

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoist- nego nadciśnienia tętniczego

Analiza skuteczności klinicznej



Warszawa

luty 2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca

Cel pracy

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu (Zofenil®) w leczeniu chorych z ostrym zawałem serca zgodnie ze schematem PICO zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tło kliniczne

Choroby układu krążenia są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w Polsce. W 2011 roku w Polsce zarejestrowano 46 344 zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, z czego ostry zawał serca był bezpośrednią przyczyną zgonu 16 214 osób. W 2010 roku liczba hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia wynosiła w Polsce około 1,1 mln, z czego około 81 tys. było spowodowane zawałem mięśnia sercowego.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, the Cochrane Library oraz na stronach internetowych agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących zofenopryl z placebo lub aktywnymi komparatorami. Na podstawie analizy problemu decyzyjnego, przyjęto że najwłaściwszym komparatorem dla zofenoprylu są inne substancje zaliczające się do grupy inhibitorów ACE. Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań zofenoprylu z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.7.

Wyniki

Do 31.10.2013 roku zidentyfikowano pięć randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących zofenopryl z placebo (badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA), lizynoprylem (badanie SMILE 2) i ramiprylem (badanie SMILE 4). Ponadto, w toku przeszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny piśmiennictwa: Baker 2009. Nie zidentyfikowano badania porównującego zofenopryl z kaptoprylem i trandolaprylem, preparatami posiadającymi zarejestrowane wskazanie w leczeniu zawału serca. Wobec istnienia bezpośrednich porównań z dwoma, dominującymi na rynku inhibitorami ACE, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania zofenoprylu pośredniego z kaptoprylem i trandolaprylem (np. poprzez placebo), z uwagi na duże błędy statystyczne porównań pośrednich.

Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu, oceniona została na skali Jadad i wahała się od umiarkowanej do bardzo dobrej. Główną przyczyną obniżonej jakości był brak szczegółowego opisu pacjentów przerywających badanie. Metodyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu była niejednorodna w zakresie cha-

rakterystyki wejściowej pacjentów. We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach, pacjenci oprócz zofenoprylu i komparatora otrzymywali także różne leki towarzyszące, przy czym w badaniu SMILE 4 ramipryl i zofenopryl podawano w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym. We włączonych do przeglądu badaniach oceniono istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. zgon, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zawał serca, hipotensja. W przypadku porównania zofenoprylu z placebo zróżnicowanie punktów końcowych uniemożliwiło wykonanie metaanaliz istotnych punktów końcowych, takich jak: zgon ogółem czy zdarzenia sercowo-naczyniowe. Dodatkowo, metaanalizę uniemożliwił odmienny sposób definiowania poszczególnych punktów końcowych, np. w badaniu SMILE oceniano odsetek pacjentów z hipotensją, a w badaniu SMILE ISCHEMIA odsetek pacjentów, u których wystąpiła ostra hipotensja.

Zofenopryl vs placebo

Analiza skuteczności wykazała, że terapia zofenoprylem jest skuteczna i bezpieczna. Stosowanie zofenoprylu wiąże się z mniejszym ryzykiem całkowitego obciążenia niedokrwieniem (OR=0,46, 95%CI=(0,28; 0,75), p=0,002) oraz ostrej niewydolności serca lub zgonu (OR=0,65, 95% CI=(0,45; 0,93), p=0,017). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów ogółem (jakkolwiek zaobserwowano silny trend w tym kierunku) czy też z przyczyn sercowo-naczyniowych. Natomiast ocena śmiertelności w okresie 48 tygodni od zakończenia terapii wykazała pozytywny wpływ zofenoprylu – OR=0,67, 95% CI=(0,49; 0,92), p=0,012, co może sugerować długofalowe, ochronne działanie.

Zofenopryl vs lizynopryl

Z wyjątkiem wyższej częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (liczba zdarzeń na pacjentolata) w populacji pacjentów przyjmujących zofenopryl, analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią zofenoprylem i lizynoprylem w zakresie m.in. takich punktów końcowych jak: zgon, ostra niewydolność serca w ciągu 6 tygodni terapii, pilna rewaskularyzacja czy dorzut zawału serca. Nie wykryto także istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których występują ciężkie zdarzenia niepożądane.

Zofenopryl vs ramipryl

W przypadku porównania zofenoprylu i ramiprylu, analiza wyników wskazuje na wyższą skuteczność zofenoprylu w porównaniu do ramiprylu (oba w skojarzeniu z ASA), w zakresie zapobiegania występowaniu hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR=0,64, 95% CI=(0,46; 0,88), p=0,007). Mniejsza częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych wpływa na niższą częstość występowania złożonego punktu końcowego, obejmującego zgon lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych, wśród przyjmujących zofenopryl (OR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96), p=0,028). Odsetek hospitalizowanych pacjentów był niższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl dla wszystkich analizowanych poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne statystycznie, z wyjątkiem hospitalizacji z powodu pogorszenia LVEF>15% (OR=0,49, 95% CI=(0,26; 0,94),

p=0,032). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema terapiami.

Podsumowanie wyników i wnioski

Przeprowadzona analiza sugeruje, że terapia zofenoprylem w porównaniu do placebo, może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Podczas porównania z aktywnymi komparatorami, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapią zofenoprylem a terapią lizynoprylem. W przypadku porównania zofenoprylu i ramiprylu, analiza wyników wskazuje na wyższą skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z ASA w porównaniu do ramiprylu w skojarzeniu z ASA, w zakresie zapobiegania występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. W świetle przeprowadzonej analizy, zofenopryl wydaje się być terapią co najmniej równorzędną z obecnie stosowanymi inhibitorami ACE.

Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Tło kliniczne

Nadciśnienie samoistne (pierwotne) to trwałe podwyższenie ciśnienia tętniczego, którego przyczyny nie można jednoznacznie ustalić. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniano w wielu prospektywnych badaniach epidemiologicznych. Wyznaczone na ich podstawie średnie rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce wynosi 35,62% (33,65% u kobiet i 37,78% u mężczyzn).

Cel

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowaniu zofenoprylu (Zofenil®) w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Zgodnie z ChPL, u pacjentów bez niedoborów płynów i sodu, leczenie nadciśnienia tętniczego należy rozpoczynać od podawania 15 mg na dobę zofenoprylu w dawce jednorazowej, zwiększając ją stopniowo do czasu uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Skuteczna dawka zofenoprylu wynosi zwykle 30 mg, a maksymalna dawka dobową 60 mg. U pacjentów z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu, o ile okresowe odstawienie leków moczopędnych nie jest możliwe, leczenie produktem leczniczym Zofenil® należy rozpocząć od dawki początkowej 7,5 mg.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu w terapii łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz the Cochrane Library, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. W kryteriach włączenia do opracowania nie ograniczono komparatorów, tylko sprawdzano, czy odnalezione badania pierwotne obejmują wszystkie

ważne grupy komparatorów zidentyfikowane w analizie problemu decyzyjnego i czy dawkowanie jest zgodne z ich charakterystyką produktu leczniczego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne dotyczące zofenoprylu. Opracowanie dotyczyło częstości występowania kaszlu wśród pacjentów stosujących zofenopryl. Istotnie statystycznie częściej raportowano kaszel wśród pacjentów stosujących zofenopryl (4,1%) niż placebo (1,6%), $p=0,035$. Zauważono zależność pomiędzy częstością występowania kaszlu a dawką zofenoprylu: dla dawki 30 mg i 60 mg odnotowano istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń (odpowiednio 2,1% i 2,6%) niż dla dawek 7,5 mg oraz 15 mg (odpowiednio 0,4% i 0,7%), $p=0,042$. Odsetek kaszlu u osób stosujących terapię zofenoprylem był istotnie statystycznie wyższy niż odsetek obserwowany przy leczeniu losartanem w dawce 50 mg lub 100 mg (4,24% vs 0%; $p=0,009$).

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 31.10.2013 zidentyfikowano 13 randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z aktywnymi komparatorami (N=12) oraz z placebo (N=2). Większość badań (11 z 13) przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, a średnia jakość badań oceniona w skali Jadad wyniosła 2,4.

Skuteczność leczenia

W świetle wyników przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej dla zofenoprylu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do innych leków należących do grupy inhibitorów ACE, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. zmian ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (jest to zastępczy punkt końcowy o udowodnionym związku z „twardymi” punktami końcowymi, m.in. zakończone i niezakończone zgonem udary mózgu, zawały serca, niewydolności serca i inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych). Uzyskane wyniki są zgodne z tym, że leki należące do jednej grupy wykazują zbliżone działanie. W porównaniu do innych grup leków również nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej w zakresie ww. punktów końcowych. Należy wspomnieć, że zgodnie z uzyskanymi wynikami, stosowanie zofenoprylu wiąże się z istotnie statystycznie częstszym uzyskiwaniem normalizacji ciśnienia tętniczego w porównaniu z lekiem β -adrenolitycznym, przy czym wyniki te pochodzą z małego badania.

Bezpieczeństwo leczenia

Profil bezpieczeństwa zofenoprylu jest dobry, na co wskazuje brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo. Porównanie z innymi grupami leków także wskazuje na podobieństwo w zakresie bezpieczeństwa, przy czym w przypadku niektórych porównań uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść zofenoprylu.

Analiza bezpieczeństwa dla zofenoprylu w porównaniu z placebo nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania kaszlu. Tym samym nie potwierdzono wyników uzyskanych przez autorów opracowania wtórnego Omboni 2011.

Wynika to prawdopodobnie z uwzględnienia przez autorów ww. opracowania danych z niepublikowanych badań pierwotnych, wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Wnioski

Podsumowując, zofenopryl wydaje się opcją klinicznie lepszą niż placebo i leki β -adrenolityczne. Nie odnaleziono natomiast dowodów, które umożliwiłyby wykazanie różnicy pomiędzy zofenoprylem a pozostałymi ocenianymi grupami leków (antagonistami wapnia, antagonistami receptora angiotensyny II, diuretykami, innymi ACE-I). Wydaje się, że zofenopryl należy traktować jako równie skuteczną terapię jak inne inhibitory ACE.

Spis treści

Streszczenie	4
Skróty i akronimy	14
1 Wstęp	16
Część I: Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca	17
2 Cel	17
3 Epidemiologia	18
4 Technologie opcjonalne	22
5 Metodyka	23
5.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych zofenoprylu	23
5.1.1 Strategia wyszukiwania.....	23
5.1.2 Selekcja informacji.....	23
5.1.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	24
5.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	25
5.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	25
5.1.6 Strategia ekstrakcji danych.....	25
5.2 Przegląd badań pierwotnych dla zofenoprylu.....	26
5.2.1 Strategia wyszukiwania.....	26
5.2.2 Selekcja informacji.....	26
5.2.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	27
5.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	28
5.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	28
5.2.6 Strategia ekstrakcji danych.....	29
5.3 Strategia analizy badań.....	29
6 Wyniki	31
6.1 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	31
6.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych.....	33
6.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	33
6.1.3 Wyniki opracowań wtórnych.....	34
6.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla zofenoprylu	34

6.2.1	Charakterystyka badań klinicznych.....	36
6.2.2	Opis populacji.....	40
6.2.3	Opis punktów końcowych.....	43
6.2.4	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	43
7	Analiza wyników badań pierwotnych.....	46
7.1	Analiza ilościowa skuteczności.....	47
7.1.1	Zofenopryl vs placebo.....	47
7.1.2	Zofenopryl vs lizynopryl.....	65
7.1.3	Zofenopryl vs ramipryl.....	67
7.2	Analiza bezpieczeństwa.....	69
7.2.1	Zofenopryl vs placebo.....	69
7.2.2	Zofenopryl vs lizynopryl.....	71
7.2.3	Zofenopryl vs ramipryl.....	72
8	Dyskusja.....	74
8.1	Dostępne dane.....	74
8.2	Wyniki.....	75
9	Ograniczenia.....	85
10	Podsumowanie wyników i wnioski.....	87
Część II: Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.....		88
11	Cel.....	88
12	Epidemiologia.....	89
13	Technologie opcjonalne.....	91
14	Metodyka.....	92
14.1	Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla zofenoprylu.....	92
14.1.1	Strategia wyszukiwania.....	92
14.1.2	Selekcja informacji.....	92
14.1.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	93
14.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	93
14.1.5	Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	94
14.1.6	Strategia ekstrakcji danych.....	94

14.2	Przegląd badań pierwotnych dla zofenoprylu	95
14.2.1	Strategia wyszukiwania.....	95
14.2.2	Selekcja informacji.....	95
14.2.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	96
14.2.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	97
14.2.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	97
14.2.6	Strategia ekstrakcji danych.....	98
14.3	Strategia analizy badań	98
15	Wyniki	100
15.1	Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla zofenoprylu	100
15.1.1	Odnalezione opracowania wtórne	102
15.1.2	Omboni 2011	102
15.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla zofenoprylu	105
15.2.1	Charakterystyka badań pierwotnych.....	107
15.2.2	Opis populacji.....	113
15.2.3	Opis punktów końcowych	119
15.2.4	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	122
16	Analiza wyników badań pierwotnych.....	127
16.1	Analiza ilościowa skuteczności	127
16.1.1	Zofenopryl vs antagonisty wapnia	127
16.1.2	Zofenopryl vs β -blokery	129
16.1.3	Zofenopryl vs antagonisty receptora angiotensyny II.....	134
16.1.4	Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe	140
16.1.5	Zofenopryl vs inhibitory konwertazy angiotensyny	147
16.1.6	Zofenopryl vs placebo	154
16.2	Analiza bezpieczeństwa	179
16.2.1	Zofenopryl vs antagonisty wapnia	179
16.2.2	Zofenopryl vs β -blokery	180
16.2.3	Zofenopryl vs antagonisty receptora angiotensyny II.....	180
16.2.4	Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe	181

16.2.5	Zofenopryl vs inhibitory ACE	183
16.2.6	Zofenopryl vs placebo	185
17	Dyskusja danych i wyników.....	188
17.1	Dostępne dane	188
17.2	Wyniki	189
18	Ograniczenia.....	194
19	Wnioski	196
20	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca.....	197
20.1	Opracowania wtórne.....	197
20.2	Badania pierwotne.....	198
21	Aneks 2. Strategia przeszukiwania baz danych – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.....	199
21.1	Opracowania wtórne.....	199
21.2	Badania pierwotne.....	200
22	Aneks 3. Prace włączone do opracowania – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca.....	201
22.1	Opracowania wtórne.....	201
22.2	Badania pierwotne.....	201
23	Aneks 4. Prace włączone do opracowania – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.....	203
23.1	Opracowania wtórne.....	203
23.2	Badania pierwotne.....	203
24	Aneks 5. Prace wykluczone z opracowania – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca.....	205
24.1	Opracowania wtórne.....	205
24.2	Badania pierwotne.....	207
25	Aneks 6. Prace wykluczone z opracowania – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.....	209
25.1	Opracowania wtórne.....	209
25.2	Badania pierwotne.....	210

26 Aneks 7. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	212
27 Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA - Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca	213
28 Aneks 9. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA - Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego	216
29 Skala Jadad.....	219
Spis tabel.....	220
Spis rycin	226
Piśmiennictwo	229

Skróty i akronimy

ABPM	ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ang. <i>ambulatory blood pressure monitoring</i>)
ACE-I, ACE	Inhibitory konwertazy angiotensyny, inhibitory ACE (ang. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)
ANP	przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ang. <i>atrial natriuretic peptide</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ARB	antagonista receptora angiotensyny (ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. <i>acetylsalicylic acid</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>coronary artery bypass graft</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HCTZ	hydrochlorotiazyd
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>).
MI	zawał mięśnia sercowego (ang. <i>myocardial infarction</i>)
NNT	liczba chorych, których należy poddać leczeniu (ang. <i>number-needed-to-treat</i>)
NSTEMI	zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
NYHA	(ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

OZW	ostry zespół wieńcowy
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
q.d.	raz dziennie (Latin, <i>quaque die</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (and. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (and. <i>standard error</i>)
Severe AE	ostre zdarzenie niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i>)
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. <i>ST elevation myocardial infarction</i>)
UA	niestabilna dławica piersiowa (ang. <i>unstable angina</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

1 Wstęp

Niniejszy dokument przedstawia wyniki analizy skuteczności klinicznej dla zofenoprylu (Zofenil®) stosowanego w leczeniu:

- ostrego zawału serca,
- łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy Zofenil® dostępny jest w dawkach:

- 7,5 mg, w opakowaniach 7 tabl. (EAN 5909991129316), 14 tabl. (EAN 5909991129323), 28 tabl. (EAN 5909991129330),
- 30 mg, w opakowaniach 7 tabl. (EAN 5909991129415), 14 tabl. (EAN 5909991129422) i 28 tabl. (EAN 5909991129439).

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego w dawkach 7,5 mg oraz 30 mg w opakowaniach 28 tabletek, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla ułatwienia odbioru poniżej odrębnie, w dwóch częściach, przedstawiono wyniki analizy klinicznej dla obu wskazań.

Część I: Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca

2 Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu (Zofenil®) w leczeniu chorych z ostrym zawałem serca zgodnie ze schematem PICO zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego (Tab. 1).

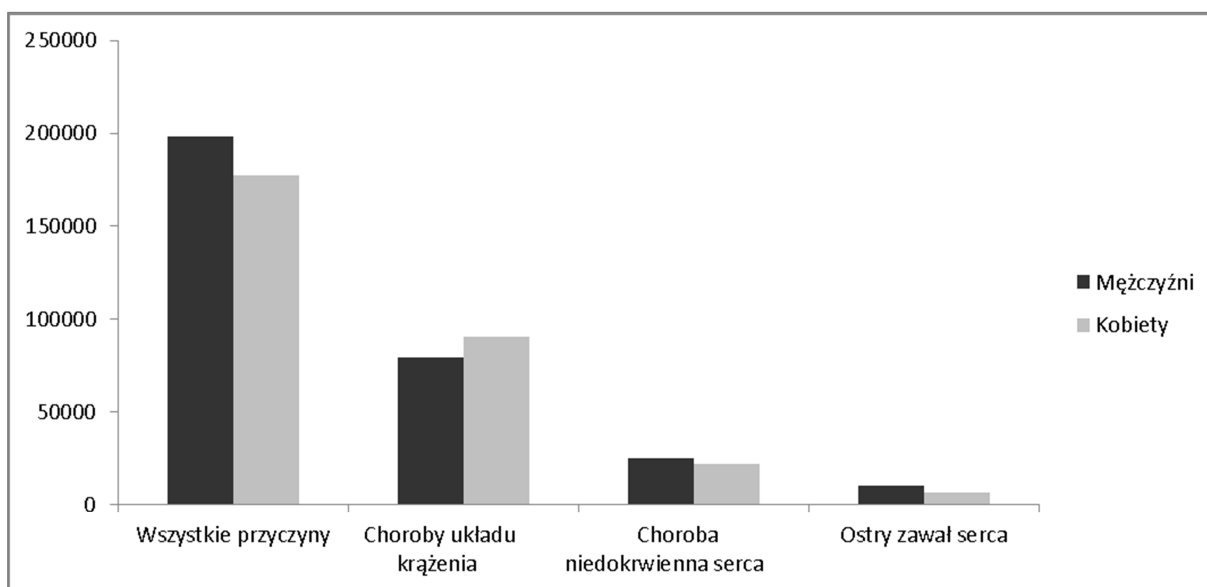
Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie efektywności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjenci z ostrym zawałem serca
Rodzaj interwencji (I)	Zofenil® (zofenopryl) w dawce zgodnej z ChPL tj. 15-60 mg
Komparator (C)	inne inhibitory ACE z zarejestrowanym wskazaniem w leczeniu ostrego zawału serca, placebo
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia, np.: <ul style="list-style-type: none">• zgony,• niewydolność serca,• ponowny zawał serca,• epizody dławicy piersiowej,• zdarzenia sercowo-naczyniowe,• wystąpienie istotnych zmian ST-T w EKG,• zmiany w EKG w czasie testu wysiłkowego,• konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji,• komorowe zaburzenia rytmu serca. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">• ciężkie działania niepożądane,• przerwanie badania z powodu działań niepożądanych,• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,• inne zdarzenia niepożądane według układów narządów.

3 Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2002 roku choroby sercowo-naczyniowe były przyczyną 16,7 milionów zgonów, z czego 7 mln było spowodowanych chorobą wieńcową [16]. Od początku lat 90. XX w. więcej ludzi zmarło z powodu choroby wieńcowej niż z jakiegokolwiek innej przyczyny [15]. W 2011 roku w Polsce zarejestrowano 375 501 zgonów, z czego blisko połowa (169 872) spowodowana była chorobami układu krążenia [5]. Spośród wszystkich chorób układu krążenia, choroba niedokrwienna była przyczyną 46 344 zgonów, z czego bezpośrednią przyczyną zgonu 16 214 osób był ostry zawał serca [5].

Ryc. 1. Przyczyny zgonów Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [5].

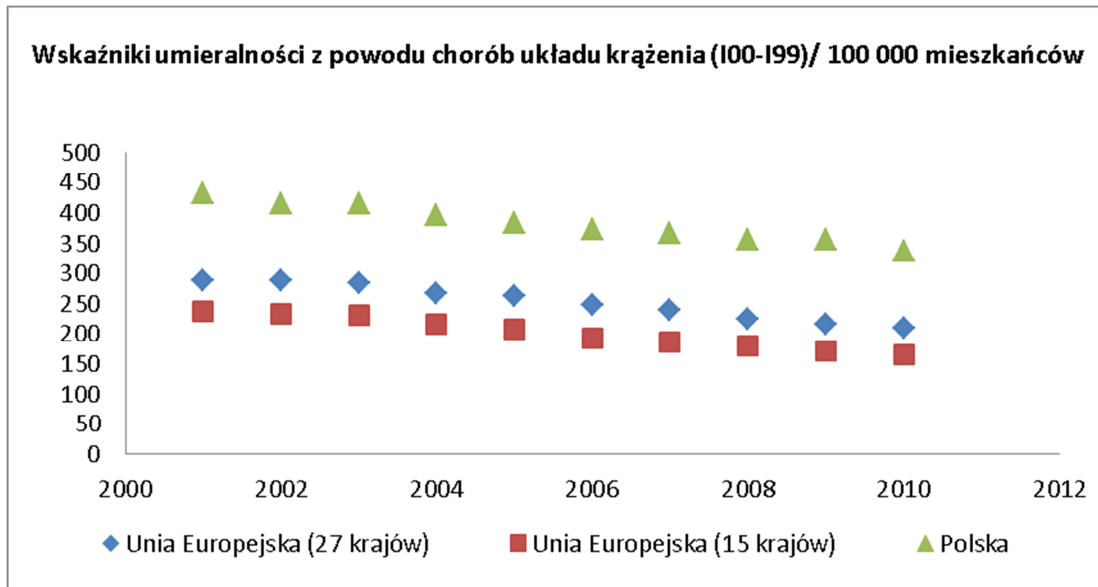


Pomimo malejącego trendu umieralności z powodu chorób układu krążenia, obserwowanego w Polsce od początku lat 90., w 2010 roku Polska miała dużo wyższe standaryzowane na wiek wskaźniki tej umieralności niż kraje „starej” Unii Europejskiej (M:439,3/100 tys. vs 202,6/100 tys.; K: 259,6/100 tys. vs 133,5/100 tys.) (Tab. 2) [3]. Znaczne różnice w porównaniu do Unii Europejskiej nie ulegają zmniejszeniu – patrz Tab. 2.

Tab. 2. Standaryzowane wskaźniki umieralności / 100 000 mieszkańców – rok 2010 [4].

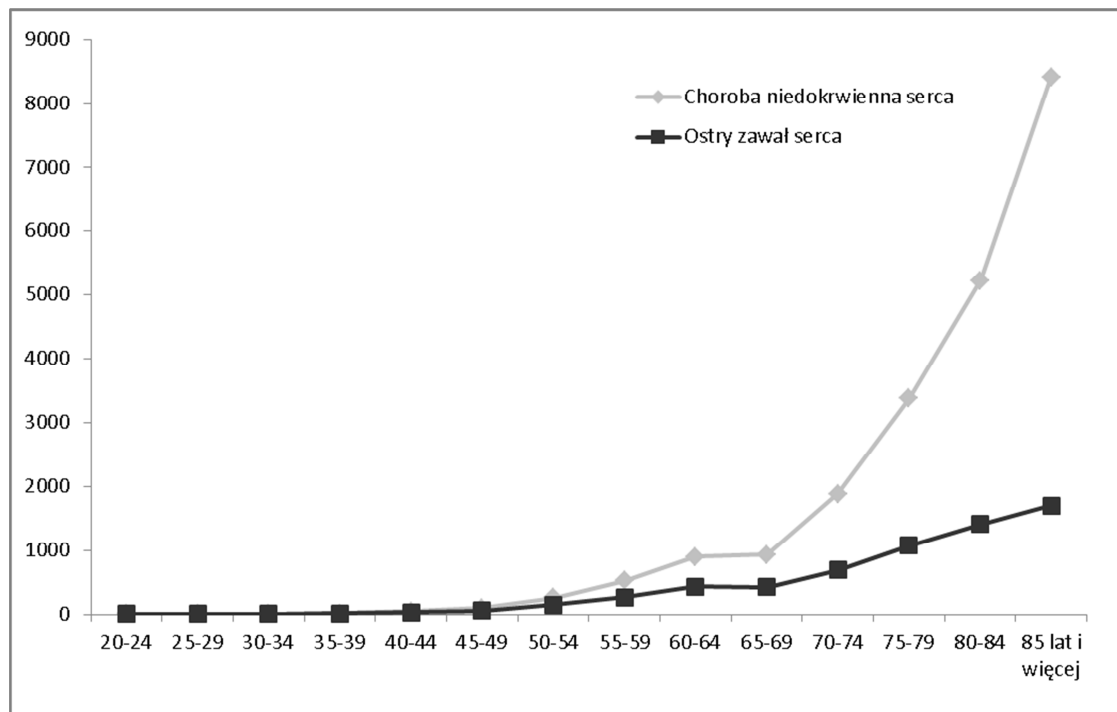
Obszar	Choroby układu krążenia I00-I99			Choroba niedokrwienna serca I20-I25 (klasyfikacja ICD-10)		
	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Unia Europejska (27 krajów)	257,0	169,3	209,4	105,5	52,8	76,2
Unia Europejska (15 krajów sprzed rozszerzenia UE w 2004 roku)	202,6	133,5	165,2	85,9	40,1	60,4
Polska	439,3	259,6	336,4	132,4	59,7	90,5

Ryc. 2. Standaryzowane wskaźniki umieralności z powodu chorób układu krążenia w Polsce i w Unii Europejskiej w latach 2001-2010.



Według danych statystycznych grupę podwyższonego ryzyka stanowią osoby po 40. roku życia, a ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta z wiekiem [5].

Ryc. 3. Liczba zgonów w wyniku choroby niedokrwiennej serca i ostrego zawału serca w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [5].



W 2010 roku liczba hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia wynosiła w Polsce około 1,1 mln, z czego około 81 tys. było spowodowanych zawałem mięśnia sercowego (grupa I21-I22 wg klasyfikacji ICD-10) – patrz Tab. 3.

Tab. 3. Liczba hospitalizacji w Polsce w 2010 roku [11].

	ogółem	mężczyźni	kobiety
Populacja w Polsce 2010 roku	38 529 866	18 653 125	19 876 741
Liczba hospitalizacji w Polsce 2010 roku			
ogółem	6 881 935	3 112 983	3 767 974
z powodu chorób układu krążenia I00-I99	1 069 050	544 709	524 488
z powodu zawałów serca I21-I22	81 105	50 755	30 411

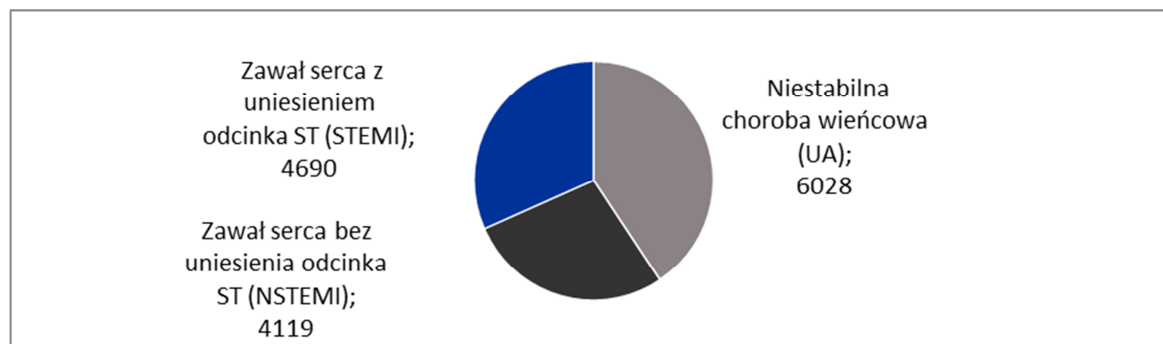
Tab. 4. Rzeczywiste i standaryzowane współczynniki hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia wg. płci i przyczyn w Polsce w 2010 r. (na 100 tys. ludności) [11].

	Rzeczywiste / 100 000 ludności			Standaryzowane/100 000 ludności		
	ogółem	mężczyźni	kobiety	ogółem	mężczyźni	kobiety
Wszystkie kliniczne rozpoznania	17 861,3	16 688,8	18 956,7	17 262,6	17 216,6	17 608,8
Choroby układu krążenia I00-I99	2774,6	2 920,2	2 638,7	2 276,7	2 811,7	1 863,1
Zawał serca I21-I22	210,5	272,1	153	172,6	260,3	103,5

Według danych Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych (PL-ACS) Etap II, między sierpniem 2007 r. a kwietniem 2008 r. w 106 szpitalach będących w Rejestrze, liczba hospitalizacji z powodu OZW wyniosła 14 837 [10], w tym:

- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST stwierdzono u 10 147 pacjentów (68,4%):
 - niestabilna choroba wieńcowa (UA) – 6 028 (40,6%),
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – 4 119 (27,8%),
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) – 4 690 (31,6%).

Ryc. 4. Hospitalizacja z powodu OZW – dane z Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowych [10].



Z szacunków Polskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych (PL-ACS) Etap II, liczba hospitalizacji z powodu ostrego zespołu wieńcowego w ciągu roku wynosi 140 000, z czego:

- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST stwierdzono 90 000 pacjentów (64,2%):
 - niestabilna choroba wieńcowa (UA) – 60 000 (42,8%),
 - zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) – 30 000 (21,4%),
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) – 50 000 (35,8%).

Według publikacji Widimsky 2010, liczba pacjentów w Polsce hospitalizowanych z powodu ostrego zawału serca wynosi 90 000, w tym ze STEMI 50 000 [14]. Spośród pacjentów ze STEMI, 72% poddawanych jest pierwotnej przezskórnej interwencji wieńcowej, 3% otrzymuje leczenie trombolityczne, 25% pacjentów nie otrzymuje żadnego leczenia reperfuzyjnego [14].

4 Technologie opcjonalne

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [2]. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Mając na uwadze wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zawałów serca, inhibitory ACE powinny być stosowane już w pierwszych 24 godzinach wystąpienia objawów zawału serca u wszystkich pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań do ww. terapii. Ponieważ stosowanie leków z innej grupy, tj. antagonistów receptora angiotensyny II (ARB), jest wskazane u pacjentów, u których wystąpiły przeciwwskazania do stosowania inhibitorów ACE, a pozostałe leki są stosowane w ostrych zespołach wieńcowych równolegle, komparatorem dla zofenoprylu powinny być wyłącznie inne substancje czynne zaliczające się do grupy inhibitorów ACE.

Spośród substancji wchodzących w skład grupy limitowej „44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone” cztery substancje czynne są refundowane w leczeniu ostrego zawału serca. Są to preparaty kaptoprylu, lizynoprylu i amiprylu. Szczegółowy opis technologii opcjonalnych wraz z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania został szczegółowo przedstawiony w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [9].

5 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla zofenoprylu w populacji pacjentów z zawałem serca.

5.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych zofenoprylu

Poszukiwano opracowań wtórnych badań klinicznych porównujących zofenopryl z placebo lub aktywnymi komparatorami w populacji z zawałem serca.

5.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 20.1. Z uwagi na małą liczbę wyników w strategii wykorzystano jedynie (w postaci alternatywy) różne nazwy leku, nie ograniczając wyników przez koniunkcję z innymi słowami kluczowymi. Takie podejście zapewnia dużą czułość wyszukiwania.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NCCHTA (*National Institute for Health Research*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

5.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 5.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a na-

stępnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 31.10.2013 r. dla baz Medline, EMBASE i *The Cochrane Library*.

5.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy efektywności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury określone w minimalnych wymaganiach [12]: przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierających systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań
- co najmniej dwóch autorów opracowania (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz *the Cochrane Library*,
- opracowanie było zgodne z PICO ze względu na wymienione w nim elementy: populację, interwencję, komparatory, oceniane efekty zdrowotne
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - ocena skuteczności:
 - zgony, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - niewydolność serca,
 - ponowny zawał serca,
 - epizody dławicy,
 - zdarzenia sercowo-naczyniowe,
 - wystąpienie istotnych zmian ST-T w EKG,
 - zmiany w EKG w czasie testu wysiłkowego,
 - konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji,
 - komorowe zaburzenia rytmu serca,
 - ocena bezpieczeństwa:
 - ciężkie działania niepożądane,
 - przerwanie badania z powodu działań niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - inne zdarzenia niepożądane według układów narządów.
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

5.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy efektywności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- publikacje dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

5.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono niezależnie przez dwóch badaczy (■■■■■). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- liczby i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 6.1.2.

5.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■■). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (■■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- charakterystyka opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencje,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe.
- wiarygodność opracowań wtórnych:

- data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
- sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaj włączonych badań,
- sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
- deklaracja konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
 - skuteczność,
 - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

5.2 Przegląd badań pierwotnych dla zofenoprylu

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych porównujących zofenopryl z placebo lub aktywnymi komparatorami (por. 5.2.3). Przyjęto założenie, że w przypadku odnalezienia dostatecznej jakości bezpośrednich porównań zofenoprylu z aktywnymi komparatorami nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego.

5.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 20.2. Z uwagi na małą liczbę wyników w strategii wykorzystano jedynie (w postaci alternatywy) różne nazwy leku, nie ograniczając wyników przez koniunkcję z innymi słowami kluczowymi. Takie podejście zapewnia dużą czułość wyszukiwania.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

5.2.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 5.2.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne

teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 31.10.2013 r. dla baz Medline, EMBASE oraz *The Cochrane Library*.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 5.2.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████).

Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

5.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z zawałem serca,
- interwencja: zofenopryl, dawkowanie zgodne z ChPL,
- komparatory:
 - inhibitory konwertazy angiotensyny,
 - placebo.
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - ocena skuteczności:
 - zgony, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych,
 - niewydolność serca,
 - ponowny zawał serca,
 - epizody dławicy,
 - zdarzenia sercowo-naczyniowe,
 - wystąpienie istotnych zmian ST-T w EKG,
 - zmiany w EKG w czasie testu wysiłkowego,
 - konieczność przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji,
 - komorowe zaburzenia rytmu serca.
 - ocena bezpieczeństwa:
 - ciężkie działania niepożądane,
 - przerwanie badania z powodu działań niepożądanych,
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - inne zdarzenia niepożądane według układów narządów.
- metodyka badania:
 - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie

najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte).

- horyzont czasowy obserwacji: nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji,
- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami.

5.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy efektywności klinicznej wykluczono doniesienia jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 5.2.3. Dodatkowo uwzględniono następujące kryteria wykluczenia:

- metodyka badań – artykuły przeglądowe i pogładowe,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

5.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku, por. Tab. 5.

Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [2].

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

5.2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

5.3 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w takiej postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów, jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego, charakterystyka poszczególnych badań i analizowane dawki były zbliżone, przeprowadzano metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo wyznaczano również wartość NNT (ang. *number needed to treat*). Jeśli przedział ufności dla RD nie zawierał zera, przedstawiono także przedział ufności dla NNT. W niniejszym opracowaniu nie stosowano oznaczenia NNH (ang. *numer needed to harm*), przy czym w przypadku, gdy miara bezwzględna wskazuje na gorsze wyniki w grupie analizowanej interwencji, NNT jest tożsame NNH. W przypadku danych raportowanych jako liczba zdarzeń na pacjento-lata, analizowano częstość zdarzeń (ang. *rate*) [13].

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR, RD itp. dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczane przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

6 Wyniki

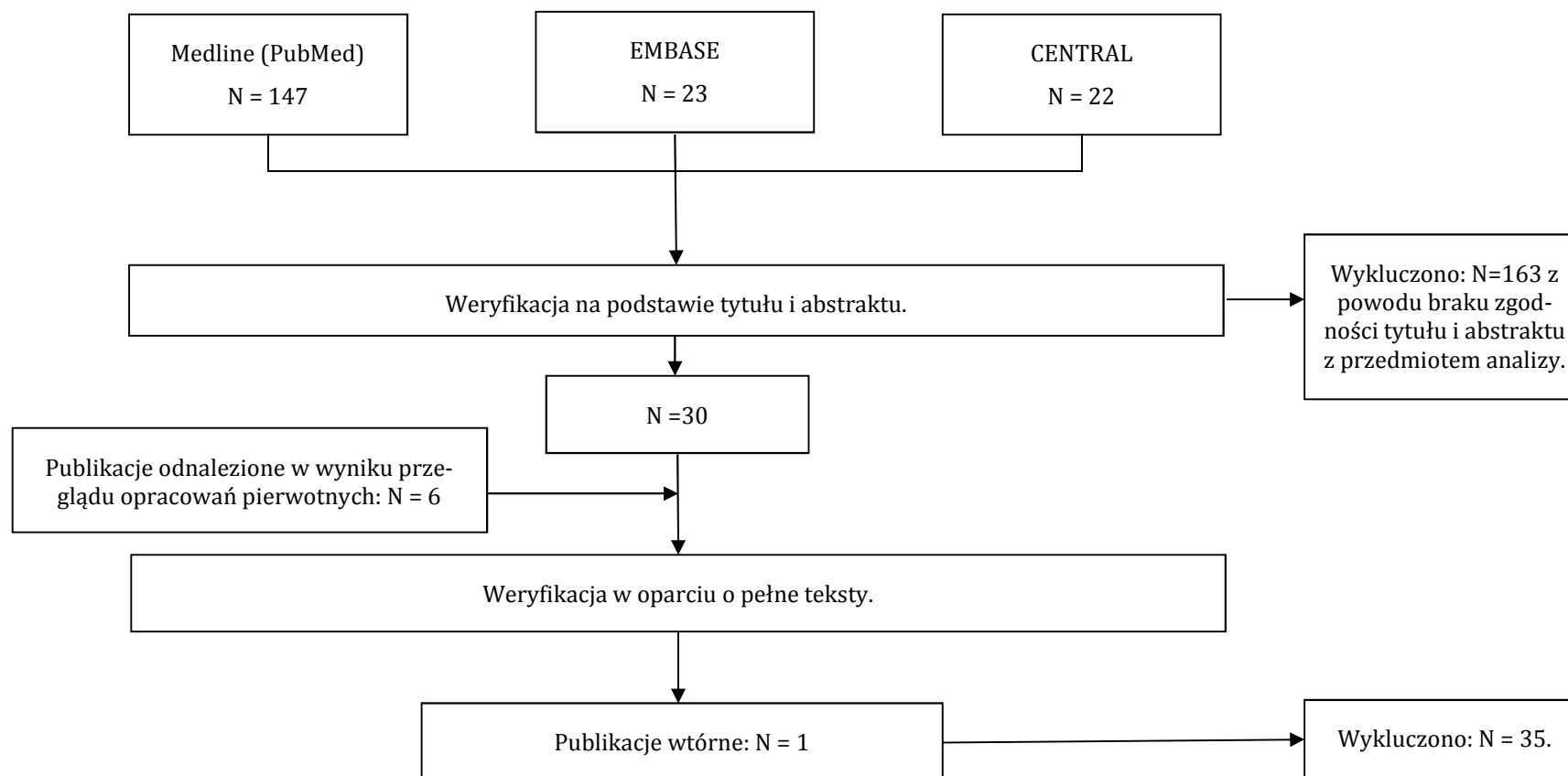
6.1 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 192 artykuły i abstrakty pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 30 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo, w przeglądzie badań pierwotnych zidentyfikowano 6 prac, których pełne teksty również poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 5).

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (zofenoprylu).

Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono jedno opracowanie wtórne. Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 22.1 oraz 24.1.

Ryc. 5. Selekcja badań włączonych do opracowania.



6.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno opracowania wtórne: Baker 2009. Charakterystykę pracy przedstawiono poniżej.

Tab. 6. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.

Opracowanie wtórne		Baker 2009
Cel badania		ocena skuteczność terapii inhibitorami ACE lub blokerami receptora angiotensynowego
Kryteria włączenia badań do opracowania	Populacja	pacjenci z chorobą niedokrwienną serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory
	Porównywane interwencje	inhibitory ACE blokery receptora angiotensynowego
	Rodzaj badań	randomizowane, kontrolowane badania obserwacyjne badania przeglądy systematyczne
	Punkty końcowe	włączano badania, w których oceniano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność, • śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, • zawał serca nie zakończony zgonem, • udar, • złożony punkt końcowy.
Sposób porównania interwencji		metaanaliza

6.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiono poniżej (Tab. 7).

Tab. 7. Wiarygodność opracowania wtórnego włączonego do przeglądu dla zofenoprylu.

Opracowanie wtórne	Baker 2009
Data odcięcia, przeszukane bazy danych	RCT: MEDLINE 1966 – lipiec 2009 EMBASE 1990 – lipiec 2009 Cochrane Central Register of Controlled Trials (II kwartał roku 2009) przeglądy systematyczne: MEDLINE 1966 – lipiec 2009 Cochrane Database of Systematic Reviews (II kwartał roku 2009) abstrakty konferencyjne: American Heart Association, American College of Cardiology i European Society of Cardiology czerwiec 2006 – lipiec 2009
Strategia wyszukiwania badań	strategia wyszukiwania została przedstawiona w dokumencie technicznym
Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	tak
Opisane etapy selekcji badań	zamieszczono schemat z przyczynami wykluczenia
Włączone badania	9 badań RCT 2 nierandomizowane badania 6 systematycznych przeglądów
Klasyfikacja wg AOTM	IA
Informacja dot. konfliktu interesów	zadeklarowano brak konfliktu interesów

Opracowanie wtórne	Baker 2009
Informacja dot. źródła finansowania pracy	podano sponsora – the Agency for Healthcare Research and Quality, opisano rolę sponsora

6.1.3 Wyniki opracowań wtórnych

Ocenę skuteczności zofenoprylu w leczeniu chorych z ostrym zawałem serca przedstawiono na podstawie jednego włączonego do analizy przeglądu literaturowego.

W publikacji Baker 2009 oceniano skuteczność terapii inhibitorami ACE lub blokerami receptora angiotensynowego u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca. Spośród randomizowanych, kontrolowanych badań włączonych do przeglądu, jedno dotyczyło zofenoprylu – badanie SMILE. Autorzy przeglądu przedstawili wyniki dotyczące występowania hipotensji w populacji badania SMILE ISCHEMIA. Oprócz ww. badania, hipotensję raportowano w dwóch badaniach dotyczących ramiprylu i enalaprylu. Metaanaliza tych trzech badań nie wykazała związku pomiędzy terapią inhibitorami ACE a zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotensji, niemniej jednak autorzy zwrócili uwagę na szeroki przedział ufności i prawdopodobnie małą moc statystyczną analizy. Do pozostałych przedstawionych metaanaliz nie włączano badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu.

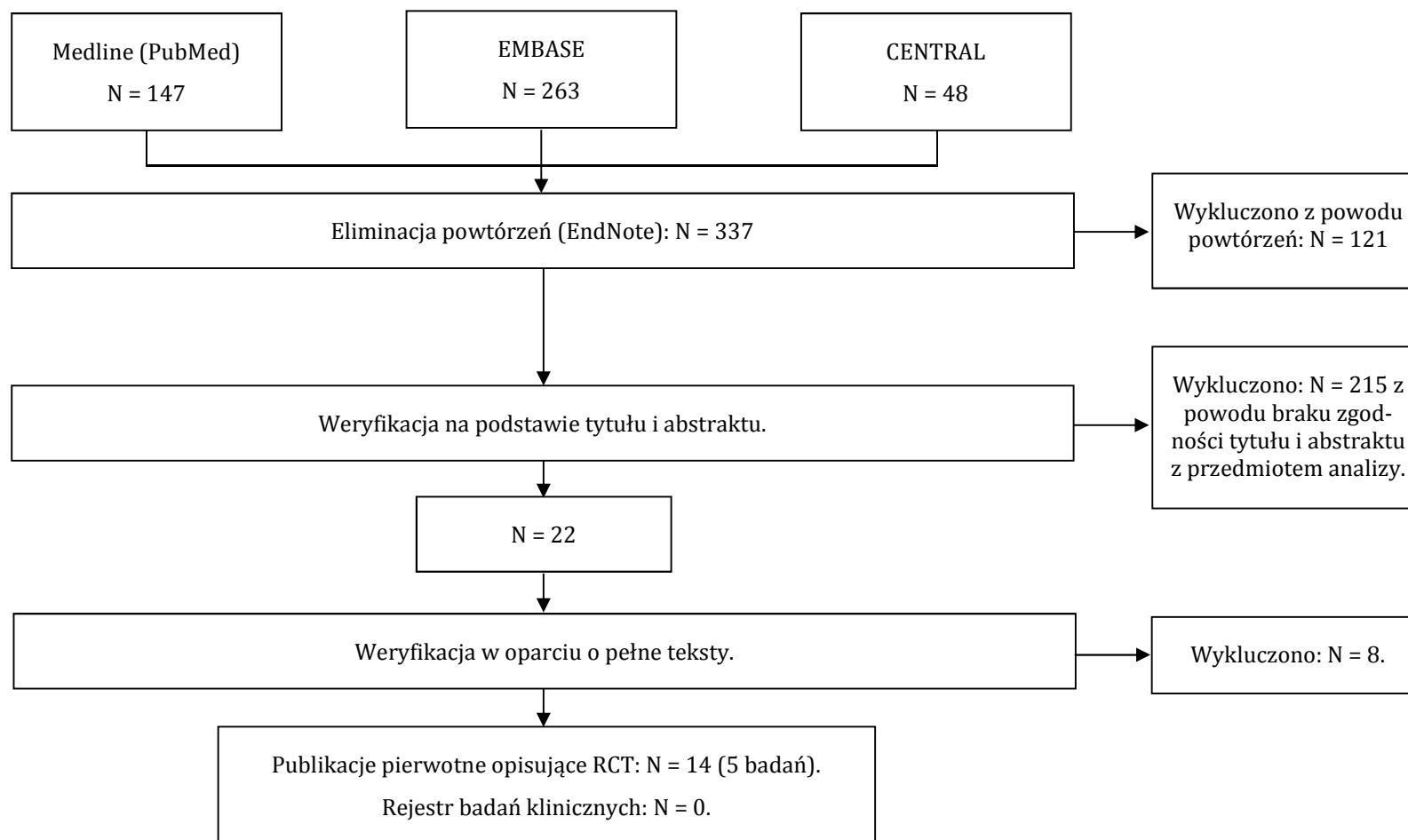
6.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla zofenoprylu

W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 337 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 6).

W wyniku przeszukania rejestrów badań pierwotnych w systemach baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania zofenoprylu w leczeniu ostrego zawału serca.

Do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 14 prac (5 badań). Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 22.2 oraz 24.2.

Ryc. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania.



6.2.1 Charakterystyka badań klinicznych

Do przeglądu systematycznego dla produktu Zofenil® zakwalifikowano 14 publikacji opisujących 5 badań klinicznych:

- trzy badania porównujące zofenopryl z placebo – badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z lizynoprylem – SMILE 2,
- jedno badanie porównujące zofenopryl z ramiprylem – SMILE 4.

Dokładną charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Tab. 8 oraz Tab. 9).

W badaniach SMILE i SMILE PILOT, do leczenia zofenoprylem lub placebo kwalifikowano pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, którzy przebyli zawał serca w ciągu ostatnich od 5 do 7 tygodni, których leczono inhibitorami ACE. W badaniu SMILE ISCHEMIA pacjenci byli uprzednio leczeni trombolitycznie, natomiast populację badań SMILE i SMILE PILOT stanowili pacjenci z przeciwwskazaniami (SMILE) lub brakiem wskazań (SMILE PILOT) do leczenia trombolitycznego. Horyzont czasowy włączonych do analizy badań wahał się od 6 tygodni do 12 miesięcy. Liczebność badań wahała się pomiędzy 204 a 1 556 pacjentów. We wszystkich badaniach opisano zastosowane metody statystyczne, natomiast liczebność próby uzasadniono jedynie w badaniu SMILE. Badania były średniej jakości, od 2 do 3 punktów w skali Jadad. Główną przyczyną obniżonej jakości był brak szczegółowego opisu pacjentów przerywających badanie.

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem oceniano w jednym badaniu – SMILE 2. Do badania kwalifikowano pacjentów z ostrym zawałem serca, u których w ciągu 12 godzin od wystąpienia klinicznych objawów wdrożono leczenie trombolityczne streptokinazą, tkankowym aktywatorem plazminogenu, anistreplazą lub reteplazą. Zgodnie z ChPL, zofenopryl wskazany jest w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca, z objawami niewydolności serca lub bez nich, u pacjentów u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. Ze względu na fakt, iż było to jedyne zidentyfikowane badanie bezpośrednio porównujące zofenopryl z lizynoprylem, zdecydowano się na włączenie ww. badania do analizy, pomimo nieco odmiennej niż wymieniona w ChPL charakterystyki pacjentów. Badanie było stosunkowo krótkie, trwało 6 tygodni i objęło populację 1 024 pacjentów. W badaniu opisano uzasadnienie wielkości próby i opisano zastosowane metody statystyczne. Badanie było dobrej jakości, oceniono je na 4 punkty w skali Jadad.

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem oceniano w jednym badaniu – SMILE 4, do którego włączono 771 pacjentów z potwierdzonym ostrym zawałem serca w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania, u których stwierdzono dysfunkcję lewej ko-

mory (niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory <45%). U pacjentów tych nie wykonano zabiegu przezskórnej (wewnątrznaczyniowej) angioplastyki wieńcowej. Leczenie lekami trombolitycznymi nie było kryterium włączenia lub wykluczenia z badania. Podobnie jak w przypadku porównania z lizynoprylem, ponieważ jest to jedyne badanie bezpośrednio porównujące zofenopryl z ramiprylem, pomimo nieco innej charakterystyki niż ta wymieniona w ChPL zdecydowano o włączeniu badania SMILE 4 do niniejszej analizy.

Horyzont czasowy obserwacji wyniósł 12 miesięcy. W badaniu opisano uzasadnienie wielkości próby i opisano zastosowane metody statystyczne. Badanie było bardzo dobrej jakości, oceniono je na 5 punktów w skali Jadad.

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. I).

Badanie	Leki towarzyszące	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
SMILE – PILOT	kwas acetylosalicylowy w dawce 300-325 mg/dzień antagonisty wapnia beta-blokery leki przeciwplatekcyjne diuretyki digoksyna	16	204	1 tydzień leczenia szpitalnego a następnie 12 miesięcy leczenia ambulatoryjnego	pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego	zofenopryl od 7,5 mg / dobę do maksymalnie 60 mg / dobę + standardowe leczenie N=101 przez 12 miesięcy	standardowe leczenie N=103
SMILE	kwas acetylosalicylowy leki przeciwplatekcyjne beta-blokery antagonisty wapnia diuretyki nitraty glikozydy nasercowe analgetyki leki przeciwzakrzepowe	154 Włochy	1556	6 tygodni 48 tygodni faza przedłużona*	pacjenci z ostrym zawałem przedniej ściany serca	zofenopryl od 7,5 mg / dobę do maksymalnie 60 mg / dobę + standardowe leczenie N=772	placebo + standardowe leczenie N=784
SMILE ISCHEMIA	tiklopidyna kwas acetylosalicylowy antagonisty wapnia beta-blokery nitraty statyny	25 ośrodków we Włoszech 15 ośrodków w innych europejskich krajach	349	6 miesięcy	pacjenci z zawałem serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory	zofenopryl od 7,5 mg / dobę do maksymalnie 60 mg / dobę + standardowe leczenie N=177	placebo + standardowe leczenie N=172
SMILE 2	kwas acetylosalicylowy heparyna beta-blokery	155 ośrodków we Włoszech, Polsce, Niemczech, Czechach, Rumunii, Rosji i na Ukrainie	1024	6 tygodni	pacjenci z ostrym zawałem serca otrzymujący leczenie trombolityczne	zofenopryl od 7,5 mg do maksymalnie 60 mg / dobę N=504	lizynopryl maksymalnie 5-10 mg / dobę N=520

* Po 6 tygodniach leczenia zofenoprylem, pacjenci przerywali leczenie zofenoprylem i kontynuowali standardowe leczenie przez kolejne 48 tygodni.

Badanie	Leki towarzyszące	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
SMILE 4	inhibitory ACE, sartany, beta-blokery, antagonisci wapnia, diuretyki, digoksyna, nitraty, statyny, inne leki obniżające poziom lipidów, inne leki sercowo-naczyniowe	79 ośrodków w 8 europejskich krajach	771	12 miesięcy	pacjenci z dysfunkcją lewej komory (niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory <45%) po ostrym zawale serca	zofenopryl 60 mg/dobę + kwas acetylosalicylowy 100 mg/dobę N=389†	ramipryl 10 mg / dobę + kwas acetylosalicylowy 100 mg / dobę N=382†

† Badanie rozpoczęto 4-dniową fazą otwartą, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali zofenopryl. Pierwszego i drugiego dnia pacjenci otrzymywali 7,5 mg zofenoprylu dwa razy dziennie i 100 mg kwasu acetylosalicylowego. Dnia trzeciego i czwartego dawkę zofenoprylu podwajano (do 15 mg dwa razy dziennie), dawka kwasu acetylosalicylowego pozostała bez zmian. Piątego dnia pacjentów randomizowano w schemacie 1:1 do grupy otrzymującej zofenopryl w dawce 30 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ASA 100 mg / dobę i do grupy otrzymującej ramipryl w dawce 5 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ASA w dawce 100 mg/dobę.

Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
SMILE – PILOT	randomizowane, kontrolowane otwarte badanie kliniczne	równoległe	opisany	opisane	nie
SMILE	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
SMILE ISCHEMIA	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	nie
SMILE 2	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
SMILE 4	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak

6.2.2 Opis populacji

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego – Tab. 10. Charakterystykę populacji włączonych badań przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 10. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SMILE – PILOT	obecność bólu w klatce piersiowej wraz z uniesieniem odcinka ST $\geq 0,1$ mV w odprowadzeniu kończynowym i/lub 0,2 mV w odprowadzeniu przedsercowym; przyjęcie na oddział intensywnego nadzoru kardiologicznego w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów; wiek 18-75 lat; brak wskazań do leczenia trombolitycznego definicja ostrego zawału serca obecność co najmniej 2 z 3 kryteriów: charakterystyczny ból w klatce piersiowej, obecność nowego załamka Q z postępującymi zmianami odcinka ST lub załamka T podwyższony poziom kinazy kreatynowej dwa razy ponad górny poziom normy	objawy wstrząsu kardiogenego (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg); przedłużający się lub urazowy masaż serca lub intubacja; blok lewej odnogi pęczka Hisa; poważna choroba wątroby, płuc i/lub nerek; zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w ciągu 3 miesięcy; aktualne leczenie inhibitorami ACE; przewlekłe leczenie wysokimi dawkami diuretyków; niezdolność do współpracy; kobiety w wieku rozrodczym; brak zgody na badanie

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
SMILE	wiek 18-80 lat; mężczyźni i kobiety bez potencjału rozrodczego; ból w klatce piersiowej wskazujący na niedokrwienie mięśnia sercowego; zmiany w EKG sugerujące ostry zawał przedniej ściany serca; przeciwwskazania do leczenia trombolitycznego; przyjęcie do szpitala w ciągu 6 godzin od wystąpienia objawów	wstrząs kardiogeny (klasa Killipa IV); skurczowe ciśnienie < 100 mmHg; dysfunkcja nerek w wywiadzie (poziom kreatyniny >2,1 mg %); obustronne zwężenie tętnicy nerkowej w wywiadzie; niewydolność serca w wywiadzie; blok lewej odnogi pęczka Hisa; aktualne leczenie inhibitorami ACE; wcześniejsza leukopenia (poziom białych krwinek < 3500/mm ³) lub neutropenia (poziom neutrocytów <1500/mm ³); nadwrażliwość na inhibitory ACE; brak zgody na badanie
SMILE ISCHEMIA	pacjenci z przebyłym zawałem serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (>40%); potwierdzony zawał serca w ciągu ostatnich 6±1 tygodni; skurczowe ciśnienie > 100 mmHg; wcześniejsze leczenie trombolityczne; wcześniejsze 6-tygodniowe leczenie inhibitorami ACE	wstrząs kardiogeny (klasa Killipa IV); stężenie kreatyniny w >2,5 mg/dl; niewydolność serca w wywiadzie; frakcja wyrzutowa <40%; przeciwwskazania do stosowania inhibitorów ACE; dusznica lub bezobjawowe niedokrwienie widoczne w EKG; planowana przezskórna interwencja wieńcowa; niezdolność do wykonania testu wysiłkowego; brak zgody na badanie
SMILE 2	wiek 18-75 lat; potwierdzony ostry zawał serca; ciśnienie skurczowe > 100 mmHg; leczenie trombolityczne streptokinazą, tkankowym aktywatorem plazminogenu, anistreplazą lub reteplazą wdrożone w ciągu 12 godzin od wystąpienia klinicznych objawów ostrego zawału serca	wstrząs kardiogeny (klasa Killipa IV); ; ciśnienie rozkurczowe > 115 mmHg, ciśnienie skurczowe > 200 mmHg; obustronne zwężenie tętnicy nerkowej w wywiadzie; przedłużający się masaż serca; zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego w ciągu 3 miesięcy; istotna hemodynamicznie choroba zastawek; aktualne leczenie inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II lub nadwrażliwość na inhibitory ACE; dysfunkcja nerek w wywiadzie (poziom kreatyniny >2,1 mg/dl i/lub proteinuria > 500 mg / dzień; leukopenia poziom leukocytów < 3500 x 10 ⁹ /L lub neutropenia (poziom neutrofilii < 1500 x 10 ⁹ /L; przyjmowanie wysokich dawek diuretyków (furosemid > 250 mg/dzień) w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania)
SMILE 4	pacjenci w wieku 18-85 lat; potwierdzony zawał serca z uniesieniem odcinka ST lub bez (STEMI lub NSTEMI) w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania, nieleczeni przezskórna (śródnacyniową) angioplastyką wieńcową, leczeni lub nie lekami trombolitycznymi lub innymi zalecanymi; kliniczne i/lub echokardiograficzne objawy dysfunkcji skurczowej lewej komory (klasa Killipa >I, słyszalny 3 ton serca lub obrzęk płuc widoczny na RTG klatki piersiowej i/lub frakcja wyrzutowa lewej komory < 45%)	ostra hipotensja (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg; zwężenie tętnicy nerkowej w wywiadzie; istotna choroba zastawek; leczenie inhibitorami ACE; sartanami lub kwasem acetylosalicylowym; nadwrażliwość na ww. leki; udar w ciągu 3 miesięcy do rozpoczęcia badania; niewydolność nerek; niewydolność wątroby; choroba hematologiczna lub inne klinicznie istotne zdarzenie

Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata, średnia ± SD)	Płeć męska (%)	klasa Killipa (%)				czas od wystąpienia objawów do randomizacji (h, średnia ± SD)
					I	II	III	nieokreślona	
SMILE - PILOT	zofenopryl	101	bd	87%	81,2%	11,8%	4,9%	1,0%	13,7±6
	placebo	103	bd	82%	81,8%	13,5%	3,1%	1,6%	12,4±7
SMILE	zofenopryl	772	63,9	72%	85%	15%			15
	placebo	784	64,3	73%	86%	14%			15
SMILE ISCHEMIA	zofenopryl	172	58±10	81%	bd	bd	bd	bd	bd
	placebo	177	58±10	85%	bd	bd	bd	bd	bd
SMILE 2	zofenopryl	504	58,8±10,4	77,4%	85,8%	14,2%			bd
	lizynopryl	520	58,8±10,3	76,0%	85,4%	14,6%			bd
SMILE 4	zofenopryl	389	61±11	73%	31%	34%			bd
	ramipryl	382	61±11	79%	69%	66%			bd

6.2.3 Opis punktów końcowych

W tabeli poniżej wymieniono punkty końcowe oceniane w poszczególnych badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 12. Punkty końcowe we włączonych badaniach pierwotnych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
SMILE – PILOT	skurczowe i rozkurczowe ciśnienie; bezpieczeństwo; aktywność reninowa osocza; zmiany w EKG; zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych; zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory; incydenty sercowo-naczyniowe	
SMILE	zgon lub ostra niewydolność serca	kliniczne objawy umiarkowanej do ostrej niewydolności serca, ponowny zawał serca niezakończony zgonem; dławica piersiowa; skumulowana roczna śmiertelność
SMILE ISCHEMIA	całkowite obciążenie niedokrwieniem zdefiniowane jako koniunkcja następujących zdarzeń: wystąpienie nieprawidłowości odcinka ST lub załamka T podczas 24-godzinnego EKG; wystąpienie nieprawidłowości w EKG lub objawów bólu dławicowego podczas testu wysiłkowego; powracający zawał mięśnia sercowego konieczność rewaskularyzacji z powodu wystąpienia dławicy lub innej klinicznej przyczyny	skuteczność zofenoprylu w redukcji poszczególnych zdarzeń będących składową pierwszorzędowego punktu końcowego; zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zgon
SMILE 2	wystąpienie ostrej hipotensji (ciśnienie skurczowe < 90 mmHg w dwóch pomiarach z rzędu w odstępie co najmniej 1 godziny, skumulowane lub związane z podaniem leku	6-tygodniowa skumulowana śmiertelność; wystąpienie ostrej niewydolności serca; 6-tygodniowa frakcja wyrzutowa lewej komory; konieczność rewaskularyzacji; wystąpienie dławicy piersiowej; wystąpienie dorzutu zawału serca; odsetek pacjentów z pogorszeniem funkcji nerek (dwukrotnie podwyższony poziom kreatyniny w surowicy)
SMILE 4	złożony punkt końcowy zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, ostry zawał serca, dławica piersiowa, spadek frakcji wyrzutowej lewej komory > 15%)	hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych; zmiana frakcji wyrzutowej lewej komory; objętość końcowoskurczowa i końcoworozkurczowa lewej komory; poziom NT-proBNP w osoczu; ciśnienie tętnicze krwi; ogólna liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych; ostra hipotensja; pogorszenie funkcji nerek (spadek >15% filtracji kłębuszkowej)

6.2.4 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytocznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [2], oceniano przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (rozdz. 29). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Tab. 13. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
SMILE – PILOT	wielosrodkowe badania kliniczne z randomizacją, o charakterze otwartym	1	1	0	2	bd	IIA	brak formalnej hipotezy	ITT	Bristol-Myers Squibb Italy
SMILE	wielosrodkowe badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	0	3	bd	IIA	superiority	ITT	Bristol-Myers Squibb Institute for Pharmaceutical Research
SMILE ISCHEMIA	wielosrodkowe badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	brak danych	ITT	Menarini Ricerche SpA i Istituto Luso-farmaco d'Italia (grant)
SMILE 2	wielosrodkowe badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	0	4	23,6%	IIA	superiority	ITT PP	Menarini Ricerche S.p.A.

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
SMILE 4	wieloośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	13,1%	IIA	superiority	ITT	Menarini International Operations Luxembourg S.A., Laboratori Guidotti S.p.A., Istituto Luso-farmaco d'Italia S.p.A.

7 Analiza wyników badań pierwotnych

Analizę ilościową skuteczności i bezpieczeństwa podzielono ze względu na komparator.

Zofenopryl vs placebo

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z placebo objęła trzy badania. Wszystkie badania dotyczyły populacji z ostrym zawałem serca.

Włączone do analizy badania różniły się w zakresie otrzymywanego leczenia trombolitycznego, horyzontu czasowego obserwacji a także czasu jaki upłynął pomiędzy wystąpieniem zawału serca a włączeniem do badania.

W badaniach SMILE i SMILE PILOT, do leczenia zofenoprylem lub placebo kwalifikowano pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, którzy przebyli zawał serca w ciągu ostatnich od 5 do 7 tygodni i byli leczeni przez 6 tygodni inhibitarami ACE. W badaniu SMILE ISCHEMIA pacjenci byli uprzednio leczeni trombolitycznie, natomiast populację badań SMILE i SMILE PILOT stanowili pacjenci z przeciwwskazaniami (SMILE) lub brakiem wskazań (SMILE PILOT) do leczenia trombolitycznego. Kolejnym elementem stanowiącym o heterogeniczności badań były różne horyzonty czasowe. W badaniu SMILE PILOT pacjenci ze świeżym zawałem serca przyjmowali zofenopryl przez tydzień w warunkach szpitalnych, a następnie przez rok w warunkach domowych. W badaniu SMILE ISCHEMIA pacjenci przyjmowali zofenopryl przez 6 miesięcy. Badanie SMILE było najkrótszym badaniem i trwało 6 tygodni.

Pomimo tych ograniczeń, tam gdzie było to możliwe, zdecydowano się wykonać metaanalizę badań.

Zofenopryl vs lizynopryl

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem oceniano w jednym 6-tygodniowym badaniu SMILE 2. Do badania kwalifikowano pacjentów z ostrym zawałem serca, u których w ciągu 12 godzin od wystąpienia klinicznych objawów wdrożono leczenie trombolityczne streptokinazą, tkankowym aktywatorem plazminogenu, anistreplazą lub reteplazą.

Zofenopryl vs ramipryl

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem oceniano w jednym badaniu – SMILE 4. W badaniu tym zofenopryl i ramipryl podawano w skojarzeniu ze stałą dawką kwasu acetylosalicylowego. Populację badania stanowili pacjenci z potwierdzonym ostrym zawałem serca w ciągu 24 godzin do rozpoczęcia badania i z dysfunkcją lewej komory (niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory <45%). U pacjentów tych nie wykonano zabiegu przezskórnej (śródnaczyniowej) angioplastyki wieńcowi.

Pacjentów włączano do badania niezależnie od ewentualnego leczenia lekami trombolitycznymi lub innymi zalecanymi.

7.1 Analiza ilościowa skuteczności

7.1.1 Zofenopryl vs placebo

7.1.1.1 Zgon

W badaniu SMILE odsetek pacjentów, którzy zmarli w ciągu 6 tygodni terapii był równy 6,5% w grupie przyjmujących zofenopryl i 8,3% wśród otrzymujących placebo. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (por. Tab. 14).

Tab. 14. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon ogółem – badanie SMILE.

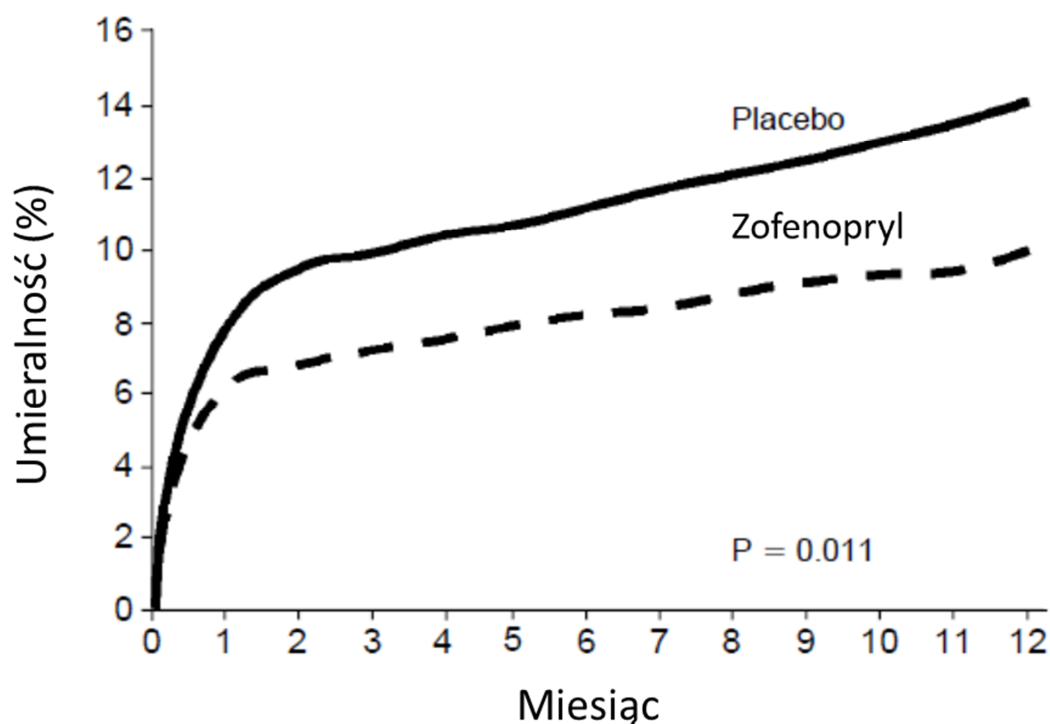
Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE	6 tygodni	50/772 (6,5%)	65/784 (8,3%)	0,77 (0,52; 1,12)	0,172	-0,02 (-0,04; 0,01)	0,171	55,12 (N.A.; N.A.)

W badaniu SMILE, po 6 tygodniach leczenia pacjenci przerywali leczenie zofenoprylem lub placebo i kontynuowali standardowe leczenie przez kolejne 48 tygodni. Śmiertelność oceniano po 12 miesiącach od rozpoczęcia badania. Odsetek zgonów wyniósł 10% w grupie wcześniej leczonych zofenoprylem i był istotnie statystycznie niższy w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (14,2%) (por. Tab. 15, Ryc. 7).

Tab. 15. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – skumulowana roczna śmiertelność niezależnie od przyczyny.

Badanie	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
skumulowana roczna śmiertelność niezależnie od przyczyny							
SMILE	77/772 (10%)	111/784 (14,2%)	0,67 (0,49; 0,92)	0,012	-0,04 (-0,07; -0,01)	0,011	23,90 (13,5; 104,7)

Ryc. 7. Skumulowana śmiertelność podczas rocznej obserwacji pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego leczonych przez 6 tygodni zofenoprylem lub placebo - Badanie SMILE.



7.1.1.2 Zgon z wyróżnionych przyczyn

7.1.1.2.1 Zawał serca zakończony zgonem

Ponowny zawał serca zakończony zgonem raportowano w badaniu SMILE po 6 tygodniach obserwacji. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których wystąpił ponowny zawał serca, wśród przyjmujących zofenopryl i placebo, (por. Tab. 16).

Tab. 16. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca zakończony zgonem.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE	6 tygodni	5/772 (0,6%)	8/784 (1%)	0,63 (0,21; 1,94)	0,423	0,00 (-0,01; 0,01)	0,418	268,28 (N.A.; N.A.)

W badaniu SMILE PILOT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z dorzutem zawału serca pomiędzy grupą leczoną zofenoprylem a grupą otrzymującą placebo, (por. Tab. 17). występowania dorzutu zawału serca zakończonego zgonem

Tab. 17. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dorzut zawału serca zakończony zgonem.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	12 miesięcy	2/92 (2,2%)	2/91 (2,2%)	0,99 (0,14; 7,18)	0,991	0,00 (-0,04; 0,04)	0,991	4186,00 (N.A.; N.A.)

7.1.1.2.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

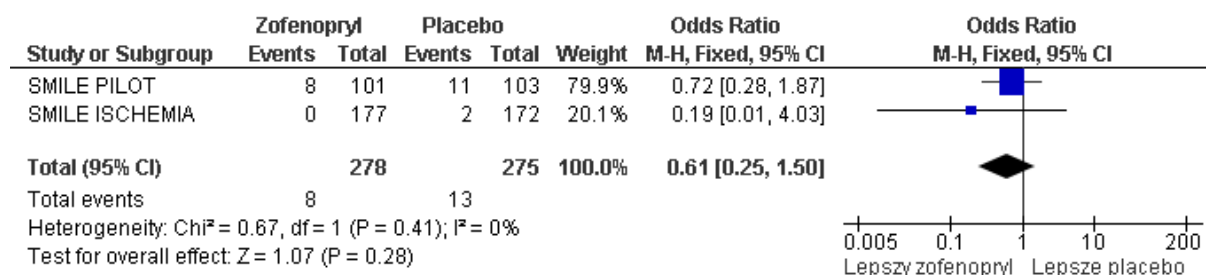
W badaniu SMILE PILOT roczna śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniosła 7,9% wśród pacjentów leczonych zofenoprylem i 10,7% wśród przyjmujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie (por. Tab. 18). W badaniu SMILE ISCHEMIA, w horyzoncie 6 miesięcy, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił jedynie u dwóch pacjentów otrzymujących placebo. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

W celu przeprowadzenia dodatkowej oceny ryzyka zgonu, przeprowadzono metaanalizę wyników z badań porównujących zofenopryl z placebo: SMILE PILOT i SMILE ISCHEMIA, jakkolwiek badania te różniły się czasem obserwacji (12 miesięcy vs 6 miesięcy) i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów pomiędzy grupą otrzymujących zofenopryl a grupą otrzymującą placebo (por. Tab. 18).

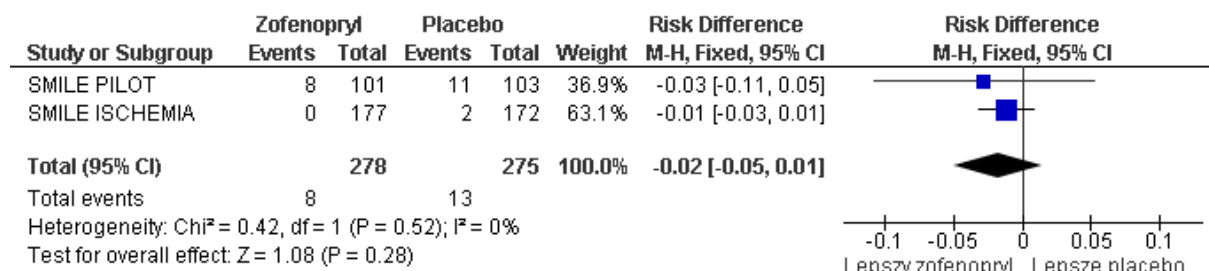
Tab. 18. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	12 miesięcy	8/101 (7,9%)	11/103 (10,7%)	0,72 (0,28; 1,87)	0,499	-0,03 (-0,11; 0,05)	0,497	36,25 (N.A.; N.A.)
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	0/177 (0%)	2/172 (1,2%)	0,19 (0,01; 4,03)	0,288	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,155	86,00 (N.A.; N.A.)
Metaanaliza (model efektów stałych)				0,61 (0,25; 1,50)	0,28	-0,02 (-0,05; 0,01)	0,28	-

Ryc. 8. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 9. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



W badaniu SMILE PILOT wśród bezpośrednich przyczyn zgonu wymieniono wstrząs kardiogeny i wystąpienie aktywności elektrycznej bez tętna. Wstrząs kardiogeny wystąpił u jednego pacjenta leczonego zofenoprylem i u trzech pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Wystąpienie aktywności elektrycznej bez tętna odnotowano u dwóch pacjentów, po jednym w każdej z grup (por. Tab. 19). Nagły zgon wystąpił u dwóch pacjentów otrzymujących zofenopryl i u czterech przyjmujących placebo, różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (por. Tab. 19).

Tab. 19. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon – badanie SMILE PILOT.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
zgon z powodu aktywności elektrycznej bez tętna								
SMILE PILOT	12 miesięcy	1/101 (1%)	1/103 (1%)	1,02 (0,06; 16,53)	0,989	0,00 (-0,03; 0,03)	0,989	5201,50 (N.A.; N.A.)
zgon z powodu wstrząsu kardiogenego								
SMILE PILOT	12 miesięcy	1/101 (1%)	3/103 (2,9%)	0,33 (0,03; 3,26)	0,345	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,319	52,02 (N.A.; N.A.)
nagły zgon								
SMILE PILOT	12 miesięcy	2/101 (2%)	4/103 (3,9%)	0,50 (0,09; 2,79)	0,430	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,419	52,54 (N.A.; N.A.)

7.1.1.3 Złożony punkt końcowy: ostra niewydolność serca lub zgon

Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako ostra niewydolność serca lub zgon oceniano jedynie w badaniu SMILE. Zofenopryl w porównaniu do placebo statystycznie istotnie zmniejszył częstość występowania zgonu lub ostrej niewydolnością serca (por. Tab. 20).

Tab. 20. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – złożony punkt końcowy: ostra niewydolność serca lub zgon.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD	
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p
SMILE	6 tygodni	55/772 (7,1%)	83/784 (10,6%)	0,65 (0,45; 0,93)	0,017	-0,03 (-0,06; -0,01)	0,016

7.1.1.4 Złożony punkt końcowy: całkowite obciążenie niedokrwieniem

W badaniu SMILE ISCHEMIA pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena całkowitego obciążenia niedokrwieniem zdefiniowana jako koniunkcja następujących zdarzeń:

- wystąpienie nieprawidłowości odcinka ST lub załamka T podczas 24-godzinnego EKG;
- wystąpienie nieprawidłowości w EKG lub objawów bólu dławicowego podczas testu wysiłkowego;
- ponowny zawał mięśnia sercowego;
- konieczność rewaskularyzacji z powodu wystąpienia dławicy lub innej klinicznej przyczyny.

Terapia zofenoprylem była związana z istotnie rzadszym w porównaniu do placebo występowaniem złożonego punktu końcowego (por. Tab. 21)

Tab. 21. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – złożony punkt końcowy: całkowite obciążenie niedokrwieniem.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	34/167 (20,4%)	60/167 (35,9%)	0,46 (0,28; 0,75)	0,002	-0,16 (-0,25; -0,06)	0,001	6,42 (4,0; 16,5)

7.1.1.5 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu SMILE ISCHEMIA częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oceniano po 6 miesiącach terapii. Porównanie terapii zofenoprylem i placebo wskazuje na istotnie statystycznie większą korzyść wynikającą ze stosowania zofenoprylu w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe (por. Tab. 22).

Tab. 22. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	8/177 (4,5%)	22/172 (12,8%)	0,32 (0,14; 0,75)	0,008	-0,08 (-0,14; -0,02)	0,006	12,09 (7,1; 41,4)

7.1.1.6 Niewydolność serca

Niewydolność serca oceniano w badaniach SMILE po 6 tygodniach obserwacji i SMILE ISCHEMIA po 6 miesiącach. W badaniu SMILE PILOT raportowano występowanie niewydolności serca podczas 1. tygodnia terapii, która miała miejsce w szpitalu, i podczas następnych 12 miesięcy terapii.

W badaniu SMILE PILOT, w ciągu pierwszego tygodnia terapii, wśród pacjentów ze świeżym zawałem serca, niewydolność serca wystąpiła wśród 4,0% pacjentów przyjmujących zofenopryl i u 11,7% pacjentów przyjmujących placebo. Różnica ryzyka była istotna statystycznie, RD=-0,08, 95% CI=(-0,15; 0,00), p=0,038, natomiast iloraz szans był na granicy istotności statystycznej, OR=0,31, 95% CI=(0,10; 1,00), p=0,051.

W badaniu SMILE, odsetek pacjentów z niewydolnością serca podczas 6 tygodni terapii, był istotnie statystycznie niższy wśród przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do odsetka obserwowanego w grupie pacjentów otrzymujących placebo, 8,9% vs 13,6%.

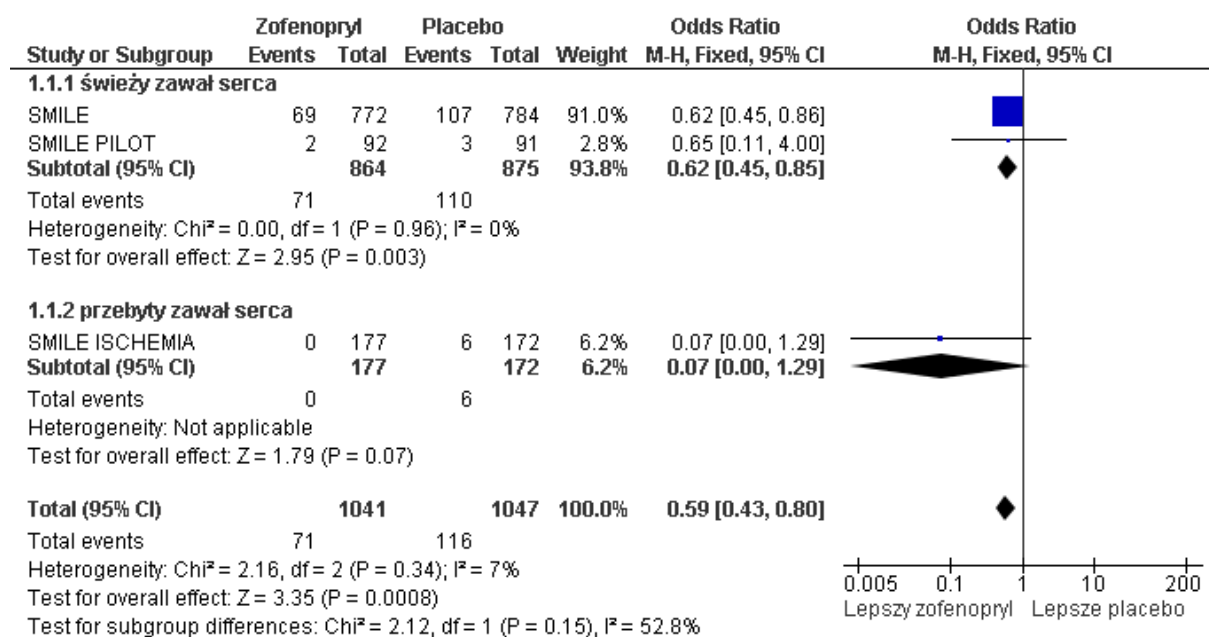
W badaniu SMILE ISCHEMIA w ciągu 6 miesięcy terapii niewydolność serca nie wystąpiła wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl. W grupie placebo odsetek pacjentów z niewydolnością serca wyniósł 3,5%. Różnica ryzyka była istotna statystycznie, RD=-0,03 95% CI=(-0,06; -0,01), p=0,013, natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej, OR=0,07, 95% CI=(0,00; 1,29), p=0,051.

Badania SMILE, SMILE PILOT i SMILE ISCHEMIA różniły się czasem trwania, od 6 tygodni do 12 miesięcy i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca). Pomimo ww. ograniczeń, aby wzmocnić siłę dowodów i dostarczyć dodatkowe informacje, przeprowadzono metaanalizę. Metaanaliza wykazała, że terapia zofenoprylem istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do występowania niewydolności serca, (por. Tab. 23). W pierwszym tygodniu leczenia szpitalnego terapia zofenoprylem była istotnie statystycznie skuteczniejsza w zakresie zapobiegania wystąpienia niewydolności serca, (por. Tab. 23).

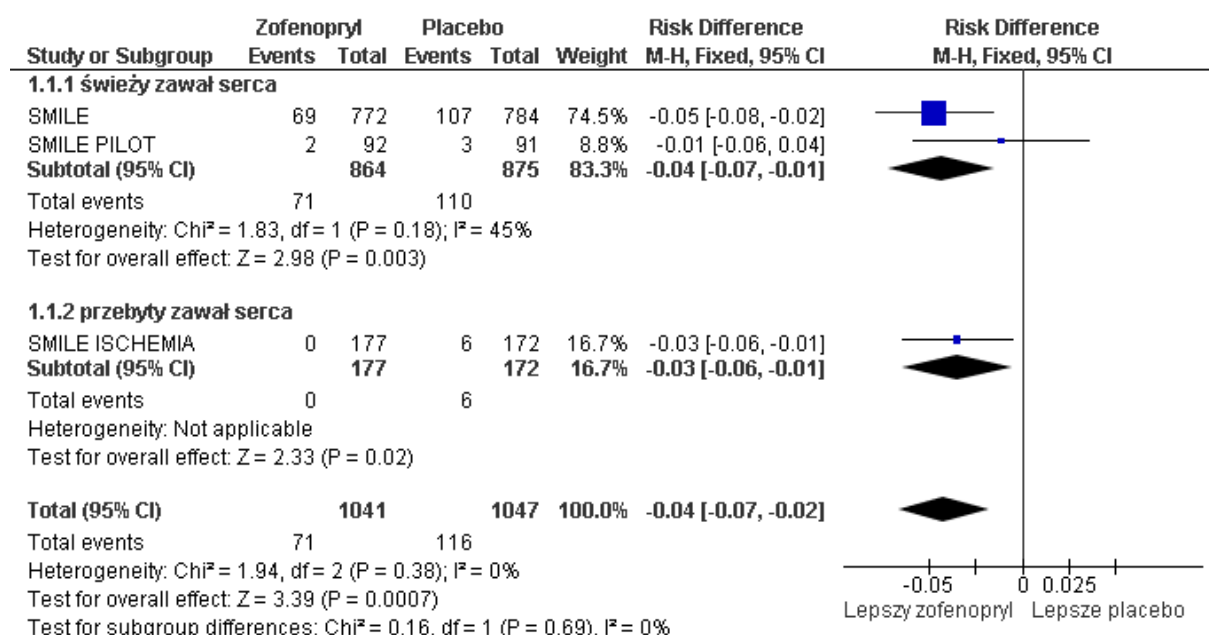
Tab. 23. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	12 miesięcy	2/92 (2,2%)	3/91 (3,3%)	0,65 (0,11; 4,00)	0,644	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,641	89,06 (N.A.; N.A.)
SMILE	6 tygodni	69/772 (8,9%)	107/784 (13,6%)	0,62 (0,45; 0,86)	0,004	-0,05 (-0,08; -0,02)	0,003	21,23 (12,7; 63,5)
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	0/177 (0%)	6/172 (3,5%)	0,07 (0,00; 1,29)	0,074	-0,03 (-0,06; -0,01)	0,013	28,67 (16,0; 134,0)
Metaanaliza (model efektów stałych)				0,59 (0,43; 0,80)	0,001	-0,04 (-0,07; -0,02)	<0,001	-
SMILE PILOT	1 tydzień leczenia szpitalnego	4/101 (4,0%)	12/103 (11,7%)	0,31 (0,10; 1,00)	0,051	-0,08 (-0,15; 0,00)	0,038	13,00 (6,7; 238,2)

Ryc. 10. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 11. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



W badaniu SMILE, w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji, zofenopryl był istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia ostrej niewydolności serca (por. Tab. 24).

Tab. 24. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji.

SMILE	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
Ostra niewydolność serca	6 tygodni	17/772 (2,2%)	32/784 (4,1%)	0,53 (0,29; 0,96)	0,037	-0,02 (-0,04; 0,00)	0,033	53,20 (27,7; 664,9)

W badaniu SMILE, w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji, zofenopryl był istotnie bardziej skuteczny od placebo w zakresie zapobiegania wystąpienia łagodnej do umiarkowanej niewydolności serca (por. Tab. 25).

Tab. 25. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji.

SMILE	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
Łagodna do umiarkowanej niewydolność serca	6 tygodni	52/772 (6,7%)	75/784 (9,6%)	0,68 (0,47; 0,99)	0,042	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,041	35,33 (18,0; 856,9)

W badaniu SMILE ISCHEMIA, nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów, u których zanotowano pogorszenie niewydolności serca o co najmniej jeden stopień w SKALI NYHA, pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących zofenopryl i placebo, (por. Tab. 26).

Tab. 26. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – pogorszenie niewydolności serca o co najmniej 1 stopień w skali NYHA.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	1/177 (0,6%)	5/172 (2,9%)	0,19 (0,02; 1,64)	0,131	-0,02 (-0,05; 0,00)	0,094	42,70 (N.A.; N.A.)

7.1.1.7 Zawał serca

7.1.1.7.1 Dorzut zawału serca

W badaniu SMILE PILOT raportowano częstość występowania dorzutu zawału serca podczas 1. tygodnia terapii, która miała miejsce w szpitalu w ciągu następnych 12 miesięcy terapii. Zarówno podczas pierwszego tygodnia, jak i w ciągu 12 miesięcy leczenia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, u których wystąpił dorzut zawału serca, wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl i w grupie pacjentów otrzymujących placebo, (por. Tab. 27).

Tab. 27. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dorzut zawału serca.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	1 tydzień leczenia szpitalnego	2/101 (2%)	2/103 (1,9%)	1,02 (0,14; 7,39)	0,984	0,00 (-0,04; 0,04)	0,984	2600,75 (N.A.; N.A.)
SMILE PILOT	12 miesięcy	2/92 (2,2%)	4/91 (4,4%)	0,48 (0,09; 2,71)	0,408	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,399	45,01 (N.A.; N.A.)

7.1.1.7.2 Ponowny zawał serca

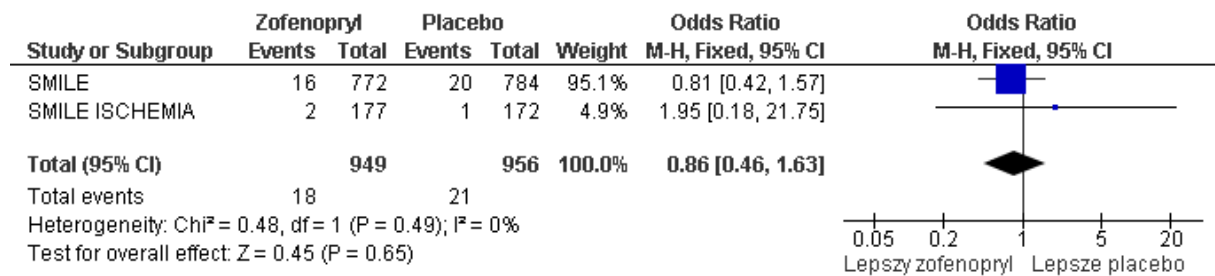
Wystąpienie ponownego zawału serca oceniano w badaniach SMILE po 6 tygodniach obserwacji i SMILE ISCHEMIA po 6 miesiącach. W badaniu SMILE, odsetek pacjentów z ponownym zawałem serca wyniósł w grupach pacjentów przyjmujących zofenopryl i placebo odpowiednio 2,1% i 2,6%. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. W badaniu SMILE ISCHEMIA, odsetek pacjentów z ponownym zawałem serca wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl i placebo wyniósł odpowiednio 1,2% i 0,6%. Różnica ta była nieistotna statystycznie.

Odsetek pacjentów z zawałem serca jest punktem końcowym zależnym od czasu obserwacji. Oba badania różniły się czasem trwania (6 tygodni vs 6 miesięcy) i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca). Pomimo ww. ograniczeń, aby wzmocnić siłę dowodów i dostarczyć dodatkowe informacje, przeprowadzono metaanalizę. Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ponownego zawału serca pomiędzy grupą leczoną zofenoprylem a tą przyjmującą placebo, (por. Tab. 28, Ryc. 12, Ryc. 13).

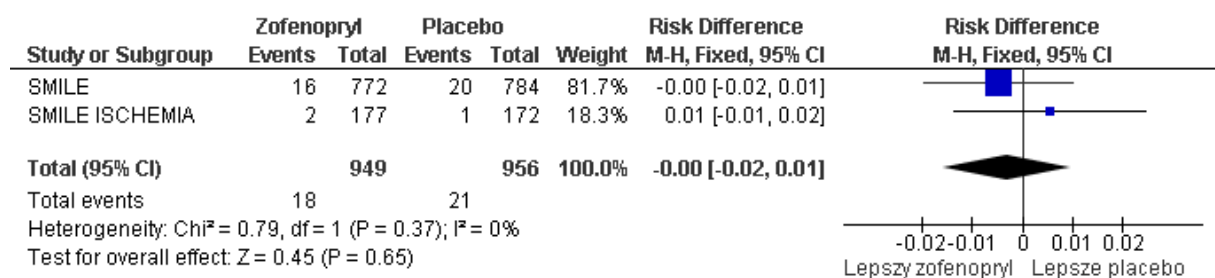
Tab. 28. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE	6 tygodni	16/772 (2,1%)	20/784 (2,6%)	0,81 (0,42; 1,57)	0,531	0,00 (-0,02; 0,01)	0,530	208,99 (N.A.; N.A.)
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	2/167 (1,2%)	1/167 (0,6%)	2,01 (0,18; 22,41)	0,570	0,01 (-0,01; 0,03)	0,562	167,00 (N.A.; N.A.)
Metaanaliza (model efektów stałych)				0,86 (0,46; 1,63)	0,65	-0,00 (-0,02; 0,01)	0,65	-

Ryc. 12. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 13. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.8 Dławica piersiowa

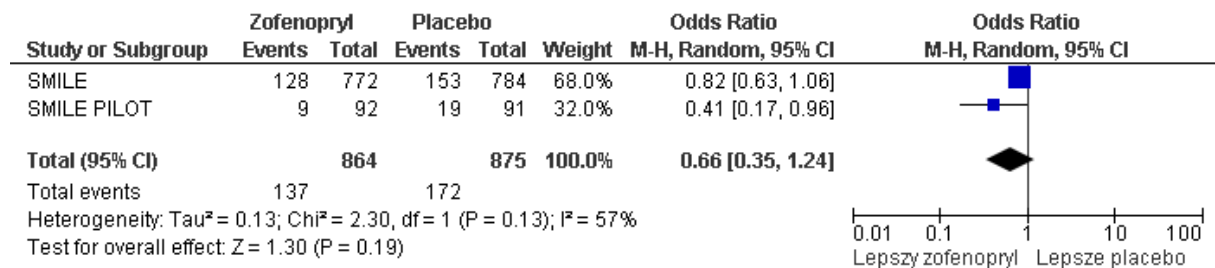
Epizody dławicy piersiowej oceniano w badaniach SMILE po 6 tygodniach obserwacji, a także w badaniu SMILE PILOT podczas 1. tygodnia terapii, która miała miejsce w szpitalu i podczas następnych 12 miesięcy. W badaniu SMILE PILOT odsetek pacjentów z dławicą piersiową podczas 1. tygodnia terapii był istotnie niższy wśród przyjmujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie placebo (por. Tab. 29). Efekt terapeutyczny utrzymał się podczas kolejnych 12 miesięcy terapii. Terapia zofenoprylem wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność w zakresie zapobiegania występowania ataków dławicy piersiowej (por. Tab. 29). W badaniu SMILE, w sześciotygodniowym okresie obserwacji ataki dławicy piersiowej występowały u 16,6% pacjentów przyjmujących zofenopryl i 19,5% pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Pomimo znacznych różnic w horyzoncie obserwacji (6 tygodni vs 12 miesięcy), aby wzmocnić siłę dowodów i dostarczyć dodatkowe informacje, przeprowadzono metaanalizę badań SMILE i SMILE PILOT. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ataków dławicy piersiowej (por. Tab. 29).

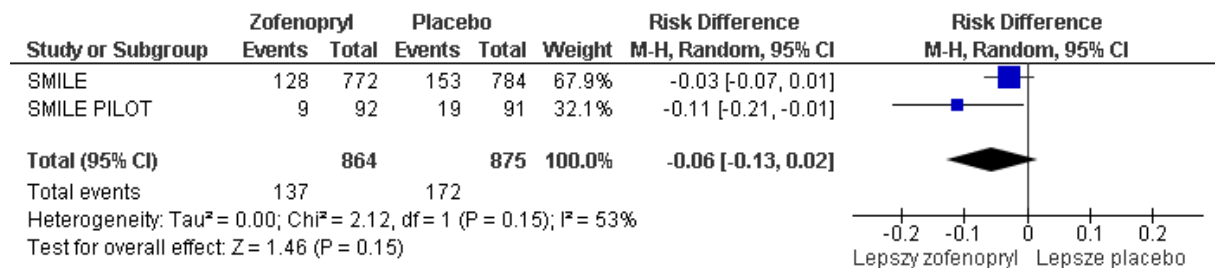
Tab. 29. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	12 miesięcy	9/92 (9,8%)	19/91 (20,9%)	0,41 (0,17; 0,96)	0,041	-0,11 (-0,21; -0,01)	0,035	9,01 (4,7; 129,5)
SMILE	6 tygodni	128/772 (16,6%)	153/784 (19,5%)	0,82 (0,63; 1,06)	0,133	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,132	34,07 (N.A.; N.A.)
Metaanaliza (random model)				0,66 (0,35; 1,24)	0,19	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,15	-
SMILE PILOT	1 tydzień leczenia szpitalnego	9/101 (8,9%)	28/103 (27,2%)	0,26 (0,12; 0,59)	0,001	-0,18 (-0,29; -0,08)	<0,001	5,47 (3,5; 12,4)

Ryc. 14. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 15. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



W badaniu SMILE ISCHEMIA po 6 tygodniach terapii pacjenci wykonywali test wysiłkowy, w trakcie którego monitorowano m.in. występowania ataków dławicy piersiowej. Wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów z dławicą piersiową podczas testu wysiłkowego (por. Tab. 30).

Tab. 30. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa podczas testu wysiłkowego.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	6 tygodni	5/151 (3,3%)	15/152 (9,9%)	0,31 (0,11; 0,88)	0,028	-0,07 (-0,12; -0,01)	0,020	15,25 (8,3; 97,7)

7.1.1.9 Przekrónna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe

W badaniu SMILE PILOT oceniano konieczność wykonania przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) lub zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w ciągu 12 miesięcy terapii. Nie było statystycznych istotniej różnic w odsetkach pacjentów, u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przezskórną angioplastykę wieńcową, pomiędzy grupą przyjmującą zofenopryl a grupą otrzymujących placebo.

W badaniu SMILE ISCHEMIA oceniano konieczność przeprowadzenia przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PTCA) lub zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) w ciągu 6 miesięcy terapii. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia ww. zabiegów, był wyższy wśród przyjmujących placebo w porównaniu do odsetka w grupie przyjmującej zofenopryl. Wynik był istotny statystycznie w przypadku różnicy ryzyka, RD= -0,07, 95% CI=(-0,13; 0,00) p= 0,048, natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej, OR=0,48, 95% CI=(0,23; 1,01), p=0,053 (por. Tab. 31).

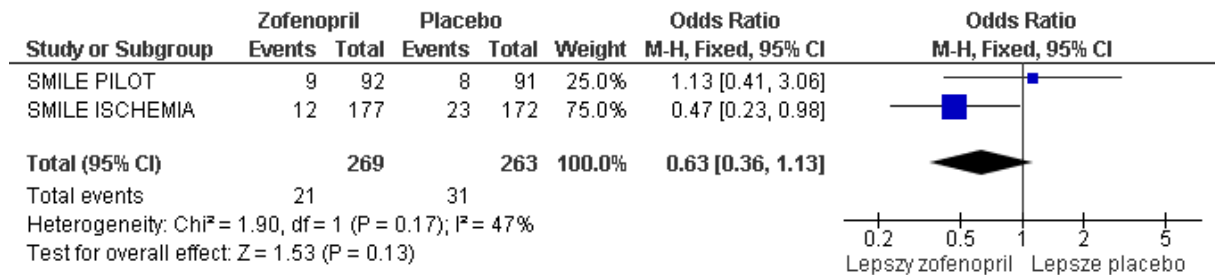
Oba badania różniły się czasem trwania, od 6 miesięcy vs 12 miesięcy i populacją (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca), jednak aby wzmocnić siłę dowodów, przeprowadzono metaanalizę. Metaanaliza obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w konieczności przeprowadzenia ww. zabiegów (por. Tab. 31).

Tab. 31. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – przekrónna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe.

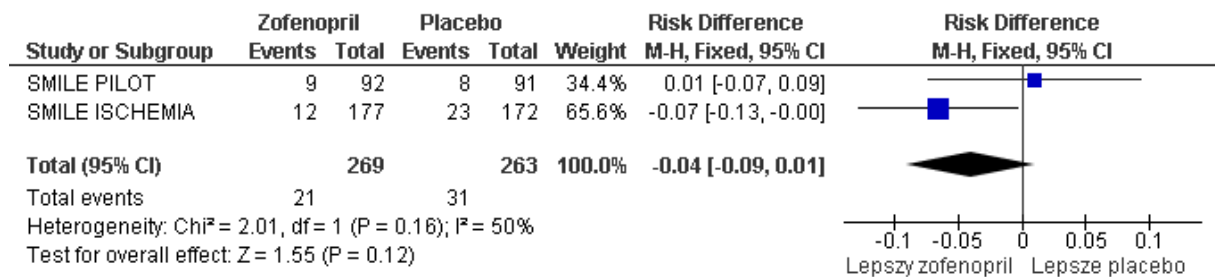
Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
CABG								
SMILE PILOT	12 miesięcy	7/92 (7,6%)	5/91 (5,5%)	1,42 (0,43; 4,64)	0,565	0,02 (-0,05; 0,09)	0,563	47,30 (N.A.; N.A.)
PTCA								
SMILE PILOT	12 miesięcy	2/92 (2,2%)	3/91 (3,3%)	0,65 (0,11; 4,00)	0,644	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,641	89,06 (N.A.; N.A.)
CABG lub PTCA								
SMILE PILOT	12 miesięcy	9/92 (9,8%)	8/91 (8,8%)	1,13 (0,41; 3,06)	0,817	0,01 (-0,07; 0,09)	0,817	100,87 (N.A.; N.A.)

Badanie	Horyzont	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	12/167 (7,2%)	23/167 (13,8%)	0,48 (0,23; 1,01)	0,053	-0,07 (- 0,13; 0,00)	0,048	15,18 (7,6; 1806,3)
Metaanaliza (fixed effect)				0,63 (0,36; 1,13)	0,13	-0,04 (- 0,09; 0,01)	0,12	-

Ryc. 16. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe - metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 17. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe - metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.



7.1.1.10 Arytmia komorowa

W badaniu SMILE PILOT oceniano częstość występowania arytmii komorowej podczas 1. tygodnia leczenia szpitalnego. Odsetek pacjentów z arytmia komorową był niemal dwa razy niższy w grupie przyjmujących zofenopryl w porównaniu do odsetka wśród przyjmujących placebo, wynik osiągnął istotność statystyczną (por. Tab. 32).

Tab. 32. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – arytmia komorowa.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	1 tydzień leczenia szpitalnego	12/101 (11,9%)	24/103 (23,3%)	0,44 (0,21; 0,95)	0,035	-0,11 (-0,22; -0,01)	0,030	8,76 (4,6; 90,8)

W badaniu SMILE ISCHEMIA po 6 tygodniach terapii pacjenci wykonywali test wysiłkowy, w trakcie którego monitorowano m.in. występowania arytmii. Odsetek pacjentów z arytmia podczas testu wysiłkowego był wyższy wśród przyjmujących placebo w porównaniu do grupy leczonej zofenoprylem, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (por. Tab. 33).

Tab. 33. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – arytmia podczas testu wysiłkowego.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	4/151 (2,6%)	11/152 (7,2%)	0,35 (0,11; 1,12)	0,077	-0,05 (-0,09; 0,00)	0,064	21,80 (N.A.; N.A.)

7.1.1.11 Zapalenie osierdzia

W badaniu SMILE PILOT w 1 tygodniu leczenia szpitalnego zapalenie osierdzia występowało u 7,9% pacjentów przyjmujących zofenopryl i 8,7% pacjentów przyjmujących placebo, różnica ta nie była istotna statystycznie, (por. Tab. 34). W 12-miesięcznej obserwacji nie występowało zapalenie osierdzia.

Tab. 34. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zapalenie osierdzia.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE PILOT	1 tydzień leczenia szpitalnego	8/101 (7,9%)	9/103 (8,7%)	0,90 (0,33; 2,43)	0,833	-0,01 (-0,08; 0,07)	0,833	122,39 (N.A.; N.A.)
SMILE PILOT	12 miesięcy	0/92 (0%)	0/91 (0%)	-	-	-	-	N.A. (N.A.; N.A.)

7.1.1.12 Zdarzenia mózgowo-naczyniowe

W badaniu SMILE częstość występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych oceniano po 6 tygodniach terapii. Analiza wyników nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zdarzeń mózgowo-naczyniowych pomiędzy grupą przyjmujących zofenopryl a grupą pacjentów otrzymujących placebo (por. Tab. 35).

Tab. 35. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia mózgowo-naczyniowe.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE	6 tygodni	3/772 (0,4%)	3/784 (0,4%)	1,02 (0,20; 5,05)	0,985	0,00 (-0,01; 0,01)	0,985	16812,44 (N.A.; N.A.)

7.1.1.13 Nadciśnienie tętnicze

W badaniu SMILE ISCHEMIA częstość występowania nadciśnienia tętniczego oceniano po 6 miesiącach terapii. Analiza wyników nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nadciśnienie tętniczego pomiędzy grupą leczonych zofenoprylem a grupą pacjentów otrzymujących placebo (por. Tab. 36).

Tab. 36. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – nadciśnienie tętnicze.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	

Badanie	Horyzont	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT
SMILE ISCHEMIA	6 miesięcy	5/177 (2,8%)	7/172 (4,1%)	0,69 (0,21; 2,20)	0,526	-0,01 (- 0,05; 0,03)	0,524	80,33 (N.A.; N.A.)

7.1.1.14 Hipotensja

Występowanie hipotensji oceniano po 6 tygodniach badania SMILE i po 6 miesiącach badania SMILE ISCHEMIA. W badaniu SMILE raportowano występowanie hipotensji ogółem, natomiast w badaniu SMILE ISCHEMIA raportowano ostrą hipotensję. Odsetek pacjentów z hipotensją był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie przyjmujących placebo, 17,1% vs 8,9%, (por. Tab. 37). Odsetek pacjentów z ostrą hipotensją, raportowany w badaniu SMILE ISCHEMIA, był porównywalny pomiędzy obiema grupami, 1,1% vs 1,2%, (por. Tab. 37). Ze względu na różne definicje tego punktu końcowego, wyników nie metaanalizowano.

Tab. 37. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – hipotensja.

Badanie	Punkt końcowy	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	ostra hipotensja	6 miesięcy	2/177 (1,1%)	2/172 (1,2%)	0,97 (0,14; 6,98)	0,977	0,00 (- 0,02; 0,02)	0,977	3044,40 (N.A.; N.A.)
SMILE	hipotensja	6 tygodni	132/772 (17,1%)	70/784 (8,9%)	2,10 (1,54; 2,86)	<0,001	0,08 (0,05; 0,11)	<0,001	12,24 (8,7; 20,6)

W badaniu SMILE PILOT ostra odwracalna hipotensja w ciągu pierwszego tygodnia leczenia szpitalnego występowała u 14,9% pacjentów z grupy przyjmujących zofenopryl i 5,8% przyjmujących placebo. Analiza wykazała, że różnica ta była istotna statystycznie, (por. Tab. 38).

W badaniu SMILE raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipotensja po pierwszej dawce zofenoprylu prowadząca do przerwania badania. Wśród pacjentów otrzymujących zofenopryl, odsetek ten wyniósł 3,8%, w grupie placebo objawowa hipotensja wystąpiła u 2,7% pacjentów, różnica nie była istotna statystycznie. Odsetki pacjentów z ostrą hipotensją wyniosły w grupach otrzymujących zofenopryl i placebo odpowiednio 0,6% i 0,3%, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, (por. Tab. 38).

Tab. 38. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – hipotensja.

Badanie	Horyzont obserwacji	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
ostra odwracalna hipotensja								
SMILE PILOT	1 tydzień leczenia szpitalnego	15/101 (14,9%)	6/103 (5,8%)	2,82 (1,05; 7,59)	0,040	0,09 (0,01; 0,17)	0,033	11,08 (5,8; 134,0)
objawowa hipotensja po pierwszej dawce zofenoprylu prowadząca do przerwania badania								
SMILE	6 tygodni	29/772 (3,8%)	21/784 (2,7%)	1,42 (0,80; 2,51)	0,230	0,01 (-0,01; 0,03)	0,228	92,77 (N.A.; N.A.)
ostra hipotensja po pierwszej dawce zofenoprylu prowadząca do przerwania badania								
SMILE	6 tygodni	5/772 (0,6%)	2/784 (0,3%)	2,55 (0,49; 13,18)	0,264	0,00 (0,00; 0,01)	0,249	254,73 (N.A.; N.A.)

7.1.1.15 Zmiany w EKG

W badaniu SMILE ISCHEMIA zmiany w EKG oceniano po 6 tygodniach. Średnie maksymalne obniżenie odcinka ST, sugerujące niedokrwienie mięśnia sercowego, było większe w grupie przyjmujących placebo, (por. Tab. 39): MD=-1,00 mm, 95% CI=(-1,26 ; -0,74), p<0,001, ponadto w grupie placebo, odcinek ST był obniżony istotnie statystycznie dłużej, (por. Tab. 39): MD=-15,60 min, 95% CI=(-18,05 ; -13,15), p<0,001.

Tab. 39. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zmiany widoczne podczas 24-godzinne EKG, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

SMILE ISCHEMIA	Zofenopryl		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
maksymalne obniżenie odcinka ST (mm)	167	1,60 (1,00)	167	2,60 (1,40)	-1,00 (-1,26 ; -0,74)	<0,001
czas trwania obniżenia odcinka ST (min)	167	7,60 (8,00)	167	23,20 (14,00)	-15,60 (-18,05 ; -13,15)	<0,001

W badaniu SMILE ISCHEMIA podczas 24-godzinne EKG wykonanego po 6 tygodniach terapii odsetek pacjentów z obniżeniem odcinka ST był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących placebo, (por. Tab. 40). Analiza wykazała także istotnie statystycznie mniejszy odsetek pacjentów z incydentem niedokrwinnym widocznym podczas EKG wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 12% vs 26,3%, (por. Tab. 40).

Uniesienie odcinka ST podczas 24-godzinne EKG występowało rzadziej w grupie otrzymujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 1,2% vs 4,2% jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (por. Tab. 40).

Tab. 40. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – odsetek pacjentów ze zmianami w 24-godzinnym EKG, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
obniżenie odcinka ST widoczne podczas 24-godzinnego EKG							
SMILE ISCHEMIA	18/167 (10,8%)	37/167 (22,2%)	0,42 (0,23; 0,78)	0,006	-0,11 (-0,19; -0,04)	0,005	8,79 (5,2; 28,4)
uniesienie odcinka ST widoczne podczas 24-godzinnego EKG							
SMILE ISCHEMIA	2/167 (1,2%)	7/167 (4,2%)	0,28 (0,06; 1,35)	0,113	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,090	33,40 (N.A.; N.A.)
incydent niedokrwienno widoczny podczas 24-godzinnego EKG							
SMILE ISCHEMIA	20/167 (12%)	44/167 (26,3%)	0,38 (0,21; 0,68)	0,001	-0,14 (-0,23; -0,06)	0,001	6,96 (4,4; 16,5)

W badaniu SMILE ISCHEMIA po 6 tygodniach oceniano także zmiany w EKG występujące podczas testu wysiłkowego. Średnie maksymalne obniżenie odcinka ST, było większe w grupie przyjmujących placebo, (por. Tab. 41): MD=-0,80 mm, 95% CI=(-0,96 ; -0,64), p<0,0001, ponadto w grupie zofenoprylu, czas do wystąpienia niedokrwienia był istotnie dłuższy w porównaniu do wyniku osiągniętego w grupie placebo, (por. Tab. 41): MD=2,50 min, 95% CI=(1,83; 3,17), p<0,001. Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego, był istotnie niższy w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo (por. Tab. 42). Niedokrwienie widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego zaobserwowano u 10,6% pacjentów przyjmujących zofenopryl i 19,7% pacjentów przyjmujących placebo, różnica ta osiągnęła istotność statystyczną (por. Tab. 42).

Tab. 41. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
maksymalne obniżenie odcinka ST (mm)						
SMILE ISCHEMIA	151	1,20 (0,60)	152	2,00 (0,80)	-0,80 (-0,96; -0,64)	<0,0001
czas do wystąpienia niedokrwienia (min)						
SMILE ISCHEMIA	151	6,90 (3,10)	152	4,40 (2,80)	2,50 (1,83; 3,17)	<0,0001

Tab. 42. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego							
SMILE ISCHEMIA	15/151 (9,9%)	28/152 (18,4%)	0,49 (0,25; 0,96)	0,037	-0,08 (-0,16; -0,01)	0,033	11,78 (6,1; 144,2)
niedokrwienie widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego							
SMILE ISCHEMIA	16/151 (10,6%)	30/152 (19,7%)	0,48 (0,25; 0,93)	0,029	-0,09 (-0,17; -0,01)	0,025	10,94 (5,8; 88,3)

7.1.1.16 Frakcja wyrzutowa lewej komory

W badaniu SMILE ISCHEMIA średnia wartość frakcji wyrzutowej lewej komory po 6 miesiącach obserwacji była porównywalna pomiędzy grupami 55,40% vs 54,60%, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (por. Tab. 43).

Tab. 43. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – frakcja wyrzutowa lewej komory – wartość końcowa, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl		Placebo		MD (95% CI)	Wartość p
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)		
SMILE ISCHEMIA	127	55,40 (10,00)	121	54,60 (10,40)	0,80 (-1,74 ;3,34)	0,537

7.1.2 Zofenopryl vs lizynopryl

7.1.2.1 Zgon

W badaniu SMILE 2 w sześciotygodniowym okresie obserwacji odsetek zgonów wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl wyniósł 3,2%, natomiast w grupie przyjmujących lizynopryl 4,0%. Różnica ta nie była istotna statystycznie (por. Tab. 44).

Tab. 44. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem– zgon, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Badanie	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE 2	16/504 (3,2%)	21/520 (4%)	0,78 (0,40; 1,51)	0,460	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,458	115,76 (N.A.; N.A.)

7.1.2.2 Ostra niewydolność serca

W badaniu SMILE 2 oceniano występowanie ostrej niewydolności serca w ciągu pierwszych 7 dni badania i w całym, 6-tygodniowym, horyzoncie obserwacji. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ostra niewydolność serca w ciągu pierwszych 7 dni badania, czyli w ciągu maksymalnie 8 dni od wystąpienia zawału serca z uniesieniem odcinka ST lub bez, był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących zofenopryl i grupą pacjentów otrzymujących lizynopryl (por. Tab. 45). Nieistotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, u których wystąpiła ostra niewydolność serca, zaobserwowano również w całym, 6-tygodniowym okresie obserwacji, (por. Tab. 45).

Tab. 45. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem– ostra niewydolność serca.

SMILE 2	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
dzień 1-7	4/504 (0,8%)	3/520 (0,6%)	1,38 (0,31; 6,19)	0,675	0,00 (-0,01; 0,01)	0,675	461,41 (N.A.; N.A.)
w ciągu 6 tygodni	21/504 (4,2%)	18/520 (3,5%)	1,21 (0,64; 2,30)	0,556	0,01 (-0,02; 0,03)	0,556	141,82 (N.A.; N.A.)

7.1.2.3 Pilna rewaskularyzacja

W 6-tygodniowej obserwacji badania SMILE 2 odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji (przezskórnej angioplastyki wieńcowej lub pomostowania aortalno-wieńcowego), był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących zofenopryl i grupą pacjentów otrzymujących lizynopryl (por. Tab. 46).

Tab. 46. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – pilna rewaskularyzacja, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Badanie	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE 2	17/504 (3,4%)	17/520 (3,3%)	1,03 (0,52; 2,05)	0,926	0,00 (-0,02; 0,02)	0,926	963,53 (N.A.; N.A.)

7.1.2.4 Dorzut zawału serca

W 6-tygodniowej obserwacji badania SMILE 2 nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą leczoną zofenoprylem a grupą trzymującą lizynopryl w odsetku pacjentów, u których wystąpił dorzut zawału serca (por. Tab. 47).

Tab. 47. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – dorzut zawału serca, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Badanie	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE 2	21/504 (4,2%)	20/520 (3,8%)	1,09 (0,58; 2,03)	0,794	0,00 (-0,02; 0,03)	0,794	312,00 (N.A.; N.A.)

7.1.2.5 Pogorszenie funkcji nerek

W 6-tygodniowej obserwacji badania SMILE 2 odsetek pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie funkcji nerek, był porównywalny pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących zofenopryl i grupą pacjentów otrzymujących lizynopryl (por. Tab. 48).

Tab. 48. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – pogorszenie funkcji nerek, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Badanie	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE 2	13/504 (2,6%)	14/520 (2,7%)	0,96 (0,45; 2,06)	0,910	0,00 (-0,02; 0,02)	0,910	885,41 (N.A.; N.A.)

7.1.2.6 Dławica piersiowa

W 6-tygodniowej obserwacji badania SMILE 2 odsetek pacjentów z epizodem dławicy piersiowej był identyczny w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl i grupie otrzymujących lizynopryl (por. Tab. 49).

Tab. 49. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – dławica piersiowa, horyzont obserwacji 6 tygodni

Badanie	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE 2	104/504 (20,6%)	107/520 (20,6%)	1,00 (0,74; 1,36)	0,982	0,00 (-0,05; 0,05)	0,982	1724,21 (N.A.; N.A.)

7.1.2.7 Hipotensja

W badaniu SMILE 2 wystąpienie hipotensji oceniano w 6-tygodniowym okresie obserwacji. Hipotensja prowadząca do przerwania leczenia, oceniana w populacji ITT występowała u 9,9% pacjentów przyjmujących zofenopryl i 11,3% pacjentów leczonych lizynoprylem, przy czym różnica nie była istotna statystycznie, (por. Tab. 50). Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z ostrą hipotensją, zarówno w populacji ITT jak i PP, (por. Tab. 50). Ostra hipotensja związana z leczeniem występowała rzadziej wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl (6,7%) w porównaniu populacji otrzymujących lizynopryl (9,8%) jednak różnica ta, jakkolwiek wykazująca silny trend, nie była istotna statystycznie, (por. Tab. 50).

Tab. 50. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – hipotensja, horyzont obserwacji 6 tygodni.

SMILE 2	Populacja	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
hipotensja prowadząca do przerwania leczenia								
SMILE 2	ITT	50/504 (9,9%)	59/520 (11,3%)	0,86 (0,58; 1,28)	0,460	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,459	70,15 (N.A.; N.A.)
ostra hipotensja								
SMILE 2	PP	45/391 (11,5%)	51/391 (13%)	0,87 (0,57; 1,33)	0,513	-0,02 (-0,06; 0,03)	0,513	65,17 (N.A.; N.A.)
SMILE 2	ITT	55/504 (10,9%)	61/520 (11,7%)	0,92 (0,63; 1,36)	0,680	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,679	122,24 (N.A.; N.A.)
ostra hipotensja związana z leczeniem								
SMILE 2	ITT	34/504 (6,7%)	51/520 (9,8%)	0,67 (0,42; 1,05)	0,077	-0,03 (-0,06; 0,00)	0,075	32,66 (N.A.; N.A.)

7.1.3 Zofenopryl vs ramipryl

7.1.3.1 Złożony punkt końcowy zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu SMILE 4 analizowano złożony punkt końcowy, zdefiniowany jako zgon lub hospitalizację z przyczyn sercowo-naczyniowych. W 12-miesięcznej obserwacji odsetek pacjentów hospitalizowanych lub zmarłych z przyczyn sercowo-naczyniowych wyniósł 28,8% w grupie przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA i 36,5% wśród przyjmujących ramipryl w skojarzeniu z ASA. Analiza wykazała, że różnica ta była istotna statystycznie (por. Tab. 51).

Tab. 51. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – złożony punkt końcowy: zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo naczyniowych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl + ASA	Ramipryl + ASA	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE 4	105/365 (28,8%)	128/351 (36,5%)	0,70 (0,51; 0,96)	0,028	-0,08 (-0,15; -0,01)	0,028	12,99 (6,9; 117,7)

7.1.3.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu SMILE 4 odsetek zgonów oceniano w dwunastomiesięcznej obserwacji. Analiza danych nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów pomiędzy grupą otrzymujących zofenopryl a tą leczoną ramiprylem (por. Tab. 52).

Niewydolność serca była przyczyną czterech zgonów w grupie otrzymujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA (1,1%) i dwóch zgonów w grupie leczonych ramiprylem w skojarzeniu z ASA (0,6%). Ostry zawał serca zakończony zgonem wystąpił u 6 pacjentów leczonych zofenoprylem (1,6%) i u jednego pacjenta otrzymującego ramipryl w skojarzeniu z ASA (0,3%). Udar zakończony zgonem wystąpił tylko u jednego pacjenta leczonego ramiprylem w skojarzeniu z ASA. Pęknięcie mięśnia sercowego było przyczyną zgonu dwóch pacjentów (po jednym w każdej grupie). Pozostałe zgony (sześć w każdej grupie) zostały opisane jako nagłe. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (por. Tab. 52).

Tab. 52. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.

SMILE 4	Zofenopryl + ASA	Ramipryl + ASA	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	17/365 (4,7%)	11/351 (3,1%)	1,51 (0,70; 3,27)	0,296	0,02 (-0,01; 0,04)	0,291	65,63 (N.A.; N.A.)
przyczyny zgonu							
niewydolność serca	4/365 (1,1%)	2/351 (0,6%)	1,93 (0,35; 10,62)	0,448	0,01 (-0,01; 0,02)	0,437	190,08 (N.A.; N.A.)
ostry zawał serca	6/365 (1,6%)	1/351 (0,3%)	5,85 (0,70; 48,84)	0,103	0,01 (0,00; 0,03)	0,060	73,59 (N.A.; N.A.)
nagły zgon	6/365 (1,6%)	6/351 (1,7%)	0,96 (0,31; 3,01)	0,946	0,00 (-0,02; 0,02)	0,946	1525,18 (N.A.; N.A.)
pęknięcie mięśnia sercowego	1/365 (0,3%)	1/351 (0,3%)	0,96 (0,06; 15,43)	0,978	0,00 (-0,01; 0,01)	0,978	9151,07 (N.A.; N.A.)
udar	0/365 (0%)	1/351 (0,3%)	0,32 (0,01; 7,87)	0,485	0,00 (-0,01; 0,00)	0,317	351,00 (N.A.; N.A.)

7.1.3.3 Hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu SMILE 4 oceniano odsetek pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych. W dwunastomiesięcznej obserwacji zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów hospitalizowanych z przyczyn sercowo-naczyniowych, 24,1% vs 33,3% dla porównania zofenopryl vs ramipryl, (por. Tab. 53).

Odsetek hospitalizowanych pacjentów był dla wszystkich poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wyższy wśród pacjentów przyjmujących ramipryl w porównaniu do pacjentów otrzymujących zofenopryl, jednak z wyjątkiem hospitalizacji z powodu pogorszenia frakcji wyrzutowej lewej komory różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej, (por. Tab. 53). Odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu pogorszenia LVEF>15% był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA.

Tab. 53. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.

SMILE 4	Zofenopryl + ASA	Ramipryl + ASA	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych	88/365 (24,1%)	117/351 (33,3%)	0,64 (0,46; 0,88)	0,007	-0,09 (-0,16; -0,03)	0,006	10,84 (6,3; 38,1)
przyczyny hospitalizacji							
niewydolność serca	4/365 (1,1%)	7/351 (2%)	0,54 (0,16; 1,88)	0,336	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,331	111,31 (N.A.; N.A.)
ostry zawał	13/365 (3,6%)	16/351 (4,6%)	0,77 (0,37; 1,63)	0,500	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,500	100,32 (N.A.; N.A.)
dławica piersiowa	20/365 (5,5%)	22/351 (6,3%)	0,87 (0,46; 1,62)	0,654	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,654	126,85 (N.A.; N.A.)
pogorszenie LVEF > 15%	15/365 (4,1%)	28/351 (8%)	0,49 (0,26; 0,94)	0,032	-0,04 (-0,07; 0,00)	0,030	25,86 (13,6; 265,0)
rewaskularyzacja	25/365 (6,8%)	32/351 (9,1%)	0,73 (0,43; 1,26)	0,264	-0,02 (-0,06; 0,02)	0,263	44,10 (N.A.; N.A.)
inne	11/365 (3%)	12/351 (3,4%)	0,88 (0,38; 2,02)	0,759	0,00 (-0,03; 0,02)	0,759	246,85 (N.A.; N.A.)

7.2 Analiza bezpieczeństwa

7.2.1 Zofenopryl vs placebo

7.2.1.1 Przerwanie leczenia ogółem

W żadnym z badań porównujących skuteczność zofenoprylu z placebo nie podano łącznej liczby pacjentów przerywających leczenie, niezależnie od przyczyny.

7.2.1.2 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu SMILE w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 8,7% wśród przyjmujących zofenopryl i 6,8% w grupie otrzymujących placebo. Różnica nie była istotna staty-

stycznie, (por. Tab. 54). W badaniach SMILE PILOT i SMILE ISHEMIA nie raportowano odsetka pacjentów przerywających badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tab. 54. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Badanie	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE	67/772 (8,7%)	53/784 (6,8%)	1,31 (0,90; 1,91)	0,157	0,02 (-0,01; 0,05)	0,156	52,12 (N.A.; N.A.)

7.2.1.3 Zdarzenia niepożądane ogółem

W badaniu SMILE ISCHEMIA w 6-miesięcznym horyzoncie obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wyniósł 15,8% wśród przyjmujących zofenopryl i 16,3% w grupie otrzymujących placebo. Różnica nie była istotna statystycznie, (por. Tab. 55).

Tab. 55. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia niepożądane ogółem, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
SMILE ISCHEMIA	28/177 (15,8%)	28/172 (16,3%)	0,97 (0,55; 1,71)	0,907	0,00 (-0,08; 0,07)	0,907	217,46 (N.A.; N.A.)

7.2.1.4 Pozostałe zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa badania SMILE ISCHEMIA nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących zofenopryl a tą otrzymującą placebo w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym, układem moczowym i nerkami, układem żołądkowo jelitowym, zaburzenia metaboliczne i dotyczące układu pokarmowego, zdarzenia niepożądane związane z układem krwionośnym, zdarzenie niepożądane związane z układem nerwowym (por. Tab. 56). Choroba nowotworowa wystąpiła tylko u jednego pacjenta otrzymującego zofenopryl (por. Tab. 56).

Tab. 56. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z placebo – pozostałe zdarzenia niepożądane, horyzont obserwacji 6 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl	Placebo	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
zdarzenia niepożądane związane z układem oddechowym							
SMILE ISCHEMIA	9/177 (5,1%)	6/172 (3,5%)	1,48 (0,52; 4,26)	0,465	0,02 (-0,03; 0,06)	0,461	62,64 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z układem żołądkowo-jelitowym							
SMILE ISCHEMIA	6/177 (3,4%)	7/172 (4,1%)	0,83 (0,27; 2,51)	0,738	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,738	147,07 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z metabolizmem i dietetyką							
SMILE ISCHEMIA	5/177 (2,8%)	4/172 (2,3%)	1,22 (0,32; 4,63)	0,769	0,00 (-0,03; 0,04)	0,768	200,29 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z układem moczowym i nerkami							
SMILE ISCHEMIA	3/177 (1,7%)	1/172 (0,6%)	2,95 (0,30; 28,62)	0,351	0,01 (-0,01; 0,03)	0,325	89,81 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z układem krwionośnym							
SMILE ISCHEMIA	3/177 (1,7%)	0/172 (0%)	6,92 (0,35; 134,97)	0,202	0,02 (0,00; 0,04)	0,081	59,00 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z układem nerwowym							
SMILE ISCHEMIA	4/177 (2,3%)	10/172 (5,8%)	0,37 (0,12; 1,22)	0,103	-0,04 (-0,08; 0,01)	0,091	28,14 (N.A.; N.A.)
nowotwory							
SMILE ISCHEMIA	1/177 (0,6%)	0/172 (0%)	2,93 (0,12; 72,47)	0,511	0,01 (-0,01; 0,02)	0,316	177,00 (N.A.; N.A.)

7.2.2 Zofenopryl vs lizynopryl

W badaniu SMILE 2, podczas 6 tygodniowej obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych i ciężkich³ zdarzeń niepożądanych wyniosła odpowiednio 1 026 i 95 wśród przyjmujących zofenopryl oraz 947 i 85 wśród pacjentów otrzymujących lizynopryl (por. Tab. 57). Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami. Częstość zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń na pacjentorok terapii) była większa w grupie przyjmujących zofenopryl.

Tab. 57. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – badanie SMILE 2 – liczba zdarzeń niepożądanych.

SMILE 2	Zofenopryl		Lizynopryl		IRD		IRR	
	liczba zdarzeń	pacjento-tydzień	liczba zdarzeń	pacjento-tydzień	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p
zdarzenia niepożądane ogółem	1 026	3024	947	3120	0,036 (0,007; 0,064)	0,0135	1,118 (1,023; 1,221)	0,0135
ciężkie zdarzenia niepożądane	95	3024	85	3120	0,004 (-0,004; 0,013)	0,3401	1,153 (0,861; 1,545)	0,3399

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane, wyniósł 72,8% w grupie pacjentów otrzymujących zofenopryl i 71,2% wśród przyjmujących lizynopryl, róż-

³ serious adverse event - ciężkie zdarzenie niepożądane; severe adverse event - ostre zdarzenie niepożądane

nica nie była istotna statystycznie (por. Tab. 58). Ciężkie zdarzenia niepożądane³ występowały u 13,7% pacjentów przyjmujących zofenopryl i u 12,5% przyjmujących placebo. Różnica ta nie była istotna statystycznie, (por. Tab. 58). Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, także te ciężkie (por. Tab. 58).

Nie było istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów przerywających leczenie, w tym także z powodu działań niepożądanych, pomiędzy pacjentami przyjmującymi zofenopryl i tymi otrzymującymi placebo (por. Tab. 58).

Tab. 58. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – badanie SMILE 2, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Badanie	Zofenopryl	Lizynopryl	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem							
SMILE 2	367/504 (72,8%)	370/520 (71,2%)	1,09 (0,83; 1,43)	0,554	0,02 (-0,04; 0,07)	0,553	60,11 (N.A.; N.A.)
ciężkie zdarzenia niepożądane							
SMILE 2	69/504 (13,7%)	65/520 (12,5%)	1,11 (0,77; 1,60)	0,572	0,01 (-0,03; 0,05)	0,572	84,00 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
SMILE 2	147/504 (29,2%)	148/520 (28,5%)	1,03 (0,79; 1,36)	0,803	0,01 (-0,05; 0,06)	0,803	141,82 (N.A.; N.A.)
ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
SMILE 2	18/504 (3,6%)	13/520 (2,5%)	1,44 (0,70; 2,98)	0,320	0,01 (-0,01; 0,03)	0,318	93,33 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania							
SMILE 2	83/504 (16,5%)	99/520 (19,0%)	0,84 (0,61; 1,16)	0,282	-0,03 (-0,07; 0,02)	0,281	38,91 (N.A.; N.A.)
przerwanie leczenia							
SMILE 2	113/504 (22,4%)	129/520 (24,8%)	0,88 (0,66; 1,17)	0,369	-0,02 (-0,08; 0,03)	0,368	41,89 (N.A.; N.A.)

7.2.3 Zofenopryl vs ramipryl

W badaniu SMILE 4 w dwunastomiesięcznym horyzoncie obserwacji łączna liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 395 wśród przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA (4688 pacjento-miesiący) i 389 (4584 pacjento-miesiący) wśród pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA, (por. Tab. 59). Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupami.

Tab. 59. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – badanie SMILE 4 – liczba zdarzeń niepożądanych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.

SMILE 4	Zofenopryl + ASA		Ramipryl + ASA		IRD		IRR	
	liczba zdarzeń	pacjento-miesiąc	liczba zdarzeń	pacjento-miesiąc	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p
zdarzenia niepożądane ogółem	395	4668	389	4584	0,000 (-0,012; 0,012)	0,9681	0,997 (0,867; 1,147)	0,9681

Analiza zofenoprylu i ramiprylu nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia, (por. Tab. 60). Ponadto, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, którzy przzerwali badanie, (por. Tab. 60).

Tab. 60. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – badanie SMILE 4, horyzont obserwacji 12 miesięcy.

Badanie	Zofenopryl + ASA	Ramipryl + ASA	OR		RD		NNT (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)	Wartość (95% CI)	Wartość p	Wartość (95% CI)	Wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem							
SMILE 4	180/388 (46,4%)	172/380 (45,3%)	1,05 (0,79; 1,39)	0,754	0,01 (-0,06; 0,08)	0,754	88,61 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania badania							
SMILE 4	66/388 (17,0%)	62/380 (16,3%)	1,05 (0,72; 1,54)	0,796	0,01 (-0,05; 0,06)	0,796	143,98 (N.A.; N.A.)
przerwanie leczenia							
SMILE 4	64/389 (16,5%)	58/382 (15,2%)	1,10 (0,75; 1,62)	0,629	0,01 (-0,04; 0,06)	0,629	78,79 (N.A.; N.A.)

8 Dyskusja

8.1 Dostępne dane

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu w leczeniu chorych z ostrym zawałem serca. Na podstawie analizy problemu decyzyjnego przyjęto, że najwłaściwszym komparatorem dla zofenoprylu są inne substancje zaliczające się do grupy inhibitorów ACE, posiadające zarejestrowane wskazanie w leczeniu ostrego zawału serca.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, the Cochrane Library, oraz na stronach internetowych agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria, porównujących zofenopryl z placebo lub aktywnymi komparatorami. Założono, że w przypadku odnalezienia odpowiedniej jakości bezpośrednich porównań zofenoprylu z aktywnymi komparatorami, nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego. Przeprowadzono syntezę ilościową ekstrahowanych danych za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.7.

Do 31.10.2013 roku zidentyfikowano pięć randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych porównujących zofenopryl z placebo (badania SMILE PILOT, SMILE i SMILE ISCHEMIA), lizynoprylem (badanie SMILE 2) i ramiprylem (badanie SMILE 4). Ponadto, w toku przeszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny piśmiennictwa: Baker 2009. Nie zidentyfikowano badania porównującego zofenopryl z kaptoprylem i trandolaprylem, preparatami posiadającymi zarejestrowane wskazanie w leczeniu zawału serca.

Wobec istnienia bezpośrednich porównań z dwoma, dominującymi na rynku inhibitorami ACE, nie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania zofenoprylu pośredniego z kaptoprylem i trandolaprylem (np. poprzez placebo). Porównania pośrednie obarczone są zazwyczaj większym błędem niż porównanie bezpośrednie, z uwagi na agregowanie błędów z wykorzystywanych porównań bezpośrednich. Dodatkowo inhibitory ACE są obecne na rynku od dawna, pierwsze z nich wprowadzono ponad 30 lat temu i dla niektórych z nich nie są dostępne nowe badania kliniczne. W ostatnich dziesięcioleciach zaszły tak znaczne zmiany w leczeniu zawału serca, że porównywanie pośrednie populacji z wcześniej opublikowanych badań z tymi najnowszymi, nie byłoby uzasadnione klinicznie, tj. wiązałyby się z koniecznością porównań w warunkach znacznej heterogeniczności (o charakterze bardziej klinicznym niż statystycznym). Trudno byłoby jednoznacznie określić, którą datę należałoby przyjąć jako właściwą do wprowadzenia ograniczenia przy wyszukiwaniu badań pierwotnych.

Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniona wg skali Jadad wahała się od umiarkowanej do bardzo dobrej. Główną przyczyną obniżonej jakości był brak szcze-

gółowego opisu pacjentów przerywających badanie. Badania SMILE PILOT i SMILE ISCHEMIA oceniono na dwa punkty w skali Jadad. Badanie SMILE oceniono na trzy punkty w skali Jadad. Badania SMILE 2 i SMILE 4 były dobrej i bardzo dobrej jakości (odpowiednio 4 punkty i 5 punktów).

Metodyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu była niejednorodna. W badaniach SMILE, SMILE PILOT, SMILE 2 i SMILE 4 populację stanowili pacjenci ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory, u których 6 tygodni przed rozpoczęciem badania stwierdzono zawał i leczono inhibitorami ACE. W badaniach SMILE i SMILE PILOT wzięli udział pacjenci z przeciwwskazaniami (SMILE) lub brakiem wskazań (SMILE PILOT) do leczenia trombolitycznego. Populację badania SMILE 4 stanowili pacjenci z dysfunkcją lewej komory (niewydolność serca lub frakcja wyrzutowa lewej komory <45%), u których nie wykonano zabiegu przezskórnej(śródnacyniowej) angioplastyki wieńcowej. Leczenie trombolityczne lub innymi zalecanymi lekami nie było kryterium włączenia lub wykluczenia z badania SMILE 4. W badaniach SMILE 2 i SMILE ISCHEMIA pacjentom wdrożono leczenie trombolityczne.

We wszystkich włączonych do przeglądu badaniach pacjenci oprócz zofenoprylu i komparatora otrzymywali także różne leki towarzyszące, przy czym w badaniu SMILE 4 ramipryl i zofenopryl podawano w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym.

We włączonych do przeglądu badaniach oceniono istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. zgon, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zawał serca, hipotensja. W przypadku porównania zofenoprylu z placebo, zbyt duża różnorodność punktów końcowych w trzech włączonych do przeglądu badaniach uniemożliwiła wykonanie metaanaliz istotnych punktów końcowych, takich jak zgon ogółem czy zdarzenia sercowo-naczyniowe. Dodatkowo, metaanalizę uniemożliwił odmienny sposób definiowania poszczególnych punktów końcowych, np. w badaniu SMILE oceniano odsetek pacjentów z hipotensją, a w badaniu SMILE ISCHEMIA odsetek pacjentów, u których wystąpiła ostra hipotensja.

8.2 Wyniki

Zofenopryl vs placebo

1 tydzień terapii

Podczas pierwszego tygodnia terapii, zofenopryl jest **istotnie bardziej skuteczny** niż placebo w zakresie:

- zapobiegania wystąpieniu niewydolności serca: OR=0,31, 95% CI=(0,10; 1,00), p=0,051, RD=-0,08(-0,15; 0,00), p<0,001;
- zapobiegania występowaniu dławicy piersiowej: OR=0,26, 95% CI=(0,12; 0,59), p=0,001, RD=-0,18(-0,29; -0,08), p<0,001;

- zapobiegania arytmii komorowej: OR= 0,44, 95% CI=(0,21; 0,95), p=0,035 i RD=-0,11, 95% CI=(-0,22; -0,01), p=0,030;

Zofenopryl wiązał się z **częstszym** występowaniem ostrej, odwracalnej hipotensji: OR=2,82(1,05; 7,59), p=0,040 i RD=0,09(0,01; 0,17), p=0,033.

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- dorzut zawału serca OR=1,02, 95% CI=(0,14; 7,39), p=0,984, RD=0,00, 95% CI=(-0,04; 0,04), p=0,984
- zapalenie osierdzia OR=0,90, 95% CI=(0,33; 2,43), p=0,833, RD=-0,01, 95% CI=(-0,08; 0,07), p=0,833

Terapia trwająca od 6 tygodni do 12 miesięcy

Zgon ogółem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów ze świeżym zawałem serca, którzy zmarli podczas 6-tygodniowej terapii zofenoprylem lub placebo, OR=0,77, 95% CI=(0,52; 1,12), p=0,172, RD=-0,02 (-0,04; 0,01), p=0,171, jednak odsetek zgonów oceniany po 48 tygodniach od zakończenia tej terapii był istotnie statystycznie niższy w grupie wcześniej leczonych zofenoprylem w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, OR=0,67, 95% CI=(0,49; 0,92), p=0,012, RD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,01), p=0,011, co może sugerować długofalowe ochronne działanie zofenoprylu.

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo:

- 12 miesięcy: OR=0,72, 95% CI=(0,28; 1,87), p=0,499, RD=-0,03, 95% CI=(-0,11; 0,05), p=0,497,
- 6 miesięcy: OR=0,19, 95% CI=(0,01; 4,03), p=0,288, RD=-0,01, 95% CI=(-0,03; 0,00), p=0,155,
- metaanaliza również nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów z przyczyn sercowo naczyniowych: OR=0,61, 95% CI=(0,25; 1,50), p=0,28, RD=-0,02, 95% CI=(-0,05; 0,01), p=0,28, należy mieć jedna na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w analizowanej populacji i czasie obserwacji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl lub placebo z następujących przyczyn:

- zgon z powodu aktywności elektrycznej bez tętna OR=1,02, 95% CI=(0,06; 16,53), p=0,989, RD=0,00, 95% CI=(-0,03; 0,03), p=0,989, szeroki przedział ufności dla OR uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie w zakresie tego punktu końcowego,

- zgon z powodu wstrząsu kardiogenego, OR=0,33, 95% CI=(0,03; 3,26), p=0,345, RD=-0,02, 95% CI=(-0,06; 0,02), p=0,319,
- nagły zgon OR=0,50, 95% CI=(0,09; 2,79), p=0,430, RD=-0,02, 95% CI=(-0,07; 0,03), p=0,419.

Zawał serca zakończony zgonem

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpił:

- ponowny zawał serca zakończony zgonem OR= 0,63, 95% CI=(0,21; 1,94), p=0,423, RD=0,00, 95% CI=(-0,01; 0,01), p=0,418,
- dorzut zawału serca zakończony zgonem: OR=0,99, 95% CI=(0,14; 7,18), p=0,991, RD=0,00, 95% CI=(-0,04; 0,04), p=0,991.

Zawał serca

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpił:

- dorzut zawału serca: OR= 0,48, 95% CI=(0,09; 2,71), p=0,408, RD=-0,02, 95% CI=(-0,07; 0,03), p=0,399,
- ponowny zawał serca:
 - 6 tygodni: OR=0,81, 95% CI=(0,42; 1,57), p=0,531, RD=0,00, 95% CI=(-0,02; 0,01), p=0,530,
 - 6 miesięcy: OR=2,01, 95% CI=(0,18; 22,41), p=0,570, RD=0,01, 95% CI=(-0,01; 0,03), p=-0,562,
 - metaanaliza: OR=0,86, 95% CI=(0,46; 1,63), p=0,65, RD=-0,00, 95% CI=(-0,02; 0,01), p=0,65, należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnego czasu trwania terapii i nieco innej populacji (pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebytych wcześniej zawałem serca).

Złożony punkt końcowy: ostra niewydolność serca lub zgon

Zofenopryl w porównaniu do placebo zmniejszył częstość występowania zgonu lub ostrej niewydolności serca, OR=0,65, 95% CI=(0,45; 0,93), p=0,017, RD=-0,03, 95% CI=(-0,06; -0,01), p=0,016

Złożony punkt końcowy: całkowite obciążenie niedokrwieniem

Całkowite obciążenie niedokrwieniem zdefiniowano jako koniunkcję następujących zdarzeń:

- wystąpienie nieprawidłowości odcinka ST lub załamek T podczas 24-godzinnego EKG;
- wystąpienie nieprawidłowości w EKG lub objawów bólu dławicowego podczas testu wysiłkowego,
- ponowny zawał mięśnia sercowego,

- konieczność rewaskularyzacji z powodu wystąpienia dławicy lub innej klinicznej przyczyny.

Terapia zofenoprylem była skuteczniejsza od placebo w zakresie zapobiegania występowaniu złożonego punktu końcowego, OR=0,46, 95% CI=(0,28; 0,75), p=0,002, RD=-0,16, 95% CI=(-0,25; -0,06), p=0,001.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Terapia zofenoprylem jest istotnie bardziej skuteczna od placebo w zakresie redukcji częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych: OR=0,32, 95% CI=(0,14; 0,75), p=0,008 i RD=-0,08, 95% CI=(-0,14; -0,02), p=0,006.

Niewydolność serca

- terapia zofenoprylem jest istotnie bardziej skuteczna w zapobieganiu niewydolności serca w:
 - 6-tygodniowym okresie obserwacji: OR=0,62, 95% CI=(0,45; 0,86), p=0,004, RD=-0,05, 95% CI=(-0,08; -0,02), p=0,003 i
 - 6-miesięcznym okresie obserwacji: OR=0,07, 95% CI=(0,00; 1,29), p=0,074, RD=-0,03, 95% CI=(-0,06; -0,01), p=0,013
- nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z niewydolnością serca w 12-miesięcznej obserwacji, OR=0,65, 95% CI=(0,11; 4,00), p=0,644, RD=-0,01, 95% CI=(-0,06; 0,04), p=0,641.
- metaanaliza wykazała wyższą skuteczność zofenoprylu nad placebo w zakresie zapobiegania niewydolności serca: OR= 0,59, 95% CI=(0,43; 0,80), p<0,001 i RD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,02), p<0,001, należy mieć jednak na uwadze jej ograniczenia wynikające z różnic w czasie obserwacji(od 6 tygodni do 12 miesięcy) i populacji(pacjenci ze świeżym zawałem serca vs pacjenci z przebyłym wcześniej zawałem serca).

Terapia zofenoprylem jest istotnie bardziej skuteczna od placebo w zakresie zapobiegania występowania:

- niewydolności serca łagodnej do umiarkowanej: OR=0,53, 95% CI=(0,29; 0,96), p=0,037,
- ostrej niewydolności serca: OR=0,68, 95% CI=(0,47; 0,99), p=0,042.

Dławica piersiowa

Zofenopryl jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w zakresie zapobiegania atakom dławicy piersiowej:

- podczas 12-miesięcznej obserwacji OR=0,41, 95% CI=(0,17; 0,96), p=0,041, RD=-0,11, 95% CI=(-0,21; -0,01), p=0,035,
- podczas testu wysiłkowego, OR=0,31, 95% CI=(0,11; 0,88), p=0,028, RD=-0,07, 95% CI=(-0,12; -0,01), p=0,020.

Przezkórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe

Wśród pacjentów ze świeżym zawałem serca, w 12-miesięcznej obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów, u których wykonano pomostowanie aortalno-wieńcowe lub przezkórną angioplastykę wieńcową, OR=1,13, 95% CI=(0,41; 3,06), p=0,817, RD=0,01, 95% CI=(-0,07; 0,09), p=0,817.

Wśród pacjentów z przebyłym zawałem serca oceniano konieczność przeprowadzenia PTCA lub CABG. W 6 miesięcy terapii odsetek pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia ww. zabiegów, był wyższy wśród przyjmujących placebo w porównaniu do odsetka w grupie przyjmującej zofenopryl. Wynik był istotny statystycznie w przypadku różnicy ryzyka, RD= -0,07, 95% CI=(-0,13; 0,00) p= 0,048, natomiast iloraz szans nie osiągnął istotności statystycznej, OR=0,48, 95% CI=(0,23; 1,01), p=0,053. Metaanaliza obu badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w konieczności przeprowadzenia ww. zabiegów.

Hipotensja

Terapia zofenoprylem wiąże się z:

- **częstszym** występowaniem hipotensji OR=2,10, 95% CI=(1,54; 2,86), p<0,001, RD=0,08, 95% CI=(0,05; 0,11), p<0,001.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania:

- ostrej hipotensji, OR=0,97, 95% CI=(0,14; 6,98), p=0,977, RD=0,00, 95% CI=(-0,02; 0,02), p=0,977
- objawowej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania, OR=1,42, 95% CI=(0,80; 2,51), p=0,230, RD=0,01, 95% CI=(-0,01; 0,03), p=0,228
- ostrej hipotensji po pierwszej dawce zofenoprylu prowadzącej do przerwania badania, OR=2,55, 95% CI=(0,49; 13,18), p=0,264, RD=0,00, 95% CI=(0,00; 0,01), p=0,249.

Dość szerokie przedziały ufności dla wartości OR uniemożliwiają wnioskowanie o różnicy pomiędzy terapiami.

Zmiany w EKG

Terapia zofenoprylem ma korzystny wpływ na wynik EKG:

- średnie maksymalne obniżenie odcinka ST był istotnie większe w grupie przyjmujących placebo, MD=-1,00 mm, 95% CI=(-1,26 ; -0,74), p<0,001;
- odcinek ST był obniżony istotnie statystycznie dłużej w grupie placebo, MD=-15,60 min, 95% CI=(-18,05 ; -13,15), p<0,001.
- podczas 24-godzinnego EKG:
 - odsetek pacjentów z obniżeniem odcinka ST był istotnie statystycznie niższy w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w porównaniu do gru-

- py pacjentów przyjmujących placebo: OR=0,42, 95% CI=(0,23; 0,78), p=0,006 i RD=-0,11, 95% CI=(-0,19; -0,04), p=0,005.
- pacjentów z incydentem niedokrwinnym widocznym podczas EKG był istotnie statystycznie mniejszy odsetek wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 12% vs 26,3%, OR=0,38, 95% CI=(0,21; 0,68), p=0,001 i RD=-0,14, 95% CI=(-0,23; -0,06), p=0,001.
 - uniesienie odcinka ST podczas 24-godzinowego EKG występowało rzadziej w grupie otrzymujących zofenopryl w porównaniu do odsetka w grupie placebo, 1,2% vs 4,2%, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.
 - podczas EKG wykonywanego w trakcie testu wysiłkowego:
 - średnie maksymalne obniżenie odcinka ST było większe w grupie przyjmujących placebo: MD=-0,80 mm, 95% CI=(-0,96 ; -0,64), p<0,0001,
 - czas do wystąpienia niedokrwienia był istotnie dłuższy w porównaniu do wyniku osiągniętego w grupie placebo: MD=2,50 min, 95% CI=(1,83; 3,17), p<0,001.
 - odsetek pacjentów, u których zaobserwowano obniżenie odcinka ST widoczne w EKG podczas testu wysiłkowego, był istotnie niższy w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo, OR=0,49, 95% CI=(0,25; 0,96), p=0,037 i RD=-0,08, 95% CI=(-0,16; -0,01), p=0,033.
 - odsetek pacjentów z niedokrwieniem widocznym w EKG podczas testu wysiłkowego był istotnie niższy w grupie przyjmujących zofenopryl, w porównaniu do grupy placebo: OR=0,48, 95% CI=(0,25; 0,93), p=0,029 i RD=-0,09, 95% CI=(-0,17; -0,01), p=0,025.

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy zofenoprylem a placebo w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zdarzenia mózgowo-naczyniowe,
- arytmia podczas testu wysiłkowego,
- występowanie niewydolności serca, a także jej pogorszenie o co najmniej jeden stopień w skali NYHA,
- nadciśnienie tętnicze,
- frakcja wyrzutowa lewej komory – wartość końcowa po 6 miesiącach terapii.

Analiza skuteczności wykazała, że terapia zofenoprylem jest skuteczna. Wykazano wyższą skuteczność zofenoprylu nad placebo w zakresie redukcji występowania złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako całkowite obciążenie niedokrwieniem oraz punktu określanego jako ostra niewydolność serca lub zgon. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów ogółem czy też z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ocena śmiertelności w okresie 48 tygodni od zakończenia terapii wykazała pozytywny wpływ zofenoprylu, co może sugerować jego długofalowe, ochronne działanie. Terapia zofenoprylem istotnie w porównaniu do placebo zmniejszyła odsetek

pacjentów z niewydolnością serca, arytmia komorową, miała także pozytywny wpływ na wyniki EKG zarówno 24-godzinne jak i te wykonywane podczas próby wysiłkowej. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy zofenoprylem a placebo, w częstości występowania takich zdarzeń jak: dorzut zawału serca, w tym zakończony zgonem, ponowny zawał serca czy zdarzenia mózgowo-naczyniowe. Terapia zofenoprylem była gorsza od placebo tylko w zakresie występowania hipotensji.

Terapia zofenoprylem była bezpieczna. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych:

- ogółem: OR=0,97, 95% CI=(0,55; 1,71), p=0,907, RD=0,00, 95% CI=(-0,08; 0,07), p=0,907,
- prowadzących do przerwania badania: OR=1,31, 95% CI=(0,90; 1,91), p=0,157, RD=0,02, 95% CI=(-0,01; 0,05), p=0,156,
- związanych z układem oddechowym, układem moczowym i nerkami, układem p, zdarzeń niepożądanych metabolicznych i dotyczących układu pokarmowego, zdarzeń niepożądanych związanych z układem krwionośnym i związanych z układem nerwowym.

Siłę dowodów płynącą z porównania zofenoprylu i placebo można ocenić umiarkowanie wysoko. Do analizy włączono trzy badania, a łączna liczebność populacji wyniosła około 2000 pacjentów. Elementem utrudniającym analizę jest niejednorodna populacja badań włączonych do przeglądu, a także bardzo różne horyzonty czasowe obserwacji, co sprawia, że wyniki przeprowadzonych metaanaliz należy traktować z ostrożnością. Pomimo tych ograniczeń, wydaje się, że jest możliwe stosunkowo wiarygodne wyciągnięcie wniosków. Ograniczenia zostały szczegółowo omówione w rozdziale 9.

W przeglądzie wtórnym, włączonym do analizy Baker 2009 oceniano skuteczność terapii inhibitorami ACE lub blokerami receptora angiotensynowego u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Spośród badań włączonych do przeglądu, jedno dotyczyło zofenoprylu – badanie SMILE. Oprócz ww. badania, hipotensję raportowano w dwóch badaniach dotyczących ramiprylu i enalaprylu. W badaniu SMILE hipotensja występowała częściej wśród przyjmujących zofenopryl, jednak metaanaliza badania SMILE i dwóch pozostałych badań, w których oceniano skuteczność ramiprylu i enalaprylu nie wykazała związku pomiędzy terapią inhibitorami ACE a zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotensji. Autorzy przeglądu zwrócili uwagę na szeroki przedział ufności i prawdopodobnie małą moc statystyczną analizy.

Zofenopryl vs lizynopryl

Analiza skuteczności 6-tygodniowej terapii zofenoprylem i lizynoprylem nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie takich punktów końcowych jak:

- zgon: OR=0,78, 95% CI=(0,40; 1,51), p=0,460, RD=-0,01, 95% CI=(-0,03; 0,01), p=0,458

- ostra niewydolność serca w ciągu pierwszego tygodnia terapii: OR=1,38, 95% CI=(0,31; 6,19), p=0,675, RD=0,00, 95% CI=(-0,01; 0,01), p=0,675
- ostra niewydolność serca w ciągu 6 tygodni terapii: OR=1,21, 95% CI=(0,64; 2,30), p=0,556, RD=0,01, 95% CI=(-0,02; 0,03), p=0,556
- pilna rewaskularyzacja: OR=1,03, 95% CI=(0,52; 2,05), p=0,926, RD=0,00, 95% CI=(-0,02; 0,02), p=0,926
- dorzut zawał serca: OR=1,09, 95% CI=(0,58; 2,03), p=0,794, RD=0,00, 95% CI=(-0,02; 0,03), p=0,794
- hipotensja prowadząca do przerwania leczenia: OR=0,86, 95% CI=(0,58; 1,28), p=0,460, RD=-0,01, 95% CI=(-0,05; 0,02), p=0,459
- ostra hipotensja:
 - populacja PP: OR=0,87, 95% CI=(0,57; 1,33), p=0,513, RD=-0,02, 95% CI=(-0,06; 0,03), p=0,513
 - populacja ITT: OR=0,92, 95% CI=(0,63; 1,36), p=0,680, RD=-0,01, 95% CI=(-0,05; 0,03), p=0,679
- ostra hipotensja związana z leczeniem: OR=0,67, 95% CI=(0,42; 1,05), p=0,077, RD=-0,03, 95% CI=(-0,06; 0,00), p=0,075
- dławica piersiowa: OR=1,00, 95% CI=(0,74; 1,36), p=0,982, RD=0,00, 95% CI=(-0,05; 0,05), p=0,982
- pogorszenie funkcji nerek: OR=0,96, 95% CI=(0,45; 2,06), p=0,910, RD=0,00, 95% CI=(-0,02; 0,02), p=0,910

Analiza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy zofenoprylem a lizynoprylem: IRD=0,004, 95% CI=(-0,004; 0,013), p=0,3401, IRR=1,153, 95% CI=(0,861; 1,545)p=0,3399.

Częstość zdarzeń niepożądanych była **większa** w grupie przyjmujących zofenopryl: IRD=0,036, 95% CI=(0,007; 0,064), p=0,0135, IRR=1,118, 95% CI=(1,023; 1,221), p=0,0135.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią zofenoprylem a lizynoprylem w odsetku pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane:

- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,09, 95% CI=(0,83; 1,43), p=0,554, RD=0,02, 95% CI=(-0,04; 0,07), p=0,553.
- ciężkie zdarzenia niepożądane: OR=1,11, 95% CI=(0,77; 1,60), p=0,572, RD=0,01, 95% CI=(-0,03; 0,05), p=0,572,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,03, 95% CI=(0,79; 1,36), p=0,803, RD=0,01, 95% CI=(-0,05; 0,06), p=0,803,
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: OR=1,44, 95% CI=(0,70; 2,98), p=0,320, RD=0,01, 95% CI=(-0,01; 0,03), p=0,318,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=0,84, 95% CI=(0,61; 1,16), p=0,282, RD=-0,03, 95% CI=(-0,07; 0,02), p=0,281,

- przerwanie leczenia: OR=0,88, 95% CI=(0,66; 1,17), p=0,369, RD=-0,02, 95% CI=(-0,08; 0,03), p=0,368.

Z wyjątkiem wyższej częstości zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji pacjentów przyjmujących zofenopryl, analiza wyników skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią zofenoprylem i lizynoprylem. Siłą dowodów płynącą z porównania zofenoprylu z lizynoprylem należy uznać za dość dużą. Wprawdzie analiza skuteczności i bezpieczeństwa oparta jest na jednym tylko badaniu, jednak ocenie poddano istotne klinicznie punkty końcowe w stosunkowo licznej populacji (1 024 osób).

Zofenopryl vs ramipryl

Terapia zofenoprylem w skojarzeniu z ASA była **istotnie statystycznie skuteczniejsza** w porównaniu do terapii ramiprylem w skojarzeniu z ASA w zakresie zapobiegania:

- wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,70, 95% CI=(0,51; 0,96), p=0,028, RD=-0,08, 95% CI=(-0,15; -0,01), p=0,028,
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=0,64, 95% CI=(0,46; 0,88), p=0,007, RD=-0,09, 95% CI=(-0,16; -0,03), p=0,006.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych: OR=1,51, 95% CI=(0,70; 3,27), p=0,296, RD=0,02, 95% CI=(-0,01; 0,04), p=0,291. Dość wąskie przedziały ufności sugerują porównywalność obu terapii w zakresie tego punktu końcowego.

Analiza hospitalizacji w podziale na poszczególne zdarzenia sercowo-naczyniowe wykazała, że **odsetek pacjentów hospitalizowanych był dla wszystkich zdarzeń niższy wśród pacjentów przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA**, w porównaniu do odsetka hospitalizowanych pacjentów otrzymujących ramipryl w skojarzeniu z ASA:

- niewydolność serca: OR=0,54, 95% CI=(0,16; 1,88), p=0,336, RD=-0,01, 95% CI=(-0,03; 0,01), p=0,331
- ostry zawał: OR=0,77, 95% CI=(0,37; 1,63), p=0,500, RD=-0,01, 95% CI=(-0,04; 0,02), p=0,500
- dławica piersiowa: OR=0,87, 95% CI=(0,46; 1,62), p=0,654, RD=-0,01, 95% CI=(-0,04; 0,03), p=0,654,
- pogorszenie LVEF > 15%: OR=0,49, 95% CI=(0,26; 0,94), p=0,032, RD=-0,04, 95% CI=(-0,07; 0,00), p=0,030,
- rewaskularyzacja: OR=0,73, 95% CI=(0,43; 1,26), p=0,264, RD=-0,02, 95% CI=(-0,06; 0,02), p=0,263,
- hospitalizacja z innych przyczyn: OR=0,88, 95% CI=(0,38; 2,02), p=0,759, RD=0,00, 95% CI=(-0,03; 0,02), p=0,759.

W zakresie analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią zofenoprylem podawanym w skojarzeniu z ASA a ramiprylem podawanym w skojarzeniu z ASA:

- częstości zdarzeń niepożądanych ogółem, IRD=0,000, 95% CI=(-0,012; 0,012), p=0,968, IRR=0,997, 95% CI=(0,867; 1,147), p=0,9681,
- zdarzenia niepożądane ogółem: OR=1,05, 95% CI=(0,79; 1,39), p=0,754, RD=0,01, 95% CI=(-0,06; 0,08), p=0,754,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania: OR=1,05, 95% CI=(0,72; 1,54), p=0,796, RD=0,01, 95% CI=(-0,05; 0,06), p=0,796,
- przerwanie leczenia: OR=1,10, 95% CI=(0,75; 1,62), p=0,629, RD=0,01, 95% CI=(-0,04; 0,06), p=0,629

Wąskie przedziały ufności sugerują, że bezpieczeństwo obu terapii jest porównywalne.

W przypadku porównania zofenoprylu i ramiprylu, analiza wyników wskazuje na wyższą skuteczność zofenoprylu w porównaniu do ramiprylu (oba w skojarzeniu z ASA) w zakresie zapobiegania występowania hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. Mniejsza częstość hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych ma także wpływ na niższą częstość występowania złożonego punktu końcowego (zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych) wśród przyjmujących zofenopryl w skojarzeniu z ASA. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Analiza bezpieczeństwa zofenoprylu i ramiprylu w skojarzeniu z ASA nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema terapiami. Stosunkowo wąskie przedziały ufności, zarówno dla OR jak i RD, sugerują porównywalne bezpieczeństwo obu terapii. Mimo że ocena skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu i ramiprylu w skojarzeniu z ASA oparta jest na jednym tylko badaniu, siłę dowodów należy uznać za dość dużą. Badanie na stosunkowo licznej populacji, w którym oceniono istotne klinicznie punkty końcowe, pozwala na stosunkowo wiarygodne wyciąganie wniosków w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii.

9 Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem wydaje się być heterogeniczność populacji. W badaniach SMILE, SMILE PILOT, SMILE 2 i SMILE 4 populację stanowili pacjenci ze świeżo zdiagnozowanym zawałem serca. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci, u których 6 tygodni przed rozpoczęciem badania stwierdzono zawał, i których leczono inhibitorami ACE. Ponadto, w badaniach SMILE i SMILE PILOT wzięli udział pacjenci z przeciwwskazaniami (SMILE) lub brakiem wskazań (SMILE PILOT) do leczenia trombolitycznego. Populację badania SMILE 4 stanowili pacjenci, u których nie wykonano zabiegu przezskórnej (śródnaczyniowej) angioplastyki wieńcowej. W badaniu tym, leczenie trombolityczne lub innymi zalecanymi lekami nie było kryterium włączenia lub wykluczenia z badania. W badaniach SMILE 2 i SMILE ISCHEMIA pacjentom wdrożono leczenie trombolityczne. Ponadto, należy zwrócić uwagę na istotne różnice pomiędzy populacjami włączonymi do opracowania a zarejestrowanym wskazaniem zofenoprylu. Zgodnie z ChPL, zofenopryl wskazany jest w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca u chorych z objawami niewydolności serca lub bez nich. Podawanie produktu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego. W badaniach SMILE 2 i SMILE 4 wzięli udział pacjenci z nowo rozpoznany zawałem serca, w badaniu SMILE 2 wszystkim pacjentom wdrożono leczenie trombolityczne, natomiast w SMILE 4 leczenie trombolityczne otrzymało około 40% pacjentów. Mimo tego, że względu na fakt, iż odnaleziono badania SMILE 2 i SMILE 4 były pojedynczymi badaniami porównującymi bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu z odpowiednio lisinoprylem i ramiprylem, włączono te dwa badania do niniejszego przeglądu. W badaniu SMILE ISCHEMIA wzięli udział pacjenci z przebyłym 6 tygodni wcześniej zawałem serca, u których wdrożono leczenie trombolityczne, i którzy byli leczeni wcześniej inhibitorami ACE, jest to więc populacja różna od tej wymienionej w ChPL. Mimo różnic w populacji badania, a tej wymienionej w ChPL, włączenie badania SMILE ISCHEMIA stanowi wartość dodaną do niniejszego przeglądu. Jest to badanie o stosunkowo długim okresie obserwacji i pozwala na ocenę działania kardioprotekcyjnego w późniejszej fazie po przebyłym zawale mięśnia sercowego.

Pewnym ograniczeniem analizy wydaje się zróżnicowany horyzont obserwacji, od 6 tygodni do 12 miesięcy. W przypadku metaanalizy badań o horyzoncie obserwacji 6 tygodni, 6 miesięcy i 12 miesięcy ograniczone są możliwości wiarygodnego wnioskowania. Należy jednocześnie zaznaczyć, że sam, dosyć krótki, sześciotygodniowy okres terapii zofenoprylem nie stanowi ograniczenia analizy. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, zofenopryl wdrażany w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów zawału należy stosować przez 6 tygodni. U pacjentów, u których nie stwierdza się objawów dysfunkcji lewej komory ani niewydolności serca, leczenie należy przerwać. Jeżeli te objawy

występują, leczenie należy kontynuować. Wystąpienie niewydolności serca po 6 tygodniach terapii zostało omówione w części dotyczącej analizy skuteczności.

Niewielkim ograniczeniem analizy jest niedokładny opis metodyki i randomizacji w przypadku części badań, a co za tym idzie niższa ocena w skali Jadad. Ponadto, duża różnorodność ocenianych w badaniach punktów końcowych, a także różny sposób ich zdefiniowania, znacznie ograniczyły możliwości przeprowadzenia metaanaliz, a co za tym idzie wyciągnięcie bardziej wiarygodnych wniosków. W badaniu SMILE PILOT raportowano zdarzenia mające miejsce podczas 1-tygodniowego pobytu pacjenta w szpitalu i podczas następných 12 miesięcy terapii. Nie przedstawiono wyników dla całego okresu badania. Taki sposób przedstawienia wyników sugeruje, że w ww. badaniu nastąpiło rozgraniczenie tych dwóch okresów, przez co niektóre zdarzenia niepożądane nie są raportowane w dłuższym horyzoncie czasowym. Utrudnia to wnioskowanie na temat skuteczności leku w całym okresie leczenia.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest stosunkowo mała liczba włączonych do przeglądu badań, a co za tym idzie niewielka liczebność populacji – dane dotyczące porównania zofenoprylu z ramiprylem lub lizynoprylem pochodzą z pojedynczych badań. W każdym z nich oceniano skuteczność leku w populacji liczącej 771 i 1 024 osób. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do placebo oceniano w 3 badaniach, których łączna liczebność populacji wyniosła około 2000 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że pomimo istniejących ograniczeń, obecność porównań bezpośrednich zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE jest bardzo dużą zaletą. Wyniki pochodzące z badań bezpośrednio porównujących terapie obarczone są mniejszym błędem niż ewentualne porównanie pośrednie (np. poprzez placebo).

10 Podsumowanie wyników i wnioski

Celem niniejszego przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania zofenoprylu w leczeniu ostrego zawału serca. W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu piśmiennictwa zidentyfikowano pięć randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprylu oraz komparatorów – placebo, ramiprylu i lizynoprylu. Spośród wymienionych powyżej badań, trzy z nich dotyczyły porównania zofenoprylu z placebo, w pozostałych dwóch komparatorem był ramipryl lub lizynopryl.

Przeprowadzona analiza sugeruje, że terapia zofenoprylem w porównaniu do placebo może przynieść pozytywny efekt terapeutyczny. Podczas porównania z aktywnymi komparatorami nie wykazano istotnych różnic pomiędzy terapią zofenoprylem a terapią lizynoprylem. W przypadku porównania zofenoprylu i ramiprylu, analiza wyników wskazuje na wyższą skuteczność zofenoprylu w porównaniu do ramiprylu (oba w skojarzeniu z ASA) w zakresie zapobiegania występowaniu hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. W świetle przeprowadzonej analizy, zofenopryl wydaje się być terapią co najmniej równorzędną z obecnie stosowanymi inhibitorami ACE.

Część II: Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

11 Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu (Zofenil®) w leczeniu chorych z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym zgodnie ze schematem PICO (Tab. 61) zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego [9].

Zgodnie z ChPL, u pacjentów bez niedoborów płynów i sodu, leczenie nadciśnienia tętniczego należy rozpoczynać od podawania 15 mg na dobę zofenoprylu w dawce jednorazowej, zwiększając ją stopniowo do czasu uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego. Skuteczna dawka zofenoprylu wynosi zwykle 30 mg, a maksymalna dawka dobową 60 mg. U pacjentów z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu, o ile okresowe odstawienie leków moczopędnych nie jest możliwe, leczenie produktem leczniczym Zofenil® należy rozpocząć od dawki początkowej 7,5 mg.

Tab. 61. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjenci z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym
Rodzaj interwencji (I)	zofenopryl (Zofenil®) w dawce zgodnej z ChPL, tj. 7,5-60 mg q.d.
Komparator (C)	Placebo lub komparatory należące do jakiegokolwiek z poniższych grup leków, o ile dostępne są badania bezpośrednio porównujące: <ul style="list-style-type: none">• antagonisty wapnia,• leki β-adrenolityczne,• antagonisty receptora angiotensyny II,• diuretyki,• inne inhibitory ACE.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none">• redukcja ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego),• prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego,• incydenty sercowo-naczyniowe• odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Bezpieczeństwo leczenia: <ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,• ciężkie zdarzenia niepożądane,• przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych,• zgony.

12 Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze (podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego) rozpoznawane jest na podstawie pomiarów klinicznych. Za prawidłowe uznaje się wartości ciśnienia tętniczego: skurczowego <140 mmHg i rozkurczowego <90 mmHg. Wyróżnia się trzy stopnie nadciśnienia:

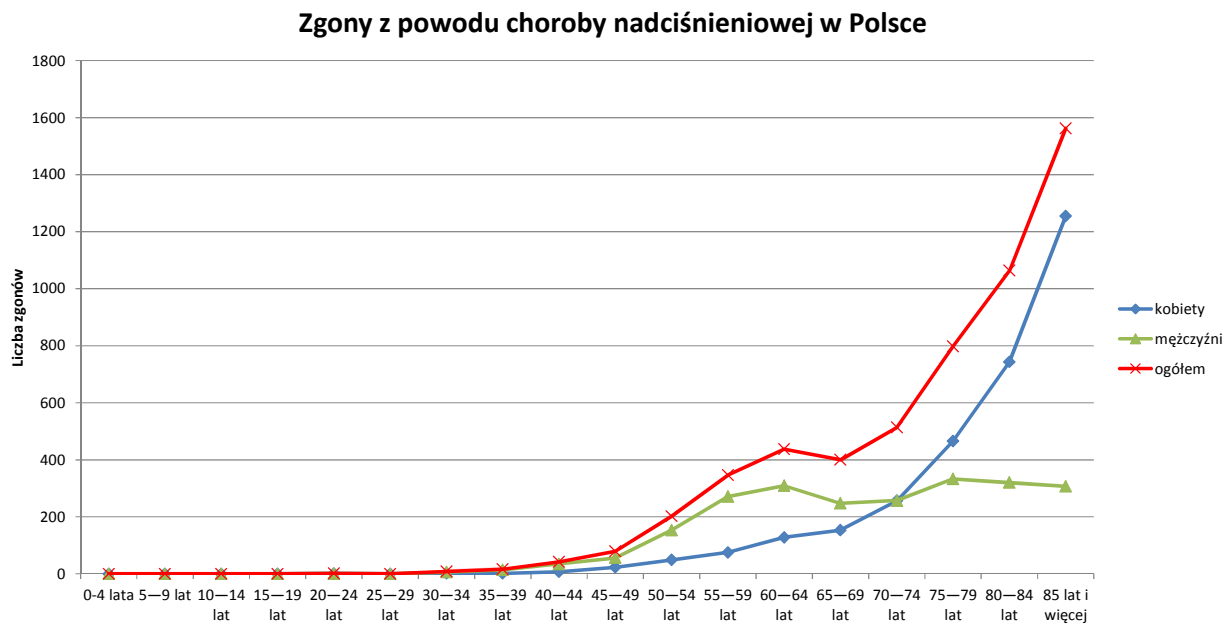
- stopień I (łagodny): SBP 140-159 mmHg lub DBP 90-99 mmHg,
- stopień II (umiarkowany): SBP 160-179 mmHg lub DBP 100-109 mmHg,
- stopień III (ciężki): SBP \geq 180 mmHg lub DBP \geq 110 mmHg.

Nadciśnienie pierwotne (zwane również samoistnym) stanowi ponad 90% wszystkich przypadków nadciśnienia tętniczego [7].

Zapadalność dla nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniano w badaniu Pol-MONICA. Standaryzowana (dla wieku, czynników ryzyka i ciśnienia krwi) roczna zapadalność na nadciśnienie tętnicze wyniosła 2,7% w grupie mężczyzn oraz 1,3% w grupie kobiet. Niestandaryzowane współczynniki zapadalności dla nadciśnienia tętniczego w Polsce (oceniane w populacji osób w wieku 45-64 lat) wyniosły 5,7% oraz 5,8% odpowiednio w grupie mężczyzn oraz kobiet. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w Polsce oceniano w wielu prospektywnych badaniach epidemiologicznych. Na podstawie odnalezionych danych wyznaczono średnie rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce, które wynosi 35,62% (33,65% u kobiet i 37,78% u mężczyzn) – por. Analiza Problemu Decyzyjnego [9].

W 2011 roku w Polsce zarejestrowano 375 501 zgonów, z czego blisko połowa spowodowana była chorobami układu krążenia. Wśród 169 872 zgonów, których przyczyną była choroba układu krążenia, choroba nadciśnieniowa była przyczyną śmierci 5 468 osób. Zgodnie z danymi Głównego Urzędu Statystycznego ryzyko wystąpienia zgonu z powodu nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem (Ryc. 18) [5].

Ryc. 18 Liczba zgonów w wyniku choroby nadciśnieniowej w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS.



13 Technologie opcjonalne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [2], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Jak wynika z Analizy Problemu Decyzyjnego [9], komparatorami dla ocenianej interwencji (zofenoprylu) powinny być następujące grupy leków:

- antagonisty wapnia,
- leki β -adrenolityczne,
- diuretyki,
- antagonisty receptora angiotensyny II,
- inhibitory konwertazy angiotensyny.

Należy mieć na uwadze, że w pierwszej kolejności jako komparatory przedmiotowego produktu leczniczego należy traktować refundowane inhibitory ACE, gdyż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej można przewidywać, że przede wszystkim one będą zastępowane przez zofenopryl (jest to podstawowe kryterium doboru komparatora wg wytycznych AOTM). Niemniej, w celu dokładnego zbadania skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu należy przeprowadzić porównanie również z komparatorami wynikającymi ze standardów i wytycznych postępowania klinicznego.

Szczegółowy opis technologii opcjonalnych wraz z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania został szczegółowo przedstawiony w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [9].

14 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla zofenoprylu w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

14.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla zofenoprylu

Poszukiwano opracowań wtórnych badań klinicznych porównujących zofenopryl z placebo lub aktywnymi komparatorami w populacji pacjentów z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

14.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Z uwagi na małą liczbę wyników w strategii wykorzystano wyłącznie różne nazwy leku (w postaci alternatywy), przy czym nie ograniczano wyników przez koniunkcję z innymi słowami kluczowymi. Takie podejście zapewnia dużą czułość. Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań wtórnych przedstawiono dokładnie w aneksie w rozdz. 21.1.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

14.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 14.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opraco-

wań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 31.10.2013 r. dla bazy EMBASE, Medline oraz *The Cochrane Library*.

14.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania,
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz *The Cochrane Library*,
- opracowanie dotyczyło populacji zgodnej ze schematem PICO przyjętym w niniejszym opracowaniu, tj. chorych z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym,
- publikacja dotyczyła zofenoprylu oraz co najmniej jednego innego leku przeciwnadciśnieniowego lub placebo jako komparatora,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - ocena skuteczności:
 - redukcja ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego),
 - prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego,
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.
 - ocena bezpieczeństwa:
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
 - ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zgony.
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

14.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji,

- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

14.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- ilości i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 15.1.1.

14.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dotyczących charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencje,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe.
- dotyczących wiarygodności opracowań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
 - liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
 - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
 - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
 - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,

- rodzaj włączonych badań,
- sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
- deklaracja konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
 - skuteczność,
 - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

14.2 Przegląd badań pierwotnych dla zofenoprylu

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych porównujących zofenopryl z placebo lub aktywnymi komparatorami (por. 14.2.3). Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań zofenoprylu z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego (które wymagałoby wykonania dodatkowego przeszukania ukierunkowanego na badania pierwotne porównujące komparatory np. z placebo).

14.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [2] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Z uwagi na małą liczbę wyników w strategii wykorzystano wyłącznie różne nazwy leku (w postaci alternatywy), przy czym nie ograniczano wyników przez koniunkcję z innymi słowami kluczowymi. Takie podejście zapewnia dużą czułość przeszukiwania. Strategię przeszukiwania ww. baz dla opracowań pierwotnych przedstawiono w szczegółach w rozdz. 21.2.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

14.2.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy (██████) w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 14.2.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 31.10.2013 r. dla bazy EMBASE, Medline oraz *The Cochrane Library*.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 14.2.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]).

14.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym,
- interwencja: zofenopryl, dawkowanie zgodne z ChPL,
- jakikolwiek komparator,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - ocena skuteczności:
 - redukcja ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego),
 - prawdopodobieństwo normalizacji ciśnienia tętniczego,
 - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie.
 - ocena bezpieczeństwa:
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
 - ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
 - zgony.
- metodyka badania:
 - opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte) przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania),
- horyzont czasowy obserwacji: nie ograniczono horyzontu czasowego,
- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami.

W kryteriach włączenia do opracowania nie ograniczono komparatorów, tylko sprawdzano czy odnalezione badania pierwotne obejmują wszystkie grupy komparatorów wskazane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [9].

14.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 14.2.3. Dodatkowo uwzględniono następujące kryteria wykluczenia:

- metodyka badania:
 - artykuły przeglądowe i poglądowe,
 - listy do redakcji,
 - opisy przypadków.
- dawkowanie niezgodne z ChPL,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,
- typ publikacji:
 - badania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych,
 - badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

14.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Badania pierwotne zakwalifikowane do opracowania oceniono przy użyciu skali Jadad. Prace oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (██████████). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku, por. Tab. 62.

Tab. 62. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [2].

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

14.2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

14.3 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w takiej postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów,

jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego, charakterystyka poszczególnych badań i analizowane dawki były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*). Jeśli przedział ufności dla RD nie zawierał zera, przedstawiono także przedział ufności dla NNT. W niniejszym opracowaniu nie stosowano oznaczenia NNH (ang. *number needed to harm*), przy czym w przypadku, gdy miara bezwzględna wskazuje na gorsze wyniki w grupie analizowanej interwencji, NNT jest tożsame NNH.

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczane przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

15 Wyniki

15.1 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla zofenoprylu

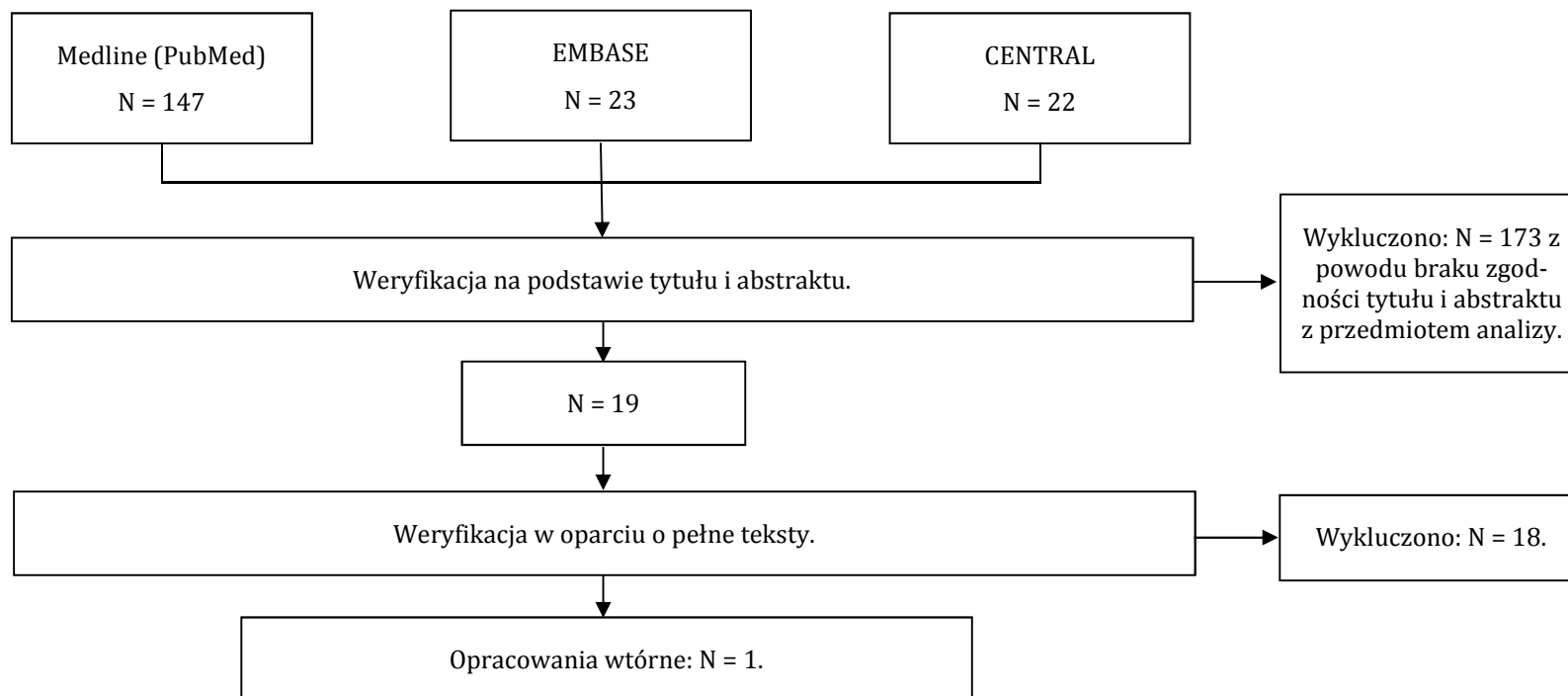
W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 192 artykuły i abstrakty pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 19 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 19).

Dodatkowo zidentyfikowano cztery opracowania wtórne na podstawie przeglądu badań pierwotnych, które po weryfikacji pełnego tekstu odrzucono ze względu na niespełnianie kryteriów włączenia (por. rozdz. 14.1.3). Wykaz prac wraz z powodem ich odrzucenia przedstawiono w rozdziale 25.1.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA, nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (zofenoprylu).

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedną pracę. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji (włączonej do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 23.1 oraz 25.1.

Ryc. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania.



15.1.1 Odnalezione opracowania wtórne

Nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających skuteczność zofenoprylu w leczeniu chorych z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

Jedynym odnalezionym opracowaniem wtórnym (Omboni 2011) oceniano bezpieczeństwo zofenoprylu w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, w tym z łagodnym i umiarkowanym samoistnym nadciśnieniem tętniczym, przy czym ocena bezpieczeństwa dotyczyła wyłącznie częstości występowania kaszlu. Poniżej przedstawiono charakterystykę, ocenę wiarygodności oraz wyniki pochodzące z ww. opracowania wtórnego.

15.1.2 Omboni 2011

Celem badania był przegląd epidemiologii, patofizjologii i leczenia kaszlu wywołanego terapią inhibitorem ACE, jak również ocena częstości występowania kaszlu wywołanego przez terapię zofenoprylem. Oceny terapii zofenoprylem dokonano na podstawie indywidualnych, opublikowanych lub nie, danych pochodzących z podwójnie zaślepionych randomizowanych badań lub otwartych badań prowadzonych już po wprowadzeniu leku do obrotu. Wyszukiwanie prowadzono w bazach PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*, przy czym nie podano daty odcięcia, z jaką zostało przeprowadzone. Do przeglądu włączono 23 badania (21 badań przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby oraz 2 badania przeprowadzone bez zaślepienia) dotyczące pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz 3 badania dotyczące populacji po zawale serca. Badanie finansowane było z grantu *Istituto Luso Farmaco d'Italia*, przy czym podmiot finansujący nie uczestniczył w poszukiwaniu literatury, nie miał wpływu na zaplanowane metody, analizę danych ani projekt sprawozdania, jak również ich nie komentował. Autorzy opracowania zamieścili informacje dot. konfliktu interesów.

We wszystkich włączonych badaniach częstość występowania kaszlu była monitorowana i oceniana przez lekarza przy każdej wizycie (obiektywnie na podstawie badania fizykalnego bądź subiektywnie poprzez pytanie pacjentów lub spontaniczne raportowanie zdarzeń przez pacjenta, przy czym nie korzystano z kwestionariusza). Oceniono 5 794 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i 1 455 pacjentów po przebytym zawale serca (łącznie 7 249 pacjentów) stosujących zofenopryl w dawce 7,5-60 mg q.d. w horyzontie od 1 miesiąca do 1 roku (mediana 3 miesiące). Analiza badań dla zofenoprylu wykazała, że całkowita częstość występowania kaszlu wyniosła 2,6% (zakres 0%-4,2%).

W badaniach dotyczących populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kaszel związany z przyjmowaniem leku odnotowano u 137 pacjentów (2,4%).

Istotnie statystycznie:

- częściej raportowano kaszel wśród pacjentów stosujących zofenopryl (4,1%) niż placebo (1,6%), $p=0,035$,

- częściej raportowano kaszel u kobiet (3,8%) niż u mężczyzn (1,3%), $p=0,042$, przy czym w publikacji nie podano informacji o strukturze płci w obu grupach (i ew. wpływu tej różnicy na ocenę częstości kaszlu dla zofenoprylu i placebo).

Nie było istotnej statystycznie różnicy:

- między występowaniem kaszlu w randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (93 pacjentów; 2,4%) oraz otwartymi badaniami (44 pacjentów; 2,4%), $p=0,987$,
- między występowaniem kaszlu w badaniach opublikowanych (2,8%) i niepublikowanych (2,2%), $p=0,153$,
- między występowaniem kaszlu wśród pacjentów w wieku ≥ 65 lat (4,4%) i wśród pacjentów młodszych (3,8%), $p=0,496$, przy czym kaszel nie występował u pacjentów poniżej 40. roku życia.

Ogółem, raportowano kaszel o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, z tendencją do częstszego występowania w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia ($p<0,001$). Nie było dowodów na zwiększoną częstość występowania kaszlu podczas badań długoterminowych. Częstość występowania kaszlu wyniosła 1,9%, 3,0%, 1,5% i 0,2% w badaniach trwających odpowiednio do 3 miesięcy, 3-6 miesięcy, 6-9 miesięcy i 9-12 miesięcy. Zauważono natomiast zależność pomiędzy częstością występowania kaszlu a dawką zofenoprylu: dla dawki 30 mg i 60 mg odnotowano istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń (odpowiednio 2,1% i 2,6%) niż dla dawek 7,5 mg oraz 15 mg (odpowiednio 0,4% i 0,7%), $p=0,042$.

Wśród 2 535 pacjentów, dla których dostępna była informacja o wcześniejszym leczeniu inhibitorami ACE, u 2,5% rozwinął się kaszel w trakcie trwania terapii zofenoprylem. Wśród pacjentów z kaszlem związanym ze stosowaniem zofenoprylu 23,8% przerwało leczenie w związku z ww. działaniem niepożądanym, 38,1% raportowało ustąpienie kaszlu bez przerywania terapii zofenoprylem, a u 26,2% uporczywy kaszel występował do końca badania (pacjenci ci kontynuowali stosowanie zofenoprylu). Ustąpienie kaszlu lub poprawa nastąpiła po przerwaniu terapii u wszystkich pacjentów, u których zdarzenie to było raportowane. U większości pacjentów kaszel ustąpił w czasie trwania terapii lub był wystarczająco łagodny, aby umożliwić dalsze leczenie zofenoprylem aż do planowanego zakończenia badania.

Badania bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE raportowały nieznacznie rzadsze występowanie kaszlu w przypadku pacjentów stosujących zofenopryl w porównaniu do enalaprylu lub lizynoprylu (2,4% vs 2,7%), przy czym wynik ten nie był istotny statystycznie ($p=0,846$). Podobna zależność obserwowana była również w porównaniu zofenoprylu z lekami beta adrenolitycznymi, atenololem lub propranololem (2,0% vs 2,8%; $p=0,688$). Odsetek kaszlu u osób stosujących terapię zofenoprylem był natomiast istotnie statystycznie wyższy niż odsetek obserwo-

wany przy leczeniu losartanem (4,24%⁴ vs 0%; p=0,009) oraz nieistotnie statystycznie wyższy w porównaniu do kandesartanu (1,8% vs 0%; p=0,145).

Terapia skojarzona z hydrochlorotiazylem nie wydaje się znacznie zwiększać ryzyka wystąpienia kaszlu wśród pacjentów leczonych zofenoprylem. W trzech randomizowanych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, obejmujących 1 008 pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, którzy otrzymali zofenopryl w dawce 15-60 mg (410 pacjentów) lub zofenopryl 15-60 mg w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5-25 mg (598 pacjentów), całkowita częstość występowania kaszlu wyniosła 2,8%. W grupie monoterapii zofenoprylem odsetek ten wyniósł 2,4% (82,9% pacjentów otrzymało dawkę 30 mg), a w grupie terapii skojarzonej z HCTZ 3,0% (76,8% pacjentów otrzymywało zofenopryl w dawce 30 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg), p=0,588.

Przeprowadzona analiza danych z opublikowanych i niepublikowanych badań dla zofenoprylu potwierdziła, że stosowanie inhibitorów ACE może być związane z występowaniem kaszlu jako działania niepożądanego.

Ograniczeniem pracy Omboni 2011 jest niespełnienie wszystkich cech wiarygodnego przeglądu systematycznego, na co wskazuje:

- brak daty odcięcia z jaką przeszukiwano poszczególne bazy danych,
- brak strategii wyszukiwania badań (w postaci pełnej strategii lub słów kluczowych),
- brak informacji o etapach selekcji badań oraz czy selekcja prowadzona była przez co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- brak precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu.

Niemniej jest to jedyne opracowanie wtórne, w którym autorzy podali informację o przeszukiwanych bazach danych, i które dotyczyło populacji pacjentów populacji zdefiniowanej w ramach przyjętego schematu PICO.

⁴ W pracy Omboni 2011 błędnie podano wartość 4,7% dla zdarzenia raportowanego u 7/165 pacjentów.

15.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla zofenoprylu

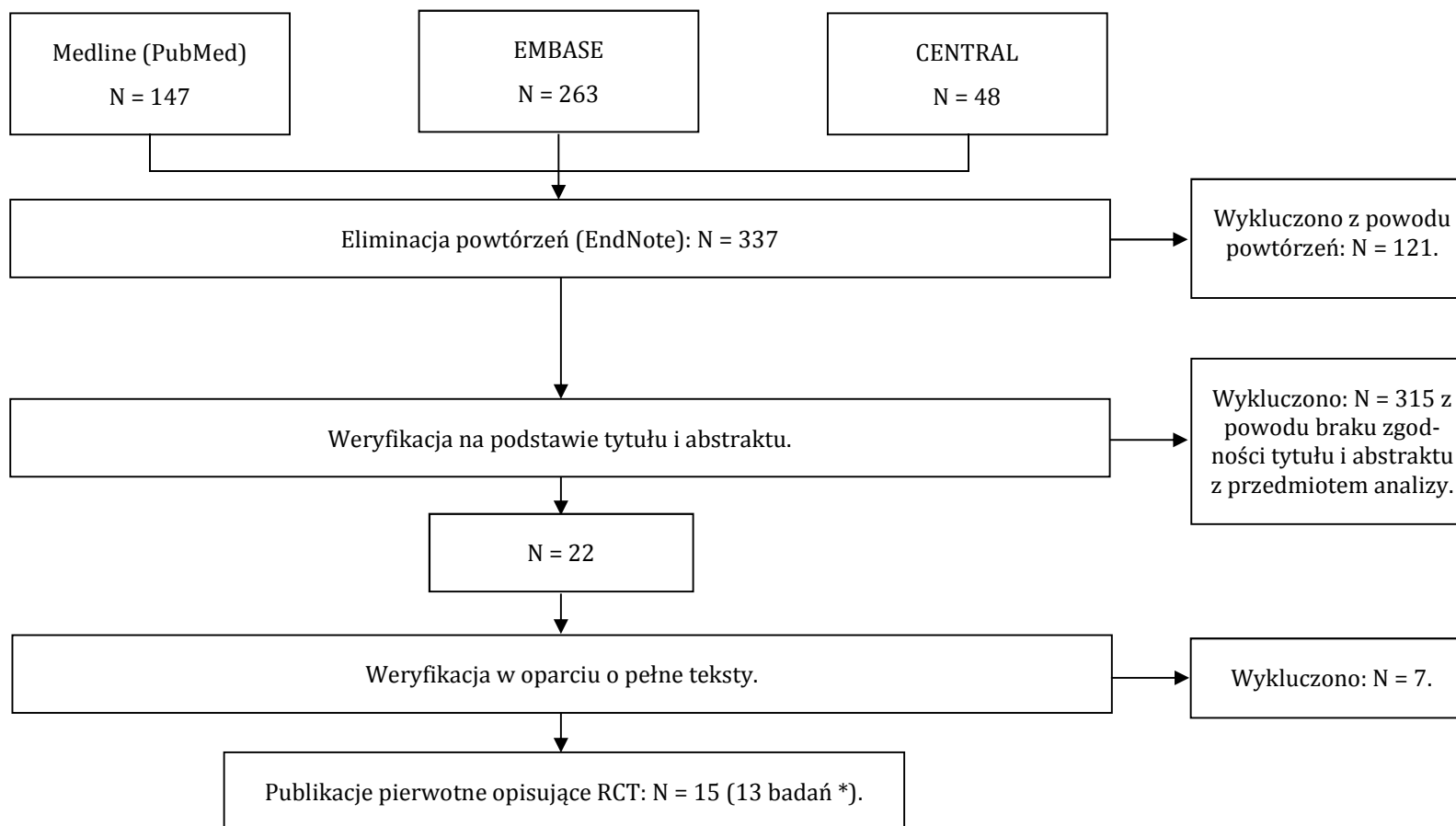
W toku przeszukiwania baz danych wstępnie oceniono 337 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 22 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Ryc. 20).

W wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia (14.2.3) do niniejszego przeglądu.

Dodatkowo podjęto próbę uzyskania wyników z niepublikowanych badań włączonych do opracowania Omboni 2011 w celu porównania ich wyników z wynikami niniejszego przeglądu skuteczności klinicznej. Do dnia 20.01.2014 nie uzyskano odpowiedzi od autora ww. opracowania.

Ostatecznie do części właściwej przeglądu systematycznego włączono 15 prac (13 badań). Osiągnięto pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych do przeglądu oraz wykluczonych z niniejszego przeglądu przedstawiono odpowiednio w rozdz. 23.2 oraz 25.2.

Ryc. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania.



* wstępnie zidentyfikowano 14 badań, przy czym ustalono później, że dwie prace (Lacourcière 1989a i Lacourcière 1989b) opisują jedno badanie – por. rozdz. 15.2.1.

15.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych

Do przeglądu systematycznego dla produktu Zofenil® zakwalifikowano 13 badań:

- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina): Farsang 2007,
- 3 badania porównujące zofenopryl z lekiem β -adrenolitycznym (atenolol): Elijevich 1997, Nilsson 2007, Pasini 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z antagonistami receptora angiotensyny II:
 - kandesartan: Leonetti 2006,
 - losartan: Narkiewicz 2007.
- 2 badania porównujące zofenopryl z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd): Lacourcière 1989a (Lacourcière 1989b), Parati 2006,
- 5 badań porównujących zofenopryl z inhibitorami ACE:
 - enalapryl: Mallion 2007, Napoli 2004, Napoli 2008,
 - lizynopryl: Malacco 2005,
 - ramipryl: Pasini 2007.
- 2 badania porównujące zofenopryl z placebo:
 - w monoterapii: Malacco 2002,
 - zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs monoterapia HCTZ: Parati 2006.

Prace Lacourcière 1989a oraz Lacourcière 1989b dotyczą tego samego badania, przy czym występują pewne różnice m.in. w opisie metodyki badania (w tym kryteria włączenia i wykluczenia) oraz liczbie włączonych pacjentów.

W Lacourcière 1989a do grupy zofenoprylu i grupy hydrochlorotiazydów włączono po 19 pacjentów, podczas gdy w publikacji Lacourcière 1989b podano, że w grupie zofenoprylu znajduje się 18 osób. Charakterystyka początkowa grupy HCTZ w obu pracach jest jednakowa, podczas gdy dane dla grupy zofenoprylu różnią się, co wynika z różnicy w liczbie włączonych pacjentów. Według publikacji Lacourcière 1989a badanie przeprowadzono w populacji uprzednio leczonych i nowo zdiagnozowanych, nieleczonych pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, zaś wg. Lacourcière 1989b w populacji pacjentów z nieskomplikowanym, łagodnym do umiarkowanego, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym.

W pracy Lacourcière 1989a podano, że spośród 45 pacjentów, którzy rozpoczęli fazę przed randomizacją (w trakcie której przyjmowali placebo), siedmiu przerwało badanie ze względu na spadek ciśnienia krwi. Do fazy po randomizacji włączono zatem 38 osób, i podano, że wszyscy ukończyli badanie. Według Lacourcière 1989b, do fazy przed randomizacją włączono 45 pacjentów (przyjmowali placebo), z czego 39 pacjentów rozpoczęło później aktywną fazę leczenia, którą ukończyło 37 osób.

Pomimo pewnych różnic w opisie badań w ww. publikacjach, oba badania dotyczą populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego, samoistnym nadciśnieniem tętniczym,

mają wspólnego głównego autora, jak również datę publikacji. Ponadto, charakterystyka początkowa grupy przyjmującej hydrochlorotiazyd w obu badaniach jest jednakowa. Słusznym wydaje się zatem założenie, że obie publikacje dotyczą tego samego badania. Dlatego też w dalszej części niniejszego opracowania wyniki z obu prac traktowano jako wyniki pochodzące z jednego badania. Elementy takie jak charakterystyka badania, opis populacji i punktów końcowych, jak również ocena wiarygodności przedstawiono dla każdej z prac osobno.

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi, przeprowadzonymi metodą pojedynczej (Pasini 2007) lub podwójnie ślepej próby. Jedynie w pracy Napoli 2004 nie podano informacji o zaślepieniu badania. Większość badań to badania wielośrodkowe, przy czym jedynie w pracy Leonetti 2006 i Parati 2006 podano informację o dokładnej liczbie ośrodków biorących udział w badaniu oraz ich lokalizację. W przypadku prac Napoli 2008 oraz Lacourcière 1989b nie podano informacji o liczbie lub lokalizacji ośrodków uczestniczących w badaniu.

Maksymalny czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł 5 lat (Napoli 2008). Czas obserwacji większości badań wynosi 12 tygodni. Badanie Elijevich 1997, Malacco 2002 oraz Pasini 2007 trwało 10, 6 oraz 8 tygodni. Liczebność populacji jest zróżnicowana – od 34 do 353 pacjentów. We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne. Jedynie w badaniach Leonetti 2006, Malacco 2002 i Parati 2006 przedstawiono uzasadnienie liczebności próby.

Do badania Napoli 2004 włączono również grupę kontrolną, z prawidłowymi wartościami ciśnienia. W niniejszej analizie grupa ta nie była uwzględniana.

Dokładną charakterystykę badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Tab. 63 oraz Tab. 64).

Tab. 63. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. I).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Elijovich 1997	brak danych	34	okres przed randomizacją: 4 tygodnie okres po randomizacji: 10 tygodni	pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 15-60 mg q.d. N=25	atenolol 50-100 mg q.d. N=9
Farsang 2007	badanie wieloośrodkowe	303	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=151	amlodypina 5-10 mg q.d. N=152
Lacourcière 1989a	1, Kanada	38	okres przed randomizacją: 4-6 tygodni okres po randomizacji: 12 tygodni	uprzednio leczeni i nowo zdiagnozowani, nieleczeni pacjenci ambulatoryjni z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=19	hydrochlorotiazyd 25-50 mg q.d. N=19
Lacourcière 1989b	brak danych	39	okres przed randomizacją: 4 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci z nieskomplikowanym, łagodnym do umiarkowanego, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=18	hydrochlorotiazyd 25-50 mg q.d. N=19
Leonetti 2006	29, Włochy	236	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci ambulatoryjni z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu I-II	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=114	kandesartan 8-16 mg q.d. N=122

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Malacco 2002	badanie wieloośrodkowe	211	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 6 tygodni	pacjenci z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 7,5 mg q.d. N=43 zofenopryl 15 mg q.d. N=39 zofenopryl 30 mg q.d. N=44 zofenopryl 60 mg q.d. N=42	placebo N=43
Malacco 2005	badanie wieloośrodkowe	181	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci ambulatoryjni z łagodnym do umiarkowanego leczonym lub nieleczonym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30 mg q.d. N=91	lizynopryl 10 mg q.d. N=90
Mallion 2007	badanie wieloośrodkowe	323	okres przed randomizacją: tak * okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=155	enalapryl 20-40 mg q.d. N=168
Napoli 2004	brak danych	96	okres po randomizacji: 12 tygodni	nieleczeni pacjenci z prawidłowym poziomem cholesterolu we krwi oraz z umiarkowanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez widocznych klinicznie uszkodzeń narządów	zofenopryl 15-30 mg q.d. N=48	enalapryl 20 mg q.d. N=48
Napoli 2008	brak danych	48	okres po randomizacji: 5 lat	pacjenci z nowo zdiagnozowanym łagodnym do umiarkowanego, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30 mg q.d. N=24	enalapryl 20 mg q.d. N=24

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Narkiewicz 2007	badanie wieloośrodkowe	327	okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=165	losartan 50-100 mg q.d. N=162
Nilsson 2007	badanie wieloośrodkowe	304	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 30-60 mg q.d. N=153	atenolol 50-100 mg q.d. N=151
Pasini 2007	1, Włochy	45	okres po randomizacji: 8 tygodni	pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 15-30 mg q.d. N=15	atenolol 50-100 mg q.d. N=15 ramipryl 2,5-7,5 mg q.d. N=15

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Parati 2006	8, Włochy	353	okres przed randomizacją: 2 tygodnie okres po randomizacji: 12 tygodni	pacjenci ambulatoryjni z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	zofenopryl 15 mg q.d. N=36 zofenopryl 30mg q.d. N=36 zofenopryl 60 mg q.d. N=34 zofenopryl 15 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=35 zofenopryl 30 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=33 zofenopryl 60 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=33 zofenopryl 15 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 25 mg q.d. N=35 zofenopryl 30 mg q.d. + hydrochlorotiazyd 25 mg q.d. N=36	hydrochlorotiazyd 12,5 mg q.d. N=36 hydrochlorotiazyd 25 mg q.d. N=35
* nie podano jak długo trwał okres przed randomizacją.						

Tab. 64. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Elijovich 1997	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Farsang 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Lacourcière 1989a	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Lacourcière 1989b	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Leonetti 2006	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Malacco 2002	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Malacco 2005	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Mallion 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Napoli 2004	badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	opisany	opisane	brak
Napoli 2008	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Narkiewicz 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Nilsson 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Parati 2006	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Pasini 2007	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak

15.2.2 Opis populacji

W Tab. 65 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Populacja pacjentów w większości badań obejmowała osoby z łagodnym i umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. W pracy Napoli 2008 włączano pacjentów z łagodnym samoistnym nadciśnieniem tętniczym. W badaniach Elijovich 1997 oraz Pasini 2007 wykluczono jedynie pacjentów z wtórną postacią nadciśnienia tętniczego, a zatem populacja obejmowała osoby ze wszystkimi postaciami pierwotnego nadciśnienia tętniczego, w tym z postacią ciężką.

We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Kryterium wartości ciśnienia rozkurczowego podano w większości badań. Jedynie w pracy Napoli 2004, Napoli 2008 i Pasini 2007 nie podano dokładnych wartości ciśnienia tętniczego (skurczowego lub rozkurczowego) jako kryterium włączenia do badania. W badaniach, w których podano kryterium wiekowe, włączano zazwyczaj pacjentów w wieku ok. 18-75 lat, jedynie w pracy Malacco 2005 włączano osoby ≥ 65 lat.

We wszystkich badaniach zamieszczono charakterystykę badanych grup, przy czym w pracy Elijovich 1997 oraz Napoli 2004 niektóre wartości przedstawiono dla całej populacji łącznie.

W trzech badaniach wykluczano pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inhibitory ACE, w tym w jednym z badań nie włączano również osób z nadwrażliwością na antagonisty receptora angiotensyny II.

Charakterystykę populacji włączonych badań zawarto w Tab. 66.

Tab. 65. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Elijovich 1997	pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym ocenianym na podstawie średniej wartości pomiaru ciśnienia rozkurczowego (DBP >95 mmHg) uzyskanych na dwóch kolejnych wizytach	wtórna postać nadciśnienia tętniczego
Farsang 2007	łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze; wiek 18-75 lat; stabilne nadciśnienie rozkurczowe definiowane jako gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i <110 mmHg, oceniane na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji	ciężka lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego; cukrzyca insulinozależna; przyjmowanie leków, o których wiadomo, że mogą wpływać na oceniane leki

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostannego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lacourcière 1989a	kobiety i mężczyźni uprzednio leczeni lub z nowo zdiagnozowanym nieleczonym łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym (stopień I-II wg WHO); wiek 20-70 lat; wykluczone w badaniu przesiewowym wtórne przyczyny nadciśnienia tętniczego; przerwanie wcześniejszej terapii co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; pacjenci z DBP pomiędzy 95 i 110 mmHg (oceniającym w dwóch kolejnych wizytach; pomiar w pozycji siedzącej) kwalifikowani byli do randomizowanej fazy badania	udar lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 m-cy; cukrzyca insulinozależna; zastoinowa niewydolność serca; dławica piersiowa; zaburzenia czynności nerek; poważne alergie; znana nadwrażliwość na leki; kolagenoza; całkowita liczba leukocytów <3000 mm ³ ; kobiety w wieku rozrodczym; przyjmowanie leków, które mogą wpływać na oceniane leki
Lacourcière 1989b	wiek 18-69 lat; powikłane, łagodne do umiarkowanego pierwotne nadciśnienie tętnicze (DBP 95-110 mmHg; pomiar w pozycji siedzącej); waga 100-120% idealnej wagi ciała;	zalecenia dietetyczne; przyjmowanie dowolnych leków przez okres ≥2 m-cy przed rozpoczęciem badania; cukrzyca; zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >135 mmol/l); kolagenoza; leukopenia; nadwrażliwość na lek
Leonetti 2006	pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu I-II; wiek 18-65 lat; DBP 90-109 mmHg i SBP 140-179 mmHg (pomiar w pozycji siedzącej) po 2 tyg. okresie wymywania ⁵	wtórne nadciśnienie; gabinetowe DBP ≥110 mmHg lub gabinetowe SBP ≥180 mmHg (pomiar w pozycji siedzącej); istotna klinicznie choroba serca (choroba zastawek serca, poważne zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, zawał serca w ciągu ostatnich 6 m-cy); udar naczyniowy mózgu w ciągu ostatnich 6 m-cy; niewydolność nerek (kreatynina w surowicy >2 mg/dl); obustronne zwężenie tętnic nerkowych; hipokalemia (stężenie potasu w surowicy <3,5 mEq/l) lub hiperkalemia (stężenie potasu w surowicy >5,0 mEq/l); poważna choroba współistniejąca (nowotwór, AIDS, choroby wątroby, choroby psychiczne, itd.); wcześniejsze nadużywanie alkoholu lub narkotyków; otyłość (BMI >30kg/m ²); znana nadwrażliwość na inhibitory ACE lub antagonisty receptora angiotensyny II; ciąża; okres karmienia; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzeń
Malacco 2002	kobiety i mężczyźni w wieku 18-65 lat; łagodne do umiarkowanego nadciśnienie tętnicze (średnie DBP ≥95 mmHg i ≤110 mmHg);	kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzeń; wtórne nadciśnienie tętnicze; zastoinowa niewydolność serca; dławica piersiowa; retinopatia nadciśnieniowa, stopień III lub IV; encefalopatia lub incydent sercowo-naczyniowy; istotne zaburzenia rytmu serca; przebyty zawał serca; znana nadwrażliwość na inhibitory ACE; okres karmienia; pacjenci z objawami choroby nerek, wątroby, układu nerwowego, psychicznymi, metabolicznymi lub endokrynologicznymi

⁵ Okres wymywania – ang. *washout period* [6].

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Malacco 2005	wiek ≥ 65 lat; pacjenci ambulatoryjni obu płci z łagodnym do umiarkowanego leczonym lub nieleczonym nadciśnieniem tętniczym definiowanym jako DBP ≥ 90 mmHg i ≤ 110 mmHg	wtórne lub złośliwe nadciśnienie tętnicze; zastoinowa niewydolność serca; klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca; ostry zawał serca w ciągu ostatnich 6 m-cy; ciężka retinopatia nadciśnieniowa; encefalopatia nadciśnieniowa w wywiadzie lub zdarzenie naczyniowo-mózgowe w ciągu ostatnich 6 m-cy; stan kliniczny, który mógłby wpływać na stosowanie się do leczenia lub który może zwiększyć ryzyko u pacjenta; słabo kontrolowana cukrzyca insulinozależna z obwodową lub autonomiczną neuropatią; znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków; znana nietolerancja inhibitorów ACE; reakcja alergiczna na leki
Mallion 2007	pacjenci ze stabilnym nadciśnieniem rozkurczowym, definiowanym jako gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i < 115 mmHg, ocenianym na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji; kobiety i mężczyźni z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym trwającym ≥ 6 m-cy	ciężka lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); powikłania sercowo-naczyniowe lub nerkowe; cukrzyca insulinozależna; przyjmowanie leków, które mogą wpływać na oceniane leki
Napoli 2004	nieleczeni pacjenci z prawidłowym poziomem cholesterolu we krwi oraz z umiarkowanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez widocznych klinicznie uszkodzeń narządów	wtórna postać nadciśnienia tętniczego; choroby wątroby, nerek lub endokrynologiczne; cukrzyca (kryteria: nieświadomość choroby, brak leczenia hipoglikemizującego, FPG < 6 mmol/l oceniane w co najmniej 2 ostatnich pomiarach);
Napoli 2008	pacjenci z nowo zdiagnozowanym łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym	obecność innych klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca (np. cukrzyca / upośledzona tolerancja glukozy, hiperlipidemia, palenie papierosów, występowanie chorób związanych z miażdżycą w rodzinie); wcześniejsze lub trwające leczenie inhibitorami ACE, lekami przeciwplatekcyjnymi lub antykoagulantami; zdarzenia niedokrwienne w wywiadzie; brak zgody na udział w badaniu
Narkiewicz 2007	pacjenci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym; wiek 18-75 lat; stabilne nadciśnienie rozkurczowe definiowane jako gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i < 110 mmHg oceniane na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji	ciężka lub wtórna forma nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); powikłania nerkowe chorób sercowo naczyniowych; cukrzyca insulinozależna; pacjenci stosujący leki współtworzące, które mogą wpływać na badane leki
Nilsson 2007	łagodne i umiarkowane nadciśnienie tętnicze; wiek 18-75 lat; stabilne nadciśnienie rozkurczowe definiowane jako gabinetowe DBP ≥ 95 mmHg i < 115 mmHg, oceniane na podstawie mediany trzech kolejnych pomiarów w momencie randomizacji	ciężka lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; osoby przyjmujące ≥ 2 leki przeciwnadciśnieniowe (pierwsza wizyta przesiewowa); zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego; cukrzyca insulinozależna; przyjmowanie leków, o których wiadomo, że mogą wpływać na oceniane leki

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Parati 2006	wiek 18-75 lat; DBP pomiędzy 95 i 110 mmHg po 2 tyg. okresu wymywania (placebo) – pomiar w pozycji siedzącej	wtórne lub złośliwe nadciśnienie tętnicze; niewydolność serca w ciągu ostatnich 6 m-cy; klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca lub zaburzenia przewodzenia (II lub III stopień bloku przedsionkowo-komorowego); dławica piersiowa; zawał serca lub incydent mózgowo-naczyniowy w ciągu ostatnich 6 m-cy; zmiany naczyniowe siatkówki w stopniu \geq III (klasyfikacja Keitha-Wagnera); ciężkie lub klinicznie istotne choroby systemowe, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, neurologiczne, psychiatryczne, endokrynologiczne, metaboliczne lub immunologiczne; niekontrolowana cukrzyca typu I związana z obwodową lub autonomiczną neuropatią; historia choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 2 lat; umiarkowana do ciężkiej otyłość z obwodem ramienia >32 cm); nadwrażliwość na inhibitory ACE lub diuretyki tiazydowe; ciąża; okres karmienia; kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzeń
Pasini 2007	pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym	wcześniejsze palenie papierosów (>5 papierosów/dzień) lub spożywanie alkoholu (>80 g/dzień); całkowity cholesterol >250 mg/dl; otyłość (BMI >30 kg/m ²); wtórna postać nadciśnienia tętniczego; choroby serca, wątroby lub nerek

W większości spośród włączonych badań pierwotnych dane dotyczące charakterystyki początkowej populacji podawano w postaci wartości średniej \pm odchylenie standardowe (lub błąd standardowy). Taki sposób raportowania danych jest powszechną praktyką. W trzech pracach nie zamieszczono informacji o sposobie prezentacji ww. danych, w związku z czym w niniejszej analizie przyjęto, że jest to wartość średnia \pm odchylenie standardowe (badania: Eljovich 1997, Napoli 2004, Napoli 2008).

Tab. 66. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	Ciśnienie skurczowe / rozkurczowe (mmHg)	Tętno (uderzenia/min)	BMI (kg/m ²)	Wcześniejsze leczenie (%)
Eljovich 1997	zofenopryl	25	57 (SD=2)	12	173 (SD=4) / 103 (SD=1) *	79 (SD=2)	-	100
	atenolol	9					-	
Farsang 2007	zofenopryl	151	54,9 (SD=11,8)	50,3	160,2 (SD=12,5) / 101,2 (SD=4,4) *	73,8 (SD=8,3) *	27,6 (SD=3,8)	-
	amlodypina	152	57,3 (SD=10,3)	50,0	159,8 (SD=11,6) / 101,0 (SD=4,4) *	74,0 (SD=8,7) *	27,3 (SD=3,5)	-
Lacourcière 1989a	zofenopryl	19	52 (SD=10)	42,1	155 (SD=22) / 98 (SD=6) *	-	-	-
	hydrochlorotiazyd	19	57 (SD=9)	42,1	157 (SD=21) / 98 (SD=6) *	-	-	-
Lacourcière 1989b	zofenopryl	18	52 (SD=10)	44,4	151 (SD=14) / 98 (SD=3) *	-	-	-
	hydrochlorotiazyd	19	57 (SD=9)	42,1	154 (SD=15) / 100 (SD=4) *	-	-	-
Leonetti 2006	zofenopryl	114	51 (SD=8)	63	150 (SD=10) / 96 (SD=5) *	72 (SD=9) *	-	-

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostannego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	Ciśnienie skurczowe / rozkurczowe (mmHg)	Tętno (uderzenia/min)	BMI (kg/m ²)	Wcześniejsze leczenie (%)	
	kandesartan	122	51 (SD=9)	65	152 (SD=9) / 97 (SD=5) **	73 (SD=9) **	-	-	
					149 (SD=10) / 96 (SD=5) *	97 (SD=6) *			
Malacco 2002	zofenopryl 7,5 mg	43	50,0 (SD=10,5)	65,1	154,5 (SD=10,9) / 101,7 (SD=3,7) *	77,9 (SD=7,2) *	-	-	
					137,1 (SD=13,2) / 87,2 (SD=9,5) ‡	74,8 (SD=7,1) ‡			
	zofenopryl 15 mg	39	51,3 (SD=9,6)	51,3	154,4 (SD=14,1) / 100,8 (SD=4,1) *	76,9 (SD=9,2) *	-	-	
					139,9 (SD=14,2) / 87,9 (SD=8,8) ‡	73,8 (SD=10,3) ‡			
	zofenopryl 30 mg	44	51,6 (SD=8,4)	43,2	157,8 (SD=12,3) / 101,4 (SD=3,4) *	76,1 (SD=7,8) *	-	-	
					141,1 (SD=14,2) / 87,6 (SD=9,0) ‡	73,8 (SD=8,2) ‡			
	zofenopryl 60 mg	42	51,3 (SD=9,4)	54,8	157,5 (SD=12,9) / 102,2 (SD=3,8) *	78,8 (SD=8,5) *	-	-	
					139,4 (SD=11,3) / 87,4 (SD=7,5) ‡	75,0 (SD=7,5) ‡			
	placebo	43	50,9 (SD=9,6)	55,8	159,4 (SD=12,8) / 102,4 (SD=3,5) *	76,5 (SD=11,2) *	-	-	
					142,0 (SD=11,2) / 88,8 (SD=7,4) ‡	74,1 (SD=9,9) ‡			
	Malacco 2005	zofenopryl	91	72 (SD=6)	46	157,8 (SD=11,1) / 96,3 (SD=5,6) *	71,8 (SD=9,3) *	-	4
		lizynopryl	90	71 (SD=6)	47	157,5 (SD=13,2) / 96,7 (SD=4,7) *	70,3 (SD=9,3) *	-	6
Mallion 2007	zofenopryl	152	52,0 (SD=9,7)	48,0	160,3 (SD=9,7) / 101,0 (SD=5,5) ***	72,7 (SD=8,3) ***	28,1 (SD=5,0)	37,5	
	enalapryl	156	53,3 (SD=10,3)	48,7	160,3 (SD=9,7) / 100,8 (SD=4,0) ***	73,6 (SD=9,4) ***	27,7 (SD=4,5)	41,7	
Napoli 2004	zofenopryl	48	56 (SD=12)	64,6	165 (SD=5) / 97 (SD=3) ‡	-	-	0	
	enalapryl	48	55 (SD=11)	64,6		-	-		
Napoli 2008	zofenopryl	24	43,4 (SD=7,7)	62,5	172,0 (SD=6,2) / 102,5 (SD=6,1) ***	-	20,7 (SD=2,9)	-	
	enalapryl	24	42,3 (SD=6,5)	66,7	163,5 (SD=6,4) / 100,0 (SD=5,4) ***	-	20,5 (SD=2,7)	-	
Narkiewicz 2007	zofenopryl	165	57,8 (SD=9,7)	48,5	158,1 (SD=12,4) / 98,8 (SD=3,2) *	-	28,2 (SD=3,0)	76,4	
	losartan	162	57,9 (SD=9,4)	42,0	157,9 (SD=12,0) / 99,0 (SD=3,0) *	-	28,6 (SD=3,1)	71,6	
Nilsson 2007	zofenopryl	153	55,0 (SD=9,8)	44,4	156,1 (SD=10,4) / 100,4 (SD=3,5) *	75,0 (SD=8,1) *	26,2 (SD=2,1)	93,5	
	atenolol	151	53,2 (SD=11,9)	51,7	154,3 (SD=11,1) / 100,4 (SD=3,5) *	75,0 (SD=8,0) *	26,5 (SD=2,3)	90,1	
Parati 2006	zofenopryl 15 mg	36	55 (SE=2)	44	162 (SE=2) / 102 (SE=1) †	76 (SE=1) †	-	-	
	zofenopryl 30 mg	36	56 (SE=2)	72	159 (SE=2) / 101 (SE=1) †	75 (SE=1) †	-	-	
	zofenopryl 60 mg	34	57 (SE=2)	65	161 (SE=2) / 101 (SE=1) †	74 (SE=1) †	-	-	

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	Ciśnienie skurczowe / rozkurczowe (mmHg)	Tętno (uderzenia/min)	BMI (kg/m ²)	Wcześniejsze leczenie (%)
	HCTZ 12,5 mg	36	58 (SE=2)	53	158 (SE=2) / 102 (SE=1) †	76 (SE=1) †	-	-
	HCTZ 12,5 mg + zofenopryl 15 mg	35	57 (SE=2)	54	164 (SE=2) / 102 (SE=1) †	77 (SE=1) †	-	-
	HCTZ 12,5 mg + zofenopryl 30 mg	33	55 (SE=2)	46	161 (SE=2) / 101 (SE=1) †	77 (SE=1) †	-	-
	HCTZ 12,5 mg + zofenopryl 60 mg	33	58 (SE=2)	52	161 (SE=2) / 101 (SE=1) †	76 (SE=2) †	-	-
	HCTZ 25 mg	35	55 (SE=2)	54	164 (SE=2) / 102 (SE=1) †	77 (SE=1) †	-	-
	HCTZ 25 mg + zofenopryl 15 mg	35	57 (SE=2)	66	160 (SE=2) / 101 (SE=1) †	76 (SE=1) †	-	-
	HCTZ 25 mg + zofenopryl 30 mg	36	58 (SE=2)	58	161 (SE=2) / 102 (SE=1) †	75 (SE=2) †	-	-
Pasini 2007	zofenopryl	15	51,5 (SD=8,2)	46,7	152,8 (SD=6,7) / 99,2 (SD=4,1) *	76,9 (SD=10,6) *	25,8 (SD=2,2)	-
					138,9 (SD=5,8) / 92,3 (SD=4,9) ‡			
	atenolol	15	48,6 (SD=12,5)	46,7	150,8 (SD=5,5) / 99,4 (SD=3,9) *	80,3 (SD=10,3) *	25,5 (SD=1,4)	-
					135,8 (SD=4,9) / 93,3 (SD=4,5) ‡			
	ramipryl	15	52,2 (SD=13,9)	53,3	152,7 (SD=7,6) / 98,1 (SD=4,2) *	78,2 (SD=11,0) *	24,8 (SD=2,6)	-
					139,8 (SD=6,9) / 91,8 (SD=4,7) ‡			

* – pomiar w pozycji siedzącej;
 ** – pomiar w pozycji stojącej;
 *** – pomiar w pozycji leżącej;
 † – pomiar gabinetowy, w pozycji siedzącej;
 ‡ – pomiar w warunkach ambulatoryjnych.

15.2.3 Opis punktów końcowych

Jedynie w pięciu spośród wszystkich badań pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego (prace Leonetti 2006, Malacco 2002, Malacco 2005, Napoli 2008 i Parati 2006) przedstawiono informacje o ocenianych w badaniu punktach końcowych. Ze względu na to, że w wielu badaniach autorzy nie sprecyzowali punktów końcowych, dla każdej z prac przedstawiono informacje o wykonywanych pomiarach lub ocenianych elementach – por. Tab. 67 (pogrubieniem zaznaczono zdefiniowane, pierwszorzędowe punkty końcowe).

Tab. 67. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Elijovich 1997 *	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • tętno, • aktywność reninowa osocza (PRA), • poziom ANP w osoczu, • przerost lewej komory oceniany na podstawie EKG (z wykorzystaniem kryteriów Estes), • wydalanie sodu i kreatyniny oceniane na podstawie próbek moczu (24h).
Farsang 2007 *	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • odsetek osób uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP <90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg; pomiar w pozycji siedzącej), • odsetek osób z kontrolą ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar w pozycji siedzącej), • bezpieczeństwo.
Lacourcière 1989a *	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • tętno, • masa ciała, • stosowanie się do leczenia, • rutynowe badania laboratoryjne, • EKG, • poziom lipidów we krwi, • bezpieczeństwo.
Lacourcière 1989b *	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • tętno, • masa ciała, • poziom lipidów i lipoprotein.
Leonetti 2006	Zdefiniowane punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • porównanie zmiany DBP (wartość mierzona w trakcie ostatniej wizyty minus wartość początkowa; średnia z trzech kolejnych pomiarów wykonanych w pozycji siedzącej) dla zofenoprylu i kandesartanu, • zmiana SBP – pomiar w pozycji siedzącej, • zmiana SBP i DBP – pomiar w pozycji stojącej, • odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, SBP <140 mmHg), • zmiany w 24 godz. średniej wartości DBP, SBP i ciśnienia tętna (obliczany jako SBP minus DBP) po 12 tygodniach, • średnie godzinowe ciśnienie krwi przed i podczas leczenia, • współczynnik T/P dla DBP i SBP na koniec leczenia, • wskaźnik równomierności dla DBP i SBP po 12 tygodniach, • zmiana tętna w trakcie leczenia (pomiar ambulatoryjny i gabinetowy). Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • EKG, • hematologia, biochemia i analiza moczu, • stosowanie się do leczenia, • bezpieczeństwo.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Malacco 2002	<p>Zdefiniowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w średnim 24 godz. DBP od wartości początkowej do końca badania, • spadek w dziennej (godz. 7-22) i nocnej (godz. 22-7) średniej wartości DBP. <p>Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • stosowanie się do leczenia, • odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar ambulatoryjny), • EKG, • rutynowe testy laboratoryjne, • bezpieczeństwo.
Malacco 2005	<p>Zdefiniowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg) po 12 tygodniach, • odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie redukcji DBP o >10 mmHg po 12 tygodniach (pomiar w pozycji siedzącej) po 12 tygodniach, • odsetek pacjentów, u których podwojono dawkę leku po 4 tygodniach, • DBP na początku i na końcu leczenia (pomiar w pozycji siedzącej), • zmiany DBP w trakcie leczenia (pomiar w pozycji siedzącej), • SBP na początku i na końcu leczenia (pomiar w pozycji siedzącej), • 24 godz. DBP na początku i na końcu leczenia, • 24 godz. SBP na początku i na końcu leczenia, <p>Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • EKG, • rutynowe testy laboratoryjne, • bezpieczeństwo.
Mallion 2007 *	<p>W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • rutynowe badania laboratoryjne, • EKG, • odsetek osób uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP <90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg), • bezpieczeństwo.
Napoli 2004 *	<p>W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • utlenialność frakcji LDL cholesterolu, • stres oksydacyjny, • równowaga NOx/ADMA.
Napoli 2008	<p>Zdefiniowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana grubości kompleksu intima-media (IMT) prawej i lewej tętnicy szyjnej w trakcie trwania badania, • zmiana średnicy światła naczyń z prawej i lewej tętnicy szyjnej, • stężenie NOx i ADMA w osoczu. <p>Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • BMI.
Narkiewicz 2007 *	<p>W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • tętno, • odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP <90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg), • bezpieczeństwo.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Nilsson 2007 *	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • EKG, • odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie (DBP <90 mmHg lub redukcja DBP o ≥ 10 mmHg), • odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg), • rutynowe badania laboratoryjne, • bezpieczeństwo.
Parati 2006	Zdefiniowane punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar gabinetowy) po 12 tygodniach, • odsetek pacjentów z normalizacją ciśnienia (DBP <90 mmHg, pomiar gabinetowy) i uzyskujących odpowiedź na leczenie (redukcja DBP o ≥ 10 mmHg, w przypadku gdy DBP ≥ 90 mmHg; pomiar gabinetowy) w trakcie wizyty końcowej, • zmiana DBP i SBP (pomiar gabinetowy, w pozycji siedzącej) na koniec badania w porównaniu z wartością początkową, • zmiana w średniej 24 godz. wartości DBP i SBP na koniec badania w porównaniu z wartością początkową, • wskaźnik równomierności dla DBP i SBP, • zmiana tętna (pomiar w warunkach ambulatoryjnych oraz gabinetowy, w pozycji siedzącej) na koniec badania w porównaniu z wartością początkową. Dodatkowo w badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • badania laboratoryjne, • EKG, • bezpieczeństwo.
Pasini 2007 *	W badaniu wykonywano następujące pomiary/oceniano następujące elementy: <ul style="list-style-type: none"> • ciśnienie krwi, • tętno, • parametry metaboliczne, • reaktywność naczyń, • poziomy krążących cząsteczek adhezyjnych, • parametry stresu oksydacyjnego.

* w badaniu nie sprecyzowano punktów końcowych.

15.2.4 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Jakość badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [2], oceniono przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (rozdz. 29) Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła pięć punktów.

Wszystkie zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego badania dostępne są w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup, przy czym jedynie w pracy Napoli 2008 opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa.

Większość włączonych badań opublikowanych w formie pełnotekstowej zostało przeprowadzonych podwójnie ślepią próbą. Badanie Pasini 2007 przeprowadzono metodą pojedynczej ślepej próby, a w badaniu Napoli 2004 nie przedstawiono informacji o zaślepieniu badania. W trzech badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i była ona prawidłowa (Lacourcière 1989a, Napoli 2008 i Nilsson 2007).

Jedynie w czterech badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania (liczbę pacjentów wraz z przyczynami nieukończenia badania). Analizę wyników prowadzono w badaniach zazwyczaj w oparciu o analizę ITT. W pracach Lacourcière 1989a, Lacourcière 1989b oraz Pasini 2007 nie podano typu prowadzonej analizy. Informację o hipotezie zerowej badania przedstawiono wyłącznie w pracy Leonetti 2006. W większości badań nie podano informacji o udziale sponsora.

Podsumowując, badania dla zofenoprylu były niskiej jakości (średnia ocena w skali Jadad 2,4⁶). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu metody randomizacji prawie we wszystkich badaniach, braku opisu metody zaślepienia oraz opisu pacjentów, którzy nie ukończyli badania w większości prac.

Szczegółową ocenę wiarygodności prac przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 68).

⁶ W obliczeniach przyjęto średnią wartość wyznaczoną dla prac Lacourcière 1989a oraz Lacourcière 1989b, ze względu na to, że dotyczą one tego samego badania (por. rozdz. 15.2.1).

Tab. 68. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem n (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Elijovich 1997	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	brak danych	bd	brak danych
Farsang 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	brak danych	ITT ¹	brak danych
Lacourcière 1989a	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	3	0,00	IIA	brak danych	bd	brak danych
Lacourcière 1989b	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	5,13	IIA	brak danych	bd	brak danych
Leonetti 2006	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	16,95	IIA	equivalence	ITT ² , ATP ³	Istituto Luso-farmaco d'Italia (grant)
Malacco 2002	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	8,53	IIA	brak danych	ITT ⁷ , PP	Menarini Ricerche SpA

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Malacco 2005	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	9,39	IIA	brak danych	ITT ⁵ , PP ⁶	Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite
Mallion 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	brak danych	ITT ¹ , PP ⁵	brak danych
Napoli 2004	badanie kliniczne z randomizacją	1	0	0	1	bd	IIA	brak danych	bd	brak danych
Napoli 2008	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2*	2	0	4	bd	IIA	non inferiority	ITT	brak danych
Narkiewicz 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	brak danych	ITT	brak danych
Nilsson 2007	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	0	3	bd	IIA	brak danych	ITT	brak danych
Parati 2006	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	6,52	IIA	brak danych	ITT ²	Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite, Istituto Luso-farmaco d'Italia
Pasini 2007	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby	1	0	0	1	bd	IIA	brak danych	bd	Ministry of Education of Italy, Laboratori Guidotti Spa

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
bd – brak danych; * – użyto prostego schematu randomizacji, przypisanie do grup odbywało się w oparciu o generowane komputerowo w sposób sekwencyjny losowe liczby, które następnie przekazane zostały badaczom w zabezpieczonych kopertach; 1 – populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, i którzy nie naruszyli protokołu badania; 2 – populacja randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, i którzy mieli ≥ 1 wizytę po rozpoczęciu badania; 3 – populacja randomizowanych pacjentów, którzy ukończyli 12-tyg. okres badania bez znaczącego naruszenia protokołu; 4 – populacja pacjentów, którzy ukończyli 12-tyg. okres badania, spełnili kryteria włączenia, stosowali się do leczenia (>90%) i nie naruszyli w poważny sposób protokołu badania 5 – populacja pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; 6 – populacja pacjentów, którzy nie naruszyli protokołu badania w sposób istotny; 7 – populacja pacjentów z ≥ 1 pomiarem ciśnienia krwi wykonanym w aktywnej fazie leczenia;										

16 Analiza wyników badań pierwotnych

16.1 Analiza ilościowa skuteczności

Analizę ilościową skuteczności przeprowadzono w oparciu o wszystkie badania włączone do niniejszego przeglądu:

- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego (amlodypina): Farsang 2007,
- 3 badania porównujące zofenopryl z lekiem β -adrenolitycznym (atenolol): Eliovich 1997, Nilsson 2007, Pasini 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z antagonistami receptora angiotensyny II:
 - kandesartan: Leonetti 2006,
 - losartan: Narkiewicz 2007.
- 2 badania porównujące zofenopryl z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd): Lacourcière 1989a (Lacourcière 1989b), Parati 2006,
- 5 badań porównujących zofenopryl z inhibitorami ACE:
 - enalapryl: Mallion 2007, Napoli 2004, Napoli 2008,
 - lizynopryl: Malacco 2005,
 - ramipryl: Pasini 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z placebo:
 - w monoterapii: Malacco 2002,
 - zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs HCTZ: Parati 2006.

W czterech spośród 13 włączonych badań protokół zakładał rozpoczęcie leczenia zofenoprylem (komparatorem) w niższej dawce i dopuszczał zmianę tej dawki, w przypadku gdy pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie po predefiniowanym okresie, zazwyczaj 4 tyg. W pozostałych badaniach protokół zakładał, że pacjenci stosują jedną, stałą dawkę zofenoprylu lub komparatora przez cały okres trwania badania bez względu na uzyskiwane wyniki. Spośród tych dwóch podejść, pierwsze jest bliższe rzeczywistej praktyce lekarskiej i jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Niemniej, nie wykluczano badań, w których dawka leku nie ulegała zmianie w trakcie trwania badania. W przypadku, gdy możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników badań różniących się protokołem dawkowania, uwzględniano wyłącznie wyniki dla wspólnych dawek, tzn. nie włączano do metaanalizy wyników z badania ze stałymi dawkami, które nie były stosowane w badaniu ze zmienną dawką.

16.1.1 Zofenopryl vs antagonisty wapnia

Analizę ilościową skuteczności dla porównania zofenoprylu z antagonistami wapnia przeprowadzono na podstawie badania Farsang 2007, w którym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do amlodypiny w monoterapii

(dawka 5-10 mg q.d.), wśród pacjentów z umiarkowanym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

16.1.1.1 Normalizacja ciśnienia tętniczego

W badaniu Farsang 2007 odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym definiowano jako odsetek osób osiągających wartość DBP w pozycji siedzącej <90 mmHg po 12 tygodniach. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do amlodypiny oceniano dla ww. punktu końcowego w populacji ITT. Wyniki porównania przedstawiono w Tab. 69, wyniki te były nieistotne statystycznie.

Tab. 69. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Amlodypina n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Farsang 2007	79/127 (62,2%)	78/127 (61,4%)	1,03 (0,62; 1,72)	0,897	0,01 (-0,11; 0,13)	0,897	127,00 (N.A.; N.A.)

16.1.1.2 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie w badaniu Farsang 2007 definiowana była jako odsetek pacjentów osiągających wartość DBP w pozycji siedzącej <90 mmHg lub spadek wartości DBP (w pozycji siedzącej) o ≥ 10 mmHg w porównaniu z wartością początkową. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 70). Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Tab. 70. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Amlodypina n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Farsang 2007	89/127 (70,1%)	97/127 (76,4%)	0,72 (0,41; 1,27)	0,258	-0,06 (-0,17; 0,05)	0,256	15,88 (N.A.; N.A.)

16.1.1.3 Redukcja SBP (mmHg)

Pomiar ciśnienia skurczowego wykonywano w pozycji siedzącej, po 10 min. odpoczynku w pozycji leżącej, z wykorzystaniem standardowego ciśnieniomierza rtęciowego. Średnią zmianę SBP (mmHg) dla interwencji oraz komparatora przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 71). Wyniki porównania były nieistotne statystycznie.

Tab. 71. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Amlodypina			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Farsang 2007	127	-14,6	12,4	127	-16,1	12,5	1,50 (-1,56; 4,56)	0,337

16.1.1.4 Redukcja DBP (mmHg)

Pomiar ciśnienia rozkurczowego wykonywano w pozycji siedzącej, po 10 min. odpoczynku w pozycji leżącej, z wykorzystaniem standardowego ciśnieniomierza rtęciowego. Średnią zmianę SBP (mmHg) dla interwencji oraz komparatora przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 72). Wyniki porównania były nieistotne statystycznie.

Tab. 72. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Amlodypina			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Farsang 2007	127	-12,2	7,4	127	-12,3	6,3	0,10 (-1,59; 1,79)	0,908

16.1.2 Zofenopryl vs β -blokery

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do leków β -adrenolitycznych oceniano w trzech RCT:

- w badaniu Elijovich 1997 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15-60 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 10 tygodni,
- w badaniu Nilsson 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z umiarkowanym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w badaniu Pasini 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15-30 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 8 tygodni.

16.1.2.1 Normalizacja ciśnienia tętniczego

W badaniu Nilsson 2007 pacjenci ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym definiowani byli jako pacjenci, którzy uzyskali wartość DBP w pozycji siedzącej <90 mmHg, w horyzoncie 12 tygodni. W badaniach Elijovich 1997 i Pasini 2007 ww. punkt końcowy nie był raportowany.

W badaniu Nilsson 2007 odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym był istotnie statystycznie wyższy w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w dawce 30-60 mg q.d. (80,4%) niż w grupie stosującej atenolol w dawce 50-100 mg q.d. (67,4%) – por. Tab. 73:

- OR=1,99, 95% CI=(1,16; 3,42), p=0,013,
- RD=0,13, 95% CI=(0,03; 0,23), p=0,011.

Tab. 73. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Atenolol n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Nilsson 2007	115/143 (80,4%)	97/144 (67,4%)	1,99 (1,16; 3,42)	0,013	0,13 (0,03; 0,23)	0,011	7,66 (4,3; 33,2)

16.1.2.2 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano w pracy Nilsson 2007 jako uzyskanie wartości DBP (pomiar w pozycji siedzącej) <90 mmHg lub spadek wartości DBP (w pozycji siedzącej) o ≥ 10 mmHg w porównaniu z wartością początkową. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 74). W badaniach Elijovich 1997 i Pasini 2007 nie raportowano tego punktu końcowego.

Tab. 74. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Atenolol n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Nilsson 2007	130/143 (90,9%)	123/144 (85,4%)	1,71 (0,82; 3,56)	0,153	0,05 (-0,02; 0,13)	0,148	18,21 (N.A.; N.A.)

16.1.2.3 Redukcja SBP (mmHg)

16.1.2.3.1 Zmiana SBP (mmHg)

Zmiana ciśnienia skurczowego oceniana była w pozycji siedzącej przy użyciu ciśnieniomierza rtęciowego: w badaniu Elijovich 1997 po 10 tygodniach oraz w badaniu Nilsson 2007 po 12 tygodniach. Wynik porównania zofenoprylu i atenololu w badaniu Elijovich 1997 wskazuje na istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w zakresie średniej redukcji ciśnienia skurczowego (mmHg) mierzonego w pozycji siedzącej (por. Tab. 75):

- WMD=-14,72, 95% CI=(-28,01; -1,43), p=0,030.

Tab. 75. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Atenolol			WMD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD *	N	Średnia	SD *		
Elijovich 1997 **	25	-14,09	17,25	9	0,63	18	-14,72 (-28,01; -1,43)	0,030
Nilsson 2007	127	-15,9	10,4	127	-14,7	9,8	-1,20 (-3,69; 1,29)	0,344

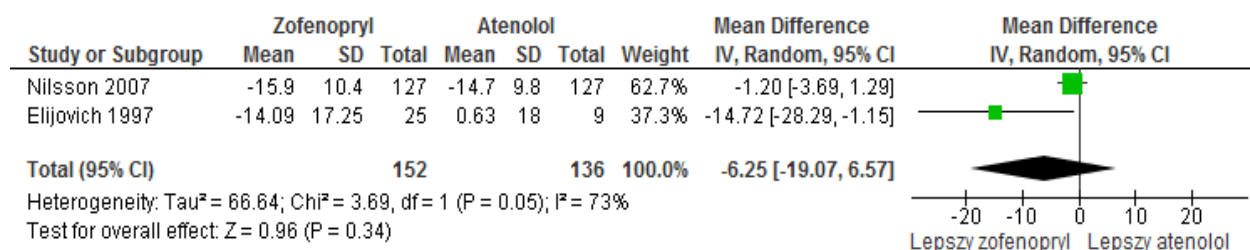
* wartość SD wyznaczono w oparciu o raportowaną wartość SEM;
** wartość średnią oraz SD odczytano z wykresu.

Do metaanalizy włączono badanie Elijovich 1997 oraz Nilsson 2007. Pomimo różnicy w populacji pacjentów włączanych do ww. badań (osoby z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w badaniu Elijovich 1997 oraz osoby z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym w badaniu Nilsson 2007), zdecydowano się przeprowadzić metaanalizę ww. badań. Badania te mają zbliżoną dawkę zofenoprylu, która zgodnie z protokołem badania mogła ulegać zmianie w trakcie jego trwania (odpowiednio 15-60 mg q.d. oraz

30-60 mg q.d.) oraz jednakową dawkę atenololu w obu badaniach (50-100 mg q.d.). Dodatkowo, horyzont obu badań jest zbliżony – odpowiednio 10 oraz 12 tygodni.

Wynik metaanalizy badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem redukcji SBP (mmHg), pomiar wykonywany był w pozycji siedzącej (por. Ryc. 21). Zauważyć można tendencję do większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl niż atenolol, bez osiągnięcia statystycznej istotności.

Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z atenololem: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



Sposób raportowania wyników w badaniu Pasini 2007 uniemożliwia ich analizę statystyczną. W badaniu tym nie podano m.in. liczebności populacji, dla której przedstawiono poszczególne wyniki, w związku z czym zdecydowano się je przedstawić w niniejszej analizie w postaci, w jakiej przedstawione zostały w badaniu (por. Tab. 76). Pomiar ciśnienia wykonywany był dwukrotnie (2 minuty przerwy), po 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej.

Tab. 76. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β-bloker w zakresie zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Atenolol		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	152,8±6,7	126,9±8,3*	137,8±6,2*	150,8±5,5	130,4±9,1*	135,8±6,7*

* p<0,001 vs początek badania.

16.1.2.3.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Pasini 2007 prowadzono również ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego dla zmiany SBP. Jak wspomniano w rozdz. 16.1.2.3.1, sposób raportowania wyników (brak informacji o liczebności populacji w poszczególnych grupach) uniemożliwia ich analizę statystyczną. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w postaci, w jakiej przedstawione zostały w badaniu (Tab. 77).

Tab. 77. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β -bloker w zakresie zmiany SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl			Atenolol		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	138,9±5,8	121,8±6,1 *	-	135,8±4,9	124,2±7,2 *	-

* p<0,001 vs początek badania.

16.1.2.4 Redukcja DBP (mmHg)

16.1.2.4.1 Zmiana DBP (mmHg)

Zmiana ciśnienia rozkurczowego oceniana była w pozycji siedzącej przy użyciu ciśnieniomierza rtęciowego, po 10 i 12 tygodniach odpowiednio w badaniu Elijovich 1997 oraz Nilsson 2007. Uzyskane w poszczególnych badaniach wyniki porównania obu interwencji w zakresie zmiany DBP były nieistotne statystycznie (por. Tab. 78).

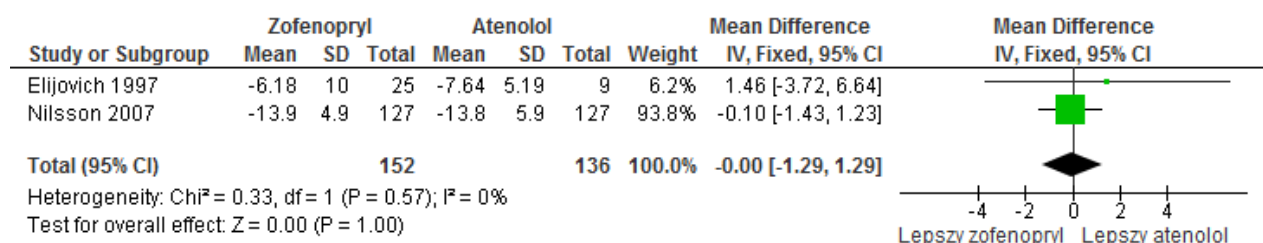
Tab. 78. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Atenolol			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Elijovich 1997	25	-6,18	10 *	9	-7,64	5,19 *	1,46 (-5,43; 8,35)	0,678
Nilsson 2007	127	-13,9 **	4,9	127	-13,8 ***	5,9	-0,10 (-1,43; 1,23)	0,883

* wartości SD wyznaczone na podstawie raportowanych wartości SEM;
 ** w publikacji Nilsson 2007 wartość zmiany DBP w grupie zofenoprylu przedstawiona w tekście wynosi -13,9 mmHg, podczas gdy wartość wynikająca z różnicy pomiędzy DBP raportowanym w 12 tyg. i na początku badania wynosi -14,0 mmHg (Tab. II); w analizie konserwatywnie przyjęto mniejszą zmianę DBP dla zofenoprylu;
 *** w publikacji Nilsson 2007 występuje brak spójności pomiędzy zmianą DBP przedstawioną w tekście (-13,8 mmHg) oraz wynikającą z różnicy pomiędzy DBP raportowanym w 12 tyg. i na początku badania (ok. -11,7 mmHg – Tab. II); w analizie konserwatywnie przyjęto większą zmianę DBP dla komparatora, przy czym z uwagi na dużą różnicę pomiędzy raportowanymi wartościami poniżej przedstawiono wyniki dla zmiany DBP wynoszącej -11,7 mmHg:
 • MD=-2,20, 95% CI=(-3,53; -0,87), p=0,001.

Wynik metaanalizy badań Elijovich 1997 i Nilsson 2007 wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem redukcji DBP (mmHg), pomiar wykonywany w pozycji siedzącej (por. Ryc. 22).

Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z atenololem: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej (podejście konserwatywne).

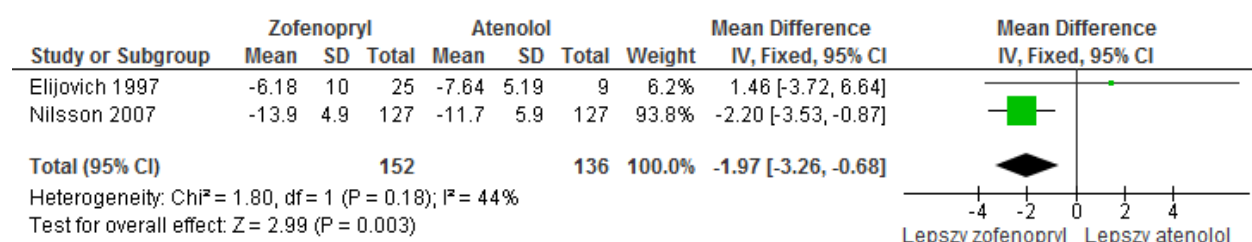


Ze względu na brak spójności wyników raportowanych w badaniu Nilsson 2007, dotyczących średniej zmiany DBP w grupie atenololu (por. Tab. 78), przeprowadzono dodatkową metaanalizę wyników z uwzględnieniem mniejszej średniej zmiany DBP w grupie

komparatora (tj. -11,7 mmHg). Wyniki metaanalizy wskazują na istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w porównaniu do atenololu w zakresie zmiany DBP (por. Ryc. 23):

- MD=-1,97, 95% CI=(-3,26; -0,68), p=0,003.

Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z atenololem: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



Jak wspomniano wcześniej (rozdz. 16.1.2.3), sposób raportowania wyników w badaniu Pasini 2007 uniemożliwia ich analizę statystyczną, w związku z czym poniżej przedstawiono je w postaci, w jakiej przedstawione zostały w badaniu (Tab. 79). Pomiar ciśnienia wykonywany był dwukrotnie (2 minuty przerwy) u pacjentów po 10 minutach w pozycji siedzącej.

Tab. 79. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β-bloker w zakresie zmiany DBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl			Atenolol		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymy-wania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymy-wania
Pasini 2007	99,2±4,1	82,1±5,4*	90,1±5,6**	99,4±3,9	83,1±4,7*	91,4±5,6**

* p<0,001 vs początek badania;
** p<0,01 vs początek badania.

16.1.2.4.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

Sposób raportowania wyników dla ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego dla zmiany DBP w badaniu Pasini 2007 uniemożliwia ich analizę statystyczną (por. 130). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w postaci, w jakiej przedstawione zostały w ww. publikacji (por. Tab. 80).

Tab. 80. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β-bloker w zakresie zmiany DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl			Atenolol		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymy-wania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymy-wania
Pasini 2007	92,3±4,9	78,8±4,3 *	-	93,3±4,5	79,5±3,9 *	-

* p<0,001 vs początek badania.

16.1.2.5 Zmiana tętna (uderzenia/min)

Zmianę tętna oceniano w badaniu Elijovich 1997 po 10 tygodniach. Atenolol w porównaniu do zofenoprylu powoduje istotnie statystycznie większe obniżenie tętna niż zofenopryl (por. Tab. 81):

- MD=17,00, 95% CI=(8,97; 25,03), p<0,001.

Tab. 81. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: zmiana tętna (uderzenia/min).

Badanie	Zofenopryl			Atenolol			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD *	N	Średnia	SD *		
Elijovich 1997	25	1	10	9	-16	12	17,00 (8,97; 25,03)	<0,001

* wartości SD wyznaczono na podstawie raportowanych wartości SEM.

Poniżej przedstawiono wyniki z badania Pasini 2007 (Tab. 82) – sposób raportowania uniemożliwia ich analizę statystyczną. Niemniej wyraźnie widać analogiczną zależność jak w badaniu Elijovich 1997 – stosowanie β -blokerów powoduje większą redukcję tętna niż stosowanie zofenoprylu.

Tab. 82. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenoprylu vs β -bloker w zakresie zmiany tętna (uderzenia/min).

Badanie	Zofenopryl			Atenolol		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	76,9±10,6	75,0±11,2	78,9±10,9	80,3±10,3	63,9±3,8*	72,3±4,4**

* p<0,001 vs początek badania;

** p<0,05 vs początek badania.

16.1.3 Zofenopryl vs antagonisty receptora angiotensyny II

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do antagonistów receptora angiotensyny II oceniano w dwóch badaniach:

- w badaniu Leonetti 2006 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do kandesartanu w monoterapii (dawka 8-16 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu I-II, w horyzoncie 12 tygodni;
- w badaniu Narkiewicz 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do losartanu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.) w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

16.1.3.1 Normalizacja ciśnienia tętniczego

Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym oceniany był wyłącznie w badaniu Leonetti 2006 (pomiar ciśnienia wykonywano trzykrotnie w odstępach dwuminutowych, po 5 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej). W tabeli poniżej (Tab.

83) przedstawiono wyniki dla populacji PP. Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym definiowano w badaniu jako odsetek pacjentów uzyskujących wartość DBP <90 mmHg i wartość SBP <140 mmHg. Uzyskane wyniki (w populacji PP) były nieistotne statystycznie.

W populacji ITT, odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym wyniósł dla grupy zofenoprylu 90,4%, a dla grupy kandesartanu 90,9% (p=0,906⁷). Jednak ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów w poszczególnych grupach, analiza statystyczna nie była możliwa.

Tab. 83. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Kandesartan n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Leonetti 2006	67/72 (93,1%)	83/91 (91,2%)	1,29 (0,40; 4,13)	0,666	0,02 (-0,06; 0,10)	0,661	54,15 (N.A.; N.A.)

16.1.3.2 Odpowiedź na leczenie

W badaniu Narkiewicz 2007 oceniano odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, przy czym nie podano definicji powyższego punktu końcowego. Pomiar ciśnienia wykonywano w pozycji siedzącej po co najmniej 20 minutach odpoczynku, przy użyciu standardowego ciśnieniomierza rtęciowego. Wyniki raportowane w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 84). Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Tab. 84. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Losartan n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Narkiewicz 2007	123/150 (82,0%)	111/139 (79,9%)	1,15 (0,64; 2,07)	0,643	0,02 (-0,07; 0,11)	0,643	46,64 (N.A.; N.A.)

W badaniu Leonetti 2006 pomiar ciśnienia wykonywano trzykrotnie w odstępach dwuminutowych, po 5 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej. W badaniu tym oceniano:

- odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, ale bez normalizacji nadciśnienia tętniczego – definiowany jako odsetek osób z SBP ≥140 mmHg i redukcją DBP ≥10 mmHg;
- odsetek pacjentów nieosiągających odpowiedzi na leczenie – definiowany jako odsetek osób, u których wartość SBP ≥140 mmHg i redukcja DBP <10 mmHg.

Ze względu na brak informacji o liczbie pacjentów w poszczególnych grupach analiza statystyczna wyników uzyskanych dla ww. punktów końcowych nie była możliwa.

Jak raportowano w badaniu Leonetti 2006, odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, ale bez normalizacji nadciśnienia tętniczego, wyniósł 6,4% w grupie zofeno-

⁷ Wartość p podana w badaniu Leonetti 2006.

pryłu oraz 2,6% w grupie kandesartanu. Odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie wyniósł 9,1% i 3,4% odpowiednio w grupie zofenoprylu i kandesartanu.

16.1.3.3 Redukcja SBP (mmHg)

16.1.3.3.1 Zmiana SBP (mmHg)

Zmianę ciśnienia skurczowego oceniano w obu badaniach włączonych dla porównania zofenoprylu z antagonistą receptora angiotensyny II. W badaniu Leonetti 2006 wyniki przedstawiono zarówno dla populacji ITT jak i PP. W badaniu Narkiewicz 2007 wyniki raportowano wyłącznie w populacji ITT. Uzyskane wyniki wraz z metaanalizą przeprowadzoną dla populacji ITT z obu badań przedstawiono poniżej. Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie (por. Tab. 85). Zauważyć można tendencję do nieznacznie większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl niż ARB, bez osiągnięcia statystycznej istotności.

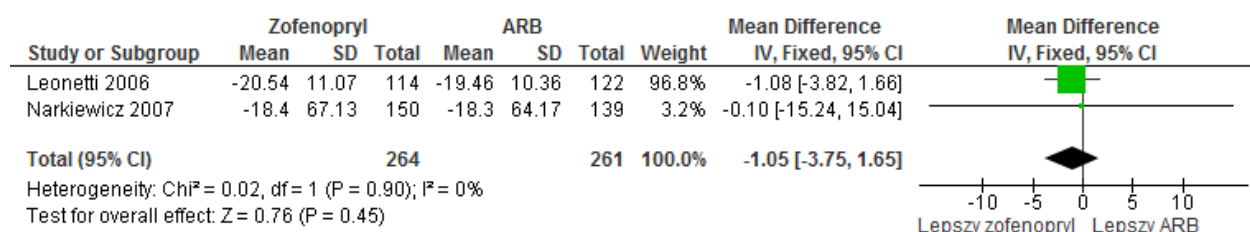
Tab. 85. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Analiza	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Leonetti 2006 *	PP	72	-21,96	10,54	91	-20,00	10,36	-1,96 (-5,19; 1,27)	0,234
	ITT	114	-20,54	11,07	122	-19,46	10,36	-1,08 (-3,81; 1,65)	0,439
Narkiewicz 2007	ITT	150	-18,4	67,13**	139	-18,3	64,17**	-0,10 (-15,27; 15,07)	0,990

* wyniki odczytane z wykresu;
** wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanej wartości p.

Wynik metaanalizy (analiza ITT) badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem zmiany SBP (mmHg), pomiar wykonywany był w pozycji siedzącej (Ryc. 24).

Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



16.1.3.3.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Leonetti 2006 dodatkowo oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Pomiar wykonywano w sposób nieinwazyjny przez 24 godz., a urządzenie zaprogramowane było do pomiaru ciśnienia co 15 minut w ciągu dnia (od godz. 6 do 22) oraz co 30 minut w nocy (od godz. 22 do 6).

Poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu (Tab. 86). Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Tab. 86. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl			Kandesartan			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Pomiar 24 godz.								
Leonetti 2006	47	-6,6	12,7	59	-6,8	11,7	0,20 (-4,46; 4,86)	0,933
Pomiar w godz. 6-22 (dzień)								
Leonetti 2006	47	-7,6	13,4	59	-7,4	12,8	-0,20 (-5,21; 4,81)	0,938
Pomiar w godz. 22-6 (noc)								
Leonetti 2006	47	-3,8	12,9	59	-5,4	11,4	1,60 (-3,03; 6,23)	0,498

16.1.3.3 Współczynnik T/P i wskaźnik równomierności

W badaniu oceniano również współczynnik T/P (ang. *trough-to-peak ratio*)⁸ oraz wskaźnik równomierności (ang. *smoothness index*).⁹ Sposób raportowania wyników dla współczynnika T/P uniemożliwia ich analizę statystyczną (por. Tab. 87), zaś wyniki uzyskane dla wskaźnika równomierności są nieistotne statystycznie (por. Tab. 88).

Tab. 87. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – współczynnik T/P.

Badanie	Zofenopryl				Antagonista receptora angiotensyny II			
	N	Mediana	10. percentyl	90. percentyl	N	Mediana	10. percentyl	90. percentyl
Leonetti 2006 *	47	0,47	-0,64	2,34	59	0,59	-1,34	1,97

* wartości odczytane z wykresu

Tab. 88. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.

Badanie	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Leonetti 2006 *	47	0,69	0,95	59	0,55	1,12	0,14 (-0,26; 0,54)	0,497

* wartości odczytane z wykresu

⁸ **Współczynnik T/P** – wprowadzony w 1988 roku przez FDA, to arytmetyczny wskaźnik czasu trwania leczenia przeciwnadciśnieniowego, definiowany jako stosunek redukcji ciśnienia tętniczego na końcu okresu pomiędzy dawkami leku, przed przyjęciem kolejnej dawki (ang. *through*) do redukcji ciśnienia tętniczego w czasie maksymalnego działania leku (ang. *peak*). Ograniczeniem wskaźnika T/P jest związane z tym, że uwzględnia jedynie dwa punkty – szczyt i minimalne działanie hipotensyjne. Wskaźnik ten wyrażano zwykle w procentach. Im jego wartość bliższa jest 100% tym lepiej [1].

⁹ **Współczynnik równomierności** – definiowany jako odwrotność stosunku współczynnika godzinnych różnic pomiędzy ABPM wykonanym wyjściowo i w trakcie leczenia); wskaźnik ten uwzględnia wszystkie różnice ciśnienia w ciągu 24 godzin występujące pomiędzy stanem wyjściowym a okresem leczenia. Wskaźnik ten koreluje w sposób istotny z niektórymi wskaźnikami uszkodzenia narządów docelowych, takimi jak indeks masy lewej komory serca czy stosunek grubości błony wewnętrznej do grubości błony środkowej tętnicy szyjnej. Informacje, których dostarcza ww. wskaźnik są niezależne od wyjściowych wartości ciśnienia tętniczego. Im wartość wskaźnika równomierności wyrażona w procentach bliższa jest 100% tym lepszy efekt ma dany lek przeciwnadciśnieniowy [1].

16.1.3.4 Redukcja DBP (mmHg)

16.1.3.4.1 Zmiana DBP (mmHg)

Zmianę ciśnienia rozkurczowego oceniano w badaniu Leonetti 2006 i Narkiewicz 2007. W pierwszym z badań przedstawiono wyniki zarówno dla populacji ITT jak i PP, a w drugim z badań wyniki raportowano wyłącznie w populacji ITT. Uzyskane wyniki wraz z metaanalizą przeprowadzoną dla populacji ITT z obu badań przedstawiono poniżej. Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie (Tab. 89).

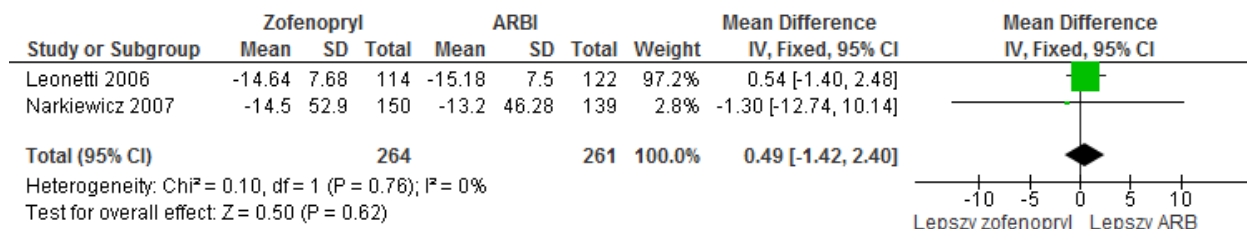
Tab. 89. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Analiza	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Leonetti 2006 *	PP	72	-15,18	7,86	91	-15,00	6,96	-0,18 (-2,46; 2,10)	0,877
	ITT	114	-14,64	7,68	122	-15,18	7,50	0,54 (-1,40; 2,48)	0,585
Narkiewicz 2007	ITT	150	-14,5	52,90**	139	-13,2	46,28**	-1,30 (-12,80; 10,20)	0,825

* wyniki odczytane z wykresu;
 ** wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanej wartości p.

Wynik metaanalizy badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem zmiany DBP (mmHg) – por. Ryc. 25.

Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



16.1.3.4.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Leonetti 2006 oceniano również ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Pomiar wykonywany był w sposób nieinwazyjny przez 24 godz., a urządzenie zaprogramowane było do pomiaru ciśnienia co 15 minut w ciągu dnia (od godz. 6 do 22) oraz co 30 minut w nocy (od godz. 22 do 6). Poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu (Tab. 90). Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Tab. 90. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Pomiar 24 godz.								
Leonetti 2006	47	-5,1	8,2	59	-5,1	7,6	0,00 (-3,02; 3,02)	1,000
Pomiar w godz. 6-22 (dzień)								
Leonetti 2006	47	-5,8	8,5	59	-5,3	8,5	-0,50 (-3,76; 2,76)	0,764
Pomiar w godz. 22-6 (noc)								
Leonetti 2006	47	-3,2	9,0	59	-4,6	7,9	1,40 (-1,82; 4,62)	0,394

16.1.3.4.3 Współczynnik T/P i wskaźnik równomierności

W badaniu Leonetti 2006 oceniano także współczynnik T/P i wskaźnik równomierności. Sposób raportowania wyników dla współczynnika T/P uniemożliwia ich analizę statystyczną (por. Tab. 91), zaś wyniki uzyskane dla wskaźnika równomierności są nieistotne statystycznie (por. Tab. 92).

Tab. 91. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – współczynnik T/P.

Badanie	Zofenopryl				Antagonista receptora angiotensyny II			
	N	Mediana	10. percentyl	90. percentyl	N	Mediana	10. percentyl	90. percentyl
Leonetti 2006 *	47	0,47	-1,79	1,44	59	0,55	-4,45	1,65

* wartości odczytane z wykresu

Tab. 92. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.

Badanie	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Wskaźnik równomierności								
Leonetti 2006 *	47	0,55	0,84	59	0,59	1,01	-0,04 (-0,40; 0,32)	0,827

* wartości odczytane z wykresu

16.1.3.5 Zmiana tętna (uderzenia/min)

Zmianę tętna oceniano wyłącznie w badaniu Leonetti 2006, zarówno w populacji ITT, jak i PP. Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie (por. Tab. 93).

Tab. 93. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana tętna (uderzenia/min).

Badanie	Analiza	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Leonetti 2006	PP	72	-1	7,4	91	-2,6	8,2	1,60 (-0,83; 4,03)	0,197
	ITT	94	-1	7,8	110	-2,9	7,9	1,90 (-0,26; 4,06)	0,085

W badaniu raportowano również ambulatoryjne monitorowanie tętna. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 94).

Tab. 94. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana tętna (uderzenia/min) – ambulatoryjne monitorowanie.

Badanie	Zofenopryl			Antagonista receptora angiotensyny II			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Leonetti 2006	47	-1,5	8,3	59	-1,7	6,8	0,20 (-2,67; 3,07)	0,892
	47	-1,7	9,0	59	-2	7,5	0,30 (-2,84; 3,44)	0,852
	47	0,6	7,5	59	0,8	6,7	-0,20 (-2,91; 2,51)	0,885

16.1.4 Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do diuretyków tiazydowych oceniana była w dwóch badaniach:

- w badaniu Lacourcière 1989a porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii (dawka 25-50 mg q.d.) w populacji uprzednio leczonych i nowo zdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w badaniu Parati 2006 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15, 30 i 60 mg q.d.) do stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

16.1.4.1 Normalizacja ciśnienia tętniczego

Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym oceniano w obu badaniach włączonych do porównania skuteczności zofenoprylu i diuretyków tiazydowych. W badaniu Lacourcière 1989a pomiar ciśnienia wykonywany był w pozycji siedzącej i stojącej, po 15 minutach odpoczynku (w publikacji raportowano wyniki tylko dla pomiaru w pozycji siedzącej). W badaniu Parati 2006 pomiar ciśnienia wykonywany był trzykrotnie, z 5-minutowymi odstępami, w pozycji siedzącej po 10 minutach odpoczynku. W obu badaniach powyższy punkt końcowy definiowany był jako wartość DBP <90 mmHg. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 95).

Tab. 95. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

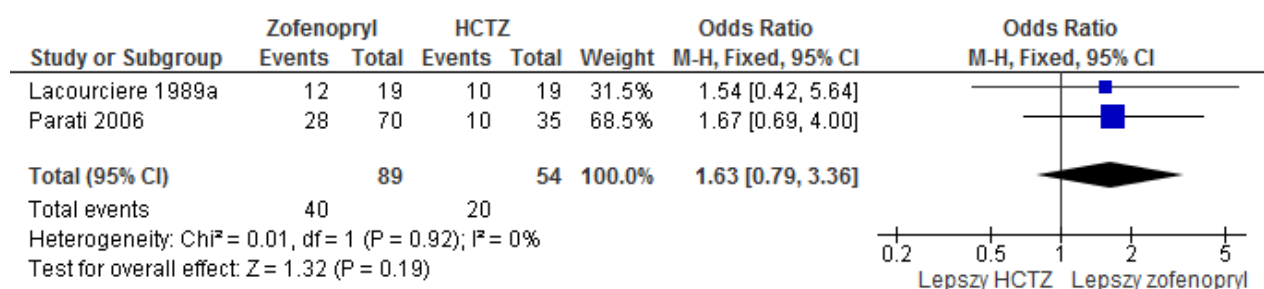
Badanie	Zofenopryl		HCTZ		OR		RD		NNT (95% CI)
	dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Lacourcière 1989a	30-60	12/19 (63,2%)	25-50	10/19 (52,6%)	1,54 (0,42; 5,64)	0,512	0,11 (-0,21; 0,42)	0,509	9,50 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	15	8/36 (22,2%)	12,5	12/36 (33,3%)	0,57 (0,20; 1,63)	0,295	-0,11 (-0,32; 0,09)	0,289	9,00 (N.A.; N.A.)
	30	15/36 (41,7%)			1,43 (0,55; 3,73)		0,466		0,08 (-0,14; 0,31)

Badanie	Zofenopryl		HCTZ		OR		RD		NNT		
	60	13/34 (38,2%)			1,24 (0,47; 3,30)	0,669	0,05 (-0,18; 0,27)	0,669	20,40 (N.A.; N.A.)		
	15	8/36 (22,2%)	25	10/35 (28,6%)	0,71 (0,24; 2,09)	0,539	-0,06 (-0,27; 0,14)	0,538	15,75 (N.A.; N.A.)		
	30	15/36 (41,7%)			1,79 (0,66; 4,80)		0,250		0,13 (-0,09; 0,35)	0,243	7,64 (N.A.; N.A.)
	60	13/34 (38,2%)			1,55 (0,56; 4,24)		0,396		0,10 (-0,12; 0,32)	0,393	10,35 (N.A.; N.A.)

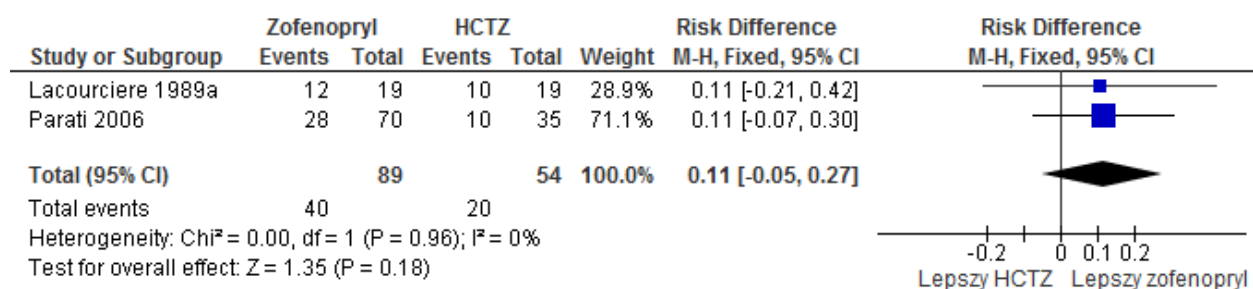
Do metaanalizy włączono wyniki z badania Lacourcière 1989a oraz wyniki z badania Parati 2006. W pierwszym z wymienionych badań pacjenci rozpoczynali leczenie zofenoprylem w dawce 30 mg q.d. oraz HCTZ w dawce 25 mg q.d., zaś protokół badania zakładał zwiększenie dawki do 60 mg q.d. w grupie zofenoprylu i 50 mg q.d. w grupie HCTZ po 4 tygodniach badania, w przypadku nie uzyskania przez pacjenta odpowiedzi na leczenie. W badaniu Parati 2006 pacjenci randomizowani byli do grup, w których dawka zofenoprylu oraz komparatora pozostawała stała przez cały okres badania, bez względu na wyniki uzyskiwane przez poszczególnych pacjentów. Z tego względu zdecydowano, że do metaanalizy włączone zostaną wyniki z badania Parati 2006 pochodzące wyłącznie z grupy stosującej zofenopryl w dawce 30 mg i 60 mg w porównaniu do hydrochlorotiazynu w dawce 25 mg. Z uwagi na to, że w badaniu Parati 2006 obie dawki zofenoprylu porównywane są z tą samą grupą kontrolną, połączono wyniki dla interwencji dla obu grup (zofenopryl 30-60 mg: n=28/N=70). Grupa kontrolna pozostała bez zmian (n=10/N=35).

Wynik metaanalizy badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem odsetka pacjentów osiągających normalizację ciśnienia tętniczego (por. Ryc. 26 i Ryc. 27). Szerokie przedziały ufności (zarówno dla OR jak i RD) wynikające z niewielkiej liczebności populacji analizowanych badań wskazują, że wnioskowanie o porównywalności ocenianych leków nie jest możliwe. Niemniej zauważalna jest tendencja do uzyskiwania lepszych wyników, tj. większego odsetka pacjentów osiągających normalizację ciśnienia tętniczego, w grupie zofenoprylu.

Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 27. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.



16.1.4.2 Odpowiedź na leczenie

W badaniu Parati 2006 oceniano odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym (DBP <90mmHg) i uzyskujących odpowiedź na leczenie (redukcja o ≥ 10 mmHg w przypadku, gdy DBP ≥ 90 mmHg). W niniejszej analizie przyjęto zatem, że jest to ogółem odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie, tj. odsetek osób z DBP <90 mmHg lub z redukcją DBP o ≥ 10 mmHg. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 96).

Tab. 96. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Badanie	Zofenopryl		HCTZ		OR		RD		NNT (95% CI)		
	dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p			
Parati 2006	15	14/36 (38,9%)	12,5	17/36 (47,2%)	0,71 (0,28; 1,81)	0,476	-0,08 (-0,31; 0,14)	0,474	12,00 (N.A.; N.A.)		
		25/36 (69,4%)			2,54 (0,97; 6,67)		0,22 (0,00; 0,44)		4,50 (2,3; 3082,0)		
		22/34 (64,7%)			2,05 (0,78; 5,36)		0,17 (-0,05; 0,40)		5,72 (N.A.; N.A.)		
	30	14/36 (38,9%)			25	20/35 (57,1%)	0,48 (0,19; 1,23)	0,126	-0,18 (-0,41; 0,05)	0,118	5,48 (N.A.; N.A.)
		25/36 (69,4%)					1,70 (0,64; 4,52)		0,12 (-0,10; 0,35)		8,13 (N.A.; N.A.)
		22/34 (64,7%)					1,38 (0,52; 3,63)		0,08 (-0,15; 0,31)		13,22 (N.A.; N.A.)

16.1.4.3 Redukcja SBP (mmHg)

16.1.4.3.1 Zmiana SBP (mmHg)

Zmiana ciśnienia skurczowego oceniana była w obu włączonych badaniach.

W badaniu Lacourciere 1989a pomiar ciśnienia wykonywany był w pozycji siedzącej i stojącej, po 15 minutach odpoczynku (w publikacji raportowano wyniki tylko dla pomiaru w pozycji siedzącej).

Sposób raportowania wyników w pracy Lacourcière 1989a (podana wartość początkowa i końcowa SBP, brak informacji o wartości SD lub p dla różnicy) uniemożliwia statystyczne porównanie zmian w poszczególnych grupach względem wartości początkowej. Ze względu na bardzo niską liczebność populacji i różne wartości na początku badania, nie podejmowano próby przeprowadzenia analizy statystycznej poziomów końcowych. Z tego względu wyniki przedstawiono w postaci, w jakiej zaprezentowano je w badaniu (Tab. 97).

Tab. 97. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – zmiana SBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl					HCTZ				
	N	Początek badania		Koniec badania		N	Początek badania		Koniec badania	
		SBP	SD	Średnia	SD		SBP	SD	Średnia	SD
Lacourcière 1989a *	19	151	14	137	18	19	154	15	139	15

* w publikacji Lacourcière 1989b wartość SBP (mmHg) w grupie HCTZ na koniec badania wynosiła 138±15 (N=19), zaś pozostałe wartości były jednakowe jak w pracy Lacourcière 1989a (przy czym wyniki dla grupy zofenoprylu pochodziły z populacji 18 pacjentów);

W badaniu Parati 2006 pomiar ciśnienia wykonywany był trzykrotnie, z 5-minutowymi odstępami, w pozycji siedzącej po 10 minutach odpoczynku. W badaniu raportowano zmianę SBP w horyzoncie 12 tygodni. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 98).

Tab. 98. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).

				HCTZ			
		dawka		12,5		25	
		N		36		35	
		średnia		-10,93		-15,37	
		SD		13,32		12,07	
zofenopryl	15	36	-11,48	10,02	MD=-0,55, 95% CI=(-5,99; 4,89), p=0,843	MD=3,89, 95% CI=(-1,26; 9,04), p=0,139	
	30	36	-15,74	8,88	MD=-4,81, 95% CI=(-10,04; 0,42), p=0,071	MD=-0,37, 95% CI=(-5,29; 4,55), p=0,883	
	60	34	-14,07	9,74	MD=-3,14, 95% CI=(-8,63; 2,35), p=0,263	MD=1,30, 95% CI=(-3,88; 6,48), p=0,623	

wartość SD wyznaczono na podstawie wartości SE.

16.1.4.3.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Lacourcière 1989a oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego, przeprowadzone w ostatnim dniu badania z wykorzystaniem urządzenia wykonującego pomiar co 30 minut w godzinach od 8 do 22. Jak wspomniano w rozdz. 16.1.4.3.1, sposób raportowania wyników w pracy Lacourcière 1989a uniemożliwia statystyczne porównanie zmian w poszczególnych grupach względem wartości początkowej, a ze względu na bardzo niską liczebność populacji i różne wartości na początku badania, nie podejmowano próby przeprowadzenia analizy statystycznej poziomów koń-

cowych. Z tego względu wyniki przedstawiono w postaci, w jakiej zaprezentowano je w badaniu (Tab. 99).

Tab. 99. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – ambulatoryjne monitorowanie SBP.

Badanie	Zofenopryl					HCTZ				
	N	Początek badania		Koniec badania		N	Początek badania		Koniec badania	
		SBP	SD	Średnia	SD		SBP	SD	Średnia	SD
Lacourcière 1989a	19	141	18	125	18	19	150	26	137	20

W badaniu Parati 2006 prowadzono ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – pomiar wykonywany był przez 24 godz. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 100). Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Tab. 100. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).

				HCTZ			
		dawka			12,5	25	
		N			25	26	
		średnia			-4,38	-6,46	
		SD			5,20	6,48	
zofenopryl	15	23	-5,19	7,19	MD=-0,81, 95% CI= (-4,34; 2,72), p=0,653	MD=1,27, 95% CI=(-2,56; 5,10), p=0,515	
	30	23	-5,77	8,87	MD=-1,39, 95% CI= (-5,46; 2,68), p=0,504	MD=0,69, 95% CI= (-3,63; 5,01), p=0,754	
	60	27	-7,96	13,77	MD=-3,58, 95% CI= (-9,33; 2,17), p=0,222	MD=-1,50, 95% CI= (-7,33; 4,33), p=0,614	

wartość SD wyznaczono na podstawie wartości SE.

16.1.4.3.3 Wskaźnik równomierności

W badaniu Parati 2006 oceniano wskaźnik równomierności dla zmiany SBP. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 101).

Tab. 101. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).

		HCTZ					
		dawka		12,5		25	
		N		25		26	
		średnia		0,48		0,93	
		SD		1,05		0,87	
zofenopryl	15	23	1,03	1,49	MD=0,55, 95% CI=(-0,17; 1,27), p=0,136	MD=0,10, 95% CI=(-0,57; 0,77), p=0,771	
	30	23	1,17	1,97	MD=0,69, 95% CI=(-0,19; 1,57), p=0,125	MD=0,24, 95% CI=(-0,59; 1,07), p=0,573	
	60	27	1,27	1,87	MD=0,79, 95% CI=(-0,04; 1,62), p=0,063	MD=0,34, 95% CI=(-0,45; 1,13), p=0,399	

wartość SD wyznaczono na podstawie wartości SE.

16.1.4.4 Redukcja DBP (mmHg)

16.1.4.4.1 Zmiana DBP (mmHg)

Zmiana ciśnienia rozkurczowego oceniana była w obu włączonych badaniach. Podobnie jak w przypadku analizy zmian SBP (por. rozdz. 16.1.4.3). Sposób raportowania wyników w pracy Lacourcière 1989a (podana wartość początkowa i końcowa DBP, brak informacji o wartości SD lub p dla różnicy) uniemożliwia statystyczne porównanie zmian w poszczególnych grupach względem wartości początkowej. Ze względu na bardzo niską liczebność populacji i różne wartości na początku badania, nie podejmowano próby przeprowadzenia analizy statystycznej poziomów końcowych.

Poniżej przedstawiono wyniki raportowane w ww. badaniu (Tab. 102).

Tab. 102. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – zmiana DBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl					HCTZ				
	N	Początek badania		Koniec badania		N	Początek badania		Koniec badania	
		DBP	SD	Średnia	SD		DBP	SD	Średnia	SD
Zmiana DBP (mmHg)										
Lacourcière 1989a *	19	98	3	89	7	19	100	4	89	6

* przedstawione w publikacji Lacourcière 1989b wyniki były jednakowe jak te pochodzące z pracy Lacourcière 1989a (przy czym wyniki dla grupy zofenoprylu raportowane były dla 18 pacjentów).

W badaniu Parati 2006 raportowano zmianę DBP (Tab. 103) w horyzoncie 12 tygodni. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie.

Tab. 103. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).

		HCTZ					
		dawka		12,5		25	
		N		36		35	
		średnia		-8,89		-9,44	
		SD		6,66		7,69	
zofenopryl	15	36	-7,59	6,66	MD=1,30, 95% CI=(-1,78; 4,38), p=0,408	1,85, 95% CI=(-1,49; 5,19), p=0,278	
	30	36	-10,74	7,80	MD=-1,85, 95% CI=(-5,20; 1,50), p=0,279	MD=-1,30, 95% CI=(-4,90; 2,30), p=0,480	
	60	34	-11,11	6,47	MD=-2,22, 95% CI=(-5,30; 0,86), p=0,158	MD=-1,67, 95% CI=(-5,03; 1,69), p=0,330	

wartość SD wyznaczono na podstawie wartości SE.

16.1.4.4.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Lacourcière 1989a oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Jak wspomniano w rozdz. 16.1.4.4.1, sposób raportowania wyników w pracy Lacourcière 1989a uniemożliwia statystyczne porównanie zmian w poszczególnych grupach względem wartości początkowej. Ze względu na bardzo niską liczebność populacji i różne poziomy na początku badania, nie podejmowano próby przeprowadzenia analizy statystycznej poziomów końcowych. Z tego względu wyniki przedstawiono w postaci, w jakiej zaprezentowano je w badaniu (por. Tab. 104).

Tab. 104. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – ambulatoryjne monitorowanie DBP.

Badanie	Zofenopryl					HCTZ				
	N	Początek badania		Koniec badania		N	Początek badania		Koniec badania	
		DBP	SD	Średnia	SD		DBP	SD	Średnia	SD
Zmiana DBP (mmHg)										
Lacourcière 1989a	19	98	3	89	7	19	100	4	89	6
Ambulatoryjne monitorowanie DBP										
Lacourcière 1989a	19	89	11	80	11	19	94	13	84	10

* przedstawione w publikacji Lacourcière 1989b wyniki były jednakowe jak te pochodzące z pracy Lacourcière 1989a (przy czym wyniki dla grupy zofenoprylu raportowane były dla 18 pacjentów).

Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (pomiar 24 godz.) oceniano także w badaniu Parati 2006. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 105).

Tab. 105. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).

		HCTZ					
		dawka		12,5		25	
		N		25		26	
		średnia		-3,23		-6,23	
		SD		4,6		5,86	
zofenopryl	15	23	-3,92	5,52	MD=-0,69, 95% CI=(-3,55; 2,17), p=0,637	MD=2,31, 95% CI=(-0,89; 5,51), p=0,157	
	30	23	-3,23	8,87	MD=0,00, 95% CI=(-3,95; 3,95), p=1,000	MD=3,00, 95% CI=(-1,17; 7,17), p=0,158	
	60	27	-5,77	7,17	MD=-2,54, 95% CI=(-5,84; 0,76), p=0,132	MD=0,46, 95% CI=(-3,07; 3,99), p=0,799	

wartość SD wyznaczono na podstawie wartości SE.

16.1.4.4.3 Wskaźnik równomierności

Wskaźnik równomierności dla zmiany DBP oceniano w badaniu Parati 2006. Wyniki wskazują na statystycznie istotną różnicę pomiędzy zofenoprylem w dawce 60 mg q.d. a hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg q.d. d:

- MD=0,53, 95% CI=(0,05; 1,01), p=0,030.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 106).

Tab. 106. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).

		HCTZ					
		dawka		12,5		25	
		N		25		26	
		średnia		0,45		0,88	
		SD		0,75		0,71	
zofenopryl	15	23	0,79	1,39	MD=0,34, 95% CI=(-0,29; 0,97), p=0,286	MD=-0,09, 95% CI=(-0,70; 0,52), p=0,772	
	30	23	0,94	1,58	MD=0,49, 95% CI=(-0,20; 1,18), p=0,165	MD=0,06, 95% CI=(-0,61; 0,73), p=0,862	
	60	27	0,98	0,99	MD=0,53, 95% CI=(0,05; 1,01), p=0,030	MD=0,10, 95% CI=(-0,37; 0,57), p=0,674	

wartość SD wyznaczono na podstawie wartości SE.

16.1.5 Zofenopryl vs inhibitory konwertazy angiotensyny

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do innych inhibitorów konwertazy angiotensyny oceniana była w pięciu badaniach:

- w porównaniu do enalaprylu:

- w badaniu Mallion 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) z enalaprylem w monoterapii (dawka 20-40 mg q.d.) w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w badaniu Napoli 2004 porównywano zofenopryl w monoterapii (dawka 15-30 mg q.d.) z enalaprylem w monoterapii (dawka 20 mg q.d.) w populacji nieleczonych pacjentów z prawidłowym poziomem cholesterolu we krwi oraz z umiarkowanym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez widocznych klinicznie uszkodzeń narządów, w horyzoncie 12 tygodni,
- w badaniu Napoli 2008 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30 mg q.d.) do enalaprylu w monoterapii (dawka 20 mg q.d.) w populacji pacjentów z nowo zdiagnozowanym łagodnym do umiarkowanego, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 5 lat,
- w porównaniu do lizynoprylu:
 - w badaniu Malacco 2005 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30 mg q.d.) do lizynoprylu w monoterapii (dawka 10 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego leczonym lub nieleczonym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni,
- w porównaniu do ramiprylu:
 - w badaniu Pasini 2007 porównywano zofenopryl w monoterapii (dawka 15-30 mg q.d.) do ramiprylu w monoterapii (dawka 2,5-7,5 mg q.d.) w populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 8 tygodni.

16.1.5.1 Normalizacja ciśnienia tętniczego

Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym oceniano wyłącznie w badaniu Malacco 2005. Punkt ten definiowano jako odsetek pacjentów osiągających wartość DBP <90 mmHg i oceniano w populacji ITT oraz PP. Pomiar ciśnienia wykonywano trzykrotnie w 5-minutowych odstępach, po 10 minutach odpoczynku w pozycji leżącej.

W pracy przedstawiono wyłącznie wyniki dla populacji ITT. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 107).

Tab. 107. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Lizynopryl n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Malacco 2005	74/91 (81,3%)	69/90 (76,7%)	1,32 (0,65; 2,72)	0,443	0,05 (-0,07; 0,17)	0,442	21,50 (N.A.; N.A.)

16.1.5.2 Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów oceniano w dwóch badaniach: Malacco 2005 i Mallion 2007. W pierwszym badaniu pomiar ciśnienia wykonywano trzykrotnie w 5-minutowych odstępach, po 10 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej, zaś w badaniu Mallion 2007 pomiar wykonywano po 10 minutach odpoczynku w pozycji leżącej. W badaniu Malacco 2005 oceniany punkt końcowy zdefiniowano jako odsetek pacjentów osiągających redukcję DBP o ≥ 10 mmHg (pomiar w pozycji siedzącej), zaś w drugim z badań jako wartość DBP < 90 mmHg lub redukcję DBP o ≥ 10 mmHg.

W badaniu Mallion 2007 nie podano w jakiej populacji oceniany był powyższy punkt końcowy (podano wyłącznie odsetek pacjentów), w związku z czym w niniejszej analizie zdecydowano się przyjąć, że ocena przeprowadzona została w populacji ITT.

Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 108).

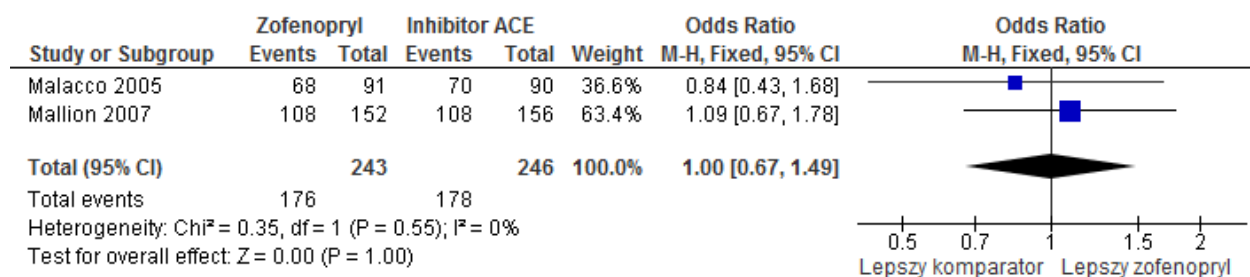
Tab. 108. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Malacco 2005	68/91 (74,7%)	70/90 (77,8%)	0,84 (0,43; 1,68)	0,630	-0,03 (-0,15; 0,09)	0,629	32,76 (N.A.; N.A.)
Mallion 2007	108/152 (71,1%)	108/156 (69,2%)	1,09 (0,67; 1,78)	0,727	0,02 (-0,08; 0,12)	0,727	54,89 (N.A.; N.A.)

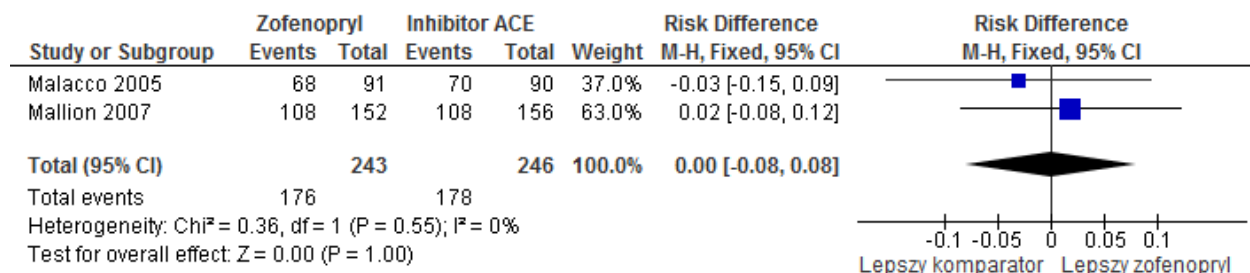
W celu porównania terapii zofenoprylem vs inne inhibitory ACE w zakresie odsetka osób z odpowiedzią na leczenie przeprowadzono metaanalizę wyników z badań porównujących zofenopryl z lizynoprylem (badanie Malacco 2005) i enalaprylem (badanie Mallion 2007). Oba badania prowadzone były w horyzoncie 12 tygodni. Metaanalizę przeprowadzono pomimo pewnych różnic w analizowanych dawkach zofenoprylu, populacji włączanej do badań oraz definicji ocenianego punktu końcowego. Wnioskowanie prowadzono z uwzględnieniem ww. ograniczeń metaanalizy.

Wynik metaanalizy badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi lekami pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie (Ryc. 28 i Ryc. 29).

Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: różnica ryzyka.



16.1.5.3 Redukcja SBP (mmHg)

16.1.5.3.1 Zmiana SBP (mmHg)

W badaniu Mallion 2007 pomiar ciśnienia wykonywano w pozycji leżącej, a następnie siedzącej i stojącej, w populacji ITT oraz PP, przy czym w publikacji nie przedstawiono wyników dla populacji PP oraz wyników dla pomiarów w pozycji siedzącej. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 109).

Tab. 109. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji leżącej i stojącej.

Badanie	Zofenopryl			Enalapryl			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
Pomiar w pozycji leżącej								
Mallion 2007	152	-20,1	73,84	156	-19,6	72,98	-0,50 (-16,90; 15,90)	0,952
Pomiar w pozycji stojącej								
Mallion 2007	152	-19,2	70,53	156	-18,1	67,39	-1,10 (-16,50; 14,30)	0,889

* wartość SD wyznaczona na podstawie wartości p.

W badaniu Napoli 2008 sposób raportowania wyników uniemożliwia ich analizę statystyczną – przedstawiono początkowe wartości SBP oraz po roku i po 5 latach badania, przy czym nie podano wartości SD lub p, które umożliwiłyby ocenę zmiany SBP. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki w postaci, w jakiej znajdują się w publikacji (Tab. 110).

Tab. 110. Wyniki z badania Napoli 2008: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg).

Napoli 2008	Zofenopryl			Enalapryl		
	N	Początek badania	Koniec badania	N	Początek badania	Koniec badania
Horyzont: 1 rok						
Zmiana SBP (mmHg)	24	172,0±6,2 *	137,2±8,6	24	163,5±6,4	138,3±11,8
Horyzont: 5 lat						
Zmiana SBP (mmHg)	24	172,0±6,2	137,7±12,6	24	163,5±6,4	136,6±12,5

* p<0,01 vs enalapryl.

W badaniu Malacco 2005 oceniano zmianę SBP w pozycji siedzącej. Sposób prezentowania wyników powoduje, że ich analiza statystyczna nie jest możliwa. Zmianę SBP oceniano w populacji ITT oraz PP, przy czym wyniki przedstawiono wyłącznie dla populacji ITT. Wyniki z badania Malacco 2005 przedstawiono poniżej (Tab. 111).

Tab. 111. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Lizynopryl		
	N	Początek badania	Koniec badania	N	Początek badania	Koniec badania
Malacco 2005	90*	157,8±11,1 (135-190)	139,7±13,3	91*	157,5±13,2 (128-200)	137,3±13,8

* z uwagi na brak informacji o liczebności populacji ITT wartości N dla poszczególnych grup podano zgodnie z tabelą I w pracy Malacco 2005 – analogiczne założenie przyjęto w rozdz. 16.1.5.2.

Sposób raportowania wyników w badaniu Pasini 2007 uniemożliwia ich analizę statystyczną. W badaniu tym nie podano m.in. liczebności populacji, dla której przedstawiono poszczególne wyniki, w związku z czym zdecydowano się je przedstawić w postaci, w jakiej zaprezentowane zostały w badaniu (por. Tab. 112). Pomiar ciśnienia wykonywany był dwukrotnie (2 minuty przerwy) u pacjentów po 10 minutach siedzenia.

Tab. 112. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Ramipryl		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	152,8±6,7	126,9±8,3*	137,8±6,2*	152,7±7,6	128,2±7,8*	139,8±8,2*

* p<0,001 vs początek badania.

16.1.5.3.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Napoli 2004 oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Sposób przedstawienia wyników uniemożliwia ich analizę statystyczną – przedstawiono wartości końcowe pomiarów ciśnienia oraz wartość p względem początku badania dla obu grup zofenoprylu oraz enalaprylu, przy czym początkową wartość SBP podano dla obu grup łącznie (Tab. 113).

Tab. 113. Wyniki z badania Napoli 2004: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl			Enalapryl		
	Początek badania	Koniec badania (12. tydzień)	Wartość p *	Początek badania	Koniec badania (12. tydzień)	Wartość p *
Napoli 2004	bd **	134±3	<0,05	bd **	131±6	<0,05

* względem początku badania, dla SBP/DBP;
** wartość SBP na początku badania dla obu grup łącznie wynosiła 165±5.

W badaniu Malacco 2005 oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego dla zmiany SBP. Sposób prezentowania wyników powoduje, że ich analiza statystyczna nie jest możliwa. Zmianę SBP oceniano w populacji ITT oraz PP, przy czym wyniki przedstawiono wyłącznie dla populacji ITT (por. Tab. 114).

Tab. 114. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl			Lizynopryl		
	N	Początek badania	Koniec badania	N	Początek badania	Koniec badania
Malacco 2005	16	142,4±22,6 (87-244)	137,6±18,4 (84-209)	17	141,0±17,3 (97-191)	135,2±16,7 (92-197)

Sposób raportowania wyników w badaniu Pasini 2007 uniemożliwia ich analizę statystyczną (por. rozdz. 16.1.5.3.1). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w postaci, w jakiej zaprezentowane zostały w badaniu (por. Tab. 115).

Tab. 115. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl			Ramipryl		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	138,9±5,8	121,8±6,1 *	-	139,8±6,9	122,8±5,4 *	-

* p<0,001 vs początek badania.

16.1.5.4 Redukcja DBP (mmHg)

16.1.5.4.1 Zmiana SBP (mmHg)

Podobnie jak w przypadku zmiany SBP (mmHg) sposób raportowania wyników w większości badań (poza Mallion 2007) uniemożliwia ich analizę statystyczną (por. rozdz. 16.1.5.3). Poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z poszczególnych badań.

W badaniu Mallion 2007 przedstawiono wyniki dla pomiaru zmiany DBP w pozycji stojącej oraz leżącej. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 116).

Tab. 116. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji leżącej i stojącej.

Badanie	Zofenopryl			Enalapryl			MD (95% CI)	p
	N	Średnia	SD*	N	Średnia	SD*		
Pomiar w pozycji leżącej								
Mallion 2007	152	-16,7	61,35	156	-15,4	57,34	-1,30 (-14,56; 11,96)	0,848
Pomiar w pozycji stojącej								
Mallion 2007	152	-15,8	58,04	156	-14,6	54,36	-1,20 (-13,76; 11,36)	0,851

* wartość SD wyznaczona na podstawie wartości p.

W badaniu Napoli 2008 raportowano wyniki po roku i po pięciu latach badania – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 117).

Tab. 117. Wyniki z badania Napoli 2008: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg).

Napoli 2008	Zofenopryl			Enalapryl		
	N	Początek badania	Koniec badania	N	Początek badania	Koniec badania
Horyzont: 1 rok						
Zmiana DBP (mmHg)	24	102,5±6,1	76,5±6,4	24	100,0±5,4	75,9±9,8
Horyzont: 5 lat						
Zmiana DBP (mmHg)	24	102,5±6,1	77,5±10,6	24	100,0±5,4	75,9±9,8

* p<0,01 vs enalapryl.

W badaniu Malacco 2005 oceniano zmianę SBP w pozycji siedzącej. Wyniki przedstawiono poniżej (Tab. 118). Sposób przedstawienia wyników w publikacji uniemożliwia ich analizę statystyczną.

Tab. 118. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Lizynopryl		
	N	Początek badania	Koniec badania	N	Początek badania	Koniec badania
Malacco 2005	90*	96,3±5,6 (68–110)	82,2 ±6,6	91*	96,7±4,7 (87–110)	82,0±7,8

* z uwagi na brak informacji o liczebności populacji ITT wartości N dla poszczególnych grup podano zgodnie z tabelą I w pracy Malacco 2005 – analogiczne założenie przyjęto w rozdz. 16.1.5.2.

W badaniu Pasini 2007 oceniano zmianę DBP (mmHg). Wyniki z badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 119). Sposób prezentacji wyników uniemożliwia ich analizę statystyczną.

Tab. 119. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl			Ramipryl		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	99,2±4,1	82,1±5,4*	90,1±5,6**	98,1±4,2	82,9±5,3*	90,9±4,8 **

* p<0,001 vs początek badania;
** p<0,01 vs początek badania.

16.1.5.4.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Napoli 2004 oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Wyniki z badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 120). Analiza statystyczna wyników nie była możliwa (por. rozdz. 16.1.5.3.2).

Tab. 120. Wyniki z badania Napoli 2004: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl			Enalapryl		
	Początek badania	Koniec badania (12. tydzień)	Wartość p *	Początek badania	Koniec badania (12. tydzień)	Wartość p *
Napoli 2004	bd **	70±3	<0,05	bd **	68±5	<0,05

* względem początku badania, dla SBP/DBP;
** wartość DBP na początku badania dla obu grup łącznie wynosiła 97±3.

W badaniu Malacco 2005 oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego dla zmiany DBP (mmHg). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 118). Sposób przedstawienia wyników w publikacji uniemożliwia ich analizę statystyczną.

Tab. 121. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl			Lizynopryl		
	N	Początek badania	Koniec badania	N	Początek badania	Koniec badania
Malacco 2005	16	88,9±14,7 (51-135)	86,4±14,9 (52-131)	17	89,0±14,1 (51-132)	85,7±13,1 (52-135)

W badaniu Pasini 2007 oceniano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego dla zmiany DBP (mmHg). Wyniki z badania przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 119). Sposób ich przedstawienia w ww. publikacji uniemożliwia analizę statystyczną.

Tab. 122. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg).

Badanie	Zofenopryl			Ramipryl		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
Pasini 2007	92,3±4,9	78,8±4,3 *	-	91,8±4,7	77,8±4,0 *	-

* p<0,001 vs początek badania.

16.1.5.5 Zmiana tętna (uderzenia/min)

Zmianę tętna (uderzenia/min) oceniano w badaniu Pasini 2007, przy czym sposób raportowania wyników uniemożliwia ich analizę. Z tego względu w tabeli poniżej (Tab. 123) przedstawiono wyniki w postaci, w jakiej zaprezentowane zostały w badaniu.

Tab. 123. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany tętna (uderzenia/min).

Pasini 2007	Zofenopryl			Ramipryl		
	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania	Początek badania	Koniec badania (8. tydzień)	Okres wymywania
tętno	76,9±10,6	75,0±11,2	78,9±10,9	78,2±11,0	79,7±9,9	80,1±10,8

16.1.6 Zofenopryl vs placebo

Skuteczność zofenoprylu w porównaniu do placebo oceniana była w dwóch badaniach:

- w badaniu Malacco 2002 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 7,5, 15, 30 i 60 mg) do stosowania placebo w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 6 tygodni;
- w badaniu Parati 2006 porównywano stosowanie zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu do HCTZ w monoterapii:
 - zofenopryl w dawce 15 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d. vs HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.;

- zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d. vs HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.;
- zofenopryl w dawce 60 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d. vs HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.;
- zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 25 mg q.d. vs HCTZ w dawce 25 mg q.d.;
- zofenopryl w dawce 40 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ w dawce 25 mg q.d. vs HCTZ w dawce 25 mg q.d.;

w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

16.1.6.1 Normalizacja ciśnienia tętniczego

Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym oceniany był w obu włączonych badaniach. W badaniu Malacco 2002 powyższy punkt końcowy definiowany był jako wartość DBP ≤ 90 mmHg, a w badaniu Parati 2006 jako wartość DBP < 90 mmHg. W obu badaniach pomiar ciśnienia wykonywany był w pozycji siedzącej trzykrotnie, odpowiednio w dwu lub pięciominutowych odstępach, po 10 minutach odpoczynku.

Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym w grupie zofenoprylu w monoterapii (wszystkie dawki) jest istotnie statystycznie wyższy niż w grupie placebo:

- zofenopryl w dawce 7,5 mg q.d.:
 - OR=9,90, 95% CI=(2,09; 46,91), p=0,004,
 - RD=0,28, 95% CI=(0,13; 0,43), p<0,001.
- zofenopryl w dawce 15 mg q.d.:
 - OR=15,84, 95% CI=(3,35; 74,94), p<0,001,
 - RD=0,39, 95% CI=(0,22; 0,56), p<0,001.
- zofenopryl w dawce 30 mg q.d.:
 - OR=24,60, 95% CI=(5,28; 114,56), p<0,001,
 - RD=0,50, 95% CI=(0,34; 0,66), p<0,001.
- zofenopryl w dawce 60 mg q.d.:
 - OR=51,25, 95% CI=(10,67; 246,17), p<0,001,
 - RD=0,67, 95% CI=(0,52; 0,82), p<0,001.

Zauważyć można, że wraz ze wzrostem dawki zofenoprylu następuje wzrost korzyści, tj. zwiększenie odsetka osób uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego (por. Tab. 124).

Tab. 124. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

Badanie	Zofenopryl		Komparator		OR		RD		NNT (95% CI)
	dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Monoterapia									
Malacco 2002 *	7,5	14/43 (32,6%)	placebo	2/43 (4,7%)	9,90 (2,09; 46,91)	0,004	0,28 (0,13; 0,43)	<0,001	3,58 (2,3; 8,0)
	15	17/39 (43,6%)			15,84 (3,35; 74,94)	<0,001	0,39 (0,22; 0,56)	<0,001	2,57 (1,8; 4,5)
	30	24/44 (54,5%)			24,60 (5,28; 114,56)	<0,001	0,50 (0,34; 0,66)	<0,001	2,00 (1,5; 3,0)
	60	30/42 (71,4%)			51,25 (10,67; 246,17)	<0,001	0,67 (0,52; 0,82)	<0,001	1,50 (1,2; 1,9)
* odsetek pacjentów odczytany z wykresu.									

Odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym w grupie zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu do wyników uzyskiwanych w grupie komparatora (HCTZ w monoterapii) był istotnie statystycznie wyższy dla porównania:

- zofenopryl 30 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - OR=2,63, 95% CI=(1,01; 6,79), p=0,047,
 - RD=0,23, 95% CI=(0,01; 0,46), p=0,038.
- zofenopryl 60 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - OR=7,43, 95% CI=(2,51; 21,98), p<0,001,
 - RD=0,45, 95% CI=(0,25; 0,66), p<0,001.
- zofenopryl 30 mg + HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg:
 - OR=3,33, 95% CI=(1,23; 9,00), p=0,017,
 - RD=0,29, 95% CI=(0,06; 0,51), p=0,012.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 125). Wraz ze wzrostem dawki zofenoprylu zauważyć można wzrost korzyści, tj. zwiększenie odsetka osób uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego.

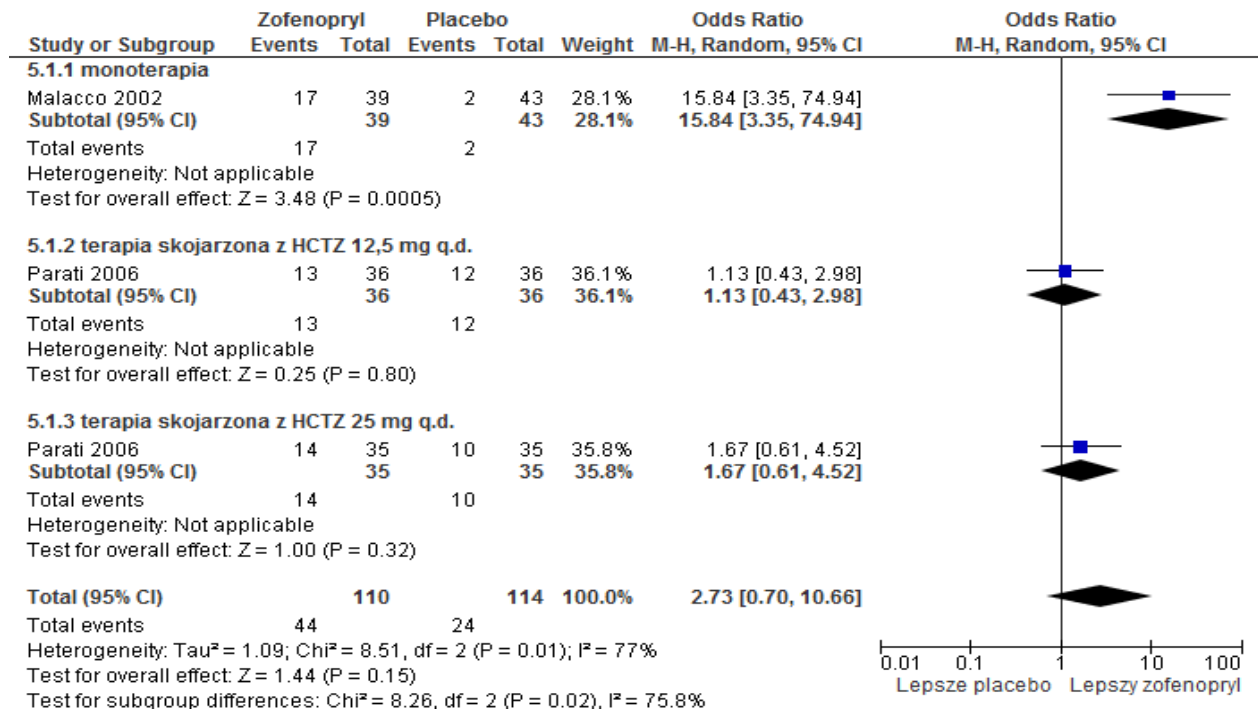
Tab. 125. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ		HCTZ		OR		RD		NNT (95% CI)
	dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg									
Parati 2006	15	13/36 (36,1%)	HCTZ: 12,5	12/36 (33,3%)	1,13 (0,43; 2,98)	0,805	0,03 (-0,19; 0,25)	0,804	36,00 (N.A.; N.A.)
	30	21/37 (56,8%)			2,63 (1,01; 6,79)	0,047	0,23 (0,01; 0,46)	0,038	4,27 (2,2; 80,4)
	60	26/33 (78,8%)			7,43 (2,51; 21,98)	<0,001	0,45 (0,25; 0,66)	<0,001	2,20 (1,5; 4,1)
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg									
Parati 2006	15	14/35 (40,0%)	HCTZ: 25	10/35 (28,6%)	1,67 (0,61; 4,52)	0,316	0,11 (-0,11; 0,34)	0,310	8,75 (N.A.; N.A.)
	30	20/35 (57,1%)			3,33 (1,23; 9,00)	0,017	0,29 (0,06; 0,51)	0,012	3,50 (2,0; 15,7)

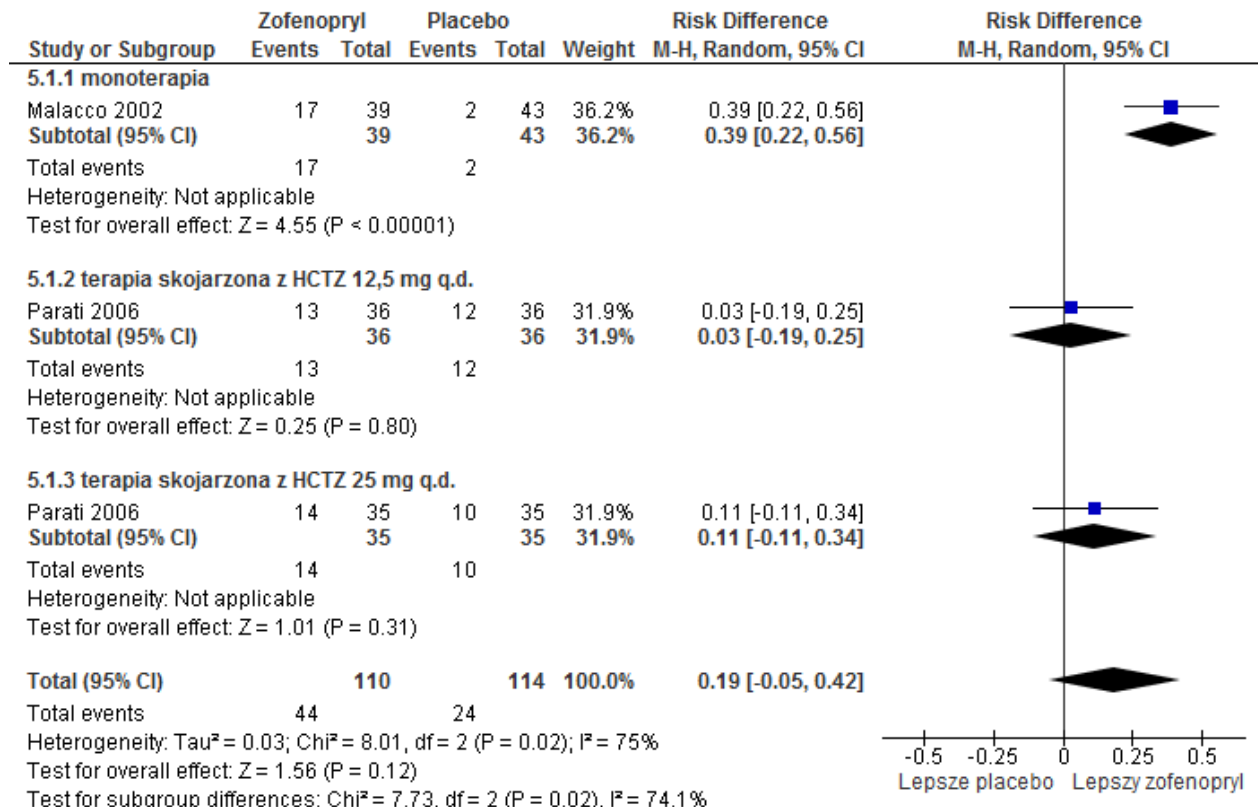
Przeprowadzono metaanalizy dla trzech dawek zofenoprylu: 15, 30 i 60 mg q.d. na podstawie badania Malacco 2002 (monoterapia) oraz Parati 2006 (skojarzenie z HCTZ w dawce 12,5 lub 25 mg q.d.). W obu badaniach protokół zakładał, że pacjenci w danej grupie przyjmują lek w stałej dawce przez cały okres trwania badania, bez względu na uzyskiwane wyniki. Do obu ww. badań włączano pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym (w badaniu Parati 2006 byli to pacjenci ambulatoryjni). Horyzonty obu badań były zbliżone (odpowiednio 6 i 12 tygodni).

Wynik metaanalizy badań wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy zofenoprylem (dawka 15 mg q.d.) a placebo pod względem odsetka pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym (Ryc. 30 i Ryc. 31). Większą korzyść obserwowano w badaniu, w którym porównywano zofenopryl w monoterapii vs placebo niż w badaniu, w którym porównywano zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs monoterapia HCTZ. Zauważalna jest tendencja do uzyskiwania lepszych wyników, tj. większego odsetka pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym, w grupie zofenoprylu.

Ryc. 30. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 31. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.

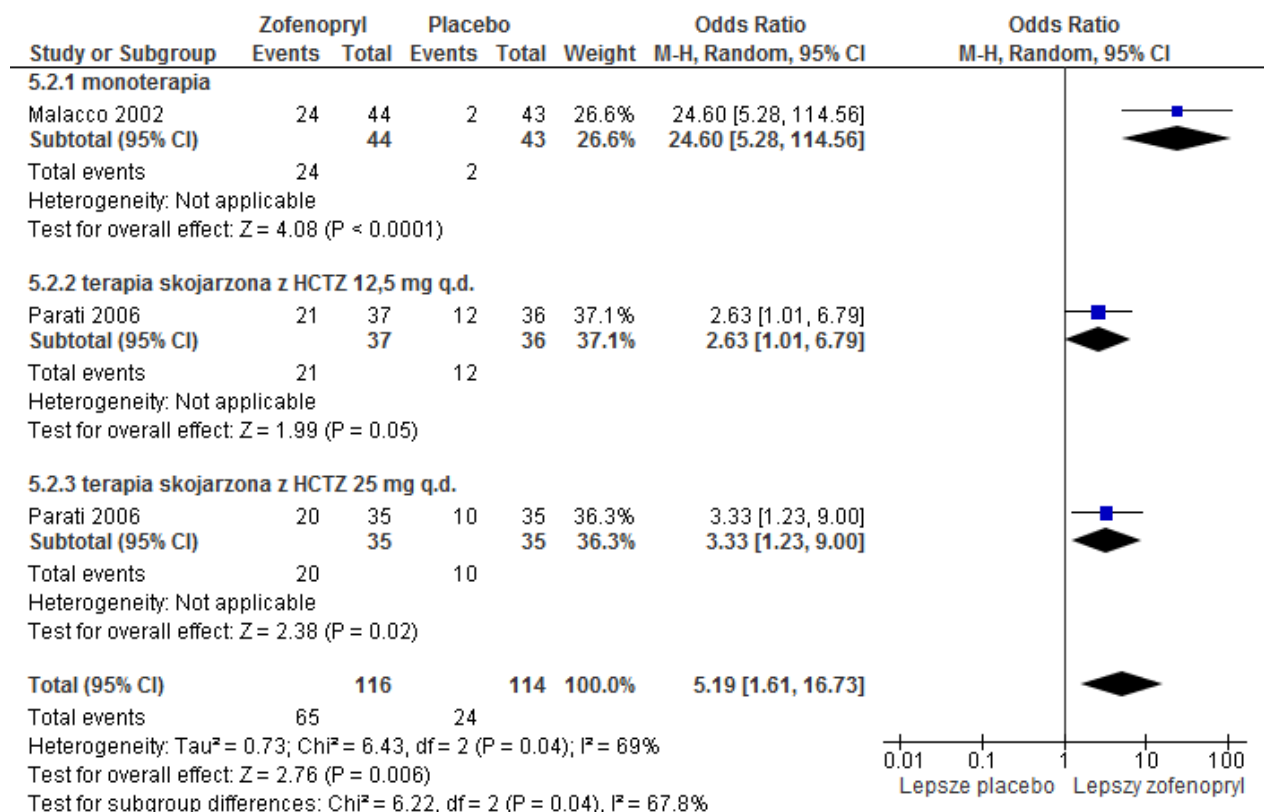


Wynik metaanalizy badań wskazuje na istotnie statystycznie wyższy odsetek osób uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego w populacji pacjentów stosujących zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (Ryc. 32 i Ryc. 33):

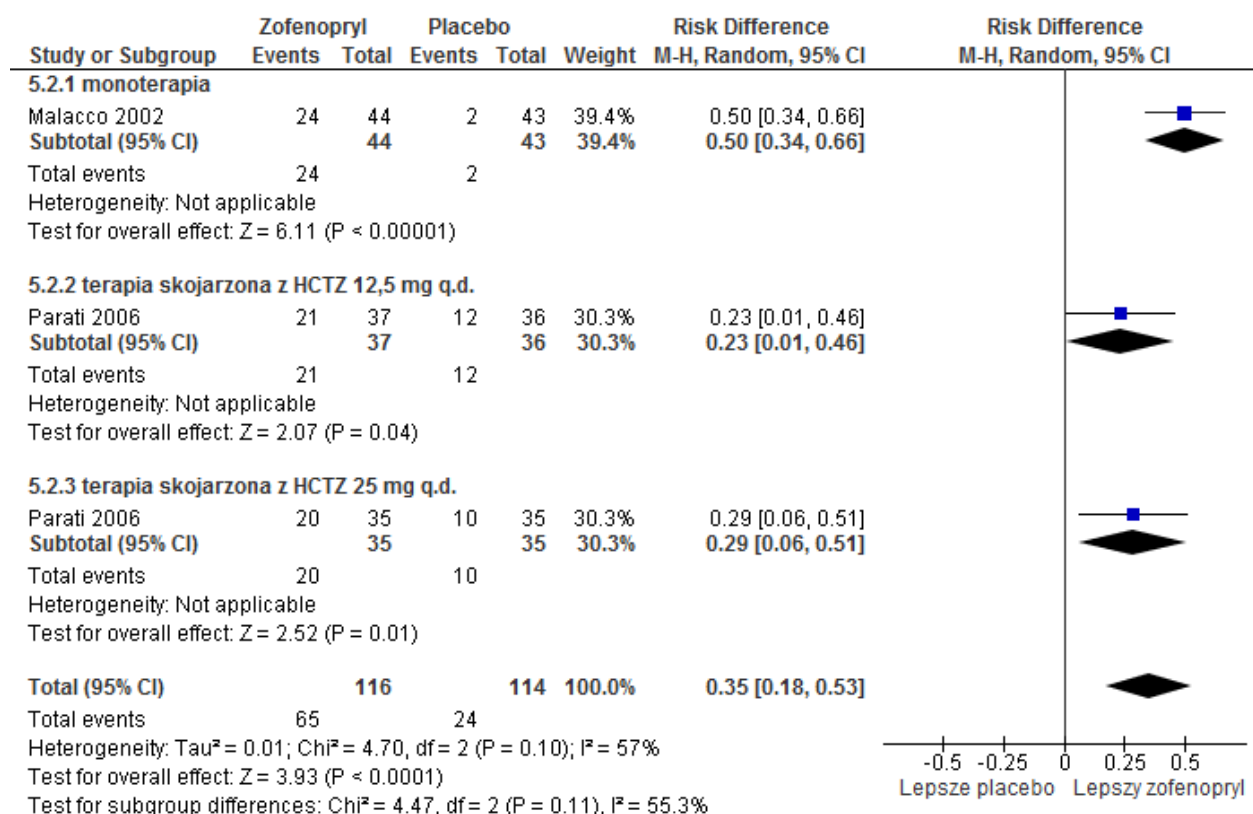
- OR=5,19, 95% CI=(1,61; 16,73), p=0,006,
- RD=0,35, 95% CI=(0,18; 0,53), p<0,0001.

Podobnie jak w przypadku metaanalizy badań dla zofenoprylu w dawce 15 mg q.d., również dla dawki 30 mg q.d. większą korzyść obserwowano w badaniu, w którym porównywano zofenopryl w monoterapii vs placebo niż w badaniu, w którym porównywano zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs monoterapia HCTZ.

Ryc. 32. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: ilorz szans.



Ryc. 33. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.

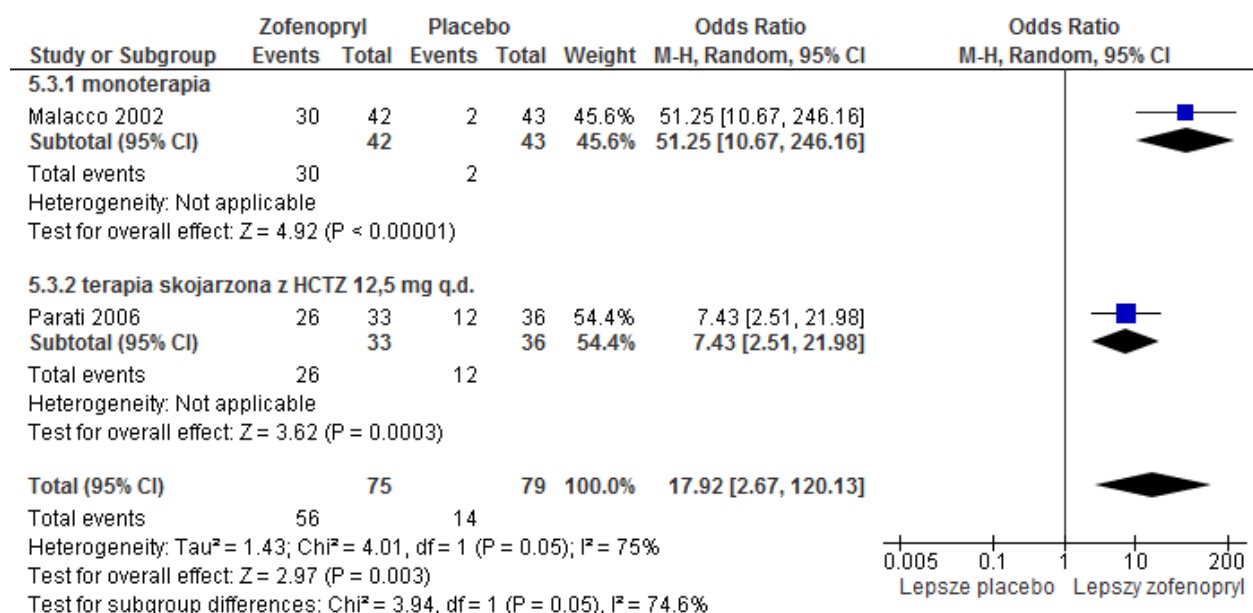


Wynik metaanalizy badań wskazuje na istotnie statystycznie wyższy odsetek osób uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego w populacji pacjentów stosujących zofenopryl w dawce 60 mg q.d. w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (Ryc. 34 i Ryc. 35):

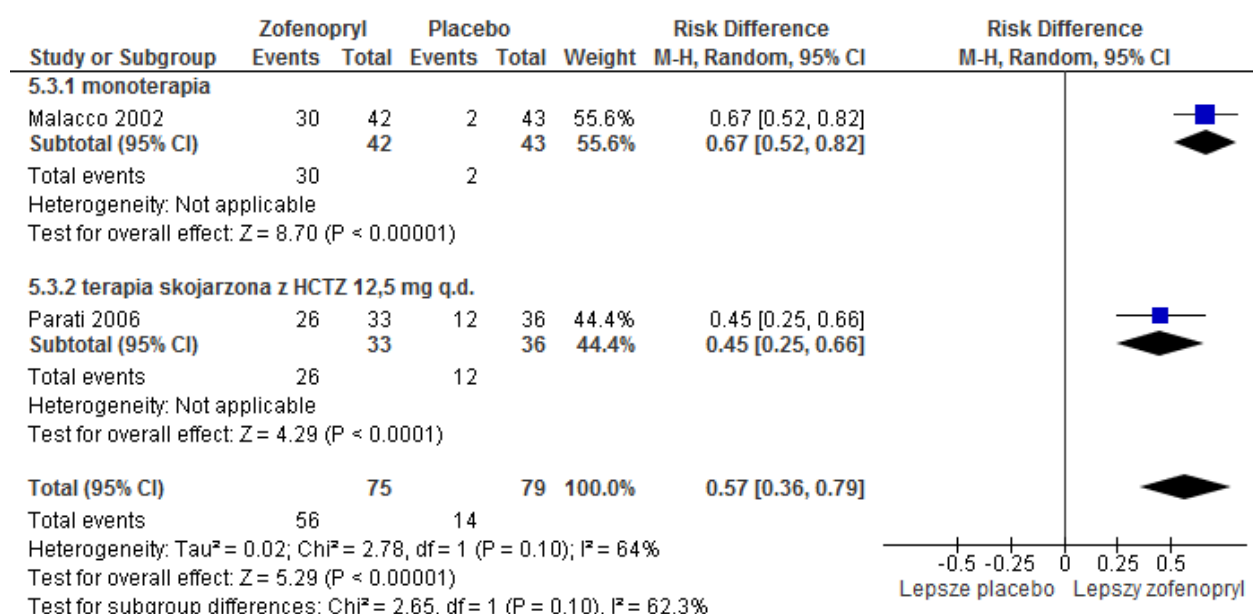
- OR=17,92, 95% CI=(2,67; 120,13), p=0,003,
- RD=0,57, 95% CI=(0,36; 0,79), p<0,00001.

Podobnie jak dla dawki 15 mg q.d. oraz 30 mg q.d. większą korzyść obserwowano w badaniu, w którym porównywano zofenopryl w monoterapii vs placebo niż w badaniu, w którym porównywano zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs monoterapia HCTZ.

Ryc. 34. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 35. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.



16.1.6.2 Odpowiedź na leczenie

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oceniano w badaniu Parati 2006. W niniejszej analizie przyjęto, że punkt ten w ww. pracy definiowano jako odsetek osób z DBP <90 mmHg lub z redukcją DBP o ≥ 10 mmHg (por. rozdz. 16.1.4.2).

Istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie w grupie zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ niż w grupie pacjentów przyjmujących hydrochlorotiazyd w monoterapii:

- zofenopryl 15 mg + HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg:
 - OR=4,79, 95% CI=(1,67; 13,70), p=0,003,
 - RD=0,34, 95% CI=(0,13; 0,54), p=0,001.
- zofenopryl 30 mg + HCTZ 25 mg vs HCTZ 25 mg:
 - OR=17,32, 95% CI=(3,59; 83,48), p<0,001,
 - RD=0,47, 95% CI=(0,28; 0,65), p<0,001.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 126).

Tab. 126. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.

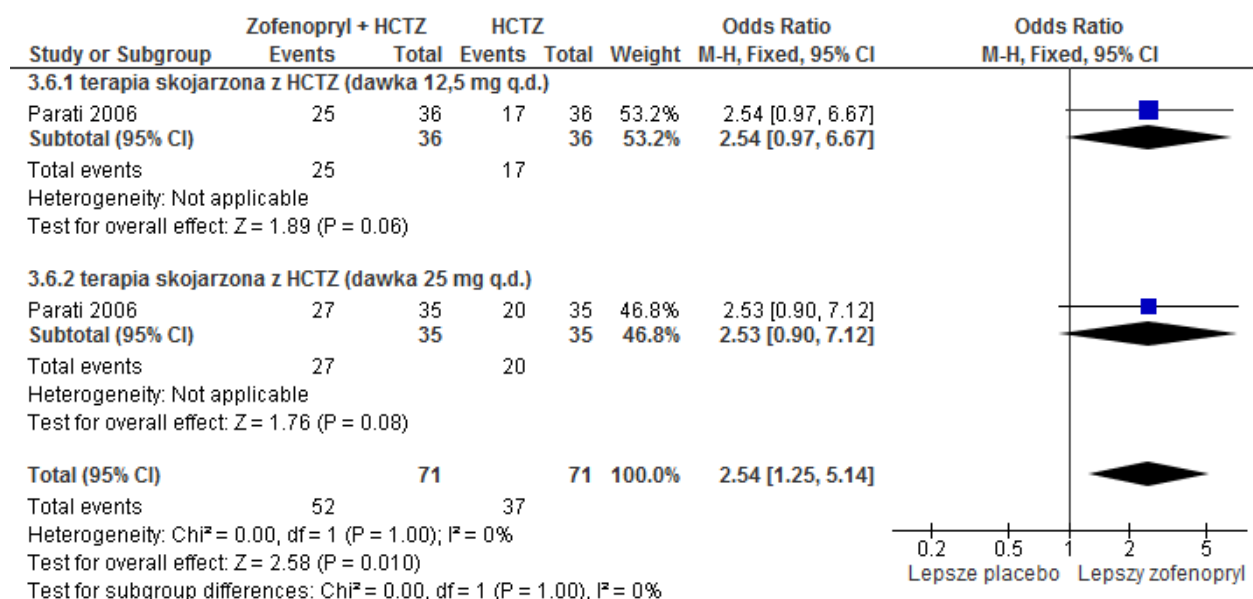
Badanie	Zofenopryl + HCTZ		HCTZ		OR		RD		NNT (95% CI)
	dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg									
Parati 2006	15	25/36 (69,4%)	HCTZ: 12,5	17/36 (47,2%)	2,54 (0,97; 6,67)	0,058	0,22 (0,00; 0,44)	0,050	4,50 (2,3; 3082,0)
	30	30/37 (81,1%)			4,79 (1,67; 13,70)	0,003	0,34 (0,13; 0,54)	0,001	2,95 (1,8; 7,6)
	60	31/33 (93,9%)			17,32 (3,59; 83,48)	<0,001	0,47 (0,28; 0,65)	<0,001	2,14 (1,5; 3,5)
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg									
Parati 2006	15	27/35 (77,1%)	HCTZ: 25	20/35 (57,1%)	2,53 (0,90; 7,12)	0,079	0,20 (- 0,02; 0,42)	0,068	5,00 (N.A.; N.A.)
	30	26/35 (74,3%)			2,17 (0,79; 5,96)	0,134	0,17 (- 0,05; 0,39)	0,125	5,83 (N.A.; N.A.)

Przeprowadzono metaanalizę dla dwóch dawek zofenoprylu, 15 i 30 mg q.d., w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 i 25 mg q.d. w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.).

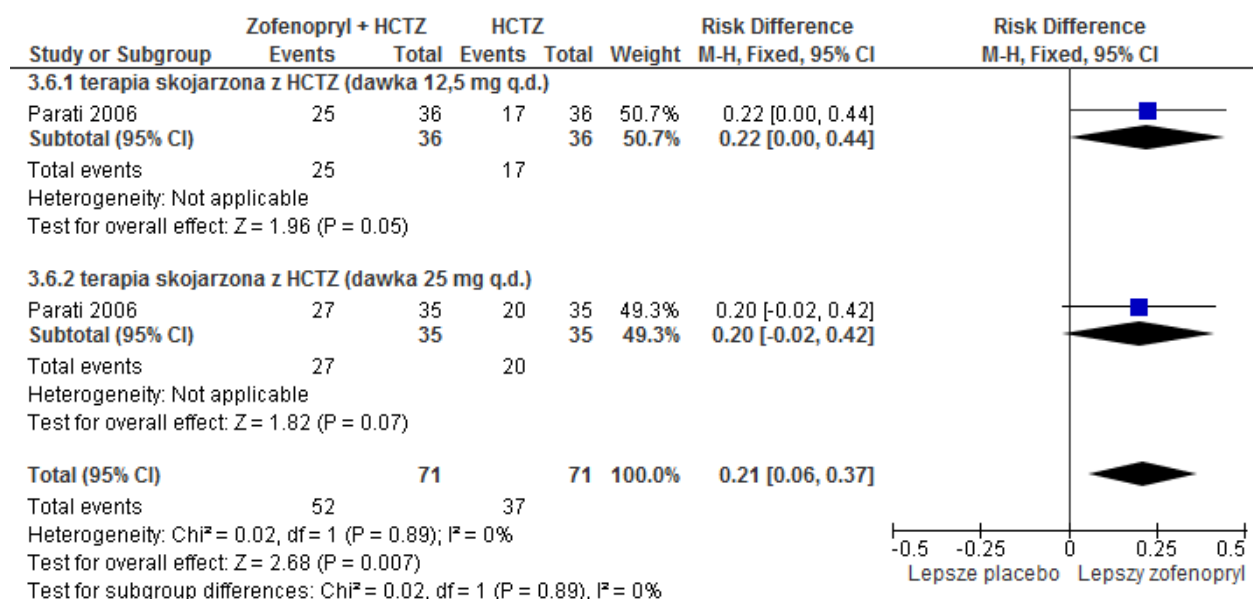
Wynik metaanalizy badań wskazuje na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania normalizacji ciśnienia tętniczego w populacji pacjentów stosujących zofenopryl w dawce 15 mg q.d. w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Ryc. 36 i Ryc. 37):

- OR=2,54, 95% CI=(1,25; 5,14), p=0,010,
- RD=0,21, 95% CI=(0,06; 0,37), p=0,007.

Ryc. 36. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: iloraz szans.



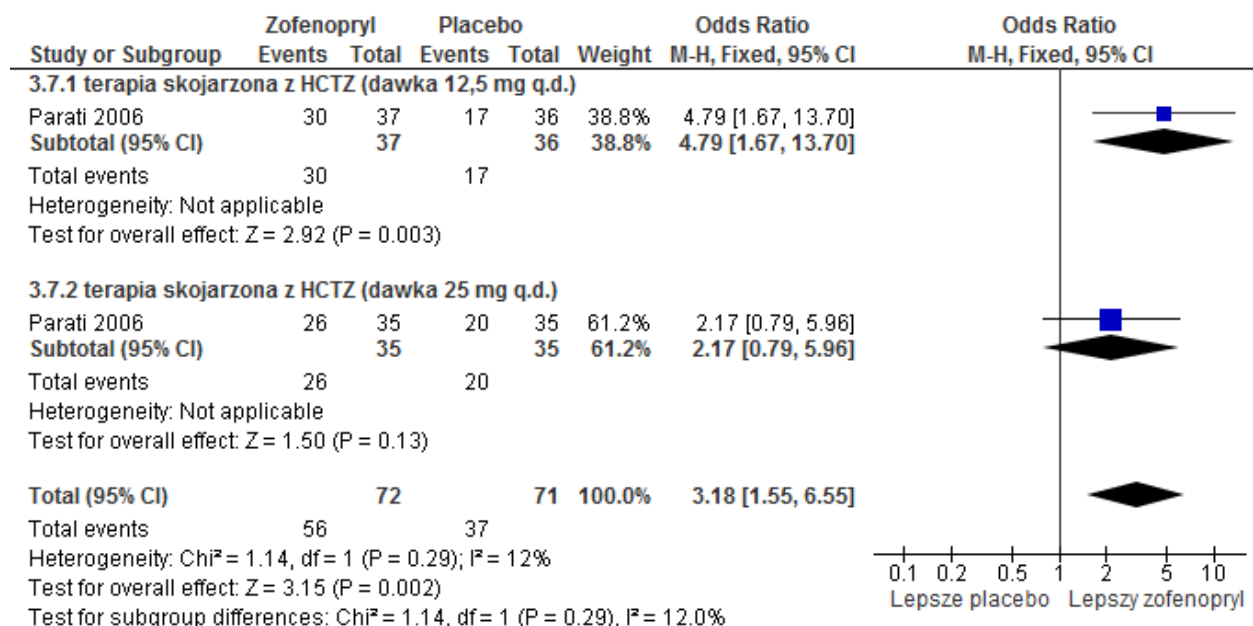
Ryc. 37. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: różnica ryzyka.



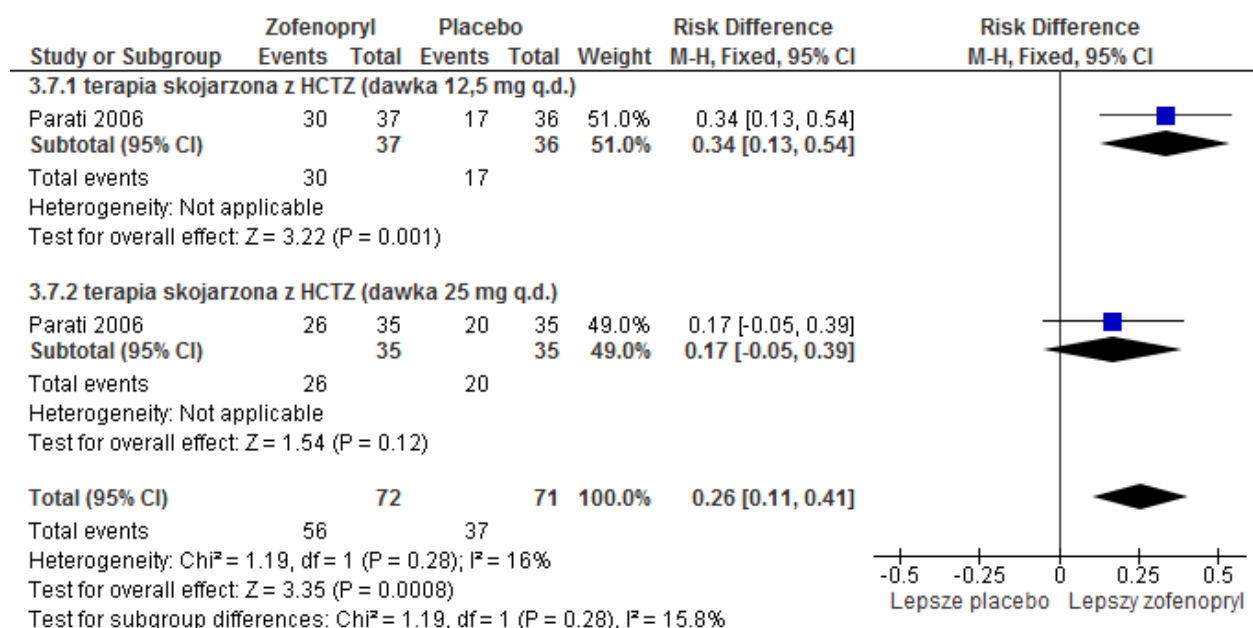
Wynik metaanalizy badań wskazuje na istotnie statystycznie wyższą częstość uzyskiwania normalizacji ciśnienia tętniczego w populacji pacjentów stosujących zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Ryc. 38 i Ryc. 39):

- OR=3,18, 95% CI=(1,55; 6,55), p=0,002,
- RD=0,26, 95% CI=(0,11; 0,41), p=0,0008.

Ryc. 38. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 39. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: różnica ryzyka.



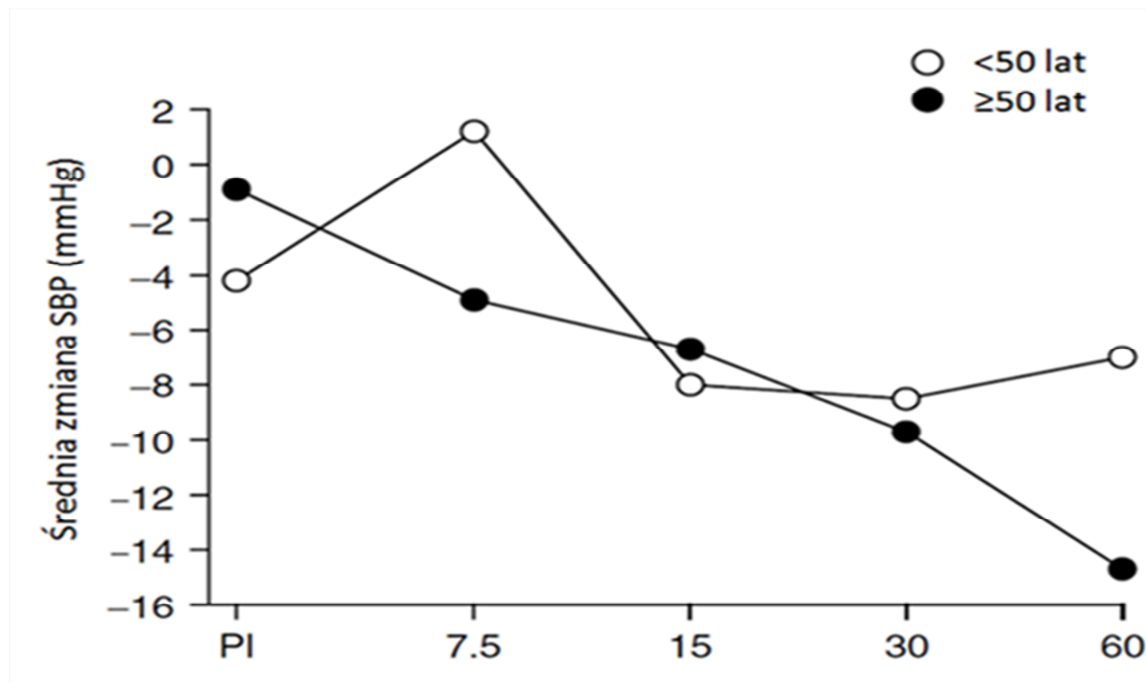
16.1.6.3 Redukcja SBP (mmHg)

16.1.6.3.1 Zmiana SBP (mmHg)

W badaniu Malacco 2002 oceniano zmianę SBP w dwóch przedziałach wiekowych – poniżej 50 lat i od 50 lat. W pracy przedstawiono wyniki w postaci wykresów, przy czym nie podano liczebności poszczególnych grup. Tym samym analiza statystyczna wyników

nie jest możliwa. Poniżej przedstawiono wykres na podstawie publikacji Malacco 2002 (Ryc. 40).

Ryc. 40. Średnia zmiana SBP (mmHg) w podziale na grupy wiekowe. Wyniki z badania Malacco 2002.



W badaniu Parati 2006 raportowano zmianę SBP w horyzoncie 12 tygodni. Istotnie statystycznie większą redukcję SBP (mmHg) uzyskiwano w grupie zofenoprylu (15, 30 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 mg q.d.):

- zofenopryl 15 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-5,55, 95% CI=(-10,68; -0,42), p=0,034,
- zofenopryl 30 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-6,66, 95% CI=(-12,07; -1,25), p=0,016,
- zofenopryl 60 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-11,66, 95% CI=(-17,04; -6,28), p<0,001.

Wyniki dla zofenoprylu w skojarzeniu z wyższą dawką HCTZ (25 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ 25 mg q.d. w zakresie redukcji SBP (mmHg; pomiar w pozycji siedzącej) były nieistotne statystycznie (Tab. 127).

Tab. 127. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ				HCTZ				MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD**	dawka	N	Średnia	SD**		
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg										
Parati 2006 *	15	35	-16,48	10,94	12,5	36	-10,93	11,10	-5,55 (-10,68; -0,42)	0,034
	30	37	-17,59	12,41					-6,66 (-12,07; -1,25)	0,016
	60	33	-22,59	11,72					-11,66 (-17,04; -6,28)	<0,001
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg										
Parati 2006 *	15	35	-16,30	9,88	25	35	-15,37	12,07	-0,93 (-6,10; 4,24)	0,724
	30	36	-18,89	12,24					-3,52 (-9,18; 2,14)	0,223

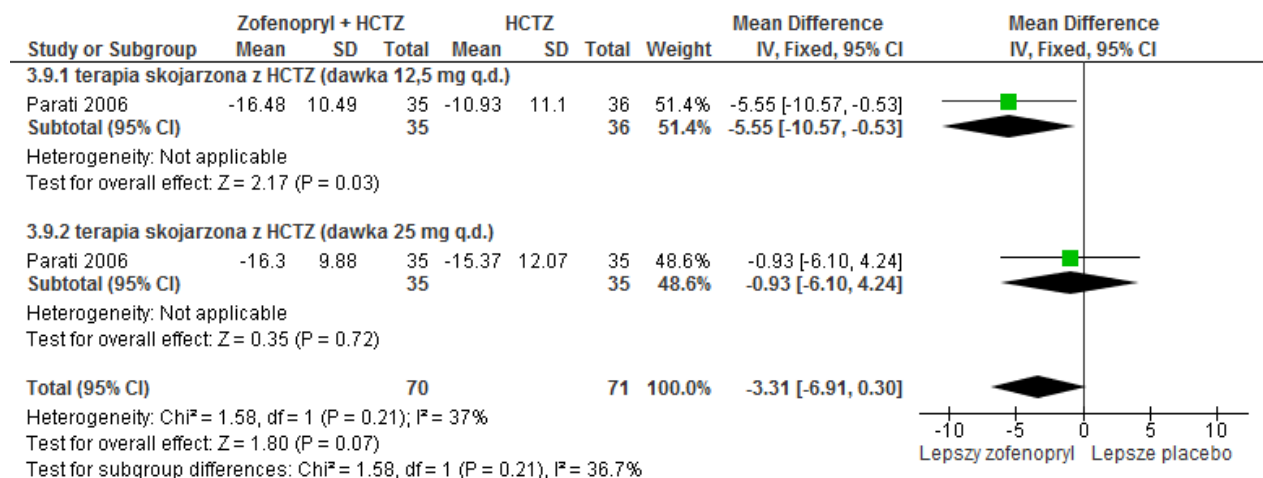
* wyniki odczytano z wykresu;

** wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.

Przeprowadzono metaanalizę wyników z badania Parati 2006.

Wynik metaanalizy dla zofenoprylu w dawce 15 mg q.d. w skojarzeniu z diuretykiem (HCTZ) w dawce 12,5 lub 25 mg q.d. w porównaniu do HCTZ w dawce 12,5 lub 25 mg q.d. jest nieistotny statystycznie – por. Ryc. 41. Zauważyć można tendencję do większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl, bez osiągnięcia statystycznej istotności.

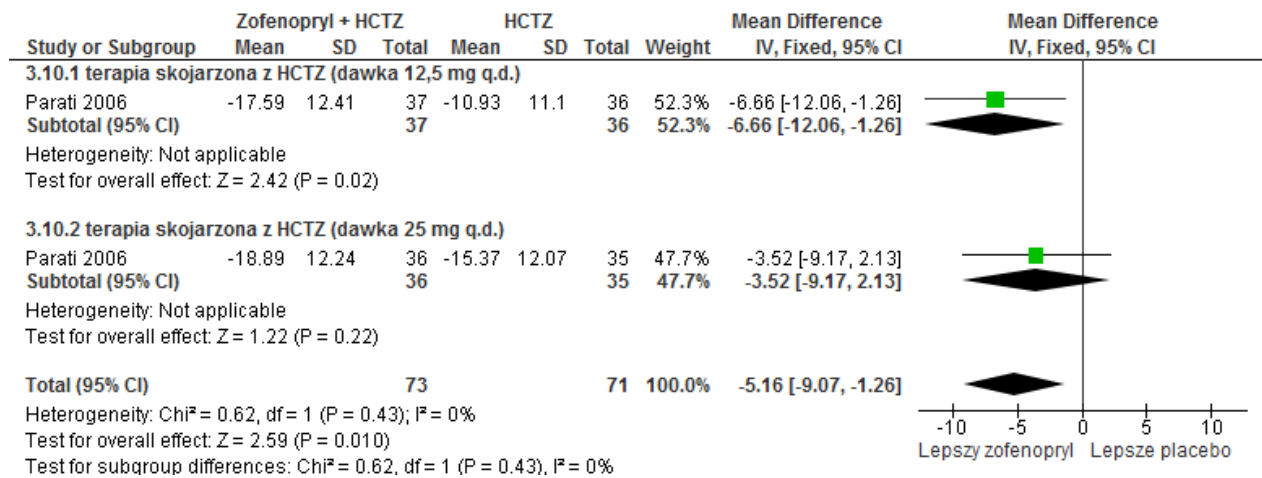
Ryc. 41. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



Istotnie statystycznie większą zmianę SBP (mmHg) osiągnęto w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 25 mg q.d.) – por. Ryc. 42:

- MD=-5,16, 95% CI=(-9,07; -1,26), p=0,010.

Ryc. 42. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



16.1.6.3.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Parati 2006 raportowano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (pomiar 24 godz.). Istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia skurczowego (mmHg) uzyskiwano w grupie zofenoprylu (15, 30 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 mg q.d.):

- zofenopryl 15 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-6,12, 95% CI=(-9,83; -2,41), p=0,001,
- zofenopryl 30 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-6,12, 95% CI=(-9,72; -2,52), p=0,001,
- zofenopryl 60 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-8,54, 95% CI=(-12,99; -4,09), p<0,001.

Wyniki dla zofenoprylu w skojarzeniu z wyższą dawką HCTZ (25 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ 25 mg q.d. w zakresie zmiany SBP (mmHg; ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego) były nieistotne statystycznie (Tab. 128).

Tab. 128. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ				HCTZ				MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD**	dawka	N	Średnia	SD**		
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg										
Parati 2006 *	15	23	-10,50	7,77	HCTZ: 12,5	25	-4,38	5,20	-6,12 (-9,83; -2,41)	0,001
	30	26	-10,50	7,65					-6,12 (-9,72; -2,52)	0,001
	60	27	-12,92	10,18					-8,54 (-12,99; -4,09)	<0,001
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg										
Parati 2006 *	15	24	-9,00	6,22	HCTZ: 25	26	-6,46	6,48	-2,54 (-6,07; 0,99)	0,158
	30	21	-10,38	12,14					-3,92 (-9,34; 1,50)	0,156

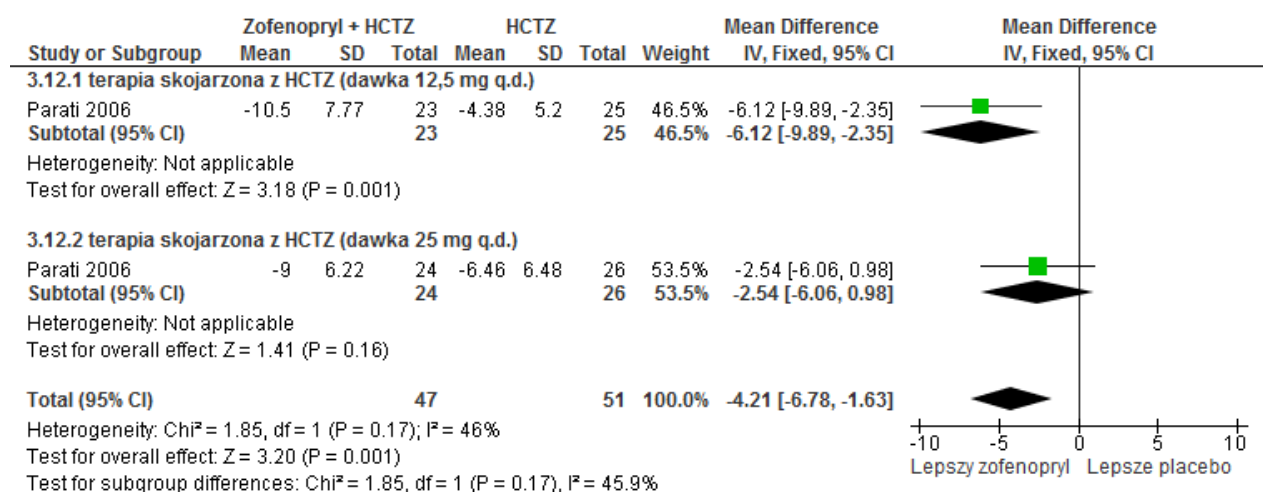
* wyniki odczytano z wykresu;
** wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.

Przeprowadzono metaanalizę wyników dot. ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego dla zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.).

Istotnie statystycznie większe obniżenie wartości SBP (mmHg) w trakcie ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego uzyskano w grupie zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) – por. Ryc. 43:

- MD=-4,21, 95% CI=(-6,78; -1,63), p=0,001.

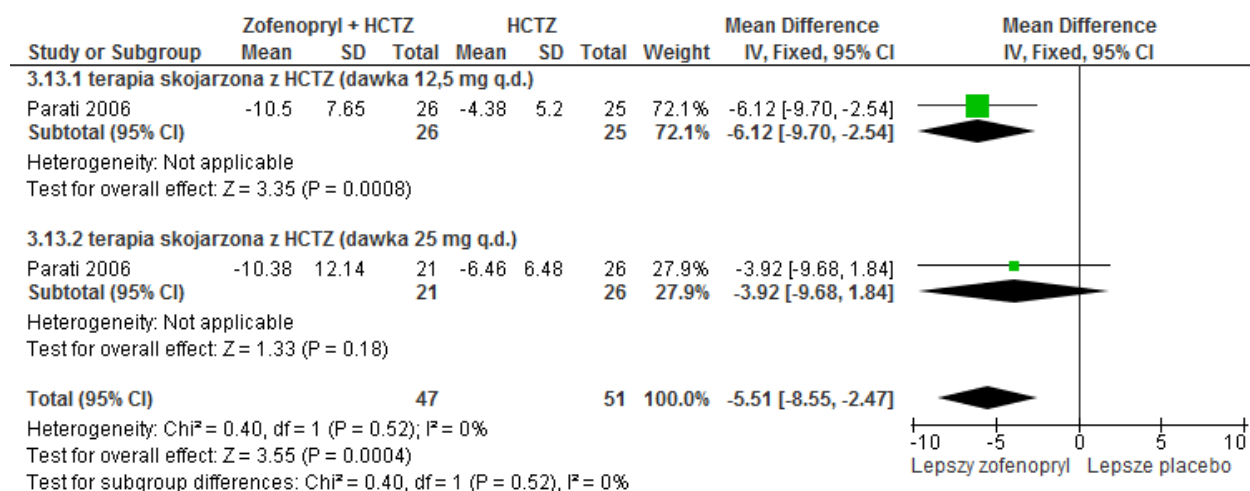
Ryc. 43. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.



Istotnie statystycznie większą redukcję wartości SBP (mmHg) w trakcie ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego uzyskano w grupie zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) – por. Ryc. 44:

- MD=-5,51, 95% CI=(-8,55; -2,47), p=0,0004.

Ryc. 44. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.



16.1.6.3.3 Wskaźnik równomierności

Istotnie statystycznie wyższy wskaźnik równomierności dla zmiany SBP w badaniu Parati 2006 uzyskano w grupie zofenoprylu (15, 30 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 mg q.d.):

- zofenopryl 15 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=0,76, 95% CI=(0,18; 1,34), p=0,011,
- zofenopryl 30 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=1,29, 95% CI=(0,38; 2,20), p=0,006,
- zofenopryl 60 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=1,97, 95% CI=(0,51; 3,43), p=0,008.

Wyniki dla zofenoprylu w skojarzeniu z wyższą dawką HCTZ (25 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ 25 mg q.d. w zakresie zmiany SBP (wskaźnik równomierności) były nieistotne statystycznie (por. Tab. 129).

Tab. 129. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ				HCTZ				MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD**	dawka	N	Średnia	SD**		
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg										
Parati 2006 *	15	23	1,24	1,01	HCTZ: 12,5	25	0,48	1,05	0,76 (0,18; 1,34)	0,011
	30	26	1,77	2,09					1,29 (0,38; 2,20)	0,006
	60	27	2,45	3,59					1,97 (0,51; 3,43)	0,008
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg										
Parati 2006 *	15	24	1,18	0,93	HCTZ: 25	26	0,93	0,87	0,25 (-0,25; 0,75)	0,325
	30	21	1,78	2,75					0,85 (-0,27; 1,97)	0,136

* wyniki odczytano z wykresu;
** wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.

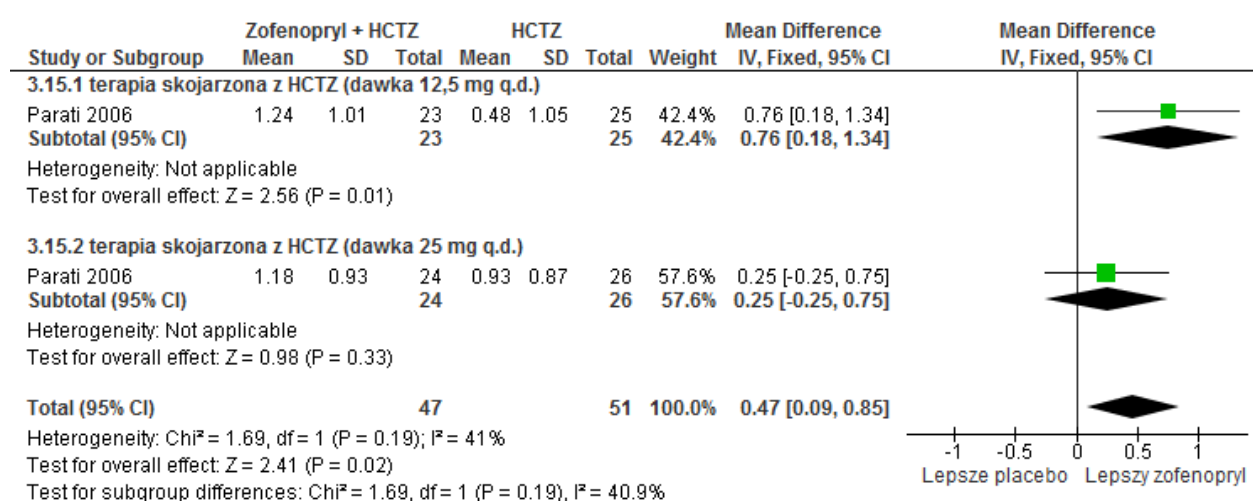
Przeprowadzono metaanalizę wyników z badania Parati 2006 dot. wskaźnika równomierności dla zmiany SBP dla zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ

(dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.).

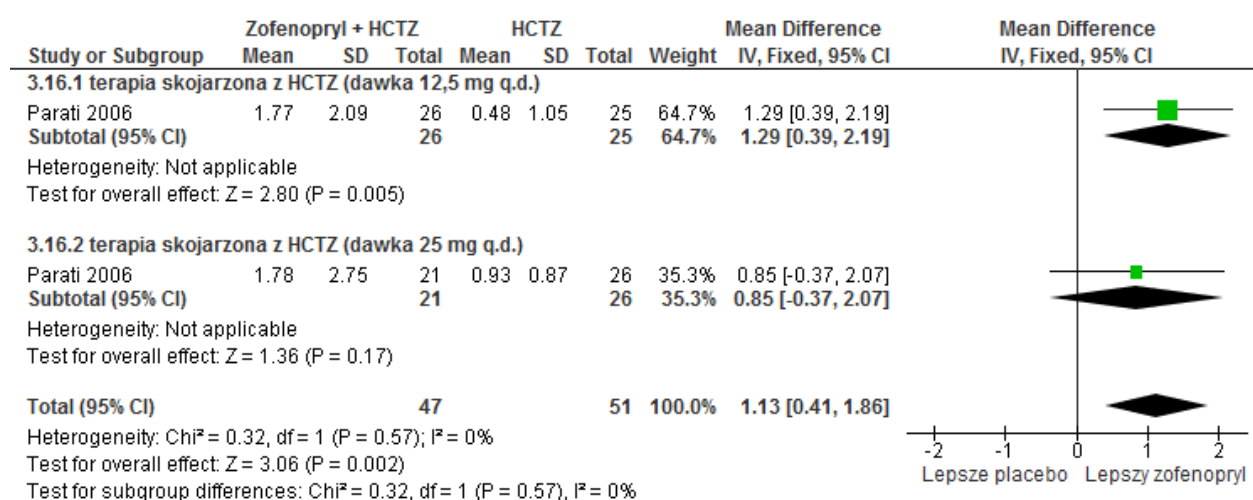
Metaanaliza wyników wskazuje na istotnie statystycznie wyższą wartość wskaźnika równomierności dla zmiany SBP w grupie stosującej zofenopryl (15 lub 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.), odpowiednio:

- MD=0,47, 95% CI=(0,09; 0,85), p=0,02,
- MD=1,13, 95% CI=(0,41; 1,86), p=0,002.

Ryc. 45. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.



Ryc. 46. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.



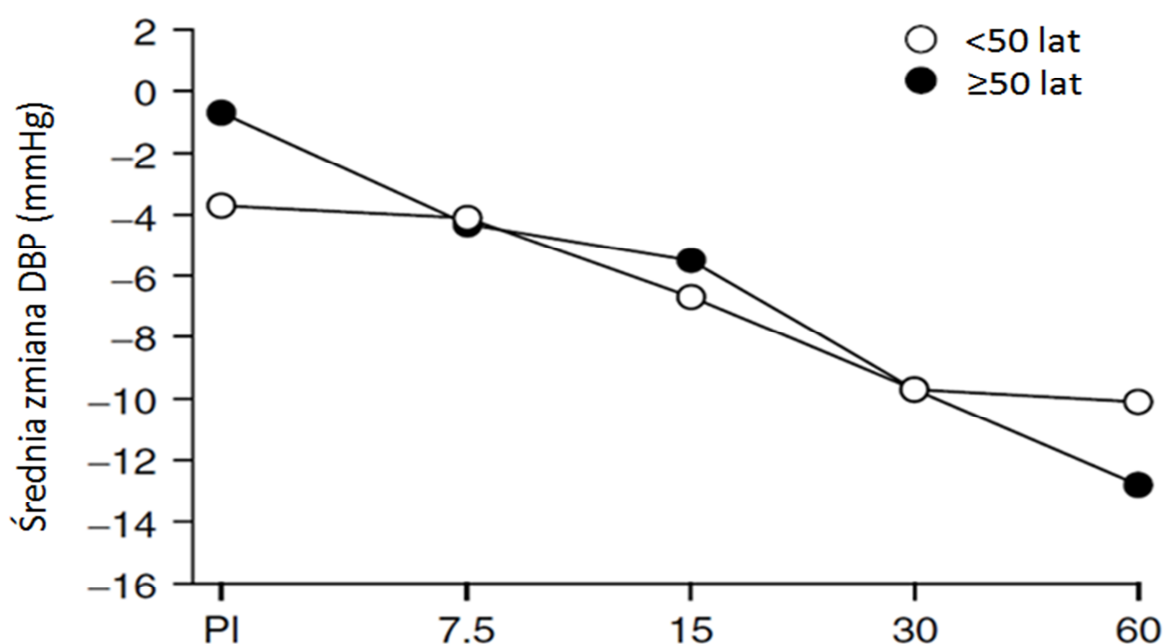
16.1.6.4 Redukcja DBP (mmHg)

16.1.6.4.1 Zmiana DBP (mmHg)

Zmianę DBP oceniano w dwóch badaniach: Malacco 2002 i Parati 2006.

W pierwszym z badań oceniano średnią zmianę DBP (mmHg) w podziale na dwie grupy wiekowe: poniżej 50 lat oraz od 50 lat. Ze względu na brak informacji o liczebności populacji w poszczególnych grupach wiekowych, analiza statystyczna wyników dla średniej zmiany DBP w podziale na grupy wiekowe nie była możliwa. Z tego względu poniżej przedstawiono wykres na podstawie publikacji Malacco 2002 (Ryc. 47).

Ryc. 47. Średnia zmiana DBP (mmHg) w podziale na grupy wiekowe. Wyniki z badania Malacco 2002.



W badaniu Parati 2006 raportowano zmianę DBP w horyzoncie 12 tygodni.

Istotnie statystycznie większą redukcję DBP (mmHg) uzyskiwano w grupie zofenoprylu (15 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 mg q.d.):

- zofenopryl 15 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-3,33, 95% CI=(-6,18; -0,48), p=0,022,
- zofenopryl 60 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=-6,85, 95% CI=(-9,93; -3,77), p<0,001.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 130).

Tab. 130. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ				HCTZ				MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD**	dawka	N	Średnia	SD**		
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg										
Parati 2006 *	15	35	-12,22	5,50	HCTZ: 12,5	36	-8,89	6,66	-3,33 (-6,18; -0,48)	0,022
	30	37	-11,85	7,91					-2,96 (-6,32; 0,40)	0,084
	60	33	-15,74	6,38					-6,85 (-9,93; -3,77)	<0,001
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg										
Parati 2006 *	15	35	-12,96	7,69	HCTZ: 25	35	-9,44	7,69	-3,52 (-7,12; 0,08)	0,056
	30	36	-12,96	7,80					-3,52 (-7,12; 0,08)	0,056

* wyniki odczytano z wykresu;

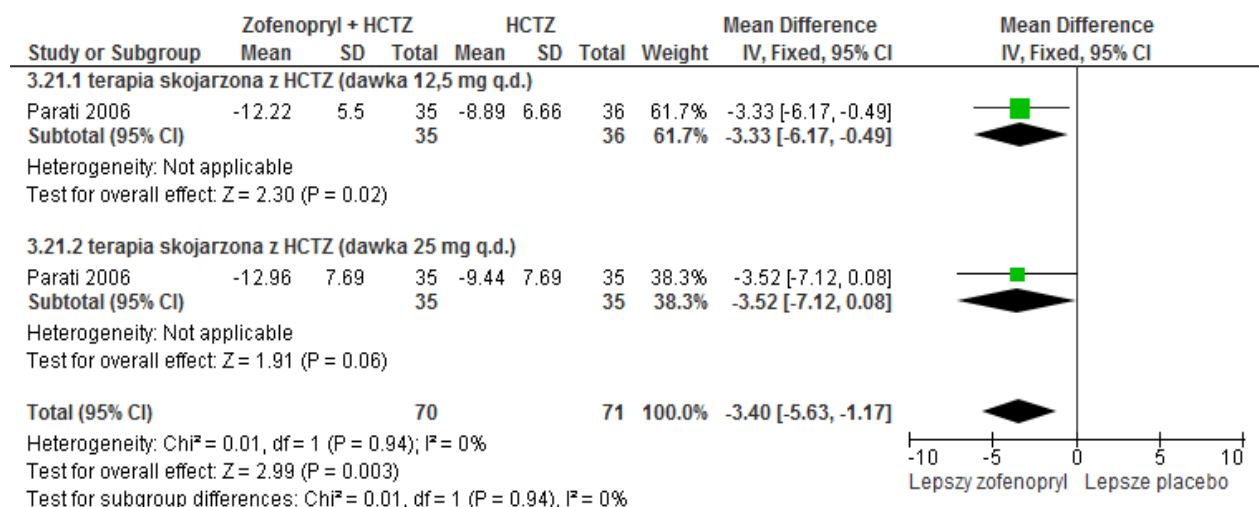
** wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.

Przeprowadzono metaanalizę wyników z badania Parati 2006.

Wynik metaanalizy dla zofenoprylu w dawce 15 mg q.d. w skojarzeniu z diuretykiem (HCTZ) w dawce 12,5 i 25 mg q.d. w porównaniu do HCTZ w dawce 12,5 i 25 mg q.d. wskazuje na istotną statystycznie większą redukcję DBP (mmHg) w grupie zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) niż w grupie placebo (por. Ryc. 48):

- MD=-3,40, 95% CI=(-5,63; -1,17), p=0,003.

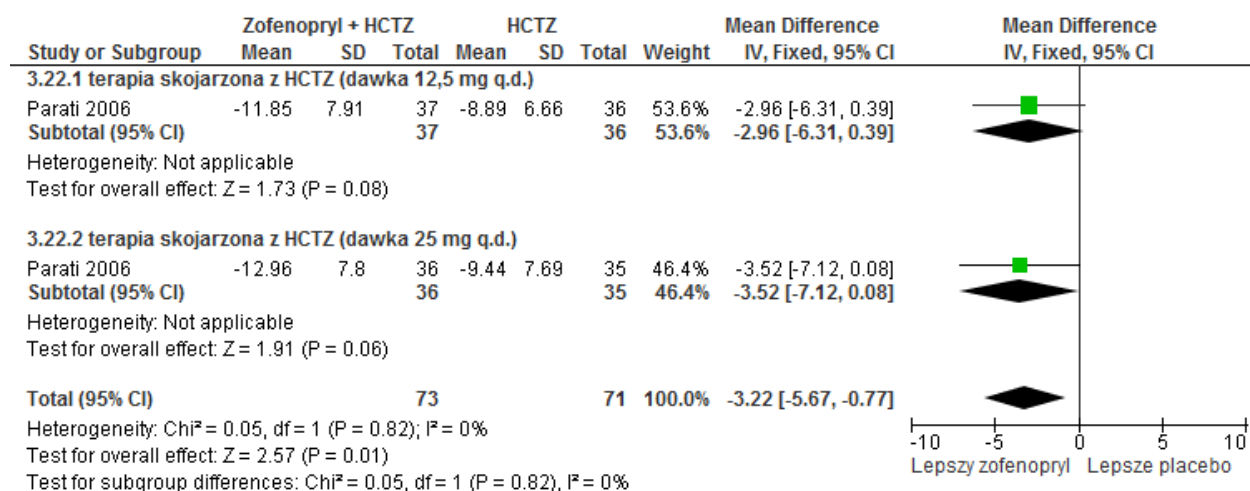
Ryc. 48. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



Istotnie statystycznie większą redukcję DBP (mmHg) osiągnęto w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w dawce 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 25 mg q.d.) – por. Ryc. 49:

- MD=-3,22, 95% CI=(-5,67; -0,77), p=0,01.

Ryc. 49. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.



16.1.6.4.2 Ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego

W badaniu Malacco 2002 oceniano średnią zmianę DBP w ciągu 24 godzin (ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – por. Tab. 132).

Dla ABPM istotnie statystycznie większe obniżenie wartości DBP (mmHg) uzyskiwano w terapii zofenoprylem (dawka 7,5, 15, 30 i 60 mg q.d.) w porównaniu do terapii placebo:

- dawka 7,5 mg: MD=-3,18, 95% CI=(-5,01; -1,35), p=0,001,
- dawka 15 mg: MD=-4,11, 95% CI=(-6,39; -1,83), p<0,001,
- dawka 30 mg: MD=-7,61, 95% CI=(-10,39; -4,83), p<0,001,
- dawka 60 mg: MD=-8,44, 95% CI=(-10,17; -6,71), p<0,001.

Wraz ze wzrostem dawki zofenoprylu zaobserwować można wzrost uzyskiwanego efektu, tj. większą redukcję DBP (mmHg) – por. Tab. 131.

Tab. 131. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl				placebo			MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Monoterapia									
Malacco 2002	7,5	43	-2,49	4,00	43	0,69	4,66	-3,18 (-5,01; -1,35)	0,001
	15	39	-3,42	5,87				-4,11 (-6,39; -1,83)	<0,001
	30	44	-6,92	8,09				-7,61 (-10,39; -4,83)	<0,001
	60	42	-7,75	3,37				-8,44 (-10,17; -6,71)	<0,001
wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.									

W badaniu Parati 2006 raportowano ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego dla zmiany DBP. Istotnie statystycznie większe obniżenie wartości DBP (mmHg) dla ABPM uzyskiwano w terapii zofenoprylem (dawka 15, 30 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.) w porównaniu do terapii HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.):

- dawka 15 mg: MD=-4,39, 95% CI=(-7,10; -1,68), p=0,002,

- o dawka 30 mg: MD=-5,54, 95% CI=(-8,27; -2,81), p<0,001,
- o dawka 60 mg: MD=-5,65, 95% CI=(-9,16; -2,14), p=0,002.

Wyniki dla zofenoprylu w skojarzeniu z wyższą dawką HCTZ (25 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ 25 mg q.d. w zakresie zmiany DBP (mmHg; ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego) były nieistotne statystycznie (Tab. 132).

Tab. 132. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ				HCTZ				MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD**	dawka	N	Średnia	SD**		
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg										
Parati 2006 *	15	23	-7,62	4,99	HCTZ: 12,5	25	-3,23	4,60	-4,39 (-7,10; -1,68)	0,002
	30	26	-8,77	5,30					-5,54 (-8,27; -2,81)	<0,001
	60	27	-8,88	7,79					-5,65 (-9,16; -2,14)	0,002
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg										
Parati 2006 *	15	24	-6,00	4,51	HCTZ: 25	26	-6,23	5,86	0,23 (-2,69; 3,15)	0,877
	30	21	-7,85	8,98					-1,62 (-5,88; 2,64)	0,456

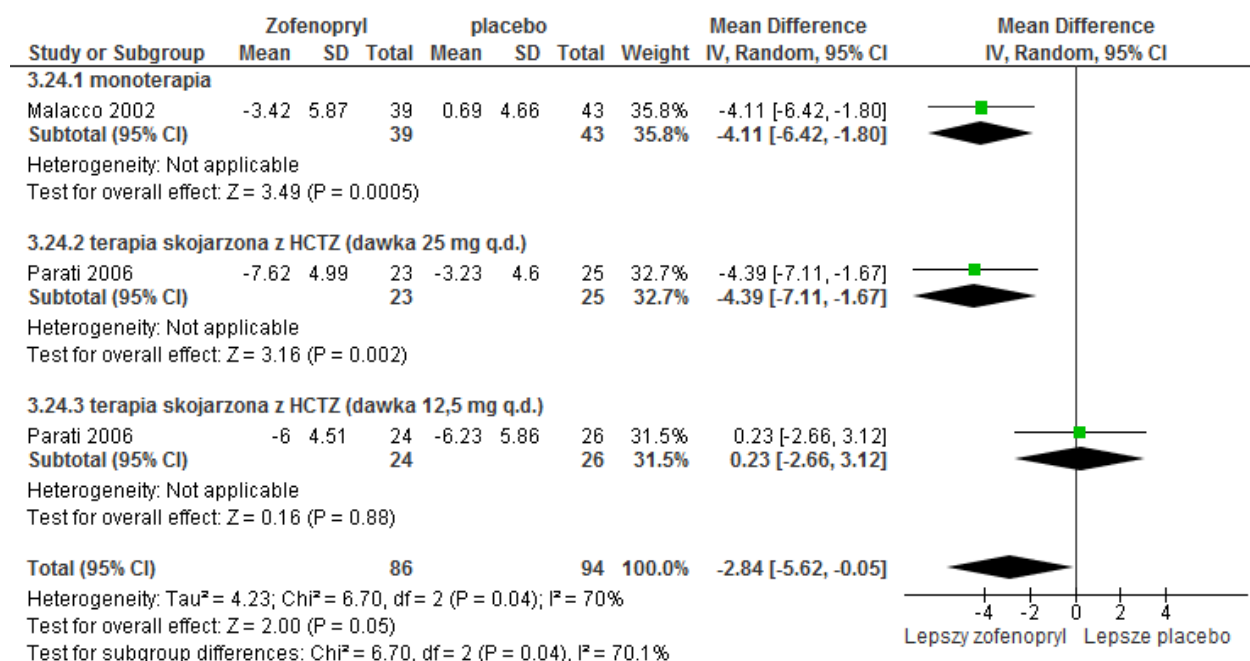
* wyniki odczytano z wykresu;

** wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.

Przeprowadzono metaanalizę wyników z badania Malacco 2002 dla grupy zofenoprylu w dawce 15, 30 i 60 mg q.d. w porównaniu do placebo oraz wyników z badania Parati 2006. Wykonano osobne metaanalizy dla poszczególnych dawek zofenoprylu.

Wynik metaanalizy dla zofenoprylu w dawce 15 mg q.d. (w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do placebo (w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 i 25 mg q.d.) jest nieistotny statystycznie – por. Ryc. 50. Zauważyć można tendencję do większej redukcji DBP (ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego) przez zofenopryl, bez osiągnięcia statystycznej istotności.

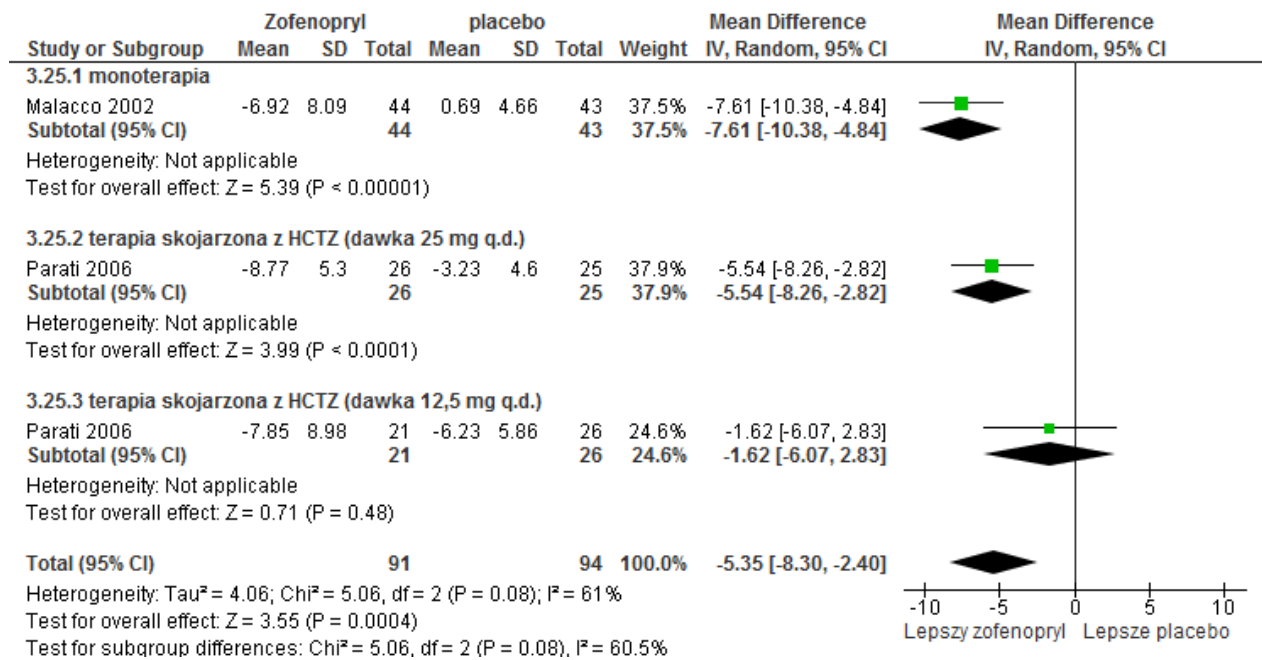
Ryc. 50. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z placebo w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.



Wynik metaanalizy dla zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. (w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do placebo (w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 i 25 mg q.d.) wskazuje na istotną statystycznie większą redukcję DBP (ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego) w grupie zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) niż w grupie placebo (por. Ryc. 49):

- MD=-5,35, 95% CI=(-8,30; -2,40), p=0,0004.

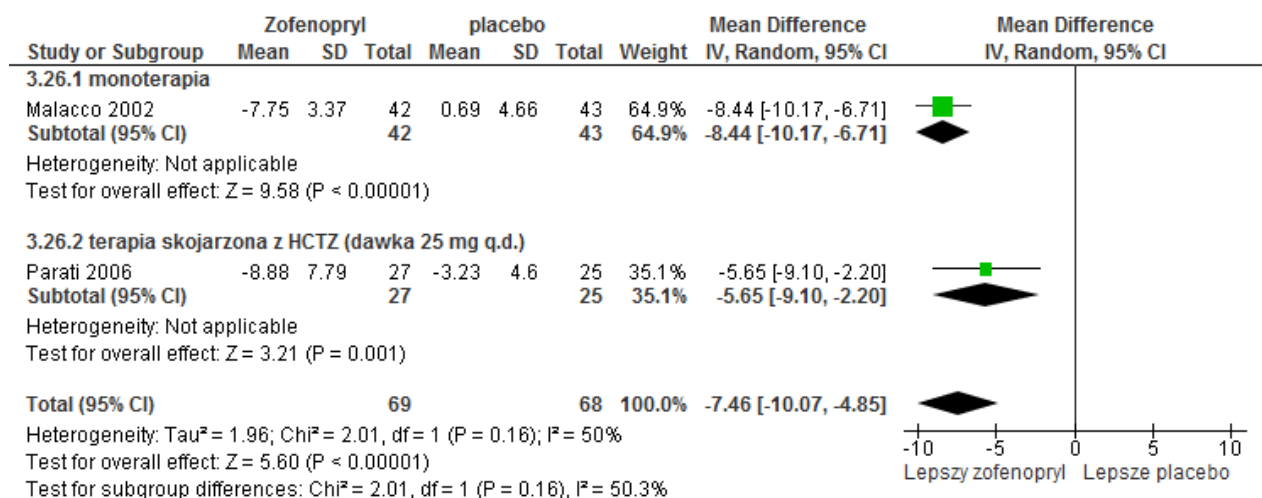
Ryc. 51. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z placebo w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.



Wynik metaanalizy dla zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. (w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.) w porównaniu do placebo (w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w dawce 12,5 mg q.d.) wskazuje na istotną statystycznie większą redukcję DBP (ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego) w grupie zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) niż w grupie placebo (por. Ryc. 50):

- MD=-7,46, 95% CI=(-10,07; -4,85), p<0,00001.

Ryc. 52. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z placebo w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.



16.1.6.4.3 Wskaźnik równomierności

Istotnie statystycznie wyższy wskaźnik równomierności dla zmiany DBP w badaniu Parati 2006 uzyskano w grupie zofenoprylu (15, 30 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 mg q.d.) w porównaniu do HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 mg q.d.):

- zofenopryl 15 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=0,82, 95% CI=(0,38; 1,26), p<0,001;
- zofenopryl 30 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=1,15, 95% CI=(0,54; 1,76), p<0,001;
- zofenopryl 60 mg + HCTZ 12,5 mg vs HCTZ 12,5 mg:
 - MD=1,44, 95% CI=(0,60; 2,28), p=0,001.

Wyniki dla zofenoprylu w skojarzeniu z wyższą dawką HCTZ (25 mg) w porównaniu do HCTZ 25 mg q.d. w zakresie zmiany DBP (wskaźnik równomierności) były nieistotne statystycznie (por. Tab. 133).

Tab. 133. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ				HCTZ				MD (95% CI)	p
	dawka	N	Średnia	SD**	dawka	N	Średnia	SD**		
Skojarzenie: HCTZ w dawce 12,5 mg										
Parati 2006 *	15	23	1,27	0,82	HCTZ: 12,5	25	0,45	0,75	0,82 (0,38; 1,26)	<0,001
	30	26	1,60	1,38					1,15 (0,54; 1,76)	<0,001
	60	27	1,89	2,03					1,44 (0,60; 2,28)	0,001
Skojarzenie: HCTZ w dawce 25 mg										
Parati 2006 *	15	24	1,00	0,73	HCTZ: 25	26	0,88	0,71	0,12 (-0,28; 0,52)	0,558
	30	21	1,44	1,88					0,56 (-0,22; 1,34)	0,161

* wyniki odczytano z wykresu;

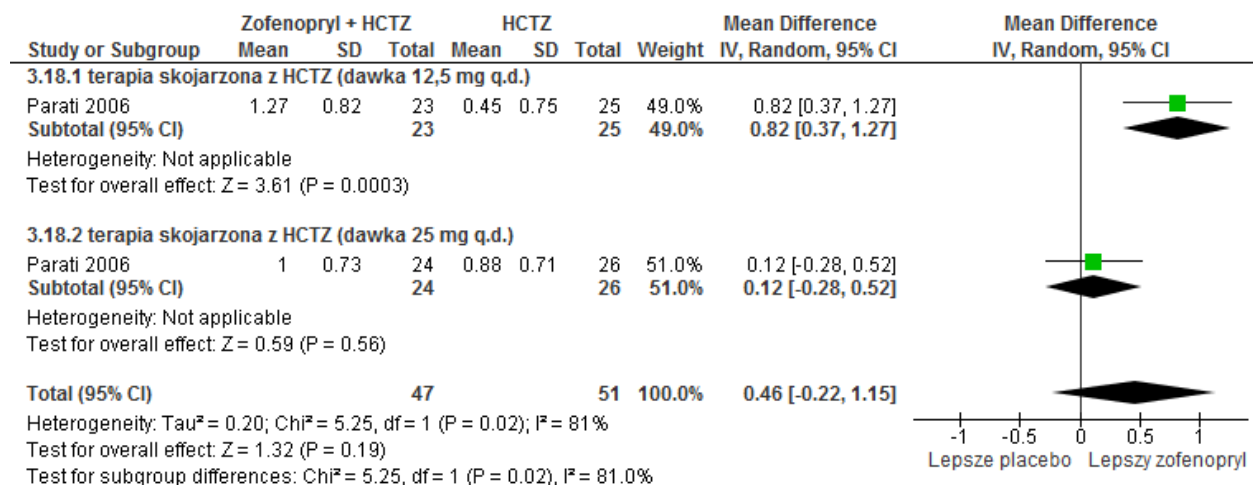
** wartość SD wyznaczona na podstawie wartości SE.

Przeprowadzono metaanalizę wyników z badania Parati 2006 dot. wskaźnika równomierności dla zmiany SBP dla zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.).

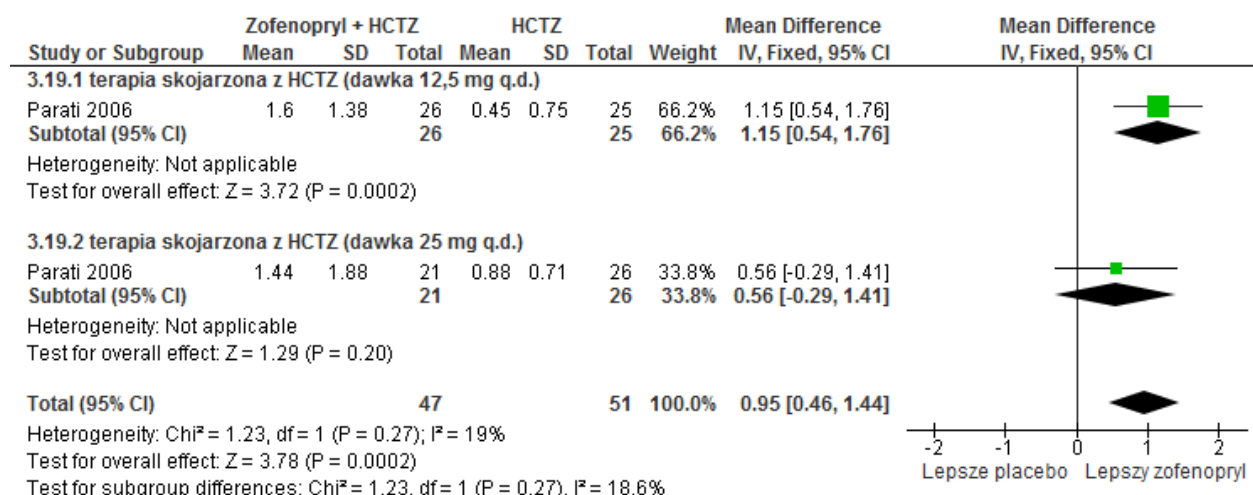
Metaanaliza wyników wskazuje na istotnie statystycznie wyższą wartość wskaźnika równomierności dla zmiany DBP w grupie stosującej zofenopryl (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) – por. Ryc. 53 i Ryc. 54:

- MD=0,95, 95% CI=(-0,46; 1,44), p=0,0002.

Ryc. 53. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.



Ryc. 54. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.



16.2 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o dziewięć badań:

- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą kanału wapniowego: Farsang 2007,
- 1 badanie porównujące zofenopryl z lekiem β -adrenolitycznym: Nilsson 2007,
- 1 badanie porównujące zofenopryl z antagonistą receptora angiotensyny II: Leonetti 2006,
- 2 badania porównujące zofenopryl z diuretykiem tiazydowym (hydrochlorotiazyd): Lacourcière 1989a (Lacourcière 1989b), Parati 2006,
- 2 badania porównujących zofenopryl z inhibitorami ACE: Malacco 2005, Mallion 2007,
- 2 badania porównujące zofenopryl z placebo:
 - w monoterapii: Malacco 2002,
 - zofenopryl w skojarzeniu z HCTZ vs HCTZ: Parati 2006.

Dodatkowo poszukiwano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii zofenoprylem. Wyniki przedstawiono w rozdz. 26.

16.2.1 Zofenopryl vs antagonisty wapnia

Analizę bezpieczeństwa dla porównania zofenoprylu z antagonistami wapnia przeprowadzono na podstawie badania Farsang 2007, w którym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do amlodypiny w monoterapii (dawka 5-10 mg q.d.), wśród pacjentów z umiarkowanym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Istotnie statystycznie rzadziej raportowano obrzęk¹⁰ wśród pacjentów stosujących zofenopryl (0,0%) niż amlodypinę (12,5%):

- OR=0,02, 95% CI=(0,00; 0,38), p=0,008,
- RD=-0,13, 95% CI=(-0,18; -0,07), p<0,001.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 134).

¹⁰ W publikacji nie sprecyzowano jaki obrzęk oceniano (ang. *oedema*).

Tab. 134. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z amlodypiną.

Farsang 2007	Zofenopryl n/N (%)	Amlodypi- na n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem	69/151 (45,7%)	78/152 (51,3%)	0,80 (0,51; 1,25)	0,328	-0,06 (- 0,17; 0,06)	0,327	17,79 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	24/151 (15,9%)	37/152 (24,3%)	0,59 (0,33; 1,04)	0,068	-0,08 (- 0,17; 0,01)	0,065	11,84 (N.A.; N.A.)
kaszel	5/151 (3,3%)	2/152 (1,3%)	2,57 (0,49; 13,45)	0,264	0,02 (-0,01; 0,05)	0,247	50,11 (N.A.; N.A.)
obrzęk	0/151 (0,0%)	19/152 (12,5%)	0,02 (0,00; 0,38)	0,008	-0,13 (- 0,18; -0,07)	<0,001	8,00 (5,6; 13,8)
ból głowy	3/151 (2,0%)	8/152 (5,3%)	0,36 (0,09; 1,40)	0,142	-0,03 (- 0,07; 0,01)	0,125	30,52 (N.A.; N.A.)

16.2.2 Zofenopryl vs β-blokery

W badaniu Elijovich 1997 oraz Pasini 2007 nie oceniano punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, w związku z czym niniejsza analiza bezpieczeństwa dla porównania zofenoprylu z lekami β-adrenolitycznymi opiera się wyłącznie na badaniu Nilsson 2007. W badaniu tym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do atenololu w monoterapii (dawka 50-100 mg q.d.), wśród pacjentów z umiarkowanym i łagodnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Istotnie statystycznie rzadziej raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie osób przyjmujących zofenopryl (9,2%) w porównaniu do grupy przyjmującej atenolol (19,9%):

- OR=0,41, 95% CI=(0,21; 0,80), p=0,009,
- RD=-0,11, 95% CI=(-0,19; -0,03), p=0,007.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 135).

Tab. 135. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z atenololem.

Nilsson 2007	Zofenopryl n/N (%)	Atenolol n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem	31/153 (20,3%)	40/151 (26,5%)	0,71 (0,41; 1,20)	0,200	-0,06 (- 0,16; 0,03)	0,198	16,05 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	14/153 (9,2%)	30/151 (19,9%)	0,41 (0,21; 0,80)	0,009	-0,11 (- 0,19; -0,03)	0,007	9,33 (5,4; 34,7)

16.2.3 Zofenopryl vs antagonisty receptora angiotensyny II

Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do antagonistów receptora angiotensyny II porównywano w jednym RCT (Leonetti 2006). W badaniu tym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) do kandesartanu w monoterapii

(dawka 8-16 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym w stopniu I-II, w horyzoncie 12 tygodni. Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (Tab. 136).

Tab. 136. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II.

Leonetti 2006	Zofenopryl n/N (%)	kandesar- tan n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
zdarzenia niepożądane ogółem	10/114 (8,8%)	8/122 (6,6%)	1,37 (0,52; 3,60)	0,523	0,02 (-0,05; 0,09)	0,523	45,16 (N.A.; N.A.)
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	8/114 (7,0%)	4/122 (3,3%)	2,23 (0,65; 7,61)	0,202	0,04 (-0,02; 0,09)	0,195	26,75 (N.A.; N.A.)
wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane	2/114 (1,8%)	2/122 (1,6%)	1,07 (0,15; 7,74)	0,945	0,00 (-0,03; 0,03)	0,946	869,25 (N.A.; N.A.)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
obrzęk stawu skokowego	1/114 (0,9%)	0/122 (0,0%)	3,24 (0,13; 80,30)	0,473	0,01 (-0,01; 0,03)	0,315	114,00 (N.A.; N.A.)
astenia	1/114 (0,9%)	1/122 (0,8%)	1,07 (0,07; 17,32)	0,962	0,00 (-0,02; 0,02)	0,962	1738,50 (N.A.; N.A.)
kaszel	2/114 (1,8%)	0/122 (0,0%)	5,44 (0,26; 114,64)	0,276	0,02 (-0,01; 0,04)	0,154	57,00 (N.A.; N.A.)
biegunka	1/114 (0,9%)	0/122 (0,0%)	3,24 (0,13; 80,30)	0,473	0,01 (-0,01; 0,03)	0,315	114,00 (N.A.; N.A.)
ból w nadbrzuszu	1/114 (0,9%)	0/122 (0,0%)	3,24 (0,13; 80,30)	0,473	0,01 (-0,01; 0,03)	0,315	114,00 (N.A.; N.A.)
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0/114 (0,0%)	1/122 (0,8%)	0,35 (0,01; 8,77)	0,526	-0,01 (- 0,02; 0,01)	0,315	122,00 (N.A.; N.A.)
ból głowy	2/114 (1,8%)	0/122 (0,0%)	5,44 (0,26; 114,64)	0,276	0,02 (-0,01; 0,04)	0,154	57,00 (N.A.; N.A.)
nadciśnienie ¹¹	0/114 (0,0%)	1/122 (0,8%)	0,35 (0,01; 8,77)	0,526	-0,01 (- 0,02; 0,01)	0,315	122,00 (N.A.; N.A.)
inne	2/114 (1,8%)	1/122 (0,8%)	2,16 (0,19; 24,16)	0,532	0,01 (-0,02; 0,04)	0,527	106,98 (N.A.; N.A.)

16.2.4 Zofenopryl vs diuretyki tiazydowe

Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do diuretyków tiazydowych oceniane było w obu włączonych badaniach, przy czym w badaniu Lacourcière 1989a nie przedstawiono uzyskanych wyników. W badaniu tym zamieszczono informację, że żaden z pacjentów nie wycofał się z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Autorzy wspomnieli również, że w trakcie badania nie wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, jednak ze względu na niewielką liczbę pacjentów biorących udział w badaniu, nie jest możliwa interpretacja raportowanych zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Parati 2006, w którym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15, 30 i 60 mg q.d.) do stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowane-

¹¹ W badaniu raportowano nadciśnienie jako zdarzenie niepożądane (ang. *hypertension*) bez podania definicji.

go pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Istotnie statystycznie rzadziej raportowano zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących zofenopryl w dawce 15 mg q.d. w porównaniu do grupy pacjentów stosującej hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg q.d.:

- RD=-0,11, 95% CI=(-0,22; -0,01), p=0,034,

przy czym dla miary względnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy:

- OR=0,10, 95% CI=(0,00; 1,85), p=0,121.

Pozostałe wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 137).

Tab. 137. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi – wyniki z badania Parati 2006.

Zofenopryl		HCTZ		OR		RD		NNT (95% CI)
dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem								
15	0/36 (0,0%)	12,5	3/36 (8,3%)	0,13 (0,01; 2,63)	0,184	-0,08 (-0,17; 0,01)	0,070	12,00 (N.A.; N.A.)
30	1/36 (2,8%)			0,31 (0,03; 3,17)	0,327	-0,06 (-0,16; 0,05)	0,300	18,00 (N.A.; N.A.)
60	2/34 (5,9%)			0,69 (0,11; 4,39)	0,692	-0,02 (-0,14; 0,10)	0,689	40,80 (N.A.; N.A.)
15	0/36 (0,0%)	25	4/35 (11,4%)	0,10 (0,00; 1,85)	0,121	-0,11 (-0,22; - 0,01)	0,034	8,75 (4,6; 112,6)
30	1/36 (2,8%)			0,22 (0,02; 2,09)	0,188	-0,09 (-0,20; 0,03)	0,152	11,56 (N.A.; N.A.)
60	2/34 (5,9%)			0,48 (0,08; 2,84)	0,422	-0,06 (-0,19; 0,08)	0,409	18,03 (N.A.; N.A.)
obrzęki obwodowe								
15	0/36 (0,0%)	12,5	1/36 (2,8%)	0,32 (0,01; 8,23)	0,495	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
30	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,23)	0,495	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
60	0/34 (0,0%)			0,34 (0,01; 8,71)	0,517	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
hipokalemia								
15	0/36 (0,0%)	25	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,00)	0,484	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
30	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00)	0,484	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
60	0/34 (0,0%)			0,33 (0,01; 8,47)	0,506	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
zawroty głowy								
30	1/36 (2,8%)	12,5	0/36 (0,0%)	3,08 (0,12; 78,28)	0,495	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
60	1/34 (2,9%)			3,27 (0,13; 83,03)	0,473	0,03 (-0,03; 0,09)	0,310	34,00 (N.A.; N.A.)
30	1/36 (2,8%)	25	0/35 (0,0%)	3,00 (0,12; 76,17)	0,506	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
60	1/34 (2,9%)			3,18 (0,13; 80,79)	0,483	0,03 (-0,03; 0,09)	0,310	34,00 (N.A.; N.A.)
ból głowy								

Zofenopryl		HCTZ		OR		RD		NNT
60	2/34 (5,9%)	12,5	0/36 (0,0%)	5,62 (0,26; 121,33)	0,271	0,06 (-0,02; 0,14)	0,145	17,00 (N.A.; N.A.)
60	2/34 (5,9%)	25	0/35 (0,0%)	5,46 (0,25; 118,06)	0,279	0,06 (-0,02; 0,14)	0,145	17,00 (N.A.; N.A.)
nykturia lub poliuria								
15	0/36 (0,0%)	25	2/35 (5,7%)	0,18 (0,01; 3,96)	0,280	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,145	17,50 (N.A.; N.A.)
30	0/36 (0,0%)			0,18 (0,01; 3,96)	0,280	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,145	17,50 (N.A.; N.A.)
60	0/34 (0,0%)			0,19 (0,01; 4,20)	0,296	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,145	17,50 (N.A.; N.A.)
ból nadbrzusza								
15	0/36 (0,0%)	25	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,00)	0,484	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
30	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00)	0,484	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
60	0/34 (0,0%)			0,33 (0,01; 8,47)	0,506	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
inne								
15	0/36 (0,0%)	12,5	2/36 (5,6%)	0,19 (0,01; 4,08)	0,288	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,146	18,00 (N.A.; N.A.)
30	0/36 (0,0%)			0,19 (0,01; 4,08)	0,288	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,146	18,00 (N.A.; N.A.)
60	0/34 (0,0%)			0,20 (0,01; 4,32)	0,305	-0,06 (-0,13; 0,02)	0,146	18,00 (N.A.; N.A.)

16.2.5 Zofenopryl vs inhibitory ACE

Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do inhibitorów ACE porównywano w dwóch badaniach: Malacco 2005 i Mallion 2007.

W badaniu Malacco 2005 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30 mg q.d.) do lizynoprylu w monoterapii (dawka 10 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego leczonym lub nieleczonym, pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu Mallion 2007 porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 30-60 mg q.d.) z enalaprylem w monoterapii (dawka 20-40 mg q.d.) w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni.

Uzyskane wyniki były nieistotne statystycznie (por. Tab. 138).

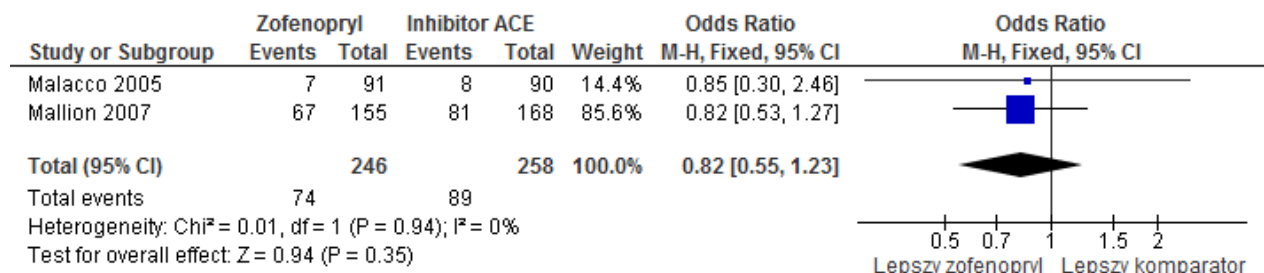
Tab. 138. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE.

Badanie	Zofenopryl n/N (%)	Inhibitor ACE n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
			wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
Zdarzenia niepożądane ogółem							
Malacco 2005	7/91 (7,7%)	8/90 (8,9%)	0,85 (0,30; 2,46)	0,770	-0,01 (- 0,09; 0,07)	0,770	83,57 (N.A.; N.A.)
Mallion 2007	67/155 (43,2%)	81/168 (48,2%)	0,82 (0,53; 1,27)	0,369	-0,05 (- 0,16; 0,06)	0,368	20,05 (N.A.; N.A.)
Ostre zdarzenia niepożądane							
Mallion 2007	1/155 (0,6%)	2/168 (1,2%)	0,54 (0,05; 6,00)	0,615	-0,01 (- 0,03; 0,02)	0,605	183,38 (N.A.; N.A.)
Wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane							

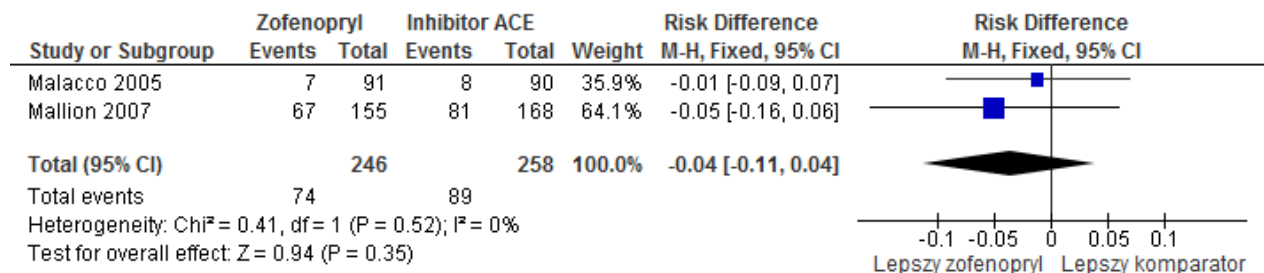
Badanie	Zofenopryl	Inhibitor	OR		RD		NNT
Malacco 2005	2/91 (2,2%)	6/90 (6,7%)	0,31 (0,06; 1,60)	0,164	-0,04 (- 0,10; 0,02)	0,142	22,38 (N.A.; N.A.)
Mallion 2007	6/155 (3,9%)	5/168 (3,0%)	1,31 (0,39; 4,39)	0,659	0,01 (-0,03; 0,05)	0,659	111,76 (N.A.; N.A.)

Metaanaliza wyników wskazuje na brak statystycznie istotnej różnicy w częstości zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie zofenoprylu w porównaniu do innych inhibitorów ACE (por. Ryc. 55 i Ryc. 56).

Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: ilorzaz szans.

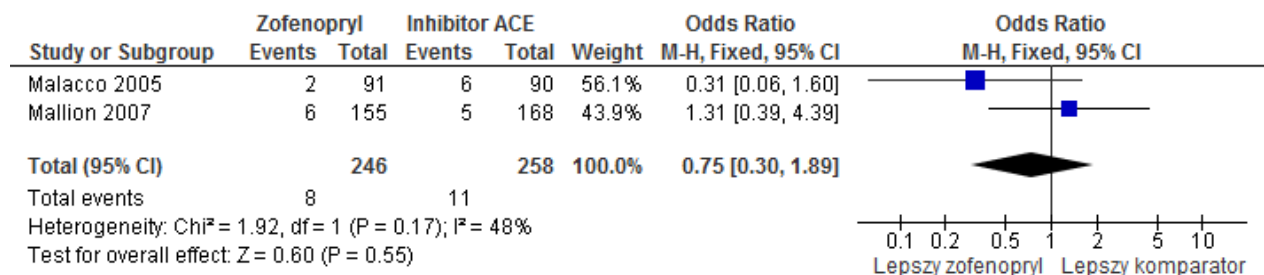


Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.



Metaanaliza wyników wskazuje na brak statystycznie istotnej różnicy w odsetku pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie zofenoprylu w porównaniu do innych inhibitorów ACE (por. Ryc. 57 i Ryc. 58).

Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: różnica ryzyka.



16.2.6 Zofenopryl vs placebo

Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu do placebo oceniane było w obu włączonych badaniach.

W badaniu Malacco 2002, w którym porównywano stosowanie zofenoprylu (dawka 7,5, 15, 30 i 60 mg q.d.) ze stosowaniem placebo w populacji pacjentów z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 6 tygodni, siedmiu pacjentów odnotowało zdarzenie niepożądane, z czego trzech wycofało się z badania (por. Tab. 139). Dwa zdarzenia niepożądane (wysypka) związane były z leczeniem, kolejne dwa zdarzenia (grypa i senność) miały miejsce w grupie placebo, pozostałe trzy (podejrzenie przejściowego ataku niedokrwionego, podejrzenie kolki nerwowej i migotanie przedsionków) raportowane były jako ciężkie zdarzenia niepożądane, ale w opinii autorów badania nie miały związku z leczeniem.

W badaniu Parati 2006, w którym porównywano stosowanie zofenoprylu w monoterapii (dawka 15, 30 i 60 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (12,5 mg lub 25 mg q.d.) do stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w populacji pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Uzyskane wyniki są nieistotne statystycznie (por. Tab. 139).

Tab. 139. Bezpieczeństwo zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ – wyniki z badania Parati 2006.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ		HCTZ		OR		RD		NNT (95% CI)
	dawka (mg)	n/N (%)	dawka (mg)	n/N (%)	wartość (95% CI)	wartość p	wartość (95% CI)	wartość p	
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem									
skojarzenie: HCTZ 12,5 mg q.d.									
Parati 2006	15	3/35 (8,6%)	HCTZ: 12,5	3/36 (8,3%)	1,03 (0,19; 5,49)	0,971	0,00 (- 0,13; 0,13)	0,971	420,00 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	30	0/37 (0,0%)			0,13 (0,01; 2,56)	0,179	-0,08 (- 0,17; 0,01)	0,070	12,00 (N.A.; N.A.)

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostannego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ	HCTZ	OR	RD	NNT						
Parati 2006	60	4/33 (12,1%)			1,52 (0,31; 7,35)	0,605	0,04 (-0,11; 0,18)	0,605	26,40 (N.A.; N.A.)		
skojarzenie: HCTZ 25 mg q.d.											
Parati 2006	15	2/35 (5,7%)	HCTZ: 25	4/35 (11,4%)	0,47 (0,08; 2,75)	0,402	-0,06 (-0,19; 0,07)	0,391	17,50 (N.A.; N.A.)		
Parati 2006	30	2/36 (5,6%)			0,46 (0,08; 2,67)		-0,06 (-0,19; 0,07)			0,373	17,03 (N.A.; N.A.)
wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane											
Malacco 2002	7,5-60	2/168 (1,2%)	placebo	1/43 (2,3%)	0,51 (0,04; 5,71)	0,582	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,643	88,10 (N.A.; N.A.)		
hipotensja											
Parati 2006	30	1/36 (2,8%)	HCTZ: 25	0/35 (0,0%)	3,00 (0,12; 76,17)	0,506	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)		
nadciśnienie											
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 25	0/35 (0,0%)	3,09 (0,12; 78,41)	0,495	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)		
obrzęki obwodowe											
Parati 2006	15	0/35 (0,0%)	HCTZ: 12,5	1/36 (2,8%)	0,33 (0,01; 8,46)	0,506	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)		
Parati 2006	30	0/37 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00)		-0,03 (-0,08; 0,03)			0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	60	0/33 (0,0%)			0,35 (0,01; 8,98)		-0,03 (-0,08; 0,03)			0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
drżenia											
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 25	0/35 (0,0%)	3,09 (0,12; 78,41)	0,495	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)		
hipokalemia											
Parati 2006	15	0/35 (0,0%)	HCTZ: 25	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,23)	0,495	-0,03 (-0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)		
Parati 2006	30	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00)		-0,03 (-0,08; 0,03)			0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
kaszel											
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 12,5	0/36 (0,0%)	3,17 (0,13; 80,58)	0,484	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)		
Parati 2006	60	3/33 (9,1%)			8,38 (0,42; 168,59)		0,09 (-0,01; 0,19)			0,069	11,00 (N.A.; N.A.)
ból głowy											
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 25	0/35 (0,0%)	3,09 (0,12; 78,41)	0,495	0,03 (-0,03; 0,08)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)		
nykturia lub poliuria											
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 25	2/35 (5,7%)	0,49 (0,04; 5,61)	0,563	-0,03 (-0,12; 0,07)	0,554	35,00 (N.A.; N.A.)		
Parati 2006	30	0/35 (0,0%)			0,19 (0,01; 4,08)		-0,06 (-0,13; 0,02)			0,145	17,50 (N.A.; N.A.)

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Zofenopryl + HCTZ	HCTZ		OR	RD	NNT			
ból nadbrzusza									
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 12,5	0/36 (0,0%)	3,17 (0,13; 80,58)	0,484	0,03 (- 0,03; 0,08)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	15	0/35 (0,0%)	HCTZ: 25	1/35 (2,9%)	0,32 (0,01; 8,23)	0,495	-0,03 (- 0,08; 0,03)	0,310	35,00 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	30	0/36 (0,0%)			0,32 (0,01; 8,00)		-0,03 (- 0,08; 0,03)		35,00 (N.A.; N.A.)
astenia									
Parati 2006	60	2/33 (6,1%)	HCTZ: 12,5	0/36 (0,0%)	5,79 (0,27; 125,26)	0,263	0,06 (- 0,02; 0,14)	0,145	16,50 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	30	1/36 (2,8%)	HCTZ: 25	0/35 (0,0%)	3,00 (0,12; 76,17)	0,506	0,03 (- 0,03; 0,08)	0,310	36,00 (N.A.; N.A.)
inne									
Parati 2006	15	1/35 (2,9%)	HCTZ: 12,5	2/36 (5,6%)	0,50 (0,04; 5,78)	0,579	-0,03 (- 0,12; 0,07)	0,569	37,06 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	30	0/37 (0,0%)			0,18 (0,01; 3,97)		-0,06 (- 0,13; 0,02)		18,00 (N.A.; N.A.)
Parati 2006	60	0/33 (0,0%)			0,21 (0,01; 4,45)		-0,06 (- 0,13; 0,02)		18,00 (N.A.; N.A.)

17 Dyskusja danych i wyników

17.1 Dostępne dane

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa zofenoprylu w terapii łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz *The Cochrane Library*, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań a także z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 13 RCT, w tym 12 bezpośrednio porównujących zofenopryl z aktywnym komparatorem. Dla każdej z grup leków refundowanych w analizowanym wskazaniu odnaleziono co najmniej jedno badanie porównujące z ocenianą interwencją. Tym samym wykonanie przeglądu, który miałby na celu umożliwienie przeprowadzenia porównań pośrednich, nie było konieczne, szczególnie, że wyniki porównań pośrednich obarczone są większym błędem niż badania bezpośrednie, w związku z kumulowaniem się błędów z łączonych badań.

W żadnym z włączonych do analizy badań nie raportowano tzw. „twardych” punktów końcowych, np. ryzyka głównych klinicznych incydentów sercowo-naczyniowych (zakończone i niezakończone zgonem udary mózgu, zawały serca, niewydolność serca i inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych). Z uwagi na krótki czas trwania badań raportowanie ww. punktów końcowych zazwyczaj nie jest możliwe, a w badaniach klinicznych dość często ocenia się, jako pośredni punkt końcowy, ciśnienie tętnicze (zmiany SBP i DBP). Zmiany ciśnienia tętniczego są zastępczym punktem końcowym o udowodnionym związku z ww. „twardymi” punktami końcowymi (por. Analiza Problemu Decyzyjnego [9]). We wszystkich włączonych badaniach oceniano zmiany ciśnienia tętniczego, a definicje punktów końcowych (np. normalizacja ciśnienia tętniczego, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie) nie różniły się znacząco pomiędzy badaniami. Oczywiście próba wykonania porównań pośrednich nie wyeliminowałaby powyższego problemu, gdyż wykonując porównania poprzez wspólny komparator można by było jedynie wykorzystać któreś z badań z niniejszego przeglądu.

Jedenaście z 13 zidentyfikowanych badań przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 2,4. Głównymi przyczynami uzyskania mniejszej liczby punktów nie były błędy metodyczne, ale brak w publikacji opisu metody randomizacji, metody zaślepienia oraz osób wycofanych z badania. Niemniej wydaje się, że braki te nie wpływają na wnioski z przeprowadzonej analizy.

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno opracowanie wtórne (Omboni 2011) dotyczące częstości występowania kaszlu wśród pacjentów stosujących zofenopryl. Celem badania był przegląd epidemiologii, patofizjologii i leczenia kaszlu wywołanego terapią ACE-I, jak również ocena częstości występowania kaszlu wywołanego przez terapię zofenoprylem. Do przeglądu włączono 23 badania dotyczące pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz 3 badania dotyczące populacji po zawale serca.

Podjęto próbę uzyskania wyników z niepublikowanych badań włączonych do opracowania Omboni 2011 w celu przeprowadzenia dodatkowego porównania z wynikami uzyskanymi w ramach niniejszego przeglądu. Do dnia 20.01.2014 nie uzyskano odpowiedzi od autora opracowania Omboni 2011, w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia wspomnianego powyżej porównania.

17.2 Wyniki

Analizę skuteczności oparto na zastępczych punktach końcowych, tj. zmianie ciśnienia tętniczego, która (jak wspomniano powyżej) ma udokumentowany związek z klinicznie istotnym punktem końcowym.

Porównanie zofenoprylu z antagonistami wapnia

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistami wapnia oparto na wynikach badania Farsang 2007, przeprowadzonego w populacji 303 pacjentów. W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Analiza wyników dla zmian ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego sugeruje, że wnioskowanie o różnicy pomiędzy zofenoprylem i amlodypiną nie jest możliwe:

- redukcja SBP (mmHg): MD=1,50, 95% CI=(-1,56; 4,56), p=0,337;
- redukcja DBP (mmHg): MD=0,10; 95% CI=(-1,59; 1,79), p=0,908.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji, przy czym stosowanie zofenoprylu związane jest ze statystycznie istotnie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia obrzęku: OR=0,02, 95% CI=(0,00; 0,38), p=0,008 oraz RD=-0,13, 95% CI=(-0,18; -0,07), p<0,001.

Porównanie zofenoprylu z lekami β -adrenolitycznymi

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z lekami β -adrenolitycznymi oparto na wynikach z trzech badań: Eljovitch 1997, Nilsson 2007 oraz Pasini 2007. Jedynie badanie Nilsson 2007 przeprowadzone zostało w średniej wielkości populacji (304 pacjentów). Wielkość populacji pozostałych badań była niższa niż 50 osób, w związku z czym siła dowodów dla tych badań jest niska i tym samym wnioskowanie na podstawie ich wyników obarczone jest dość dużym błędem.

Wyniki z badania Eljovitch 1997 uzyskane dla zmiany SBP (mmHg) wskazują, że zofenopryl powoduje większą redukcję SBP (mmHg), WMD=-14,72, 95% CI=(-28,01; -1,43), p=0,030. Wyniki te uzyskano w niewielkiej populacji (34 pacjentów) w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest dużym błędem. Przeprowadzona metaanaliza wyników z badania Eljovitch 1997 oraz Nilsson 2007 wskazuje na tendencję do większej redukcji SBP (mmHg) przez zofenopryl, bez osiągnięcia statystycznej istotności: MD=-6,25, 95% CI=-19,07; 6,57), p=0,34.

W badaniu Nilsson 2007 występował brak spójności przy raportowaniu wyników dotyczących zmiany DBP (por. rozdz. 16.1.2.4). Dla podejścia konserwatywnego wyniki dotyczące zmiany ciśnienia rozkurczowego pochodzące z ww. badania wskazują, że wnioskowanie o różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami nie jest możliwe. Podobnie wyniki z badania Eljovitch 1997 oraz metaanaliza obu badań nie dają możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami. W przypadku mniej konserwatywnego podejścia, tzn. uwzględnienia w obliczeniach mniejszej wartości redukcji DBP w grupie atenololu, wyniki wskazują na istotnie statystyczną większą redukcję zmiany DBP w grupie zofenoprylu: MD=-2,20, 95% CI=(-3,53; -0,87), p=0,001. Również metaanaliza badań wskazuje większe obniżenie ciśnienia rozkurczowego przy terapii zofenoprylem: MD=-1,97, 95% CI=(-3,26; -0,68), p=0,003.

Wyniki analizy skuteczności wskazują również, że stosowanie zofenoprylu wiąże się z częstszym uzyskiwaniem normalizacji ciśnienia tętniczego: OR=1,99, 95% CI=(1,16; 3,42), p=0,013 oraz RD=0,13, 95% CI=(0,03; 0,23), p=0,011.

Analiza wyników bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o dane z badania Nilsson 2007 wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa zofenoprylu niż leków β -adrenolitycznych. Stosowanie zofenoprylu związane jest z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem: OR=0,41, 95% CI=(0,21; 0,80), p=0,009 oraz RD=-0,11, 95% CI=(-0,19; -0,03), p=0,007.

Porównanie zofenoprylu z antagonistami receptora angiotensyny II

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistami receptora angiotensyny II oparto na wynikach dwóch badań o średniej wielkości populacji: Leonetti 2006 (236 pacjentów) i Narkiewicz 2007 (327 pacjentów). W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Metaanaliza wyników dla zmian ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego sugeruje, że wnioskowanie o różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami nie jest możliwe:

- redukcja SBP (mmHg): MD=-1,05, 95% CI=(-3,75; 1,65), p=0,45;
- redukcja DBP (mmHg): MD=0,49; 95% CI=(-1,42; 2,40), p=0,62.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Leonetti 2006 wskazuje, że zofenopryl oraz antagonisty receptora angiotensyny II mają podobny profil bezpieczeństwa.

Porównanie zofenoprylu z diuretykami tiazydowymi

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi oparto na wynikach z badania Lacourcière 1989a oraz Parati 2006, do których włączono odpowiednio 38 i 353 pacjentów. Ze względu na zbyt małe liczebności poszczególnych grup w badaniach wnioskowanie o różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami nie jest możliwe. W zakresie najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego, nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Niemniej zauważalna jest tendencja do uzyskiwania lepszych wyników, tj. większego odsetka pacjentów osiagających normalizację ciśnienia tętniczego, w grupie zofenoprylu: OR=1,63, 95% CI=0,79; 3,36), p=0,19 oraz RD=0,11, 95% CI=(-0,05; 0,27), p=0,18.

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w oparciu o wyniki badania Parati 2006 wskazują na podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Przy czym stosowanie zofenoprylu (w dawce 15 mg q.d.) wiąże się z rzadszym występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu do hydrochlorotiazydu (w dawce 25 mg q.d.): RD=-0,11, 95% CI=(-0,22; -0,01), p=0,034 (dla miary względnej nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy: OR=0,10, 95% CI=(0,00; 1,85), p=0,121).

Porównanie zofenoprylu z innymi inhibitorami ACE

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z innymi inhibitorami ACE (enalaprylem, lizynoprylem i ramiprylem) oparto na wynikach 5 badań: Mallion 2007 (323 pacjentów), Napoli 2004 (96 pacjentów), Napoli 2008 (48 pacjentów), Malacco 2005 (181 pacjentów) i Pasini 2007 (45 pacjentów). Analiza wyników dla ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego sugeruje, że porównywane interwencje są podobne.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w oparciu o wyniki z badania Malacco 2005 i Mallion 2007 wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa są zgodne z tym, że wszystkie analizowane leki należą do jednej grupy leków, tj. inhibitorów ACE, w związku z czym nie powinny się między sobą istotnie różnić.

Porównanie zofenoprylu z placebo

Analizę skuteczności zofenoprylu w porównaniu z placebo oparto na wynikach z badania Malacco 2002 (211 pacjentów) oraz Parati 2006 (353 pacjentów). Analiza wyników dla najważniejszych punktów końcowych, tj. zmiany SBP i DBP, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie oraz odsetka pacjentów uzyskujących normalizację ciśnienia tętniczego wskazuje, że zofenopryl jest technologią lepszą. Zauważalna jest przy tym zależ-

ność uzyskiwanych wyników od dawki zofenoprylu, tj. im wyższa dawka leku tym większa korzyść wynikająca ze stosowania zofenoprylu.

W szczególności, metaanaliza wyników dla zmian ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego wskazuje, że zofenopryl jest technologią lepszą. Metaanalizy wyników dla porównania zofenoprylu w dawce 15 i 30 mg q.d. w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu do monoterapii HCTZ (dawka 12,5 25 mg q.d.) wskazują na:

- tendencję do większej redukcji SBP przez zofenopryl w dawce 15 mg q.d., bez osiągnięcia statystycznej istotności,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. w zakresie zmiany SBP: MD=-5,16, 95% CI=(-9,07; -1,26), p=0,010,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 15 mg q.d. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,40, 95% CI=(-5,63; -1,17), p=0,003,
- istotną statystycznie przewagę zofenoprylu w dawce 30 mg q.d. w zakresie zmiany DBP: MD=-3,22, 95% CI=(-5,67; -0,77), p=0,01.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil bezpieczeństwa zofenoprylu i placebo. Wyniki porównań dla wszystkich punktów końcowych w ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa były nieistotne statystycznie.

Opracowanie wtórne

Wyniki badania Omboni 2011 wskazują, że w badaniach dotyczących populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym kaszel związany z przyjmowaniem leku odnotowano u 137 pacjentów (2,4%). Istotnie statystycznie częściej raportowano kaszel wśród pacjentów stosujących zofenopryl (4,1%) niż placebo (1,6%), p=0,035.

Podsumowanie wyników

W świetle wyników przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej dla zofenoprylu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do innych leków należących do grupy inhibitorów ACE, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. zmian ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (zastępczy punkt końcowy o udowodnionym związku z „twardym” punktem końcowym). Uzyskane wyniki są zgodne z tym, że leki należące do jednej grupy wykazują zbliżone działanie.

Również w porównaniu do innych grup leków nie wykazano różnicy w skuteczności klinicznej w zakresie ww. punktów końcowych. Należy wspomnieć, że zgodnie z uzyskanymi wynikami, stosowanie zofenoprylu wiąże się z częstszym uzyskiwaniem normalizacji ciśnienia tętniczego w porównaniu z lekiem β -adrenolitycznym, przy czym wyniki te pochodzą z małego badania, a zatem siła dowodów nie jest duża.

Profil bezpieczeństwa zofenoprylu jest dobry, na co wskazuje brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo. Również porównanie z innymi grupami leków wskazuje na podobieństwo w zakresie bezpieczeństwa, przy czym w przypadku niektórych porównań uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść zofenoprylu, m.in.:

- rzadsze występowanie obrzęków w porównaniu z antagonistą wapnia,
- rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z lekiem β -adrenolitycznym.

Równocześnie przeprowadzona w ramach niniejszego przeglądu analiza bezpieczeństwa dla zofenoprylu w porównaniu z placebo nie wykazała istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania kaszlu. Tym samym nie potwierdzono wyników uzyskanych przez autorów opracowania wtórnego Omboni 2011.

Podsumowując, zofenopryl wydaje się opcją klinicznie lepszą niż placebo i leki β -adrenolityczne. Nie odnaleziono natomiast dowodów, które umożliwiłyby wykazanie różnicy pomiędzy zofenoprylem a pozostałymi ocenianymi grupami leków. W szczególności wydaje się, że zofenopryl należy traktować na równi z innymi inhibitorami ACE.

18 Ograniczenia

Niniejsza analiza podlega kilku ograniczeniom. Przede wszystkim należy wspomnieć o niskiej jakości dostępnych i włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych bezpośrednio porównujących zofenopryl z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła zaledwie 2,4 pkt, a obniżenie oceny wynikało z braku opisu metody randomizacji, metody zaślepienia lub opisu pacjentów, którzy nie ukończyli badania, w większości włączonych prac (por. rozdz. 15.2.4). Niska ocena badań w skali Jadad wynika z braku odpowiedniego opisu, nie zaś z nieprawidłowego projektu, a zatem tylko nieznacznie osłabia wnioskowanie.

Niewielkim ograniczeniem wydaje się również włączenie do niniejszego przeglądu badań Elijovich 1997 oraz Pasini 2007 (porównanie zofenoprylu z β -blokerem), w których włączano pacjentów ze wszystkimi stopniami pierwotnego nadciśnienia tętniczego. Niemniej średnia wartość SBP/DBP w charakterystyce wyjściowej dla poszczególnych grup w obu badaniach odpowiada wartościom dla nadciśnienia w stopniu I lub II (por. rozdz. 15.2.2).

Wśród włączonych prac tylko jedno badanie odznaczało się długim czasem obserwacji (Napoli 2008, horyzont: 5 lat), zaś pozostałe trwały nie dłużej niż 12 tygodni, co uniemożliwia wnioskowanie na temat długoterminowego działania ocenianego leku. Pewnym ograniczeniem może być również niewielka liczebność populacji niektórych włączonych badań. Jednak dla prawie wszystkich analizowanych porównań (poza porównaniem zofenopryl vs lek β -adrenolityczny), analiza oparta jest na co najmniej jednym badaniu z populacją większą niż 100 pacjentów.

Ograniczeniem, choć o niedużym znaczeniu, jest także konieczność ekstrakcji danych na podstawie wykresów zamieszczonych w publikacjach, co wiąże się z niedokładnością ich oszacowania. W wielu badaniach sposób przedstawienia wyników (głównie dla zmiennych ciągłych) dla ocenianych punktów końcowych uniemożliwiał ich analizę statystyczną i tym samym przeprowadzenie metaanalizy wyników pochodzących z różnych badań.

Ograniczeniem analizy jest także brak sprecyzowanych punktów końcowych w większości włączonych badań, niemniej w każdej spośród zakwalifikowanych prac przedstawiono informacje o wykonywanych pomiarach lub ocenianych elementach. Ponadto, skuteczność leczenia oceniana była głównie na podstawie zmian ciśnienia tętniczego, z uwagi na brak badań oceniających punkty takie jak: zakończone i niezakończone zgonem udary mózgu, zawały serca, niewydolności serca i inne zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niemniej wydaje się, że nie jest to poważne ograniczenie analizy, gdyż zmiany ciśnienia tętniczego są zastępczym punktem końcowym o udowodnionym związku z ww. klinicznie istotnymi punktami końcowymi (por. Analiza Problemu Decyzyjnego, [9]).

W czterech spośród włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych analizowano poszczególne dawki zofenoprylu lub komparatora. W pozostałych pracach wyniki przedstawiano dla zmiennych dawek (protokół badań zakładał, że zazwyczaj po 4 tygodniach leczenia następowało zwiększenie dawki u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, a u pozostałych pacjentów kontynuowana była dawka początkowa). Spośród ww. podejść drugie zgodne jest z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w której podano, że leczenie zofenoprylem należy rozpocząć od niższej dawki, a następnie w zależności od uzyskiwanych wyników stopniowo ją zwiększać z zachowaniem co najmniej czterotygodniowych odstępów pomiędzy kolejnymi zmianami dawkowania. Niemniej pominięcie badań, w których nie dopuszczano zmiany dawki leku, ograniczyłoby zakres dowodów naukowych.

Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy może być także wykluczenie pacjentów ze znaną nadwrażliwością na inhibitory ACE w trzech zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu badaniach (w jednym z badań wykluczono również pacjentów ze znaną nadwrażliwością na stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II). Sugeruje to, że badacze mogli mieć wiedzę o wcześniejszym doświadczeniu poszczególnych pacjentów z ocenianą grupą leków, a tym samym istnieje możliwość, że włączali do badania osoby, które uzyskiwały już pozytywną odpowiedź na leczenie w zakresie obniżenia ciśnienia, lub które lepiej tolerowały terapię inhibitorami ACE.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również brak informacji dotyczących hipotezy zerowej w większości z włączonych badań. Taka informacja podana została wyłącznie w dwóch badaniach: Leonetti 2006 oraz Napoli 2008. Niemniej niepodanie tej hipotezy samo w sobie (o ile podejście badaczy nie prowadziło do zjawiska *publication bias*) nie wprowadza żadnego obciążenia do raportowanych wyników badań, więc nie wpływa na wnioskowanie.

Należy podkreślić, że pomimo ograniczeń, o których wspomniano powyżej, dostępność randomizowanych badań klinicznych (w większości przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby) bezpośrednio porównujących zofenopryl z komparatorami jest niewątpliwą zaletą. Przeprowadzenie porównań pośrednich (np. poprzez placebo) zawsze wiąże się z błędem oszacowania, który wraz z ograniczeniami poszczególnych badań mógłby znacząco wpływać na ostateczny wynik analizy. Wyniki pochodzące z badań umożliwiających bezpośrednio porównanie obarczone są mniejszym błędem.

19 Wnioski

Wyniki przeglądu dla istotnych klinicznie punktów końcowych (zmian ciśnienia tętniczego o udowodnionym związku z „twardymi” punktami końcowymi) wskazują, że zofenopryl wydaje się opcją klinicznie lepszą niż placebo i leki β -adrenolityczne. Nie odnaleziono natomiast dowodów, które umożliwiłyby wykazanie różnicy w zakresie skuteczności klinicznej pomiędzy zofenoprylem a innymi opcjami terapeutycznymi, dla których przeprowadzono porównanie tj. antagonistami wapnia, antagonistami receptora angiotensyny II, diuretykami tiazydowymi oraz innymi inhibitorami ACE. W szczególności wydaje się, że zofenopryl należy traktować na równi z innymi inhibitorami ACE.

Analiza wyników bezpieczeństwa wskazuje na podobny profil zofenoprylu i ww. grup leków oraz placebo, przy czym dla porównania z antagonistą wapnia oraz lekiem β -adrenolitycznym wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie odpowiednio obrzęku oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Tym samym stosowanie zofenoprylu w porównaniu z ww. lekami związane jest z poprawą bezpieczeństwa. Na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że zofenopryl ma dobry profil bezpieczeństwa.

20 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca

20.1 Opracowania wtórne

Tab. 140. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"zofenopril" [Supplementary Concept]	111
#2	zofenopril	146
#3	Zofenil	147
#4	Zofil	146
#5	SQ 26900	146
#6	SQ-26900	146
#7	SQ 26991	146
#8	SQ-26991	146
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	147

Tab. 141. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril	70
#2	In Cochrane Reviews	19
#3	Other Reviews	3

Tab. 142. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril'/exp AND [embase]/lim	574
#2	zofenil'/exp AND [embase]/lim	574
#3	zofil AND [embase]/lim	2
#4	sq AND 26900 AND [embase]/lim	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	574
#6	#5 AND 'review'/it AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	23

20.2 Badania pierwotne

Tab. 143. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"zofenopril" [Supplementary Concept]	111
#2	zofenopril	146
#3	Zofenil	147
#4	Zofil	146
#5	SQ 26900	146
#6	SQ-26900	146
#7	SQ 26991	146
#8	SQ-26991	146
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	147

Tab. 144. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril	70
#2	Clinical Trials	48

Tab. 145. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril'/exp AND [embase]/lim	574
#2	zofenil'/exp AND [embase]/lim	574
#3	zofil AND [embase]/lim	2
#4	sq AND 26900 AND [embase]/lim	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	574
#6	#5 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	263

21 Aneks 2. Strategia przeszukiwania baz danych – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

21.1 Opracowania wtórne

Tab. 146. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"zofenopril" [Supplementary Concept]	111
#2	zofenopril	146
#3	Zofenil	147
#4	Zofil	146
#5	SQ 26900	146
#6	SQ-26900	146
#7	SQ 26991	146
#8	SQ-26991	146
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	147

Tab. 147. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril	70
#2	In Cochrane Reviews	19
#3	Other Reviews	3

Tab. 148. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril'/exp AND [embase]/lim	574
#2	zofenil'/exp AND [embase]/lim	574
#3	zofil AND [embase]/lim	2
#4	sq AND 26900 AND [embase]/lim	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	574
#6	#5 AND 'review'/it AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	23

21.2 Badania pierwotne

Tab. 149. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"zofenopril" [Supplementary Concept]	111
#2	zofenopril	146
#3	Zofenil	147
#4	Zofil	146
#5	SQ 26900	146
#6	SQ-26900	146
#7	SQ 26991	146
#8	SQ-26991	146
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	147

Tab. 150. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril	70
#2	Clinical Trials	48

Tab. 151. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	zofenopril'/exp AND [embase]/lim	574
#2	zofenil'/exp AND [embase]/lim	574
#3	zofil AND [embase]/lim	2
#4	sq AND 26900 AND [embase]/lim	1
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	574
#6	#5 AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'major clinical study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	263

22 Aneks 3. Prace włączone do opracowania – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca

22.1 Opracowania wtórne

Tab. 152. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Kod badania	Publikacja
1	Baker 2009	Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. <i>Ann Intern Med.</i> 2009 Dec 15;151(12):861-71.

22.2 Badania pierwotne

Tab. 153. Badania kliniczne włączone do raportu.

Nr	Kod badania	Oznaczenie	Publikacja
1	SMILE	Ambrosioni 1995	Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. <i>N Engl J Med.</i> 1995 Jan 12;332(2):80-5.
2		Borghi 1999	Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Bignamini A, Magnani B, Ambrosioni E. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. <i>Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation.</i> <i>Am J Hypertens.</i> 1999 Jul;12(7):665-72.
3		Borghi 2006	Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. <i>Am Heart J.</i> 2006 Sep;152(3):470-7.
4		Borghi 2008	Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. <i>Vasc Health Risk Manag.</i> 2008;4(3):665-71.
5		Borghi 2009	Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> 2009 Oct;23(5):641-8.
6		Borghi 1996	Borghi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. <i>Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation.</i> <i>Am J Cardiol.</i> 1996 Aug 1;78(3):317-22.
7		Ambrosioni 1994	Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Survival of myocardial infarction long-term evaluation (SMILE) study: rationale, design, organization, and outcome definitions. <i>Control Clin Trials.</i> 1994 Jun;15(3):201-10.
8	SMILE PILOT	Ambrosioni 1991	Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. <i>Am J Cardiol.</i> 1991 Nov 18;68(14):101D-110D.
9		Borghi 1993	Borghi C, Boschi S, Ambrosioni E, Melandri G, Branzi A, Magnani B. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors. <i>J Clin Pharmacol.</i> 1993 Jan;33(1):40-5.

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostannego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Nr	Kod badania	Oznaczenie	Publikacja
10	SMILE ISCHEMIA	Borghi 2007	Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. Am Heart J. 2007 Mar;153(3):445.e7-14.
11	SMILE 2.	Borghi 2003b	Borghi, C., E. Ambrosioni, et al. (2003). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Zofenopril and Lisinopril Are Both Safe in the Treatment of Acute Myocardial Infarction. Evidence-based Cardiovascular Medicine. 2003; 7(3): 131-132.
12		Borghi 2003	Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. Am Heart J. 2003 Jan;145(1):80-7.
13	SMILE-4	Borghi 2012	Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4). Clin Cardiol. 2012;35(7):416-23.
14		Borghi 2013 b	Borghi C, Ambrosioni E, Omboni S, Cicero AF, Bacchelli S, Esposti DD, Vinereanu D, Ambrosio G, Zava D; SMILE-4 Working Party. Zofenopril and ramipril and acetylsalicylic acid in postmyocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis in hypertensive patients of the SMILE-4 study. J Hypertens. 2013 Jun;31(6):1256-64.

23 Aneks 4. Prace włączone do opracowania – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

23.1 Opracowania wtórne

Tab. 154. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Omboni 2011	Omboni, S., Borghi, C. (2011). Zofenopril and Incidence of Cough: A Review of Published and Unpublished Data. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 7:459-71.

23.2 Badania pierwotne

Tab. 155. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Elijovich 1997	Elijovich, F., C. L. Laffer, et al. (1997). The Effects of Atenolol and Zofenopril on Plasma Atrial Natriuretic Peptide Are Due to Their Interactions with Target Organ Damage of Essential Hypertensive Patients. <i>Journal of Human Hypertension</i> 11(5): 313-319.
2	Farsang 2007	Farsang, C. (2007). Blood Pressure Control and Response Rates with Zofenopril Compared with Amlodipine in Hypertensive Patients. <i>Blood pressure</i> 16(SUPPL. 2): 19-24.
3	Lacourcière 1989a	Lacourcière, Y. and P. Provencher (1989). Comparative Effects of Zofenopril and Hydrochlorothiazide on Office and Ambulatory Blood Pressures in Mild to Moderate Essential Hypertension. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 27: 371-376.
4	Lacourcière 1989b	Lacourcière, Y. and C. Gagné (1989). Influence of Zofenopril and Low Doses of Hydrochlorothiazide on Plasma Lipoproteins in Patients With Mild to Moderate Essential Hypertension. <i>American Journal of Hypertension</i> 2(11 I):861-864.
5	Leonetti 2006	Leonetti, G., A. Rappelli, et al. (2006). A Similar 24-H Blood Pressure Control Is Obtained by Zofenopril and Candesartan in Primary Hypertensive Patients. <i>Blood Pressure</i> 15(SUPPL. 1): 18-26.
6	Malacco 2002	Malacco, E., G. Castiglioni, et al. (2002). Dose-Response Relationship of Zofenopril in Essential Hypertension a 24-Hour Blood Pressure-Monitoring Study. <i>Clinical Drug Investigation</i> 22(1): 9-15.
7	Malacco 2005	Malacco, E., S. Piazza, et al. (2005). Zofenopril Versus Lisinopril in the Treatment of Essential Hypertension in Elderly Patients: A Randomised, Double-Blind, Multicentre Study. <i>Clinical Drug Investigation</i> 25(3): 175-182.
8	Mallion 2007	Mallion, J. M. (2007). An Evaluation of the Initial and Long-Term Antihypertensive Efficacy of Zofenopril Compared with Enalapril in Mild to Moderate Hypertension. <i>Blood pressure</i> 16(SUPPL. 2): 13-18.
9	Napoli 2004	Napoli, C., V. Sica, et al. (2004). Sulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Induces Sustained Reduction of Systemic Oxidative Stress and Improves the Nitric Oxide Pathway in Patients with Essential Hypertension. <i>American Heart Journal</i> 148(1): e5.
10	Napoli 2008	Napoli, C., G. Bruzzese, et al. (2008). Long-Term Treatment with Sulfhydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Reduces Carotid Intima-Media Thickening and Improves the Nitric Oxide/Oxidative Stress Pathways in Newly Diagnosed Patients with Mild to Moderate Primary Hypertension. <i>American Heart Journal</i> 156(6): 1154.e1-8. Cacciatore, F., G. Bruzzese, et al. (2011). Effects of Ace Inhibition on Circulating Endothelial Progenitor Cells, Vascular Damage, and Oxidative Stress in Hypertensive Patients. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 67(9): 877-883.
11	Narkiewicz 2007	Narkiewicz, K. (2007). Comparison of Home and Office Blood Pressure in Hypertensive Patients Treated with Zofenopril or Losartan. <i>Blood pressure</i> 16(SUPPL. 2): 7-12.

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
12	Nilsson 2007	Nilsson, P. (2007). Antihypertensive Efficacy of Zofenopril Compared with Atenolol in Patients with Mild to Moderate Hypertension. <i>Blood pressure</i> 16(SUPPL. 2): 25-30.
13	Parati 2006	Parati, G., S. Omboni, et al. (2006). Antihypertensive Efficacy of Zofenopril and Hydrochlorothiazide Combination on Ambulatory Blood Pressure. <i>Blood Pressure</i> 15(SUPPL. 1):7-17.
14	Pasini 2007	Pasini, A. F., U. Garbin, et al. (2007). Effect of Sulphydryl and Non-Sulphydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Endothelial Function in Essential Hypertensive Patients. <i>American Journal of Hypertension</i> 20(4): 443-450.

24 Aneks 5. Prace wykluczone z opracowania – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca

24.1 Opracowania wtórne

Tab. 156. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Amin A. Improving the management of patients after myocardial infarction, from admission to discharge. Clin Ther. 2006 Oct;28(10):1509-39.	brak informacji o przeszukiwanych bazach, tylko jeden autor opracowania
2	Aronow WS. Management of the elderly person after myocardial infarction. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004 Nov;59(11):1173-85.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - tylko jeden autor opracowania
3	Bonarjee VV, Dickstein K. How long should angiotensin-converting enzyme inhibitors be given to patients following myocardial infarction: implications of the HOPE trial. Curr Control Trials Cardiovasc Med. 2001;2(4):151-155.	brak informacji o przeszukiwanych bazach
4	Borghgi C, Ambrosioni E. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction. Clinical Drug Investigation. 10/2000; 20(5):371-384.	brak informacji o przeszukiwanych bazach
5	Buikema H. Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006 Sep;4(5):631-47.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - tylko jeden autor opracowania
6	Chatterjee K. Should angiotensin converting enzyme inhibitors be routinely used in patients with acute myocardial infarction? Indian Heart J. 1995 May-Jun;47(3):275-8.	brak informacji o przeszukiwanych bazach
7	Davie AP. ACE inhibitors after myocardial infarction. Clinical and economic considerations. Pharmacoeconomics. 2000 Mar;17(3):237-43.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - tylko jeden autor opracowania
8	Domanski MJ, Exner DV, Borkowf CB, Geller NL, Rosenberg Y, Pfeffer MA. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 1999 Mar;33(3):598-604.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa – przeszukiwana tylko jedna baza danych (Medline)
9	Naccarella F, Naccarelli GV, Maranga SS, Lepera G, Grippo MC, Melandri F, Gatti M, Pazzaglia S, Spinelli G, Angelini V, Ambrosioni E, Borghi C, Giovagnorio MT, Nisam S. Do ACE inhibitors or angiotensin II antagonists reduce total mortality and arrhythmic mortality? A critical review of controlled clinical trials. Curr Opin Cardiol. 2002 Jan;17(1):6-18.	brak informacji o przeszukiwanych bazach
10	The secondary prevention of myocardial infarction. Michaels A.D. O'Rourke R.A. Current Problems in Cardiology (1999) 24:10 (620-677).	brak informacji o przeszukiwanych bazach
11	Sweeney, J. P. and G. G. Schwartz. Applying the Results of Large Clinical Trials in the Management of Acute Myocardial Infarction. Western Journal of Medicine 1996; 164(3): 238-248.	brak informacji o przeszukiwanych bazach
12	Syed, M., S. Borzak, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition after Acute Myocardial Infarction with Special Reference to the Fourth International Study of Infarct Survival (Isis-4). Progress in Cardiovascular Diseases 1996; 39(2): 201-206.	brak informacji o przeszukiwanych bazach
13	Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD007751. DOI: 10.1002/14651858.CD007751.pub2	populacja niezgodna z PICO – pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
14	Agusti, A., S. Bonet, et al. Adverse Effects of Ace Inhibitors in Patients with Chronic Heart Failure and/or Ventricular Dysfunction: Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. <i>Drug Safety</i> 2003; 26(12): 895-908.	opracowanie dotyczące populacji z niewydolnością serca i/lub zaburzeniami czynności lewokomorowej
15	Borghì, C. and E. Ambrosioni (1995). Ace-Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction. <i>Annali Italiani di Medicina Interna</i> 10(3): 175-187.	publikacja w języku włoskim
16	Borghì, C., S. Bacchelli, et al. (2004). A Review of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Zofenopril, in the Treatment of Cardiovascular Diseases. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 5(9): 1965-1977.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach, opracowanie dotyczące szczerów
17	Rodrigues E J, Eisenberg M J, Pilote L. Effects of early and late administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality after myocardial infarction. <i>American Journal of Medicine</i> 2003; 115(6): 473-479.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - przeszukiwanatyłko jedna baza danych (Medline)
18	Borghì C, Bacchelli S, Ambrosioni E. The use of zofenopril and fosinopril in acute myocardial infarction and carotid artery disease. <i>Am J Hypertens.</i> 1994 Sep;7(9 Pt 2):96S-101S.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
19	Curran MP, McCormack PL, Simpson D. Perindopril: a review of its use in patients with or at risk of developing coronary artery disease. <i>Drugs.</i> 2006;66(2):235-55. Review.	nie jest to przegląd systematyczny dotyczący ostrego zawału serca
20	Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). <i>Circulation.</i> 2006 Dec 19;114(25):2850-70.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
21	K. J. Osterziel, R. Dietz. Aktueller Stand der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. <i>Der Internist</i> , February 2000, Volume 41, Issue 2, pp 137-144	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
22	Sigurdsson A, Swedberg K. Neurohormonal activation and congestive heart failure: today's experience with ACE inhibitors and rationale for their use. <i>Eur Heart J.</i> 1995 Dec;16 Suppl N:65-72.	nie jest to przegląd systematyczny
23	Borìani G, Diemberger I, Valzania C, Biffi M, Martignani C, Raschi E, Mantovani V, Ziacchi M, Bertini M, De Ponti F, Branzi A. Role of drugs and devices in patients at risk of sudden cardiac death. <i>Fundam Clin Pharmacol.</i> 2010 Oct;24(5):575-94.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
24	Khalil ME, Basher AW, Brown EJ Jr, Alhaddad IA. A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2001 Jun 1;37(7):1757-64. Review.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
25	Napoli C, Sica V, Pignalosa O, de Nigris F. New trends in anti-atherosclerotic agents. <i>Curr Med Chem.</i> 2005;12(15):1755-72. Review.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
26	Zou Z, Yuan HB, Chen XY, Liu GJ, Shi XY. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011, Issue 7. Art. No.: CD009210. DOI: 10.1002/14651858.CD009210.	protokół przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
27	Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. <i>J Hypertens.</i> 2011 Jul;29(7):1253-69.	populacja przeglądu niezgodna z PICO – pacjenci z cukrzycą w przeglądzie oceniano wpływ redukcji ciśnienia na ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego i udaru u pacjentów z cukrzycą. Do przeglądu nie włączono żadnego badania dotyczącego zofenoprylu
28	Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2011;7:459-71	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa – nie podano strategii wyszukiwania ani słów kluczowych
29	Drug Safety. 1996 May;14(5):277-87. A risk-benefit assessment of ACE inhibitor therapy post-myocardial infarction. Borghi C, Ambrosioni E. (l. stron 11)	brak informacji o przeszukiwanych bazach
Badania odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych		
30	Cleland JG. ACE inhibitors for myocardial infarction: how should they be used? <i>Eur Heart J.</i> 1995 Feb;16(2):153-9.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
31	White CM. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure or after myocardial infarction. <i>Am J Health Syst Pharm.</i> 2000 Oct 1;57 Suppl 1:S18-25.	opracowanie niespełniające kryteriów systematycznego przeglądu piśmiennictwa - brak informacji o przeszukiwanych bazach
32	Takkouche B, Etminan M, Caamaño F, Rochon PA. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. <i>Drug Saf.</i> 2002;25(5):373-8.	przedmiotem opracowania była ocena interakcji pomiędzy terapią inhibitorami ACE a terapią kwasem acetylosalicylowym
33	Mysak, T., Cadario, B.. Acetylsalicylic Acid and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure: A Serious Hemodynamic Interaction? A Systematic Critique. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy, North America,</i> 54, May. 2009.	populacja przeglądu niezgodna z PICO – pacjenci z niewydolnością serca i/lub zaburzeniami czynności lewokomorowej
34	Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 1996,22(11): 547-554. Drug Treatment of Right and Left Heart Failure. Pfeiffer D. (l. stron 8)	nie jest to przegląd systematyczny
35	Pharmaceutical Journal. 1997,258(6929): 203-208. Cardiovascular Disease: (1) Myocardial Infarction. Sani M and G Jackson. (l. stron 6)	nie jest to przegląd systematyczny

24.2 Badania pierwotne

Tab. 157. Badania kliniczne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Binkley PF, Haas GJ, Starling RC, Nunziata E, Hatton PA, Leier CV, Cody RJ. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 1993 Mar 1;21(3):655-61.	populacja niezgodna z PICO – pacjenci z niewydolnością serca
2	Kelbaek H, Agner E, Wroblewski H, Vasehus Madsen P, Marving J. Angiotensin converting enzyme inhibition at rest and during exercise in congestive heart failure. <i>Eur Heart J.</i> 1993 May;14(5):692-5.	populacja niezgodna z PICO – pacjenci z niewydolnością serca
3	Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF. Effect of zofenopril and ramipril on cardiovascular mortality in patients with chronic heart failure. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Jul 1;112(1):90-3.	populacja niezgodna z PICO – pacjenci z niewydolnością serca

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	Vitovec, J. and J. Spinar. Hypotension after Ace Inhibitors in Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. <i>Prakticky Lekar</i> (2005); 85(10): 569-572.	publikacja w języku czeskim
5	Cleland JG. ACE inhibitors for myocardial infarction: how should they be used? <i>Eur Heart J</i> . 1995 Feb;16(2):153-9.	nie RCT
6	White CM. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure or after myocardial infarction. <i>Am J Health Syst Pharm</i> . 2000 Oct 1;57 Suppl 1:S18-25.	nie RCT
7	Mysak, T., Cadario, B.. Acetylsalicylic Acid and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Heart Failure: A Serious Hemodynamic Interaction? A Systematic Critique. <i>The Canadian Journal of Hospital Pharmacy, North America</i> , 54, May. 2009.	nie RCT
8	Takkouche B, Etminan M, Caamaño F, Rochon PA. Interaction between aspirin and ACE Inhibitors: resolving discrepancies using a meta-analysis. <i>Drug Saf</i> . 2002;25(5):373-8.	nie RCT

25 Aneks 6. Prace wykluczone z opracowania – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

25.1 Opracowania wtórne

Tab. 158. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Prace zidentyfikowane w przeglądzie dla opracowań wtórnych		
1	Borghi, C., S. Bacchelli, et al. (2004). A Review of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Zofenopril, in the Treatment of Cardiovascular Diseases. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 5(9):1965-1977.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych; opracowanie dotyczy szczurów
2	Borghi, C. and A. F. G. Cicero (2006). Fixed Combination of Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide in the Management of Hypertension: A Review of Available Data. <i>Vascular Health and Risk Management</i> 2(4): 341-349.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
3	Buikema H. (2006). Use of the ACE inhibitor zofenopril in the treatment of ischemic heart disease. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 4(5):631-47.	nie jest to przegląd systematyczny (tylko jeden autor)
4	Chen, J.M.H., B.S. Heran, et al. (2010). Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as secondline therapy for primary hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (1).	przegląd dotyczy leków β -adrenolitycznych w II linii leczenia; nie przeprowadzono porównań z zofenoprylem
5	Diao, D., J. M. Wright, et al. (2012). Pharmacotherapy for mild hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (8).	do przeglądu nie włączono żadnych badań dla zofenoprylu
6	Heran, B. S., M. M. Y. Wong, et al. (2008). Blood Pressure Lowering Efficacy of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors for Primary Hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4).	do przeglądu nie włączono żadnych badań dla zofenoprylu
7	Heran, B. S., M. M. Y. Wong, et al. (2008). Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4).	przegląd dotyczy blokerów receptora angiotensyny; nie przeprowadzono porównań z zofenoprylem
8	Khalil, M. E., A. W. Basher, et al. (2001). A remarkable medical story: benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac patients. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 1;37(7):1757-64.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
9	Lacourcière Y., Poirier L., et al. (2000). A comparative review of the efficacy of antihypertensive agents on 24 h ambulatory blood pressure. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 16(9):1155-1166.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
10	Lane, D. A. and G. Y. H. Lip (2009). Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4).	do przeglądu nie włączono żadnych badań dla zofenoprylu; opracowanie dotyczy populacji pacjentów z chorobą tętnic obwodowych
11	Messerli, F.H., H. Makani, et al. (2011). Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 57(5): 590-600.	przegląd dotyczy hydrochlorotiazidu; porównywano HCTZ z grupą inhibitorów ACE (nie ma porównania vs zofenopryl)
12	Naccarella, F., G. V. Naccarelli, et al. (2002). Do ACE inhibitors or angiotensin II antagonists reduce total mortality and arrhythmic mortality? A critical review of controlled clinical trials. <i>Current Opinion in Cardiology</i> 17(1):6-18.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Omboni, S., E. Malacco, et al. (2009). Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide Fixed Combination in the Treatment of Hypertension and Associated Clinical Conditions. <i>Cardiovascular Therapeutics</i> 27(4): 275-288.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
14	Perez, M. I., V. M. Musini, et al. (2008). Pharmacological interventions for hypertensive emergencies. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (1).	do przeglądu nie włączono żadnych badań dla zofenoprylu
15	Perez, M. I., V. M. Musini, et al. (2009). Effect of early treatment with anti-hypertensive drugs on short and long-term mortality in patients with an acute cardiovascular event. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (4).	opracowanie nie dotyczy populacji z nadciśnieniem tętniczym
16	Shahin, Y., J. A. Khan, et al. (2011). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Effect on Endothelial Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. <i>Atherosclerosis</i> 216(1): 7-16.	opracowanie dotyczy populacji pacjentów z dysfunkcją nabłonka
17	Wiysonge, C. S., H. A. Bradley, et al. (2012). Beta-blockers for hypertension. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (11).	przegląd dotyczy leków β -adrenolitycznych; nie odnaleziono badań umożliwiających przeprowadzenie porównania z zofenoprylem
18	Zanchetti, A., G. Parati, et al. (2006). Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide: Combination Therapy for the Treatment of Mild to Moderate Hypertension. <i>Drugs</i> 66(8): 1107-1115.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
Prace zidentyfikowane w przeglądzie dla badań pierwotnych		
18	Laffer, C. L. and F. Eljovich (2002). Essential Hypertension of Caribbean Hispanics: Sodium, Renin, and Response to Therapy. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 4(4): 266-273.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
19	Schrader, J. and S. Luders (2003). Ace Inhibitors and Combination Therapy in Arterial Hypertension. <i>Pharmazie in Unserer Zeit</i> 32(1): 46-52.	brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
20	Agusti, A., S. Bonet, et al. (2003). Adverse Effects of Ace Inhibitors in Patients with Chronic Heart Failure and/or Ventricular Dysfunction: Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. <i>Drug Safety</i> 26(12): 895-908.	opracowanie dotyczące populacji z niewydolnością serca i/lub zaburzeniami czynności lewokomorowej
21	Sigurdsson, A. and K. Swedberg (1995). Neurohormonal activation and congestive heart failure: today's experience with ACE inhibitors and rationale for their use. <i>European Heart Journal</i> 16(SUPPL. N):65-72.	nie jest to przegląd systematyczny

25.2 Badania pierwotne

Tab. 159. Badania pierwotne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Borghi, C., E. R. Cosentino, et al. (2013). Effect of Zofenopril and Ramipril on Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. <i>American Journal of Cardiology</i> 112(1): 90-93.	II linia leczenia (kontynuacja badania ramipryl vs placebo)
2	Carre, A. (2000). Zofenopril Vs Enalapril in Patients with Essential Hypertension. A 12 Week Double Blind, Randomised, Multicenter Study on Anti-Hypertensive Efficacy and Safety. <i>Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation Cardiology</i> 1(Suppl 6):138.	brak możliwości kupienia pracy; publikacja w języku włoskim ¹²
3	Eljovich, F. and C. L. Laffer (1990). Magnitude, Reproducibility, and Components of the Pressor Response to the Clinic. <i>Hypertension</i> 15(SUPPL. 1):161-165.	wyniki dla terapii zofenoprylem i kaptoprylem przedstawione razem
4	Malacco, E. and S. Omboni (2007). Antihypertensive Efficacy of Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide Fixed Combination for Treatment in Metabolic Syndrome. <i>Advances in Therapy</i> 24(5): 1006-1015.	porównanie nie spełniające kryteriów włączenia (w badaniu porównywano zofenopryl w monoterapii z zofenoprylem w skojarzeniu z hydrochlorotiazidem)

¹² Źródło informacji o języku publikacji: <http://cirrie.buffalo.edu/database/journals/4262/> (ostatni dostęp 27.11.2013).

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Malacco, E. and S. Omboni (2008). Antihypertensive Effect of Zofenopril Plus Hydrochlorothiazide Versus Zofenopril Monotherapy in Patients with Essential Hypertension According to Their Cardiovascular Risk Level: A Post Hoc Analysis. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> 69(3): 232-242.	porównanie nie spełniające kryteriów włączenia (w badaniu porównywano zofenopryl w monoterapii z zofenoprylem w skojarzeniu z hydrochlorotiazidem)
6	Mangrella, M., A. Giusti, et al. (2000). Zofenopril: A Comparative Study with Atenolol in Mild Essential Hypertensive Patients. <i>Italian Heart Journal: Official Journal of the Italian Federation Cardiology</i> 139	brak możliwości kupienia pracy; publikacja w języku włoskim ²
7	Zhao, X. L., H. Zhou, et al. (2009). Efficacy and Safety of Zofenopril in the Treatment of Mild to Moderate Hypertension. <i>Chinese Journal of New Drugs</i> 18(11): 1005-1007+1022.	publikacja w języku chińskim ¹³

¹³ ¹³ Źródło informacji o języku publikacji: <http://adat.crl.edu/journals/details/123317> (ostatni dostęp 27.11.2013).

26 Aneks 7. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

URPL

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zofenoprylu.

FDA/MedWatch

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zofenoprylu.

EMA/ EudraVigilance

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zofenoprylu.

Lareb

Do kwietnia 2010 w bazie Lareb odnotowano zdarzenia niepożądane u jednego pacjenta przyjmującego zofenopryl w dawce 7,5 mg dwa razy dziennie. U pacjenta godzinę po zażyciu leku wystąpiła bezsenność i zaczerwienienie skóry [8].

MHRA

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zofenoprylu.

DrugLib

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zofenoprylu.

Gezondheidsraad

Nie odnaleziono doniesień dotyczących bezpieczeństwa zofenoprylu

27 Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca

Tab. 160. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca.

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	rozd. 2	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	rozd. 3	W rozdziale przedstawiono uzasadnienie wyboru komparatorów, jednak ich charakterystyka została szczegółowo przedstawiona w dokumencie APD [9]
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	rozd. 4.2, 10.2, 11.2 oraz 12.2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodę przeglądu opisano w rozdz. 4.2, strategię wyszukiwania umieszczono w rozdz. 10.2, natomiast włączone i wykluczone prace odpowiednio w rozdz. 11.2 i 12.2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	rozd.1 oraz 4.2	Kryteria umieszczone w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,		
metodyki badań?			
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	rozd. 5.1	W rozdz. 5.1 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	rozd.1 oraz 6	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory i placebo

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	rozd. 11	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	rozd. 10.2	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	rozd. 5.2 oraz 12.2	W rozdz. 5.2 zamieszczono diagram przedstawiający liczby i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w rozdz. 12.2
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	rozd. 5.2.4	Hipoteza zerowa
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	rozd. 5.2.2	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	rozd. 5.2.4	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	rozd. 5.2.2	Opis populacji
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	rozd. 5.2.1	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	rozd.5.2.3	Oceniane punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	rozd. 5.2.4	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem
	wskazanie źródeł finansowania badania,	rozd. 5.2.4	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	rozd. 6	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	rozd. 13	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

28 Aneks 9. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego

Tab. 161. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	rozd. 12	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	rozd. 13	W rozdziale przedstawiono grupy leków, z którymi przeprowadzono porównanie, zaś ich charakterystyka została szczegółowo przedstawiona w dokumencie APD [9]
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	rozd. 14.2, 21.2, 23.2 oraz 25.2	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Metodykę przeglądu opisano w rozdz. 14.2, strategię wyszukiwania umieszczono w rozdz. 21.2, natomiast włączone i wykluczone prace odpowiednio w rozdz. 23.2 i 25.2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	rozd.1 oraz 14.2.3	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziale dotyczącym metodyki
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,		
metodyki badań?			
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	rozd. 15.1	W rozdz. 15.1 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	2, 3, 4	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	2, 3, 4	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	rozdz.1 oraz 16	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory i placebo
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	rozdz. 22	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	rozdz. 21.2	Strategia przeszukiwania baz danych
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	rozdz. 15.2 oraz 25.2	W rozdz. 15.2 zamieszczono diagram przedstawiający liczby i przyczyny wykluczenia prac na poszczególnych etapach, szczegółowe przyczyny wykluczenia prac podano w rozdz. 25.2
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	rozdz. 15.2.4	Hipoteza zerowa
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	rozdz. 15.2.2	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	rozdz. 15.2.4	Randomizacja
	charakterystyki grupy osób badanych,	rozdz. 15.2.2	Opis populacji
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	rozdz. 15.2.1	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	rozdz. 15.2.3	Oceniane punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	rozdz. 15.2.4	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem
	wskazanie źródeł finansowania badania,	rozdz. 15.2.4	Udział sponsora badania
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	rozdz. 16	Tabelaryczne i graficzne przedstawienie wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa wraz z opisem
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	rozdz. 26	Dane pochodzące ze stron URPL, EMA, FDA, Lareb, Gezondheidsraad i in.
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu

Zofenopryl (Zofenil®) w leczeniu ostrego zawału serca oraz w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samostnego nadciśnienia tętniczego. Analiza skuteczności klinicznej.

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

29 Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie efektywności klinicznej.....	17
Tab. 2. Standaryzowane wskaźniki umieralności / 100 000 mieszkańców – rok 2010 [4].....	18
Tab. 3. Liczba hospitalizacji w Polsce w 2010 roku [11].	20
Tab. 4. Rzeczywiste i standaryzowane współczynniki hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia wg. płci i przyczyn w Polsce w 2010 r. (na 100 tys. ludności) [11].	20
Tab. 5. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [2].	28
Tab. 6. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.	33
Tab. 7. Wiarygodność opracowania wtórnego włączonego do przeglądu dla zofenoprylu.....	33
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. I).....	38
Tab. 9. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).	40
Tab. 10. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.....	40
Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.....	42
Tab. 12. Punkty końcowe we włączonych badaniach pierwotnych.....	43
Tab. 13. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	44
Tab. 14. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon ogółem – badanie SMILE.....	47
Tab. 15. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – skumulowana roczna śmiertelność niezależnie od przyczyny.....	47
Tab. 16. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca zakończony zgonem.....	48
Tab. 17. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dorzut zawału serca zakończony zgonem.....	49
Tab. 18. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.	49
Tab. 19. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon – badanie SMILE PILOT.....	50
Tab. 20. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – złożony punkt końcowy: ostra niewydolność serca lub zgon.....	50
Tab. 21. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – złożony punkt końcowy: całkowite obciążenie niedokrwieniem.	51
Tab. 22. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	52
Tab. 23. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca.....	53
Tab. 24. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji.	55

Tab. 25. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca w 6-tygodniowym horyzoncie obserwacji.	55
Tab. 26. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – pogorszenie niewydolności serca o co najmniej 1 stopień w skali NYHA.	55
Tab. 27. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dorzut zawału serca.	56
Tab. 28. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca.	56
Tab. 29. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa.	58
Tab. 30. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa podczas testu wysiłkowego.	59
Tab. 31. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe.	59
Tab. 32. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – arytmia komorowa.	60
Tab. 33. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – arytmia podczas testu wysiłkowego.	61
Tab. 34. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zapalenie osierdzia.	61
Tab. 35. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia mózgowo-naczyniowe.	61
Tab. 36. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – nadciśnienie tętnicze.	61
Tab. 37. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – hipotensja.	62
Tab. 38. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – hipotensja.	63
Tab. 39. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zmiany widoczne podczas 24-godzinnej EKG, horyzont obserwacji 6 miesięcy.	63
Tab. 40. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – odsetek pacjentów ze zmianami w 24-godzinnym EKG, horyzont obserwacji 6 miesięcy.	64
Tab. 41. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego, horyzont obserwacji 6 miesięcy.	64
Tab. 42. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zmiany w EKG podczas testu wysiłkowego, horyzont obserwacji 6 miesięcy.	64
Tab. 43. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – frakcja wyrzutowa lewej komory – wartość końcowa, horyzont obserwacji 6 miesięcy.	65
Tab. 44. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – zgon, horyzont obserwacji 6 tygodni.	65
Tab. 45. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – ostra niewydolność serca.	65
Tab. 46. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – pilna rewaskularyzacja, horyzont obserwacji 6 tygodni.	66
Tab. 47. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – dorzut zawału serca, horyzont obserwacji 6 tygodni.	66
Tab. 48. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – pogorszenie funkcji nerek, horyzont obserwacji 6 tygodni.	66
Tab. 49. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – dławica piersiowa, horyzont obserwacji 6 tygodni.	67
Tab. 50. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – hipotensja, horyzont obserwacji 6 tygodni.	67

Tab. 51. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – złożony punkt końcowy: zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo naczyniowych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.....	68
Tab. 52. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.....	68
Tab. 53. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.....	69
Tab. 54. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, horyzont obserwacji 6 tygodni.....	70
Tab. 55. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z placebo – zdarzenia niepożądane ogółem, horyzont obserwacji 6 miesięcy.....	70
Tab. 56. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z placebo – pozostałe zdarzenia niepożądane, horyzont obserwacji 6 miesięcy.....	71
Tab. 57. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – badanie SMILE 2 – liczba zdarzeń niepożądanych.....	71
Tab. 58. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – badanie SMILE 2, horyzont obserwacji 6 tygodni.....	72
Tab. 59. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z ramiprylem – badanie SMILE 4 – liczba zdarzeń niepożądanych, horyzont obserwacji 12 miesięcy.....	73
Tab. 60. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z lizynoprylem – badanie SMILE 4, horyzont obserwacji 12 miesięcy.....	73
Tab. 61. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	88
Tab. 62. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [2]......	98
Tab. 63. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. I).....	109
Tab. 64. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).....	113
Tab. 65. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.....	114
Tab. 66. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.....	117
Tab. 67. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu.....	120
Tab. 68. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla zofenoprylu: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	124
Tab. 69. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	128
Tab. 70. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.....	128
Tab. 71. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	128
Tab. 72. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą wapnia: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	129
Tab. 73. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	130

Tab. 74. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.....	130
Tab. 75. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	130
Tab. 76. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β -bloker w zakresie zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	131
Tab. 77. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β -bloker w zakresie zmiany SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	132
Tab. 78. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	132
Tab. 79. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β -bloker w zakresie zmiany DBP (mmHg).....	133
Tab. 80. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β -bloker w zakresie zmiany DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	133
Tab. 81. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z β -blokerem: zmiana tętna (uderzenia/min).....	134
Tab. 82. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs β -bloker w zakresie zmiany tętna (uderzenia/min).....	134
Tab. 83. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	135
Tab. 84. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.....	135
Tab. 85. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	136
Tab. 86. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	137
Tab. 87. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – współczynnik T/P.....	137
Tab. 88. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	137
Tab. 89. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	138
Tab. 90. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	139
Tab. 91. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – współczynnik T/P.....	139
Tab. 92. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	139
Tab. 93. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana tętna (uderzenia/min).....	139
Tab. 94. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana tętna (uderzenia/min) – ambulatoryjne monitorowanie.....	140
Tab. 95. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	140
Tab. 96. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.....	142

Tab. 97. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – zmiana SBP (mmHg).....	143
Tab. 98. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).....	143
Tab. 99. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – ambulatoryjne monitorowanie SBP.....	144
Tab. 100. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).....	144
Tab. 101. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).....	145
Tab. 102. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – zmiana DBP (mmHg).....	145
Tab. 103. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).	146
Tab. 104. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: wyniki badania Lacourcière 1989a – ambulatoryjne monitorowanie DBP.....	146
Tab. 105. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).	147
Tab. 106. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności. Wyniki z badania Parati 2006 (wartości odczytano z wykresu).	147
Tab. 107. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	148
Tab. 108. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.	149
Tab. 109. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji leżącej i stojącej.....	150
Tab. 110. Wyniki z badania Napoli 2008: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg).....	150
Tab. 111. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	151
Tab. 112. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	151
Tab. 113. Wyniki z badania Napoli 2004: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg).....	151
Tab. 114. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg).....	152
Tab. 115. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	152
Tab. 116. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji leżącej i stojącej.....	152

Tab. 117. Wyniki z badania Napoli 2008: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg).....	153
Tab. 118. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	153
Tab. 119. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	153
Tab. 120. Wyniki z badania Napoli 2004: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg).....	153
Tab. 121. Wyniki z badania Malacco 2005: porównanie zofenopryl vs inhibitory ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	154
Tab. 122. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany DBP (mmHg).....	154
Tab. 123. Wyniki z badania Pasini 2007: porównanie zofenopryl vs inhibitor ACE w zakresie zmiany tętna (uderzenia/min).....	154
Tab. 124. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	156
Tab. 125. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z HCTZ: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym.....	157
Tab. 126. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie.....	162
Tab. 127. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	166
Tab. 128. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	167
Tab. 129. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	169
Tab. 130. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	172
Tab. 131. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	173
Tab. 132. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	174
Tab. 133. Skuteczność zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	177
Tab. 134. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z amlodypiną.....	180
Tab. 135. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z atenololem.....	180
Tab. 136. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II.....	181
Tab. 137. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi – wyniki z badania Parati 2006.....	182
Tab. 138. Bezpieczeństwo zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE.....	183
Tab. 139. Bezpieczeństwo zofenoprylu w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z monoterapią HCTZ – wyniki z badania Parati 2006.....	185
Tab. 140. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013.....	197

Tab. 141. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	197
Tab. 142. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	197
Tab. 143. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	198
Tab. 144. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	198
Tab. 145. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	198
Tab. 146. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	199
Tab. 147. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	199
Tab. 148. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	199
Tab. 149. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	200
Tab. 150. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	200
Tab. 151. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.10.2013	200
Tab. 152. Opracowania wtórne włączone do raportu.	201
Tab. 153. Badania kliniczne włączone do raportu.	201
Tab. 154. Opracowania wtórne włączone do raportu.	203
Tab. 155. Badania pierwotne włączone do raportu.....	203
Tab. 156. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.	205
Tab. 157. Badania kliniczne wykluczone z raportu.	207
Tab. 158. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.	209
Tab. 159. Badania pierwotne wykluczone z raportu.....	210
Tab. 160. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA – Zofenil® w leczeniu ostrego zawału serca.....	213
Tab. 161. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA – Zofenil® w leczeniu łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.	216

Spis rycin

Ryc. 1. Przyczyny zgonów Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [5].	18
Ryc. 2. Standaryzowane wskaźniki umieralności z powodu chorób układu krążenia w Polsce i w Unii Europejskiej w latach 2001-2010.	19
Ryc. 3. Liczba zgonów w wyniku choroby niedokrwiennej serca i ostrego zawału serca w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS [5].	19

Ryc. 4. Hospitalizacja z powodu OZW – dane z Polskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych [10].	20
Ryc. 5. Selekcja badań włączonych do opracowania.	32
Ryc. 6. Selekcja badań włączonych do opracowania.	35
Ryc. 7. Skumulowana śmiertelność podczas rocznej obserwacji pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego leczonych przez 6 tygodni zofenoprylem lub placebo – Badanie SMILE.	48
Ryc. 8. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	49
Ryc. 9. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	50
Ryc. 10. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	54
Ryc. 11. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – niewydolność serca – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	54
Ryc. 12. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	57
Ryc. 13. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – ponowny zawał serca – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	57
Ryc. 14. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	58
Ryc. 15. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – dławica piersiowa – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	58
Ryc. 16. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe – metaanaliza, miara wyników: iloraz szans.	60
Ryc. 17. Skuteczność zofenoprylu w porównaniu z placebo – przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie aortalno-wieńcowe – metaanaliza, miara wyników: różnica ryzyka.	60
Ryc. 18. Liczba zgonów w wyniku choroby nadciśnieniowej w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2011 roku, na podstawie danych GUS.	90
Ryc. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania.	101
Ryc. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania.	106
Ryc. 21. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z atenololem: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.	131
Ryc. 22. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z atenololem: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej (podejście konserwatywne).	132
Ryc. 23. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z atenololem: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.	133
Ryc. 24. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.	136
Ryc. 25. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z antagonistą receptora angiotensyny II: zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.	138
Ryc. 26. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: iloraz szans.	141

Ryc. 27. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z diuretykami tiazydowymi: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.....	142
Ryc. 28. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: iloraz szans.....	149
Ryc. 29. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: różnica ryzyka.....	150
Ryc. 30. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: iloraz szans.....	158
Ryc. 31. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.....	158
Ryc. 32. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: iloraz szans.....	159
Ryc. 33. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.....	160
Ryc. 34. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: iloraz szans.....	161
Ryc. 35. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów ze znormalizowanym ciśnieniem tętniczym. Miara wyników: różnica ryzyka.....	161
Ryc. 36. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: iloraz szans.....	163
Ryc. 37. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: różnica ryzyka.....	163
Ryc. 38. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: iloraz szans.....	164
Ryc. 39. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.) w porównaniu z monoterapią HCTZ (dawka 12,5 i 25 mg q.d.): odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie. Miara wyników: różnica ryzyka.....	164
Ryc. 40. Średnia zmiana SBP (mmHg) w podziale na grupy wiekowe. Wyniki z badania Malacco 2002.....	165
Ryc. 41. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	166
Ryc. 42. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	167
Ryc. 43. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	168

Ryc. 44. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	169
Ryc. 45. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	170
Ryc. 46. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana SBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	170
Ryc. 47. Średnia zmiana DBP (mmHg) w podziale na grupy wiekowe. Wyniki z badania Malacco 2002.....	171
Ryc. 48. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	172
Ryc. 49. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – pomiar w pozycji siedzącej.....	173
Ryc. 50. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z placebo w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	175
Ryc. 51. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z placebo w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	176
Ryc. 52. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 60 mg q.d.) w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ w porównaniu z placebo w monoterapii i w skojarzeniu z HCTZ: zmiana DBP (mmHg) – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego.....	176
Ryc. 53. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 15 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	178
Ryc. 54. Metaanaliza skuteczności zofenoprylu (dawka 30 mg q.d.) w skojarzeniu z HCTZ (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.) w porównaniu z HCTZ w monoterapii (dawka 12,5 lub 25 mg q.d.): zmiana DBP (mmHg) – wskaźnik równomierności.....	178
Ryc. 55. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: iloraz szans.....	184
Ryc. 56. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.....	184
Ryc. 57. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans.....	184
Ryc. 58. Metaanaliza bezpieczeństwa zofenoprylu w porównaniu z inhibitorami ACE: wycofanie z badania ze wzgl. na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: różnica ryzyka.....	185

Piśmiennictwo

1. Agabiti Rosei E., Rizzoni D., Wskaźnik równomierności: nowy sposób oceny leczenia przeciwnadciśnieniowego o możliwym znaczeniu prognostycznym. *The European Cardiologist Journal* by Fax;

<http://www.viamedica.pl/sharedFiles/ojs/kp/ptk2012/jbf/Wc3571f330d9d.htm>, ostatni dostęp: 2014.01.08;

2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;
3. European Health Examination Survey, EHES, http://www.ehes.info/manuals/national_manuals/national_manual_Poland_PL.pdf; ostatni dostęp: 2014.01.24;
4. Eurostat, http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health/database; ostatni dostęp: 2014.01.24;
5. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2013; http://www.stat.gov.pl/gus/5840_rocznik_demograficzny_PLK_HTML.htm; ostatni dostęp 2013.12.02;
6. Grabowski T., Farmakokinetyka i biofarmacja. Warszawa, 2000-2010;
7. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012;
8. Lareb; http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2010_3_acein; ostatni dostęp 2013.11.28;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
10. Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS, <http://www.rejestrozw.republika.pl/>; ostatni dostęp: 2014.01.24;
 11. Państwowy Zakład Higieny, http://www.pzh.gov.pl/page/fileadmin/user_upload/statystyka/Raport_stanu_zdrowia_2012.pdf; ostatni dostęp: 2014.01.24;
 12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
 13. Sullivan K.M., Comparing Two Person-Time Rates (personTime2), <http://www.openepi.com/OE2.3/Documentation/PersonTime2Doc.pdf>; ostatni dostęp: 2014.01.24;
 14. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J., et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myo-

cardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J. 2010 Apr;31(8):943-57.

15. World Health Organization, Deaths from coronary heart disease, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf; ostatni dostęp: 2014.01.24;
16. World Health Organization, Types of cardiovascular disease, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_01_types.pdf; ostatni dostęp: 2014.01.24;