyński M. 2017].

Rozwój CTEPH związany jest z niecałkowitym rozpuszczeniem się skrzeplin pozostających w tętnicach płucnych po epizodzie ostrego zatoru płucnego. Z upływem czasu skutkuje to tworzeniem się zwłóknień w naczyniach płucnych, w rezultacie prowadząc do zwężenia ich światła i powstania nadciśnienia płucnego [Daničić M. 2019].

Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne jest jedyną potencjalnie uleczalną postacią nadciśnienia płucnego. Leczeniem z wyboru pozostaje leczenie operacyjne, ważna jest wczesna diagnostyka i identyfikacja chorych będących kandydatami do zabiegu operacyjnego. Dodatkowo u wszystkich chorych z CTEPH zaleca się dożywotnią antykoagulację [Daničić 2019].

Jedyną potencjalną opcją wyleczenia chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH) jest PEA (enderektomia płucna). Jednakże większość chorych

nie spełnia kryteriów do wykonania zabiegu. Śmiertelność okołoperacyjna wynosi średnio 5% [Pepke-Zaba 2011]. Aktualne dane literaturowe podają, że 3-letnie przeżycie po zabiegu wynosi od 76 do 91% [Delcroix 2016]. W sytuacji, gdy PEA okaże się nieskuteczna (gdy podwyższone PAP utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy od operacji), postawiona być powinna diagnoza przetrwałego/nawrotowego CTEPH. Wytyczne z 2018 roku wskazują, że sytuacja taka dotyczy co trzeciego chorego, który poddany został zabiegowi endarterektomii płucnej [Kazimierczyk 2016, TSCO 2018]. Z kolei w najnowszych wytycznych *ERS 2021* wskazano, że odsetek chorych z przetrwałym nadciśnieniem płucnym po zabiegu PEA może wynosić nawet 50% chorych. W tym przypadku wytyczne zalecają zastosowanie terapii farmakologicznej i BPA [ERS 2021].

W przypadku przeciwwskazań do wykonania tego zabiegu chirurgicznego lub w sytuacji niepowodzenia po wykonanym PEA, zalecane jest zastosowanie BPA, czyli balonowej angioplastyki płucnej [Pepke-Zaba 2011].

Jeżeli istnieją przeciwwskazania do wykonania PEA lub BPA większość najnowszych rekomendacji zaleca zastosowanie farmakoterapii [ESC i ERS 2019, TSOC 2018, SEPAR 2018, NICE 2016].

Wspomniane wyżej wytyczne zalecają stosowanie antykoagulantów do końca życia u wszystkich chorych z CTEPH, a także możliwość włączenia innych leków z grup takich jak stymulatory cyklicznej guanylowej, antagoniści receptora endoteliny, agoniści receptora IP, inhibitory fosfodiestrazy typu 5 oraz analogi prostacykliny [ESC i ERS 2019, TSOC 2018, SEPAR 2018, JSC 2017, NICE 2016]. Wśród nich wymienia się leki zawierające substancje czynne takie jak warfaryna, epoprostenol, iprostoł, seleksipag, macytentan, bosentan, ambrisentan, sildenafil, tadalafil, wardenafil, beraprost, a także riociguat i treprostynil [ESC i ERS 2019, TSOC 2018, SEPAR 2018, JSC 2017, NICE 2016]. Istotny jest fakt, że wszystkie wspomniane leki (oprócz treprostynilu i riociguatu), które można włączyć do leczenia chorych z CTEPH, to leki stosowane *off label*, standardowo stosowane w przebiegu tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH). Aktualne dane naukowe pokazują, że mimo spowodowania istotnego statystycznie zmniejszenia PVR przez te leki w porównaniu z placebo, nie obserwuje się poprawy tolerancji wysiłku u badanych chorych. Brakuje również dużych, randomizowanych badań oceniających ich wpływ na przeżycie długoterminowe i uzasadniających ich zastosowanie [Daničić 2019].

Riocyguat (stymulator rozpuszczalnej cykazy guanylowej) jest lekiem o działaniu wazodylatacyjnym, przeciwzapalnym i antyproliferacyjnym dopuszczonym do stosowania u chorych z przetrwałym i nieoperacyjnym CTEPH [Daničić 2019, Kazimierczyk 2016]. Poprawia znacznie hemodynamikę płucną i zwiększa wydolność wysiłkową. Mimo stosowania terapii celowanej, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba terapeutyczna wśród chorych z ciężkim CTEPH, którzy nie tolerują leczenia riocyguatem. Należy również podkreślić, że dostępnych jest niewiele danych mówiących o długoterminowych korzyściach wynikających z jego zastosowania [Sadushi-Kolici 2019]. Głównym działaniem niepożądanym, a jednocześnie istotnym ograniczeniem uniemożliwiającym zwiększanie dawki riocyguatu jest powodowanie hipotensji i/lub objawów niedociśnienia [Kazimierczyk 2016]. Wytyczne *TSOC 2018* rekomendują również włączenie chorym z CTEPH treprostynilu. W przeciwieństwie do leczenia riocyguatem, w którym stosuje się schemat dawkowania z maksymalną dawką, treprostynil w podaniu podskórnym zapewnia możliwość zindywidualizowanego dawkowania w zależności od potrzeb chorego. Treprostynil ma inny mechanizm działania niż riocyguat, powoduje bowiem bezpośrednio działanie rozszerzające naczyni w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym oraz hamuje agregację płytek krwi [EMA 2020]. U chorych z CTEPH działanie treprostynilu uniemożliwia powstawanie skrzepów krwi i obniża ciśnienie w tętnicy płucnej, łagodząc w ten sposób objawy choroby. Jak wskazano w dokumencie wydanym przez EMA największą klinicznie istotną korzyścią terapii treprostynilem jest możliwość zastosowania u chorych z CTEPH z klasą czynnościową III i IV według NYHA/WHO, podczas gdy riocyguat jest dopuszczony jedynie u chorych z CTEPH w II i III klasie czynnościowej według NYHA/WHO. W dodatkowych badaniach wykazano, że Trepulmix® poprawił krążenie krwi i wydolność fizyczną chorych [EMA COMP 2020]. Należy zwrócić uwagę, że zastosowanie treprostynilu w postaci podskórnej wiąże się z brakiem konieczności wykonania wkłucia dożylnego, co z kolei może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia m.in. niedrożności naczynia krwionośnego przez zakrzep [Ghofrani 2021]. W efekcie przeprowadzonego badania randomizowanego zaobserwowano, że u chorych z ciężkim nieoperacyjnym CTEPH długoterminowe stosowanie podskórnego treprostynilu jest bezpieczne i skuteczne oraz prowadzi do zwiększenia odległości pokonywanej podczas 6-minutowego marszu, poprawia hemodynamikę oraz ilość N-końcowego promozgowego peptydu natriuretycznego. Dodatkowo uzyskane wyniki nie wykazały występowania hipotensji i/lub objawów niedociśnienia, które zaobserwowano w przypadku riocyguatu [Sadushi-Kolici 2019]. Obecnie treprostynil nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu CTEPH, co wpływa na znaczące ograniczenie możliwości terapeutycznych szczególnie u chorych, u których stan kliniczny jest ciężki a leczenie operacyjne jest niemożliwe lub nie było

skuteczne a terapia z zastosowaniem riocyguatu jest źle tolerowana lub w wyniku jej zastosowania nie uzyskano wystarczającego efektu klinicznego. Nielezione CTEPH charakteryzuje się bardzo złym wskaźnikiem przeżycia wynoszącym jedynie 1, 2, 3 i 5 lat u odpowiednio 67%, 43%, 37% i 16% [Skoro-Sajer 2007]. Natomiast mediana przeżycia u nieleczonych chorych ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej >30 mmHg wynosi poniżej 2 lat [Lewczuk 2001]. Dodatkowo w jednej z najnowszych publikacji podano, że średnie przeżycie nieleczonych chorych z CTEPH w IV klasie NYHA wynosiło około 6 miesięcy [Stepnowska 2017]. Również inne dane przedstawiają, że wśród chorych z nieleczonym CTEPH wskaźniki przeżycia po 5 latach wynosi jedynie 30% wśród chorych ze średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej (mPAP) >40 mmHg, a przypadku z mPAP >50 mmHg wskaźnik ten stanowi jedynie 10% [Madani 2017].

Powyższe dane jednoznacznie wskazują na istnienie istotnej niezaspokojonej potrzeby medycznej u chorych na CTEPH. Brak refundacji treprostynilu jest szczególnie odczuwalny przez te podgrupy chorych, u których zabieg operacyjny nie stanowi opcji leczenia, jak również u tych, którzy wykorzystali jedyną zarejestrowaną w leczeniu CTEPH (przy czym w tej grupie chorych TRE może być zastosowany poza wskazaniem rejestracyjnym) i jednocześnie refundowaną w Polsce w tym wskazaniu opcję leczenia farmakologicznego w postaci riocyguatu, przy czym należy podkreślić, że u chorych w IV klasie czynnościowej riocyguat może być stosowany wyłącznie poza wskazaniem rejestracyjnym.

4. Interwencja – treprostynil

Produkt leczniczy Trepulmix® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 kwietnia 2020 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma SciPharm Sàrl.

Trepulmix® dostępny jest w postaci roztworu do infuzji w fiolkach o pojemności 10 ml o stężeniu 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml lub 10 mg/ml.

Jest pierwszym lekiem zarejestrowanym w leczeniu chorych na CTEPH w IV klasie czynnościowej WHO/NYHA. Ze względu na to, że CTEPH uznano za chorobę rzadko występującą, w dniu 8 lutego 2013 r. produkt leczniczy Trepulmix® uznano za lek sierocy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 11.
Charakterystyka produktu leczniczego Trepulmix® – treprostynil

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC⁸	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny, kod ATC: B01AC21
Działanie leku	Treprostynil jest analogiem prostacykliny. Prostacykliny są podobnymi do hormonów substancjami, które obniżają ciśnienie krwi przez działanie rozkurczające na naczynia krwionośne, co powoduje ich poszerzenie i tym samym ułatwia przepływ krwi. Treprostynil powoduje bezpośrednie działanie rozszerzające naczynia w krążeniu płucnym i dużym krążeniu tętniczym oraz hamuje agregację płytek krwi.
Zarejestrowane wskazanie	Trepulmix® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych w III lub IV klasie czynnościowej (FC) według WHO oraz: <ul style="list-style-type: none"> • z nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) • trwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Jeśli dawka początkowa nie jest dobrze tolerowana, szybkość infuzji należy zmniejszyć do 0,625 ng/kg mc./min.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p>Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień. Dawka powinna być dostosowywana indywidualnie i pod nadzorem lekarza w celu osiągnięcia dawki podtrzymującej, przy której objawy choroby się zmniejszają i która jest tolerowana przez chorego.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Trepulmix® jest przeznaczony do podawania podskórnego. Produkt leczniczy jest podawany w postaci nierozcieńczonej w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą podskórnego cewnika z zastosowaniem przenośnej pompy infuzyjnej.</p>
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	<i>Program lekowy B.74: LECZENIE PRZEWLEKŁEGO ZAKRZEPOWO-ZATOROWEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26)</i>
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Pracownik medyczny odpowiedzialny za leczenie musi upewnić się, że chory jest w pełni przeszkolony i ma kompetencje do korzystania z wybranego urządzenia do infuzji. Wszyscy chorzy muszą być przeszkoleni w zakresie przygotowania zbiornika do infuzji treprostynilu oraz napełniania przewodu doprowadzającego infuzję i ich połączenia. Choremu należy udostępnić pisemne wskazówki producenta pompy lub specjalnie dostosowane porady przepisującego lekarza. Obejmuje to wymagane normalne czynności związane z podawaniem produktu leczniczego, porady dotyczące postępowania w przypadku zatkania i innych alarmów pompy oraz szczegółowe informacje, z kim należy się skontaktować w nagłych wypadkach.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Nagle odstawienie lub nagłe znaczne zmniejszenie dawki treprostynilu może spowodować zwiększenie „z odbicia” objawów przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. W związku z tym zaleca się unikanie przerywania leczenia treprostynilem oraz jak najszybsze wznowienie infuzji

⁸ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna tej stronie internetowej dotycząca podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

	<p>po nagłym przypadkowym zmniejszeniu dawki lub przerwie. Optymalna strategia wznowienia infuzji treprostynilu powinna być ustalana indywidualnie dla każdego chorego przez wykwalifikowany personel medyczny.</p> <p>W celu uniknięcia przerw w podawaniu produktu leczniczego chory musi mieć dostęp do zapasowej pompy infuzyjnej i zestawów do infuzji podskórnej w razie przypadkowej awarii sprzętu do podawania produktu leczniczego.</p> <p>Chorych należy dokładnie przeszkolić w zakresie obsługi i programowania pompy oraz podłączenia i obsługi zestawu do infuzji.</p> <p>Podczas leczenia treprostynilem zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych.</p> <p>Nie wiadomo, czy treprostynil przenika do mleka ludzkiego. Kobiety karmiące piersią stosującymi treprostynil należy zalecić przerwanie karmienia piersią.</p> <p>Treprostynil wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn na początku leczenia lub podczas dostosowywania dawki. Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak objawowe systemowe niedociśnienie tętnicze lub zawroty głowy, mogące zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Nie należy stosować leku Trepulmix® u dzieci i młodzieży.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Zaleca się monitorowanie systemowego ciśnienia tętniczego krwi i tętna podczas zmiany dawki, z poleceniem zaprzestania infuzji, jeżeli pojawią się oznaki rozwoju niedociśnienia tętniczego albo stwierdzone zostanie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynoszące 85 mmHg lub mniej.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.31: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27,I27.0)</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Trepulmix®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Trepulmix®

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Trepulmix® (treprostynil) w leczeniu przewlekłego nadciśnienia płucnego zakrzepowo – zatorowego (CTEPH) wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;

- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://pbac.pbs.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania treprostynilu w analizowanym wskazaniu. Jedna z nich [AWMSG 2020] dotyczyła preparatu leczniczego Trepulmix®, 2 pozostałe [CADTH 2004, CADTH 2006] preparatu leczniczego Remodulin™. Odnalezione rekomendacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Substancja czynna (lek)	Organizacja	Rok wydania
Treprostynil (Trepulmix®)	AWMSG	2020
Treprostynil (Remodulin™), podanie podskórne	CADTH	2006
Treprostynil (Remodulin™), podanie podskórne	CADTH	2004

W lipcu 2020 roku AWMSG opublikowała 1 negatywną rekomendację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Trepulmix®. Należy jednak podkreślić, że powodem wydania negatywnej decyzji refundacyjnej było niezłożenie wniosku pochodzącego od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, a więc wynikało to wyłącznie z przesłanek formalnych.

Produkt leczniczy Remodulin™ stosowany w leczeniu chorych z nadciśnieniem płucnym (klasa III lub IV NYHA), nie reagujących wystarczająco na leczenie konwencjonalne był dwukrotnie przedmiotem oceny CADTH (w roku 2004 i 2006). W 2004 r. treprostynil otrzymał negatywną rekomendację, uzasadnioną brakiem dostatecznych dowodów wskazujących na przewagę TRE względem PLC. W 2006 r. zwrócono jednak uwagę na wykazaną skuteczność TRE, który zarekomendowano do stosowania w przypadku niepowodzenia terapii lekami innymi niż prostanoidy oraz braku możliwości rozpoczęcia leczenia epoprostenolem.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Populacja	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
AWMSG 2020	Dorośli chorzy z III lub IV klasą czynnościową wg. WHO oraz nieoperacyjnym przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH) lub przetrwałym lub nawracającym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej	Negatywna	Komitet podjął decyzję o braku refundacji treprostynilu ze względu na brak złożonego wniosku pochodzącego od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu.
CADTH 2006	Chorzy z nadciśnieniem płucnym (klasa III lub IV NYHA), nie reagujący wystarczająco na leczenie konwencjonalne	Pozytywna warunkowa	Treprostynil będzie refundowany u chorych z pierwotnym PH lub PH wynikającym z układowej choroby tkanki łącznej (ang. <i>collagen vascular disease</i>), klasy III lub IV NYHA, spełniających oba warunki: niepowodzenie terapii lekami innymi niż prostanoidy oraz brak możliwości rozpoczęcia leczenia epoprostenolem (ze względu na wcześniejsze powikłania związane z dojściem centralnym lub brak możliwości obsługi systemu podań epoprostenolu lub zamieszkiwanie na terenie pozbawionym łatwego dostępu do opieki medycznej). Decyzję uzasadniono dowodami klinicznymi potwierdzającymi przewagę TRE nad PLC w zakresie poprawy sprawności fizycznej i jakości życia chorych.
CADTH 2004	Chorzy z nadciśnieniem płucnym (klasa III lub IV NYHA), nie reagujący wystarczająco na leczenie konwencjonalne	Negatywna	Decyzję uzasadniono brakiem wystarczających dowodów klinicznych wskazujących na przewagę TRE względem PLC w zakresie czasu przeżycia i poprawy wyniku w 6-cio minutowym teście chodu. CADTH podkreśla jednak, że zastosowanie treprostynilu wydaje się być uzasadnione u chorych z ciężkim pierwotnym PH lub CREST związanym z PH, którzy nie reagują na leczenie bozentanem, spełniają warunki refundacji analogów prostacyklin oraz nie są w stanie samodzielnie obsługiwać systemu podań epoprostenolu ze względu na ograniczenia fizyczne lub inne przeciwwskazania.

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Trepulmix® (treprostynil) stosowanego w leczeniu przewlekłego nadciśnienia płucnego zakrzepowo - zatorowego. Nie odnaleziono dokumentów rekomendujących refundację produktu leczniczego Trepulmix® (treprostynil) w leczeniu CTEPH.

Odnaleziono natomiast rekomendację Prezesa AOTMiT dotyczącą refundacji produktu leczniczego Adempas® (riociguat) analizowanego w leczeniu chorych na CTEPH. Rekomendacja została wydana w 2014 r. przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Prezes AOTMiT pozytywnie rozpatrzył wniosek i zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Adempas® w leczeniu przewlekłego zakrzepowo - zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH).

⁹ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji).

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Praktykę kliniczną w Polsce w populacji dorosłych chorych na CTEPH będących w III lub IV klasie czynnościowej WHO/NYHA, którzy zostali zakwalifikowani do grupy chorych nieoperacyjnych lub pomimo zastosowania u nich leczenia operacyjnego choroba utrzymuje się wpływając negatywnie na wydolność wysiłkową, zdefiniowano na podstawie wytycznych klinicznych, jak również zapisów Programu lekowego B.74 dotyczącego leczenia CTEPH riocyguatem oraz na opinii eksperta uzyskanej w ramach badania ankietowego.

Stwierdzono, że w analizowanej populacji chorych komparatorem dla treprostynilu nie będzie PEA, gdyż jako leczenie operacyjne stanowi ona opcję leczenia z wyboru a dopiero po jej zastosowaniu lub w przypadku braku możliwości jej zastosowania rozważana będzie terapia farmakologiczna. Druga wskazana opcja leczenia zabiegowego – BPA została [REDAKTOWANE] dlatego sama również nie będzie stanowiła komparatora dla TRE. Opinia ta jest w pełni zgodna z rekomendacjami sformułowanymi w wytycznych klinicznych.

Wytyczne kliniczne wskazują, iż w CTEPH mogą być stosowane leki zarejestrowane do stosowania w leczeniu PAH, takie jak np. sildenafil, bozentan, macytentan, epoprostenol czy iloprost. Należy jednak wskazać, iż leki te nie są objęte finansowaniem ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, w związku z czym zdecydowano, iż nie stanowią one komparatorów dla analizowanej interwencji.

Obecnie jedynym lekiem, który jest zarejestrowany w leczeniu CTEPH i objęty finansowaniem ze środków publicznych w tym wskazaniu jest riocyguat. [REDACTED]

Należy podkreślić, że wskazanie rejestracyjne riocyguatu definiuje populację jako chorych na CTEPH w II i III klasie czynnościowej. Tym samym należy przyjąć, że u chorych będących w IV klasie czynnościowej NYHA/WHO riocyguat będzie stosowany poza wskazaniem rejestracyjnym. Jednocześnie należy wskazać, że IV klasa czynnościowa oznacza bezpośrednie zagrożenie życia chorego, w związku z czym uzasadnione jest stosowanie terapii RIOCI w ramach RDTL. Riocyguat nie znajduje się na wykazie MZ zawierającym produkty lecznicze niepodlegające finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych a więc należy uznać, że może być objęty finansowaniem w ramach RDTL, [REDACTED]

[Wykaz RDTL 2022].

Z kolei treprostynil został zarejestrowany w populacji chorych na CTEPH będących w III i IV klasie czynnościowej. W związku z tym, populacja chorych leczonych treprostynilem jest zasadniczo bardziej obciążona w porównaniu do populacji chorych leczonych RIOCI. [REDACTED]

[REDACTED] W badaniu rejestracyjnym dla TRE uczestniczyli również tacy chorzy. [REDACTED]

W 2020 roku podczas wykładu pt. „Farmakologiczne leczenie CTEPH - cenne uzupełnienie czy podstawowa metoda?” zaprezentowanego podczas IV konferencji „Interwencje w Krążeniu Płucnym” wskazano, że leczenie farmakologiczne CTEPH powinno stanowić terapię podstawową przede wszystkim u chorych nieoperacyjnych oraz w przypadku nawracającego nadciśnienia płucnego lub nieskutecznego zabiegu PEA/BPA. Leki, które są zalecane u tych chorych obejmują przede wszystkim riocyguat, ale także m.in. treprostynil [Araszkiewicz 2020].

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe dane uznano, iż refundowanym komparatorem dla treprostynilu będzie wyłącznie riocyguat. Jego charakterystykę przedstawiono w poniższym rozdziale, Charakterystyki dla interwencji, które w ramach wyboru komparatorów nie zostały uznane za technologie alternatywne dla treprostynilu, tj. BPA, przeszczepienia płuc oraz leków zarejestrowanych w PAH i stosowanych w leczeniu CTEPH poza wskazaniem, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.1).

5.1. Riocyguat

Produkt leczniczy Adempas® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 marca 2014 r. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Bayer AG. Adempas® dostępny jest w postaci okrągłych, tabletek powlekanych, obustronnie wypukłych, oznakowanych logo firmy Bayer po jednej stronie oraz wielkością dawki i "R" po drugiej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Adempas®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Leki obniżające ciśnienie stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym. Kod ATC: C02KX05</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Riocyguat jest stymulatorem rozpuszczalnej cyklicznej guanylanowej (sGC), enzymu w układzie sercowo-naczyniowym i receptora dla tlenu azotu (NO). Riocyguat ma podwójny mechanizm działania. Uwrażliwia sGC na endogenny NO poprzez stabilizację wiązania NO-sGC. Riocyguat stymuluje również bezpośrednio sGC, niezależnie od NO.</p> <p>Riocyguat odtwarza szlak NO-sGC-cGMP prowadząc do znacznej poprawy naczyniowej hemodynamiki płucnej i zwiększenia wydolności wysiłkowej. Istnieje bezpośredni związek między stężeniem riocyguatu w osoczu a parametrami hemodynamicznymi, takimi jak układowy i naczyniowy opór płucny, skurczowe ciśnienie krwi i pojemność minutowa serca.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p><u>Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>)</u> Adempas jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z klasą czynnościową II do III wg WHO: z nieoperacyjnym CTEPH oraz z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym w celu poprawy wydolności wysiłkowej.</p> <p><u>Tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, ang. <i>pulmonary arterial hypertension</i>)</u> Adempas w monoterapii lub w skojarzeniu z antagonistami receptora endoteliny wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH) z klasą czynnościową II – III wg WHO w celu poprawy wydolności wysiłkowej</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dostosowywanie dawki</u> Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie. Tabletki należy przyjmować trzy razy na dobę, w odstępie około 6 do 8 godzin. Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę, jeśli skurczowe ciśnienie krwi wynosi ≥ 95 mmHg i chory nie ma objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia.</p>

	<p>Jeśli skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg, dawkę należy utrzymać, pod warunkiem, że chory nie wykazuje objawów przedmiotowych i podmiotowych niedociśnienia. Jeśli w jakimkolwiek czasie podczas fazy zwiększania dawki skurczowe ciśnienie krwi zmniejszy się poniżej 95 mmHg i chory wykazuje objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia, aktualną dawkę należy zmniejszyć o 0,5 mg trzy razy na dobę.</p> <p><u>Dawka podtrzymująca</u></p> <p>Ustaloną dawkę indywidualną należy podtrzymać, chyba że wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe niedociśnienia. Maksymalna całkowita dawka dobową to 7,5 mg, np. 2,5 mg trzy razy dziennie. Jeśli pominięto dawkę, leczenie należy kontynuować przyjmując następną dawkę zgodnie z planem. W przypadku nietolerancji należy w każdej chwili rozważyć zmniejszenie dawki.</p> <p><u>Stosowanie z jedzeniem</u></p> <p>Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Jeśli u chorego występuje skłonność do niedociśnienia, nie zaleca się zmieniać sposobu przyjmowania leku Adempas z posiłkiem na bez posiłku.</p> <p><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>Jeśli leczenie musi być przerwane na 3 dni lub dłużej, leczenie należy ponownie rozpocząć dawką 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie i kontynuować ze schematem dostosowywania dawki.</p> <p><u>Przejsie pomiędzy inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5) a riocyguatem</u></p> <p>Stosowanie sildenafilu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem riocyguatu.</p> <p>Stosowanie tadalafilu musi zostać przerwane co najmniej 48 godzin przed podaniem riocyguatu.</p> <p>Stosowanie riocyguatu musi zostać przerwane co najmniej 24 godziny przed podaniem inhibitora PDE5.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne.</p> <p>W przypadku chorych, którzy nie są w stanie połykać całych tabletek, tabletki Adempas można rozkruszyć i wymieszać z wodą lub miękkimi pokarmami, takimi jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Nie przyjmuje się leku Adempas jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chory przyjmuje określone leki nazywane inhibitorami PDE-5 (np. sildenafil, tadalafil, wardenafil). • u chorego występują ciężkie choroby wątroby (ciężkie zaburzenia czynności wątroby, stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) • chory ma uczulenie na riocyguat lub którykolwiek z pozostałych składników • jeśli chora jest w ciąży • chory przyjmuje azotany lub leki będące źródłami tlenu azotu, w jakiegokolwiek postaci • chory ma zwiększone ciśnienie w krążeniu płucnym, związane z bliznowaceniem płuc, o nieznanym przyczynie • jeśli u chorego występuje niskie ciśnienie krwi (skurczowe ciśnienie krwi poniżej 95 mmHg) przed rozpoczęciem po raz pierwszy leczenia tym środkiem. <p>Należy przekazać choremu, że niezbędne jest poinformowanie lekarza w sytuacji palenia tytoniu lub zaprzestania palenia podczas leczenia.</p> <p>Kobietę w wieku rozrodczym należy informować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p>Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p> <p>Należy poinformować chorego, że produkt leczniczy Adempas® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie</p>

	<p>maszyn. Przed prowadzeniem pojazdów i obsługą maszyn, chory sam powinien ocenić w jaki sposób reaguje na ten produkt leczniczy.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Poziom odpłatności: <u>bezpłatny</u>.</p> <p>Wskazanie: riocyguat jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach: programu lekowego B.31: Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27,I27.0) oraz w ramach programu lekowego B.74: Leczenie przewlekłego zakrzepowo – zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26).</p> <p>Refundacja w Programie lekowym jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.</p> <p>Riocyguat nie znajduje się na wykazie MZ zawierającym produkty lecznicze niepodlegające finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych a więc należy uznać, że może być objęty finansowaniem w ramach RDTL.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Adempas®*, *Obwieszczenia MZ* i *Wykazu RDTL 2022*

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- dystans w teście 6-minutowego marszu;
- zmiana klasy czynnościowej;
- zmiana wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- zmiana oporu naczyniowego płuc;
- wynik testu wysiłkowego w skali Borga;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Trepulmix®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 14.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli; przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH, ang. <i>chronic thromboembolic pulmonary hypertension</i>) klasa czynnościowa III lub IV wg WHO: <ul style="list-style-type: none"> z nieoperacyjnym CTEPH; z przetrwałym lub nawrotowym CTEPH po leczeniu chirurgicznym; w celu poprawy wydolności wysiłkowej <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci
Interwencja	<p>Treprostynil w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Trepulmix® podawany w infuzji podskórnej za pomocą pompy infuzyjnej.</p> <p>Zalecana początkowa szybkość infuzji wynosi 1,25 ng/kg mc./min. Szybkość infuzji należy zwiększać pod nadzorem lekarza w przyrostach do 1,25 ng/kg mc./min na tydzień przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie do 2,5 ng/kg mc./min na tydzień.</p> <p>Komentarz: włączane będą zarówno badania dotyczące zastosowania treprostynilu w monoterapii, jak i takie, które dotyczą stosowania analizowanej interwencji w skojarzeniu z riocyguatem</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹¹	<p>Riocyguat w postaci tabletek doustnych w dawce zgodnej z zalecaną w ChPL Adempas®.</p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 mg trzy razy na dobę przez 2 tygodnie.</p>	Niezgodny z założonym

¹⁰

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkę należy zwiększać o 0,5 mg trzy razy na dobę co dwa tygodnie do maksymalnej dawki 2,5 mg trzy razy na dobę,	
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> wynik testu 6-minutowego chodu; zmiana klasy czynnościowej wg WHO/NYHA; zmiana stanu klinicznego chorego; zmiana nasilenia duszności i stopnia obciążenia wysiłkiem w skali Borga; ocena jakości życia; zmiana stężenia N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B ; ocena parametrów hemodynamicznych; ocena bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

8. Załączniki

8.1. Charakterystyka interwencji nie stanowiących komparatorów dla treprostynilu

8.1.1. BPA

Balonowa angioplastyka tętnic płucnych (BPA) łączy technikę leczenia naczyń wieńcowych i obwodowych. Standardowo zabieg ten wykonywany jest z dostępu przez żyłę udową lub żyłę szyjną wewnętrzną. Celem BPA jest przywrócenie prawidłowego przepływu w tętniczkach płucnych poprzez udrożnienie ich za pomocą balonu angioplastycznego rozprężanego pod wysokim ciśnieniem, co w efekcie zwiększa czynne łożysko płucne i doprowadza do doraźnej redukcji naczyniowego oporu i ciśnienia płucnego. Zabieg ten w dalszej perspektywie czasowej ma na celu zredukować odległe ryzyko rozwoju progresywnych zmian w drożnych tętniczkach płucnych. Ponadto poprawa parametrów hemodynamicznych krążenia płucnego w tym saturacji mieszanej krwi żyłnej oraz pojemności minutowej serca poprawiają wydolność wysiłkową i wydłużają życie chorego [AOTMiT_BPA 2016, Coghlan 2021, Darocha 2016, ESC 2015, Gerges 2020, Ghofrani 2021, Hirakawa 2021, Jin 2020, Khangoora 2020].

W celu zminimalizowania potencjalnie groźnych dla życia powikłań typowych dla angioplastyki tętnic płucnych w nieoperacyjnym CTEPH, takich jak obrzęk reperfuzyjny w obrębie udrożnionego fragmentu płuca lub krwioplucie, wskazane jest, aby zabieg BPA ograniczony był do dwóch segmentowych tętniczek płucnych lub kilku tętniczek płucnych subsegmentowych zaopatrujących obszar 2 segmentów płuca, w trakcie jednej sesji. Czasami poszerzenia wymaga więcej niż jedno zwężenie stwierdzone na przebiegu tej samej tętniczki płucnej, co może wiązać się z potrzebą wykonania plastyki pozostałych tętniczek płucnych w późniejszym czasie, w kilku sesjach, w odstępach co 3 tygodnie, w zależności od liczby zwężonych naczyń. W celu uzyskania istotnego efektu terapeutycznego konieczne jest wykonanie około 3-4 sesji BPA u jednego chorego [AOTMiT_BPA 2016, Coghlan 2021, Darocha 2016, ESC 2015, Hirakawa 2021, Jin 2020, Khangoora 2020].

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2015 roku wskazały miejsce BPA w algorytmie terapeutycznym CTEPH i dopuściły możliwość leczenia za pomocą tej metody chorych nieoperacyjnych, co w praktyce oznacza chorych z dystalną lokalizacją skrzeplin w naczyniowym łożysku płucnym oraz chorych z wysokim ryzykiem operacji. Z uwagi na złożony

charakter metody leczenia i ryzyko potencjalnie zagrażających życiu powikłań BPA powinna być wykonywana przez zespoły mające doświadczenie w leczeniu chorych z przewlekłym nadciśnieniem płucnym [Darocha 2016; ESC 2015; Khangoora 2020].

BPA w 2016 roku uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w zakresie zakwalifikowania jej jako świadczenia opieki zdrowotnej w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego w ramach lecznictwa szpitalnego.

8.1.2. Przeszczepienie płuc

Obustronne przeszczepienie płuc u chorych z CTEPH jest uznawane za leczenie ratunkowe, w przypadku niepowodzenia wcześniejszych opcji leczenia, w tym obustronnej endarterektomii i nie powinno stanowić leczenia pierwszego rzutu. Ponadto przeszczepienie płuca powinno być zawsze obustronne, aby uniknąć skierowania całego przepływu z prawej komory do jednego łożyska naczyniowego, co z kolei mogłoby wiązać się z wysokim ryzykiem wystąpienia obrzęku reperfuzyjnego. W praktyce klinicznej zabieg ten nie ma powszechnego zastosowania, z uwagi na ograniczoną liczbę dawców oraz możliwość wystąpienia związanych z nim komplikacji, m.in. niewydolności wielonarządowej, co koreluje z niewielką liczbą dowodów naukowych w dostępnym piśmiennictwie. W ostatnich latach zastosowanie śródoperacyjnego wspomaganie krążenia, z jego przedłużeniem w okresie pooperacyjnym poprawiło wyniki chirurgiczne zabiegu przeszczepienia płuc, z uwagi na zapobieganie ostrej pierwotnej dysfunkcji przeszczepu, osiągnięte przy wsparciu ECMO¹³ [Faccioli 2021; Kim 2015; Kooperkamp 2017].

Przeszczepienie płuc jest objęte finansowaniem ze środków publicznych w ramach Katalogu produktów wysokospecjalistycznych (kod zakresu świadczeń: 03.4662.033.02) [Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ].

¹³ ECMO, ang. *extracorporeal membrane oxygenation* – pozaustrojowe natlenianie błonowe

8.1.3. Leki standardowo wykorzystywane w PAH, stosowane off-label

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki leków, które zostały wskazane w wytycznych klinicznych jako zarejestrowane w leczeniu PAH i stosowane poza wskazaniem rejestracyjnym w leczeniu chorych na CTEPH.

Tabela 15.
Charakterystyka leków zarejestrowanych w leczeniu PAH, stosowanych off-label w leczeniu CTEPH oraz ich finansowanie w Polsce

Lek, kod ATC	Wskazanie w ChPL	Mechanizm działania	Refundacja w Polsce
<p>Sildenafil (Revatio®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji Kod ATC: G04BE03</p>	<p>Leczenie dorosłych chorych z PAH 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. Brak wskazania w leczeniu CTEPH.</p>	<p>Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31. Poziom odpłatności: bezpłatny. Brak finansowania w CTEPH.</p>
<p>Bozentan (Stayveer®) Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe Kod ATC: C02KX01</p>	<p>Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u chorych z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniu płucnym; • tętnicznym nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych; <ul style="list-style-type: none"> • tętnicznym nadciśnieniem płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera. 	<p>Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B. Bozentan zmniejsza opór naczyniowy, zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.</p> <p>Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi i przebudowie serca oraz wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Ilość ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym w TNP, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym systemowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział ET-1 w patomechanizmie tych chorób. W</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31. Poziom odpłatności: bezpłatny. Brak finansowania w CTEPH.</p>

Lek, kod ATC	Wskazanie w ChPL	Mechanizm działania	Refundacja w Polsce
	<p>Wykazano również pewną poprawę u chorych z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO. Brak wskazania w leczeniu CTEPH.</p>	<p>TNP i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonistą receptora endoteliny, zwiększone stężenia ET-1 są silnie skorelowane z ciężkością przebiegu tych chorób i rokowaniem</p>	
<p>Epoprostenol (Veletri®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny Kod ATC: B01AC09</p>	<p>Leczenie PAH (samoistnego lub wrodzonego, a także związanego z chorobami tkanki łącznej) u chorych w klasie czynnościowej III-IV według WHO, w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Wskazany do stosowania podczas hemodializy w sytuacjach nagłych, w których zastosowanie heparyny obarczone jest wysokim ryzykiem wywołania lub nasilenia krwawienia lub jeśli stosowanie heparyny jest przeciwwskazane z innych przyczyn. Brak wskazania w leczeniu CTEPH.</p>	<p>Jednosodowa sól epoprostenolu, naturalnie występującej prostaglandyny produkowanej przez błonę wewnętrzną naczyń krwionośnych. Epoprostenol jest najsilniejszym ze znanych inhibitorów agregacji płytek krwi. Jest także silnym lekiem rozszerzającym naczynia. Większość swych działań epoprostenol wywiera przez stymulację cykazy adenylowej, co prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego 3'5' adenozynomonofosforanu (cAMP). Podczas badania ludzkich płytek krwi została opisana sekwencja stymulacji cykazy adenylowej i następującej po niej aktywacji fosfodiesterazy. Zwiększone stężenie cAMP reguluje wewnątrzkomórkowe stężenie wapnia poprzez stymulację jego usuwania, co ostatecznie prowadzi do zahamowania agregacji płytek krwi przez zmniejszenie stężenia wapnia w cytoplazmie, od którego zależą zmiany kształtu płytek, agregacja i reakcje uwalniania</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31. Poziom odpłatności: bezpłatny. Brak finansowania w CTEPH.</p>
<p>Iloprost (Ventavis®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, inhibitory agregacji płytek krwi z wyjątkiem heparyny Kod ATC: B01AC11</p>	<p>Poprawa wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u dorosłych chorych z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA. Brak wskazania w leczeniu CTEPH.</p>	<p>Syntetyczny analog prostacykliny, wykazujący in vitro następujące działania: hamuje agregację i adhezję płytek krwi, rozszerza naczynia krwionośne tętnicze i żyłne, zwiększa gęstość naczyń włosowatych, zmniejsza zwiększoną przepuszczalność naczyń włosowatych, aktywuje proces fibrynolizy. Dokładny mechanizm działania nie został dotychczas poznany.</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31. Poziom odpłatności: bezpłatny Brak finansowania w CTEPH.</p>

Lek, kod ATC	Wskazanie w ChPL	Mechanizm działania	Refundacja w Polsce
<p>Macytentan (Opsumit®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwnadciśnieniowe przeznaczone do leczenia nadciśnienia płucnego Kod ATC: C02KX04.</p>	<p>W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, jest wskazany do stosowania w długotrwałej terapii PAH u dorosłych z II lub III klasą czynnościową według WHO. Wykazano skuteczność w populacji z PAH, w tym PAH idiopatycznym i dziedzicznym, PAH związanym z chorobami tkanki łącznej oraz PAH związanym ze skorygowanymi wrodzonymi prostymi wadami serca.</p> <p>Brak wskazania w leczeniu CTEPH.</p>	<p>Endotelina (ET)-1 i jej receptory (ETA i ETB) są mediatorami różnorodnych działań, na przykład zwężenia naczyń, zwłóknienia, proliferacji, hipertrofii i stanów zapalnych. W chorobach takich, jak PAH, działanie lokalnego systemu ET ulega wzmocnieniu, i jest on zaangażowany w hipertrofię naczyń i uszkodzenie organów. Macytentan jest doustnym, silnym antagonistą receptorów endoteliny. Działa on na receptory ETA jak i ETB; około 100-krotnie bardziej swoiście działa na receptory ETA niż ETB w warunkach in vitro. Macytentan charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptorów ET w komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych u ludzi i ich długim blokowaniem. Zapobiega to zachodzącej z udziałem endoteliny aktywacji układu wtórnych przekaźników, powodujących skurcz naczyń i proliferację komórek mięśni gładkich.</p>	<p>Finansowanie w ramach programu lekowego: B.31. Poziom odpłatności: bezpłatny. Brak finansowania w CTEPH.</p>

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 16.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.2
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7 i 5 oraz 8.1

9. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna nadciśnienia płucnego wg ESC i ERS z 2015 roku	12
Tabela 2. Definicje hemodynamiczne nadciśnienia płucnego wg ESC i ERS 2015*	14
Tabela 3. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym wg ESC i ERS 2015*	15
Tabela 4. Skala ryzyka rozwoju przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego.....	18
Tabela 5. Ocena ryzyka na podstawie wskaźników prognostycznych.....	24
Tabela 6. Proponowane metody oceny i czas ich przeprowadzenia w długoterminowej obserwacji chorych z tętniczym nadciśnieniem płucnym	33
Tabela 7. Epidemiologia PAH i CTEPH w Polsce w latach 2012-2019	34
Tabela 8. Dane epidemiologiczne w latach 2016-2018.....	35
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego	42
Tabela 10. Siła zaleceń i poziom dowodów wraz z ich interpretacją	52
Tabela 11. Charakterystyka produktu leczniczego Trepulmix® – treprostynil.....	60
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	63
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Adempas®	67
Tabela 14. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	73
Tabela 15. Charakterystyka leków zarejestrowanych w leczeniu PAH, stosowanych off-label w leczeniu CTEPH oraz ich finansowanie w Polsce	79
Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	82

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT_BPA 2016	Rekomendacja nr 103/2015 z dnia 13 stycznia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Przezkórna balonowa angioplastyka tętnic płucnych w leczeniu zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego” jako świadczenia gwarantowanego
Araszkiewicz 2020	Araszkiewicz A., Farmakologiczne leczenie CTEPH - cenne uzupełnienie czy podstawowa metoda?, IV Konferencja Interwencje w Krążeniu Płucnym (IPC IV), Warszawa 2020 https://www.mp.pl/cteph/nadciśnienie-cteph/241033,postepy-w-leczeniu-cteph-farmakoterapia (data dostępu: 17.08.2021 r.)
ChPL Revatio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revatio®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revatio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.10.2022 r.)
ChPL Stayveer	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stayveer®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stayveer-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.10.2022 r.)
ChPL Veletri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veletri®, https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/30470/characteristic (data dostępu: 05.10.2022 r.)
ChPL Ventavis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ventavis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ventavis-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.10.2022 r.)
ChPL Opsumit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Opsumit®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.10.2022 r.)
ChPL Trepulmix	Charakterystyka Produktu Leczniczego Trepulmix®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trepulmix-epar-product-information_en.pdf (data dostępu 22.07.2021 r.)
Ciurzyński 2017	Curzyński M., Kurzyna M., Kopeć G. i in., Opinia Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotycząca badań przesiewowych w kierunku CTEPH u chorych po przebytej ostrej zatorowości płucnej, Kardiologia Polska 2017, 75, 6: 620–627
Coghlan 2021	Coghlan J. G., Rothman A. M. K., Hoole S. P., Balloon Pulmonary Angioplasty: State of the Art., Interv Cardiol 2021; 15;16:e02
Daničić 2019	Daničić M., Skoczylas I., Skowron W. i in., Zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne — aktualny stan wiedzy, Choroby Serca i Naczyń 2019, tom 16, nr 3, 151–157
Darocho 2016	Darocho S., Kurzyna M., Balonowa angioplastyka tętnic płucnych — innowacyjna metoda przezskórnego leczenia chorych na przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, Kardiol. Inwazyjna 2016; 11 (5): 17–20
Delcroix 2016	Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. i in., Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry, Circulation 2016 Mar 1;133(9):859-71
ESC i ERS 2015	Galie N., Humbert M., Vachieryc J-L. i in., Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, Kardiologia Polska 2015; 73, 12: 1127–1206
EMA 2020	EMA Committee for Medicinal Products for Human Use, Assessment report Trepulmix, EMA 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trepulmix-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
EMA COMP 2020	EMA Committee for Orphan Medicinal Products, Orphan Maintenance Assessment Report – Trepulmix (treprostynil sodium), Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, EMA 2020, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-

Referencja	Opis bibliograficzny
	maintenance-report/trepulmix-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (data dostępu: 17.08.2021 r.)
Faccioli 2021	Faccioli E., Dell'Amore A., End-stage chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is there still room for lung transplantation?—the past, the present and the future, <i>Ann Cardiothorac Surg</i> 2022; 11(2): 161-162
Gerges 2020	Gerges M., Yacoub M., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – still evolving, <i>Global Cardiology Science and Practice</i> 2020, 11
Ghofrani 2021	Ghofrani H. A., D'Armini A. M., Kim N. H. i in., Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Respiratory Medicine</i> 2021;177: 106293.
Gudula 2021	Gudula J.A.M., Harm J.B., Frederikus A.K., Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: An illustrated review, <i>Res Pract Thromb Haemost.</i> 2020; 4:958–968
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 21.07.2021 r.)
Hirakawa 2021	Hirakawa K., Yamamoto E., Takashio S. i in., Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension, <i>Cardiovascular Intervention and Therapeutics</i> 2021; 37: 60–65
Kazimierczyk 2016	Kazimierczyk R., Kamiński K.A., Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne—diagnostyka i nowe możliwości terapii farmakologicznej w świetle wytycznych ESC/ERS 2015, <i>Folia Cardiologica</i> 2016: 394-400.
Khangoora 2020	Khangoora V. S., Shlobin O. A., Evolving spectrum of treatment for CTEPH, <i>Wolters Kluwer Health</i> 2020; 26(5): 406-413
Kim 2015	Kim N. H., Mayer E., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape, <i>Eur Respir Rev</i> 2015; 24: 173–177
Konopka 2013	Konopka M., Braksator W., Nadciśnienie płucne – postępy w diagnostyce i leczeniu, <i>Family Medicine & Primary Care Review</i> 2013; 15, 4: 561–566
Kopeć 2020	Kopeć G., Kurzyna M., Mroczek M., Characterization of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Data from the Polish Registry of Pulmonary Hypertension (BNP-PL), <i>J. Clin. Med.</i> 2020, 9, 173
Kooperkamp 2017	Kooperkamp H., Mehta I., Fary D. i in., Pulmonary Thromboendarterectomy for Pulmonary Hypertension Before Considering Transplant, <i>Ochsner Journal</i> 2017; 17: 66–70
Kurzyna 2017	Kurzyna M., Leczenie dorosłych pacjentów z nadciśnieniem płucnym w Polsce w 2017 roku, prezentacja, 9 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego PTK, Wrocław 2017 https://www.mp.pl/cteph/nadcisnienie-cteph/175273,leczenie-doroslych-pacjentow-z-nadcisnieniem-plucnym-w-polsce-w-2017-roku (data dostępu: 20.08.2020)
Kurzyna 2018	Kurzyna M., Epidemiologia nadciśnienia płucnego w Polsce w 2018 roku, prezentacja, 8. Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego PTK, Lublin 2018, https://www.mp.pl/nadcisnienieplucne/tetnicze/201711,epidemiologia-nadcisnienia-plucnego-w-polsce-w-2018-roku (data dostępu: 20.08.2020)
Kurzyna 2018a	Kurzyna M., Diagnostyka i nowe możliwości leczenia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego, 2018
Kurzyna 2019	Kurzyna M., Epidemiologia przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) w Polsce, prezentacja, 9 Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego PTK, Katowice 2019, https://www.mp.pl/cteph/nadcisnienie-cteph/223745,epidemiologia-przewleklego-zakrzepowo-zatorowego-nadcisnienia-plucnego-cteph-w-polsce (data dostępu: 20.08.2020)
Kurzyna 2020	Kurzyna M., Leczenie CTEPH – czy może zostać wyleczone?, https://www.mp.pl/cteph/nadcisnienie-cteph/236187,leczenie-cteph-czy-moze-zostac-wyleczone (data dostępu: 17.08.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Jin 2020	Jin O., Zhao Z. H., Luo O. i in., Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: State of the art., World J Clin Cases 2020; 8(13): 2679-2702
Lewczuk 2001	Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. i in., Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism, Chest. 2001, 119(3): 818-23
Lichodziejewska 2009	Lichodziejewska B., Pruszczyk P., Diagnostyka echokardiograficzna niewydolności prawej komory, Kardiologia po Dyplomie 2009, tom 8 nr 8 : 34-47
Madani 2017	Madani M., Ogo T., Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management, Eur Respir Rev. 2017, 26(146): 170105
Magoń 2017	Magoń W., Kopeć G., Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne (CTEPH), Medycyna praktyczna 2017, https://www.mp.pl/cteph/nadcisnienie-cteph/172437,przewlekle-zakrzepowo-zatorowe-nadcisnienie-plucne-cteph (data dostępu: 17.08.2021 r.)
Nożyński 2003	Nożyński J., Zembala-Nożyńska E., Nadciśnienie płucne, Kardiochirurgia Dziecięca 2003, s. 244-266
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 30.06.2020)
Pepke-Zaba 2011	Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. i in., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry, Circulation 2011, 124(18): 1973-81
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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
Sadushi-Kolici 2019	Sadushi-Kolici R., Jansa P., Kopec G. i in., Subcutaneous treprostynil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial, The Lancet Respiratory Medicine 2019; 7(3): 239-248.
SEPAR 2018	Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.Á. i in., Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations, Arch Bronconeumol (Engl Ed) 2018, 54(4): 205-215
Skoro-Sajer 2007	Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. i in., Treprostynil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Journal of Thrombosis and Haemostasis 2007; 5(3): 483-489.
Szczeklik 2020	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Rozdział: Nowotwory płuca i opłucnej, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Torbicki 2020	Torbicki A., Kurzyna M., Nadciśnienie płucne, w: Interna Szczeklika 2020, Medycyna Praktyczna, Kraków 2020, 461-473
Ustawa 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
Wykaz RDTL 2022	Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych, https://www.gov.pl/attachment/af65d930-c68f-4088-9225-a4b2fba2b0eb (data dostępu: 3.11.2022 r.)
Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ, https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-12022dsoz,7474.html (data dostępu: 7.10.2022 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	

Referencja	Opis bibliograficzny
AWMSG 2020	All Wales Medicines Strategy Group, Treprostinil sodium (Trepulmix®) solution for infusion, 2020
CADTH 2004	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, CEDAC final recommendation and reasons for recommendation - Treprostinil sodium (Remodulin™ - Northern Therapeutics Inc.), CEDAC Meeting 2004
CADTH 2006	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, CEDAC final recommendation and reasons for recommendation - Treprostinil sodium resubmission (Remodulin™ - Innomar Strategies Inc.), CEDAC Meeting 2006
ERS 2021	Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D. i in., ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, Eur Respir J 2021, 57: 2002828
ESC i ERS 2019	Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. i in., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS), European Heart Journal 2020, 41, 543603
ESC i ERS 2015	Galie N., Humbert M., Vachiery J-L. i in., Wytyczne ESC/ERS dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego w 2015 roku, Kardiologia Polska 2015; 73, 12: 1127–1206
JCS 2019	Fakuda K., Date H., Doi S. i in., Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017), Circulation Journal 2019, 83: 842–945
NICE 2016	NICE, Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, 2016
RP 2014	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 261/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Adempas (riociguat), tabl. powł. 0,5 mg; Adempas (riociguat), tabl. powł. 1 mg; Adempas (riociguat), tabl. powł. 1,5 mg; Adempas (riociguat), tabl. powł. 2 mg; Adempas (riociguat), tabl. powł. 2,5 mg w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (CTEPH) (ICD-10 I27, I27.0 i/lub I26), 2014
SSPTS 2018	Barberà J.A., Román A., Gómez-Sánchez M.A. i in., Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Summary of Recommendations, Arch Bronconeumol. 2018, 54: 205–215
TSOC 2018	Huang W.C., Hsu C-H, Sung S-H. i in., 2018 TSOC guideline focused update on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension, J Formos Med Assoc. 2019, 118(12): 1584-1609