

**Sildenafil (Revatio®)
w leczeniu dzieci i młodzieży
z tętnicznym nadciśnieniem płucnym**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
marzec 2014

Autorzy raportu:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 17B
02-676 Warszawa
tel.: +48 22 335 61 00
fax: +48 22 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [Redacted] Sildenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2014.

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy.....	6
Słowa kluczowe	8
1 Cel analizy	9
2 Populacja (P).....	10
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	10
2.2 Klasyfikacja.....	10
2.3 Epidemiologia.....	12
2.4 Etiologia.....	15
2.5 Czynniki ryzyka	16
2.6 Objawy.....	17
2.7 Patogeneza.....	19
2.8 Rokowanie	19
2.9 Diagnostyka i rozpoznanie.....	23
2.10 Leczenie.....	29
2.11 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia TNP.....	30
2.11.1 Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2009	30
2.11.2 ESC/ERS/ISHLT 2009	31
2.11.3 ACCF/AHA 2009.....	34
2.11.4 ACCP 2007	34
2.11.5 Podsumowanie.....	37
2.12 Rekomendacje refundacyjne	37
3 Interwencja (I).....	44
3.1 Dane produktu	44
3.2 Mechanizm działania.....	44
3.3 Zarejestrowane wskazania.....	45
3.4 Dawkowanie i sposób podania	45
3.5 Przeciwwskazania	46
3.6 Przedawkowanie.....	47

3.7 Działania niepożądane	47
3.8 Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa	51
4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)	53
4.1 Bozentan	54
4.1.1 Dane produktu	54
4.1.2 Mechanizm działania	54
4.1.3 Zarejestrowane wskazania	55
4.1.4 Dawkowanie i sposób podania	55
4.1.5 Przeciwwskazania	57
4.1.6 Przedawkowanie	57
4.1.7 Działania niepożądane	58
4.1.8 Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa	60
5 Efekty zdrowotne (O)	61
6 Dotychczasowa ocena AOTM	62
7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych	63
8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	65
9 Problem decyzyjny według schematu PICO	68
Spis tabel	69
Spis ilustracji	70
Piśmiennictwo	71

Skróty i akronimy

6MWT	test sześciominutowego marszu (ang. <i>6 minute walk test</i>)
ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APAH	tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób (ang. <i>associated pulmonary arterial hypertension</i>)
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAS	przedsiankowa septastomia balonowa (ang. <i>balloon atrial septostomy</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERA	antagonista receptora endoteliny (ang. <i>endothelin receptor antagonist</i>)
ERS	Europejskie Towarzystwo Oddechowe (<i>European Respiratory Society</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>European Society of Cardiology</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IPAH	idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>idiopathic pulmonary arterial hypertension</i>)
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISHLT	Międzynarodowe Towarzystwo Przeszczepiania Serca i Płuc (<i>International Society of Heart and Lung Transplantation</i>)
i.v.	dożylny/dożylnie
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>Notional Institute for Health and Care Excellence</i>
NP	nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary hypertension, PH</i>)

NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PDE5 I	inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. <i>phosphodiesterase type 5 inhibitor</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>populotion, intervention, comparison, outcome</i>)
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PVRI	<i>Pulmonary Vascular Research Institute</i>
RHC	cewnikowanie prawego serca (ang. <i>right heart catheterization</i>)
s.c.	podskórny/podskórnice
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne (ang. <i>pulmonary arterial hypertension, PAH</i>)
TRV	maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej (ang. <i>tricuspid regurgitation velocity</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WHO-FC	klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (<i>World Health Organization, WHO</i>)
WSPH	<i>World Symposium on Pulmonary Hypertension</i>

Słowa kluczowe

syldenafil, dzieci, tętnicze nadciśnienie płucne, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych sildenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania sildenafilu (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).¹

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd wybranych rekomendacji agencji HTA;
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

2 Populacja (P)

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (syldenafil, Revatio®) stanowią dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym.²

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Nadciśnienie płucne (NP; ang. *pulmonary hypertension*, PH) to nieprawidłowy wzrost ciśnienia w krążeniu płucnym, czyli w obiegu krwi pomiędzy prawą komorą a lewym przedsionkiem serca, który może wystąpić w przebiegu wielu chorób (patrz tab. 1 w rozdz. 2.2). NP rozpoznaje się, gdy średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi ≥ 25 mmHg w spoczynku w bezpośrednim pomiarze hemodynamicznym (cewnikowanie prawego serca).^{3,4,5,6}

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP; ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) cechuje się obecnością przedwłośniczkowego NP (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 25 mmHg, ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej ≤ 15 mmHg, pojemność minutowa - prawidłowa albo zmniejszona), przy braku innych przyczyn przedwłośniczkowego NP, np. w przebiegu chorób płuc, przewlekłego zakrzepowo-zatorowego NP lub innych sporadycznie występujących chorób. TNP obejmuje różne postaci o podobnym obrazie klinicznym i praktycznie identycznych zmianach patomorfologicznych w mikrokrażeniu płucnym.⁴ W definicji TNP u dzieci, zwłaszcza TNP w przebiegu wrodzonych wad serca, należy uwzględnić również współczynnik naczyniowego oporu płucnego > 3 jednostek Wooda $\times m^2$.^{7,8}

Nadciśnienie płucne u dzieci jest podobne jak u dorosłych, należy jednak zwrócić uwagę, że u rosnącego dziecka płuca nadal się rozwijają, w związku z czym przebieg choroby może być inny.⁴

2.2 Klasyfikacja

Nadciśnienie płucne początkowo dzielono na pierwotne i wtórne, obecnie obowiązuje podział na 5 głównych grup: tętnicze nadciśnienie płucne (TNP), nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca, nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji, przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne oraz nadciśnienie płucne o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie.^{9,10}

Pierwszą klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego przyjęto na międzynarodowej konferencji WHO w Genewie w 1973 r.,¹¹ którą następnie zmodyfikowano w Evian (1998)¹² i Wenecji (2003)¹³ oraz uaktualniono w Dana Point (2008).¹⁴ Ostatnie zmiany wprowadzono podczas *5th World Symposium on Pulmonary Hypertension* (WSPH) w Nicei (2013) – patrz tabela poniżej.⁹ Przedmiotem niniejszej analizy jest grupa 1 - tętnicze nadciśnienie płucne (TNP).

Tab. 1. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013).

1. Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) 1.1. Idiopatyczne TNP 1.2. Dziedziczne TNP 1.2.1. BMPR2 1.2.2. ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3. Bez znanej przyczyny 1.3. Wywołane przez leki lub toksyny 1.4. W przebiegu wybranych chorób (APAH) 1.4.1. Choroby tkanki łącznej 1.4.2. Zakażenie HIV 1.4.3. Nadciśnienie wrotne 1.4.4. Wady wrodzone serca 1.4.5. Schistosomatoza
1'. Choroba zarostowa żył płucnych i/lub hemangiomatoza włóściczek płucnych.
1''. Przetrwale nadciśnienie płucne noworodków
2. Nadciśnienie płucne spowodowane chorobą lewej części serca 2.1. Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory 2.2. Zaburzenia czynności rozkurczowej lewej komory 2.3. Wady zastawkowe 2.4. Wrodzona/nabyta niedrożność dróg dopływu/odpływu lewej części serca i wrodzone kardiomiopatie
3. Nadciśnienie płucne w przebiegu chorób płuc i/lub hipoksji 3.1. Przewlekła obturacyjna choroba płuc 3.2. Śródmiąższowa choroba płuc 3.3. Inne choroby płuc z mieszanymi zmianami restrykcyjnymi i obturacyjnymi 3.4. Zaburzenia oddychania w czasie snu 3.5. Zaburzenia wentylacji pęcherzykowej 3.6. Przewlekła ekspozycja na duże wysokości 3.7. Wady rozwojowe
4. Przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne
5. NP o niewyjaśnionym i/lub wieloczynnikowym patomechanizmie 5.1. Choroby układu krwiotwórczego: przewlekłe niedokrwistości hemolityczne, choroby rozrostowe szpiku, splenektomia 5.2. Choroby układowe: sarkoidoza, histiocytoza płucna, limfangioleiomiomatoza 5.3. Zaburzenia metaboliczne: choroba spichrzania glikogenu, choroba Gauchera, choroby tarczycy 5.4. Inne: obturacja przez guz, włókniejące zapalenie śródpiersia, przewlekła niewydolność nerek, segmentalne NP

APAH – tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób; ALK-1 – gen aktywinoceptoropodobnej kinazy typu 1; BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości (ang. *bone morphogenic protein receptor type II*); CAV1 – kaweolina 1; ENG – endogлина; HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); NP – nadciśnienie płucne; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne.

U dzieci opisano wszystkie postaci TNP ujęte w klasyfikacji klinicznej przedstawionej powyżej, jednak u większości chorych w wieku rozwojowym występuje TNP związane z wadami wrodzonymi serca lub postacią idiopatyczną/dziedziczną. Występowanie NP w przebiegu chorób tkanki łącznej, nadciśnienia wrotno-płucnego, zakażenia HIV oraz związanego z lekami i toksynami jest rzadsze. Ponadto, rośnie populacja pacjentów z chorobami płuc związanymi z wcześniactwem.⁴

Pomimo powszechnego przekonania, że nadciśnienie płucne przebiega podobnie u dzieci i dorosłych uznano, że przedstawiona powyżej klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego nie jest odpowiednia dla dzieci. W związku z tym, grupa robocza *Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI)* opracowała osobną klasyfikację kliniczną nadciśnienia płucnego dla dzieci, którą zaprezentowano w Panamie w lutym 2011 roku. W tabeli poniżej przedstawiono opis 10 głównych kategorii klasyfikacji klinicznej nadciśnienia płucnego u dzieci.⁷

Tab. 2. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego u dzieci (*Pulmonary Vascular Research Institute, 2011*).

Kategoria	Opis
1	prenatalna lub rozwojowa choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych
2	okołoporodowe niedostosowanie naczyń płucnych
3	dziecięce choroby układu krążenia
4	dysplazja oskrzelowo-płucna
5	izolowana dziecięca choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych lub izolowane dziecięce tętnicze nadciśnienie płucne
6	wieloczynnikowa choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych w przebiegu zespołu wad wrodzonych
7	dziecięca choroba płuc
8	dziecięca choroba zakrzepowo-zatorowa
9	ekspozycja dziecka na niedotlenienie hipobaryczne
10	dziecięca choroba nadciśnieniowa naczyń płucnych związana z innymi chorobami systemowymi

2.3 Epidemiologia

Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w każdym wieku, zarówno u dzieci i młodzieży, jak i w dorosłej fazie życia. Zapadalność i chorobowość na TNP u dzieci i młodzieży nie są dokładnie znane, jednak dostępne rejestry pozwalają na oszacowanie przybliżonych wartości.^{4,8,15}

W oparciu o dane rejestru holenderskiego roczna zapadalność na NP, idiopatyczne TNP oraz TNP w przebiegu wrodzonych wad serca wynosi odpowiednio 63,7, 0,7 oraz 2,2 przypadków na 1 mln dzieci, natomiast częstość występowania TNP w przebiegu wro-

dzonych wad serca - 15,6/mln dzieci.¹⁶ Podobnie, zapadalność na idiopatyczne TNP oraz chorobowość wg krajowych rejestrów Wielkiej Brytanii jest równa odpowiednio 0,48 i 2,1 przypadków na milion dzieci rocznie.¹⁷ Z kolei w oparciu o dane francuskiego rejestru, częstość występowania przewlekłego nadciśnienia płucnego szacuje się na 3,7/mln dzieci.¹⁸

Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 01.11.2013 r. liczba dzieci z TNP w Polsce wynosi 113 pacjentów (w tym 48 z zespołem Downa). Chorobowość i zapadalność na TNP w populacji dzieci w Polsce oszacowano na odpowiednio 13,8-15,8/mln i 3,3/mln/rok, podczas gdy rejestry europejskie wskazują na odpowiednio 3,7-5/mln i 1-2,2/mln/rok.¹⁹

Zgodnie z rejestrem szwajcarskim, średni wiek w momencie rozpoznania TNP u dzieci wynosi 3 lata.²⁰ Niektóre raporty wskazują, że podobnie jak u dorosłych, TNP występuje częściej u dziewczynek niż chłopców (1,8:1,0).²¹

Ze względu na brak większej liczby danych dotyczących epidemiologii TNP u dzieci i młodzieży, informacje przedstawione poniżej dotyczą populacji ogólnej lub populacji dorosłych.

Według danych historycznych pierwotne NP występowało z częstością 1-2/mln/rok, z czego ok. 10% stanowiły postaci rodzinne. Nowsze dane epidemiologiczne z Francji pokazują, że TNP i idiopatyczne TNP występują u odpowiednio 15/mln i 5,9/mln dorosłych mieszkańców, a zapadalność wynosi 2,4/mln/rok.^{4,22} Na wyniki francuskiego badania epidemiologicznego w swoich opiniach i rekomendacjach powołuje się również AOTM.^{23,24,25}

Niedawno uzyskane dane pochodzące ze Szkocji i innych krajów potwierdziły, że chorobowość TNP mieści się w zakresie 15–50 przypadków na milion osób w populacji mieszkańców Europy. W rejestrze francuskim u 39,2% chorych rozpoznano idiopatyczne TNP i 3,9% - TNP w wywiadzie rodzinnym. W podgrupie APAH 15,3% osób miało choroby tkanki łącznej (głównie sklerodermię), 11,3% - wady wrodzone serca, 10,4% - NP, 95% - TNP związany z przyjmowaniem leków anorektycznych i 6,2% - zakażenie HIV.^{4,22}

Inne dane wskazują, że zapadalność na TNP oraz chorobowość na Zachodzie wynosi odpowiednio 1,5-5/mln/rok i 15-26/mln. Wskaźnik występowania TNP u kobiet wynosi 1,7-1,9, natomiast mężczyzn - 1,0, z dominacją kobiet młodych, u których czas od wystąpienia objawów do rozpoznania wynosi 3 lata.^{22,26}

Zgodnie z danymi aktualnymi na dzień 01.11.2013 r. liczba dorosłych pacjentów w Polsce z TNP wyniosła 571, nowych pacjentów - 111, zgonów ogółem - 49, chorobowość oszacowano na 15,0/mln, zapadalność - 2,8/mln/rok, natomiast śmiertelność - 8,5%/rok.¹⁹ Dla porównania, wg stanu na 01.11.2012 r., liczba dorosłych pacjentów w Polsce z TNP wyniosła 486, nowych pacjentów - 97, zgonów ogółem - 40, zapadalność oszacowano na 2,5/mln/rok, chorobowość - 12,7/mln, natomiast śmiertelność - niecałe

9%/rok. Co więcej, w styczniu 2008 r. w Polsce odnotowano 191 dorosłych pacjentów z TNP (chorobowość: 5,2/mln), a w czerwcu 2010 r. – 300 dorosłych pacjentów z TNP (chorobowość 7,9/mln).²⁷

TNP ze względu na rzadkie występowanie zostało uznane przez Komisję Europejską oraz odpowiednie instytucje w USA, Australii i Japonii za chorobę ultrarządką.^{24,25} Podobnie w Polsce, na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób ultrarządkich (częstość występowania ≤ 1 przypadek na 50 000 osób).²⁵

Zgodnie z danymi AOTM z 2008 r. roczna zapadalność na TNP wynosiła 2-4/mln/rok, w tym w Polsce na idiopatyczne TNP zapadało rocznie ok. 60 osób. Odnosząc dane uzyskane we Francji do populacji polskiej, chorobowość w odniesieniu do TNP oszacowano na 600 przypadków w skali kraju. Pod opieką sześciu specjalistycznych ośrodków w Polsce pozostawało wówczas 308 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.²³

TNP jest rozpoznawane u pacjentów w wieku ok. 37 lat, choć może wystąpić w każdej fazie życia (dane z rejestrów USA wskazują na najczęstsze zachorowania pomiędzy 40-50 rokiem życia), przy czym największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś u mężczyzn – na czwartą. Kobiety chorują ok. 1,7 razy częściej niż mężczyźni. Rozpoznanie najczęściej następuje w momencie, gdy pacjenci znajdują się w III lub IV klasie czynnościowej wg WHO.^{23,28} Z kolei pierwotne nadciśnienie płucne najczęściej występuje po czwartej dekadzie życia i dwukrotnie częściej dotyczy kobiet, zwłaszcza rasy czarnej.²⁹

Na podstawie danych Polskiego Stowarzyszenia Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół idiopatyczne TNP występuje u 1-2 osób na milion w populacji ogólnej na rok. W Polsce zapada na tę chorobę około 38-70 osób rocznie. Biorąc pod uwagę pozostałe choroby i sytuacje prowadzące do rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego zapadalność ogółem na tę chorobę wynosi około 4-5 przypadków na milion osób w populacji ogólnej na rok (140-175 zachorowań na rok). Średnia wieku pacjentów z samoistnym TNP nie przekracza 35 lat. Kobiety chorują dwa razy częściej niż mężczyźni.⁵

NP występuje często w twardzinie układowej (największe ryzyko rozwoju NP spośród układowych chorób tkanki łącznej), zwłaszcza w postaci ograniczonej (zespół CREST) – u 10-35% chorych. Stosunkowo często NP pojawia się również w toczniu rumieniowatym układowym (ok. 7%), reumatoidalnym zapaleniu stawów i mieszanej chorobie tkanki łącznej. Częstość rozwoju zespołu Eisenmengera u osób z wrodzonymi wadami serca zależy od lokalizacji i nasilenia przecieku. Wśród „prostych” wad serca do nieodwracalnego NP najczęściej prowadzą: ubytek w przegrodzie międzykomorowej, ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej i drożny przewód tętniczy. Z powodu NP umiera ok. 40% chorych z wrodzonymi wadami serca. NP w przebiegu uszkodzenia wątroby i nadciśnienia wrotnego występuje u 2% chorych z marskością wątroby i u 4% kierowanych do przeszczepienia wątroby. Zakażenie HIV jest powikłane rozwojem NP w 0,5%

przypadków. Leki zmniejszające łaknienie (fenfluramina i deksfenfluramina – wycofane z rynku) działające na wychwyt zwrotny serotoniny wywoływały nadciśnienie płucne u 0,006-0,01% osób już po 3 tygodniach ich przyjmowania. Uwzględniając wszystkie podtypy TNP, rocznie w Polsce można oczekiwać ok. 200 nowych zachorowań (5-6/mln osób w populacji ogólnej). U ok. 25% chorych z łagodną i umiarkowaną hipoksemią w ciągu 6 lat rozwija się NP, zwykle o łagodnym przebiegu, natomiast u ok. 4% chorych po epizodzie ostrej zatorowości płucnej rozwija się zakrzepowo-zatorowe NP.³

Należy spodziewać się wzrostu wskaźników zapadalności na TNP i chorobowości w Polsce w związku z rozwojem metod diagnostycznych i większej dostępności nowoczesnych leków przedłużających życie chorych.³

2.4 Etiologia

Tętniczne nadciśnienie płucne ma etiologię wieloczynnikową, obejmującą różne szlaki biochemiczne i typy komórek, jednak proces inicjujący zmiany patologiczne nie został dokładnie poznany. Wzrost naczyniowego oporu płucnego wynika z różnych mechanizmów, na które składają się m.in. skurcz naczyniowy, przebudowa naczyń płucnych z proliferacją i zawężaniem światła, zapalenie i zakrzepica.⁴

Uszkodzenie śródbłonna naczyniowego spowodowane hipoksją pęcherzykową, stresem ścinania, toksycznym działaniem niektórych leków lub procesem zapalnym powoduje zachwianie równowagi między wydzielaniem czynników rozszerzających (prostacyklina i tlenek azotu) a kurczących (tromboskan A2 i endotelina 1) naczyń. Substancje rozszerzające naczyń zwiększają przepływ krwi przez tętniczki płucne, hamują przerost mięśniówki, zapobiegają agregacji płytek krwi i uwalniają z nich czynniki prokoagulacyjne, naczynioaktywne, mutagenne i naczyniorozszerzające oraz działają na naczynioaktywny peptyd jelitowy. U chorych na TNP, zwłaszcza pierwotne, występuje spadek syntezy w śródbłonkach naczyniowych prostacykliny i tlenku azotu, obniżenie stężenia substancji o działaniu wazodylatacyjnym i antyproliferacyjnym, m.in. wazoaktywnego peptydu jelitowego, co przy względnej przewadze tromboksanu A2 i endoteliny 1 powoduje nasilony skurcz naczyniowy, przebudowę naczyń polegającą na proliferacji, obejmującą komórki śródbłonna, mięśni gładkich i fibroblasty, a także wzrost oporu płucnego, spadek pojemności minutowej serca i wzrost agregacji płytek krwi.^{4,10,30}

W pierwotnym TNP, szczególnie u chorych leczonych deksfenfluraminą, wykazano wzrost w surowicy stężenia serotoniny (5-hydroksytryptaminy) z obniżonym wchłanianiem zwrotnym przez płytki krwi, która kurczy naczyń i pobudza przerost mięśni gładkich tętnic bez wpływu na agregację płytek krwi. Stwierdzono również, że hipokseミア towarzysząca schorzeniom płuc hamuje kanały wapniowe woltażozależne oraz podwyższa w surowicy stężenie adrenomeduliny. Hamowanie kanałów wapniowych powoduje skurcz i przerost tętniczek płucnych na skutek zwiększenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, natomiast wzrost stężenia adrenomeduliny jest raczej

markerem nadciśnienia płucnego, a nie jego przyczyną, ponieważ adrenomedulina u osób zdrowych rozszerza naczynia płucne.¹⁰

W przydanie obserwowane jest zwiększone wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej (kolagen, elastyna, fibronektyna, tenascyna). Komórki zapalne i płytki krwi (za pośrednictwem szlaku serotoninowego) mogą także odgrywać istotną rolę w rozwoju TNP. U chorych z TNP wykazano zaburzenia prozakrzepowe, a skrzepliny stwierdza się zarówno w małych dystalnych tętnicach płucnych, jak i w sprężystych proksymalnych tętnicach płucnych.⁴

Tętnicze nadciśnienie płucne może rozwinąć się zależnie od współwystępujących chorób. Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne jest chorobą występującą sporadycznie, bez obciążonego w kierunku TNP wywiadu rodzinnego i bez znanego czynnika wyzwalającego. Gdy TNP występuje rodzinnie, w co najmniej 70% przypadków wykrywa się mutacje linii zarodkowych w zakresie genu receptora typu 2. morfogenetycznego białka kości. Mutacje tego genu można też wykryć w 11–40% przypadków pozornie sporadycznych; jest to główny czynnik genetycznie predysponujący do rozwoju TNP. Gen receptora typu 2. morfogenetycznego białka kości koduje receptor 2 białek morfogenetycznych kości, należących do nadrodziny przekształcających czynników wzrostu typu beta. Wśród szeregu czynności biologicznych polipeptydy te biorą udział w kontroli proliferacji komórkowej. Mutacje innych receptorów dla tych substancji, np. genu aktywinyreceptoropodobnej kinazy typu 1 i genu endogliny, zidentyfikowano głównie u chorych z TNP z dodatnim wywiadem chorobowym lub rodzinną wrodzoną teleangiektacją krwotoczną (zespół Oslera, Webera i Rendu).^{4,10}

Nie stwierdzono wyraźnych różnic między patomechanizmami rozwoju TNP u dzieci i dorosłych.⁴

U dzieci główną przyczyną rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego są wrodzone wady serca (>50%). Ponadto, często rozpoznawaną postacią TNP u dzieci i młodzieży jest idiopatyczne oraz dziedziczne TNP.^{8,15} W rejestrze francuskim dzieci z IPAH stanowiły 60%, rodzinnym TNP - 10%, TNP w przebiegu wrodzonych wad serca - 24%, TNP w przebiegu chorób tkanki łącznej - 4%, a nadciśnienia wrotnego - 2%.¹⁸ Podobne wyniki uzyskano również w innych rejestrach zagranicznych.³¹ W Polsce u 49-43% dzieci z TNP występuje TNP w przebiegu wrodzonych wad serca, 42-37% - TNP w przebiegu wrodzonych wad serca po operacji, 15-13% - IPAH, 7-6% - inne postaci TNP.¹⁹

2.5 Czynniki ryzyka

Wykryto szereg czynników ryzyka rozwoju TNP, które definiuje się jako jakikolwiek czynnik lub stan, który może predysponować lub ułatwiać rozwój choroby. Czynniki ryzyka rozwoju TNP przedstawiono w tabeli poniżej.¹⁰

Tab. 3. Czynniki ryzyka rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego (Halawa 2005).

Czynniki pewne	Czynniki bardzo prawdopodobne	Czynniki prawdopodobne
fenfluramina	amfetamina	meta-amfetamina
deksfenfluramina	L-tryptofan	kokaina
płeć	nadciśnienie wrotne	chemioterapeutyki
zakażenie HIV	kolagenowe schorzenia naczyń, wrodzone przetoki systemowo-płucno-sercowe	ciąża, nadciśnienie układowe, schorzenia tarczycy

Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, na podstawie siły ich związku z NP i prawdopodobieństwa ich roli przyczynowej, sklasyfikowano jako:

- zdecydowane – w wielośrodkowych badaniach epidemiologicznych wykazano, że choroba lub lek kojarzą się z wystąpieniem TNP, epidemia;
- prawdopodobne – związek wykazano w jednośrodkowym badaniu kliniczno-kontrolnym lub na materiale wielu chorych;
- możliwe - np. leki o mechanizmie działania podobnym do leków zaliczonych do kategorii związku zdecydowanego lub prawdopodobnego, których dotychczas nie przebadano;
- mało prawdopodobne - podejrzewany czynnik był badany w badaniach epidemiologicznych, a jego związek z TNP nie został udokumentowany.⁴

Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, które mogą powodować TNP, opisano w tabeli poniżej.⁴

Tab. 4. Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, które mogą powodować TNP (PTK 2009).

Zdecydowane	Możliwe	Prawdopodobne	Mało prawdopodobne
aminoreks	kokaina	amfetaminy	doustne leki antykoncepcyjne
fenfluramina	fenylopropanolamina	L-tryptofan	estrogen(y)
deksfenfluramina	dziurawiec (ziele)	metamfetaminy	palenie tytoniu
toksyczny olej rzepakowy	chemioterapeutyki		
benfluoreks	selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny pergolid		

2.6 Objawy

Objawy TNP są nieswoiste i mało nasilone w początkowej fazie choroby, co więcej objawy w spoczynku obserwuje się tylko w bardzo zaawansowanych przypadkach. Postępujące ograniczenie tolerancji wysiłku spowodowane dusznością lub męczliwością, osłabienie, zmęczenie, bóle w klatce piersiowej, omdlenia i wzdęcia brzucha są najczęściej wymienianymi objawami TNP. Poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze, sinica centralna i obwodowa, przesięki w jamach opłucnej i

worku osierdziowym, puchlina brzuszna, chłodne kończyny, zasłabnięcie w czasie wykonywania wysiłku cechują pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą. Utrzymujące się przekrwienie bierne narządów jamy brzusznej prowadzi do braku apetytu, wyniszczenia chorych, a w skrajnych przypadkach do rozwoju zastoinowej marskości wątroby. Może wystąpić chrypka związana z porażeniem nerwu krtaniowego wstecznego w wyniku ucisku przez poszerzone tętnice płucne. Wśród chorych na układowe choroby tkanki łącznej często występuje objaw Raynauda, który stwierdza się również u ok. 14% chorych z idiopatycznym NP. U 50% chorych z idiopatycznym NP występują cechy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. W wywiadzie należy również uwzględnić przyjmowanie leków zmniejszających łaknienie, objawy obturacyjnego bezdechu sennego oraz rodzinne występowanie chorób naczyń płucnych, zwłaszcza w młodym wieku.^{3,4,10,23}

Do objawów przedmiotowych TNP należą:

- objawy prawokomorowej niewydolności serca,
- szmery niedomykalności zastawki trójdzielnej lub płucnej,
- głośny II ton serca nad zastawką płucną,
- trzeci ton prawokomorowy,
- unoszenie skurczowe prawej komory,
- sinica centralna jako objaw choroby płuc lub prawo-lewego przecieku przez ubytek przegrody serca albo drożny otwór owalny,
- palce pałeczkowate, sugerujące chorobę płuc lub wrodzoną wadę serca,
- objawy przewlekłej niewydolności żyłnej, a zwłaszcza zespół pozakrzepowy na kończynach dolnych, mogące sugerować etiologię zakrzepowo-zatorową,
- szmer naczyniowy słyszalny w okolicy międzyłopatkowej (zakrzepowo-zatorowe NP).^{3,4,10}

Zmiany patologiczne w TNP dotyczą zwłaszcza dystalnych tętnic płucnych (< 500 μm średnicy). Obejmują: przerost błony środkowej, proliferację i włóknienie błony wewnętrznej (koncentryczne, ekscentryczne), pogrubienie przydanki z umiarkowanymi naciekami okołonaczyniowymi, zmiany złożone (splotowate, poszerzenia naczyń) i zakrzepowe. Żyły płucne typowo pozostają niezmienione.⁴

Objawy u dzieci z TNP są niespecyficzne. U niemowląt z idiopatycznym TNP często obserwuje się: słaby apetyt, zahamowanie rozwoju, przyspieszony oddech, rozdrażnienie z powodu niskiej wydolności serca. U starszych dzieci objawy są podobne jak u dorosłych: nietolerancja wysiłku z powodu duszności oraz rzadziej ból w klatce piersiowej. Najczęstszym objawem w początkowej fazie idiopatycznego TNP i TNP w przebiegu chorób serca jest duszność wysiłkowa. Stany przedomdleniowe i omdlenia są częstsze u dzieci z idiopatycznym i rodzinnym TNP w porównaniu z TNP w przebiegu wrodzonych wad serca. W idiopatycznym TNP oraz TNP w przebiegu wrodzonych wad serca mogą wystą-

pić drgawki z powodu niedotlenienia, przez co często błędnie diagnozowana jest padaczka.^{32,33}

2.7 Patogeneza

Tętniczne nadciśnienie płucne ma charakter postępujący, jednak interakcje inicjujące progresję i proces patologiczny nie zostały dokładnie poznane. TNP charakteryzuje się przerostem śródbłonna naczyniowego i komórek mięśni gładkich z wnikaniem do tętniczek płucnych, a także odkładaniem się miofibroblastów i substancji międzykomórkowej między śródbłonkiem a wewnętrzną warstwą elastyczną oraz zakrzepami wewnątrznaczyniowymi. Zwężenie światła tętniczek płucnych prowadzi do wzrostu oporu i ciśnienia w prawym przedsionku, spadku pojemności minutowej serca i wysycenia mieszanej krwi żyłnej. Odpowiedzią prawej komory serca na wzrost obciążenia następczego jest powiększenie jej jamy oraz przerost ścian. Szybsze narastanie oporu płucnego i starszy wiek chorego sprzyjają rozstrzeni prawej komory i pojawieniu się niekorzystnego hemodynamicznie zjawiska czynnościowej niedomykalności zastawki trójdzielnej, przyspieszającego rozwój prawokomorowej niewydolności serca, która prowadzi do wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego i objawów zastoju żylnego. Wraz z postępującym uszkodzeniem prawej komory można stwierdzić w surowicy zwiększone stężenie sercowej troponiny T, sugerujące martwicę kardiomiocytów. W schyłkowym okresie choroby dochodzi do rozwoju zespołu małego rzutu i zgonu.^{3,4,10}

2.8 Rokowanie

Ocena kliniczna i hemodynamiczna dostarcza ważnych informacji rokowniczych (ale nie musi dokładnie odzwierciedlać rokowania indywidualnego), które mogą ukierunkować postępowanie kliniczne, na co wskazują wyniki badań kohortowych. Na rokowanie istotnie wpływa etiologia TNP.⁴

Jednym z najsilniejszych wskaźników rokowniczych jest klasa czynnościowa (WHO-FC) oceniana w 4-stopniowej klasyfikacji WHO. Skala ta jest zmodyfikowaną klasyfikacją Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA), w której objawy dostosowano do specyfiki chorób prowadzących do NP.^{3,4} Klasyfikację czynnościową w nadciśnieniu płucnym zgodnie z klasyfikacją WHO z 1998 r. przedstawiono poniżej.⁴

Tab. 5. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym zgodnie z WHO z 1998 r.

Klasa	Opis
I	Chorzy z nadciśnieniem płucnym bez ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje (nadmiernej) duszności ani zmęczenia, bólu w klatce piersiowej ani stanu przedomdleniowego.
II	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje (nieproporcjonalną) duszność lub zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.

Klasa	Opis
III	Chorzy z nadciśnieniem płucnym powodującym znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Bez dolegliwości w spoczynku. Aktywność mniejsza od zwykłej powoduje duszność, zmęczenie, ból w klatce piersiowej lub stan przedomdleniowy.
IV	Chorzy z nadciśnieniem płucnym niezdolni do podejmowania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez pojawienia się objawów. Mają objawy niewydolności serca. Duszność i/lub zmęczenie mogą występować już w spoczynku. Wszelka aktywność fizyczna nasila objawy.

Klasyfikację czynnościową nadciśnienia płucnego wg WHO z 1998 roku przedstawioną powyżej zmodyfikowano dla dzieci i młodzieży podczas *Annual Meeting of the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI)* w Panamie w lutym 2011 roku.³⁴ Poniżej przedstawiono opis poszczególnych klas dla dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 16 lat. W przypadku młodzieży powyżej 16 r.ż. należy korzystać z klasyfikacji czynnościowej wg WHO przedstawionej powyżej.

Tab. 6. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym u dzieci i młodzieży w wieku 1-16 lat (Pulmonary Vascular Research Institute, 2011).

Klasa	Opis
Dzieci w wieku 1-2 lata	
I	Bezobjawowe NP, prawidłowy wzrost, brak ograniczenia aktywności fizycznej. Dziecko stoi, zaczyna chodzić i wspinać się.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, nadmierna duszność i zmęczenie podczas zabawy. Opóźniony rozwój fizyczny. Bez dolegliwości w spoczynku. Prawidłowy wzrost.
III a	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Opóźnienie wyuczonych czynności fizycznych. Brak chęci do zabawy. Dziecko ciche, potrzebuje częstej drzemki. Brak zdecydowania i zaciekawienia. Bez dolegliwości w spoczynku. Mniejsza niż zwykle aktywność powoduje nadmierną duszność, zmęczenie lub omdlenie i/lub stan przedomdleniowy. Ograniczony wzrost. Słaby apetyt.
III b	Bardzo ograniczony wzrost. Słaby apetyt. Dokarmianie. Mniejsza niż zwykle aktywność powoduje nadmierne zmęczenie lub omdlenie. Cechy klasy III a.
IV	Brak zdolności podjęcia jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez nadmiernej, duszności, zmęczenia lub omdlenia. Brak interakcji z rodziną. Omdlenia i/lub niewydolność prawego serca. Cechy klasy III.
Dzieci w wieku 2-5 lat	
I	Bezobjawowe NP, dziecko rośnie prawidłowo i regularnie uczęszcza do przedszkola/szkoły, uprawia sporty wraz z kolegami, brak ograniczenia aktywności fizycznej.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, nadmierna duszność i zmęczenie podczas zabawy z kolegami. Bez dolegliwości w spoczynku. Prawidłowy wzrost. Frekwencja w przedszkolu/szkole – 75% normy. Brak bólu w klatce piersiowej.
III a	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Opóźnienie wyuczonych czynności fizycznych. Brak możliwości wspinania się po schodach. Brak chęci do zabawy z przyjaciółmi. Brak zdecydowania i zaciekawienia. Bez dolegliwości w spoczynku. Mniejsza niż zwykle aktywność (ubieranie się) powoduje nadmierną duszność, zmęczenie, omdlenie i/lub stan przedomdleniowy lub ból w klatce piersiowej. Frekwencja w przedszkolu/szkole < 50% normy.

Klasa	Opis
III b	Brak zdolności do uczęszczania do przedszkola/szkoły, ale mobilność w domu. Wózek inwalidzki konieczny poza domem. Ograniczony wzrost. Słaby apetyt. Dokarmianie. Mniejsza niż zwykle aktywność powoduje nadmierne zmęczenie, omdlenie lub ból w klatce piersiowej. Cechy klasy III a.
IV	Brak zdolności podjęcia jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez nadmiernej, duszności, zmęczenia, omdlenia lub bólu w klatce piersiowej. Brak możliwości uczęszczania do szkoły. Zależność od wózka inwalidzkiego, brak interakcji z przyjaciółmi. Omdlenia i/lub niewydolność prawego serca. Cechy klasy III.
Dzieci i młodzież w wieku 5-16 lat	
I	Bezobjawowe NP, dziecko rośnie prawidłowo i regularnie uczęszcza do szkoły, uprawia sporty wraz z kolegami, brak ograniczenia aktywności fizycznej.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej, nadmierna duszność i zmęczenie podczas zabawy z kolegami. Bez dolegliwości w spoczynku. Prawidłowy wzrost. Frekwencja w szkole – 75% normy. Brak bólu w klatce piersiowej.
III a	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Brak prób uprawiania sportu. Bez dolegliwości w spoczynku. Mniejsza niż zwykle aktywność powoduje nadmierną duszność, zmęczenie, omdlenie lub ból w klatce piersiowej. Frekwencja w szkole < 50% normy.
III b	Brak możliwości uczęszczania do szkoły, ale mobilność w domu i interakcje z przyjaciółmi. Wózek inwalidzki wymagany poza domem. Ograniczony wzrost. Słaby apetyt. Dokarmianie. Mniejsza niż zwykle aktywność (ubieranie się) powoduje nadmierną duszność, zmęczenie, omdlenie i/lub stan przedomdleniowy lub ból w klatce piersiowej. Cechy klasy III a.
IV	Brak zdolności podjęcia jakiegokolwiek aktywności fizycznej bez nadmiernej duszności, zmęczenia, omdlenia lub bólu w klatce piersiowej. Brak możliwości uczęszczania do szkoły. Zależność od wózka inwalidzkiego, brak interakcji z przyjaciółmi. Omdlenia i/lub niewydolność prawego serca. Cechy klasy III.

W określeniu rokowania pomocne są wyniki testów oceniających wydolność fizyczną (test 6-minutowego marszu [6MWT],³⁵ spiroergometryczna próba wysiłkowa), markery biochemiczne (m.in. stężenie peptydu natriuretycznego typu B, stężenie kwasu moczowego w surowicy, stężenia osoczowe sercowej troponiny T i I [cTnT i cTnI]). Ponadto, wyniki badania echokardiograficznego oraz rezonansu magnetycznego serca dostarczają szeregu informacji o znaczeniu prognostycznym – do najistotniejszych należą pośrednie i bezpośrednie wskaźniki dysfunkcji prawej komory.⁴

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki o znanej wartości prognostycznej, szeroko stosowane jako narzędzia w obserwacji. Nie wszystkie parametry należy oznaczać podczas każdej wizyty, natomiast aby uzyskać jasny obraz, należy uwzględnić cały zestaw danych pochodzących z badania klinicznego, próby wysiłkowej, badania echokardiograficznego i hemodynamicznego oraz markery biochemiczne. Między pacjentami o dobrym i złym rokowaniu mieści się grupa pośrednia, w której ocena rokowania jest trudniejsza. W takich przypadkach należy wziąć pod uwagę dodatkowe czynniki, takie jak wiek, etiologia i choroby współistniejące.⁴

Tab. 7. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w TNP (PTK 2009).

Rokowanie lepsze	Wskaźniki prognostyczne	Rokowanie gorsze
nie	objawy kliniczne niewydolności RV	tak
wolne	tempo narastania objawów	szybkie
nie	omdlenie	tak
I, II	WHO-FC	IV
dłuższy (> 500 m)*	dystans w 6MWT	krótszy (< 300 m)
szczytowe pochłanianie tlenu > 15 ml/min/kg	spiroergometryczna próba wysiłkowa	szczytowe pochłanianie tlenu < 12 ml/min/kg
prawidłowe lub bliskie prawidłowego	stężenie BNP/NT-proBNP w osoczu	bardzo wysokie i narastające
bez płynu osierdziowego TAPSE** > 2,0 cm	echokardiografia**	płyn osierdziowy TAPSE** < 1,5 cm
RAP < 8 mmHg i CI ≥ 2,5 l/min/m ²	hemodynamika	RAP > 15 mmHg lub CI ≤ 2,00 l/min/m ²

* zależne od wieku; ** wybrano amplitudę ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego i płyn osierdziowy, ponieważ można je określić u większości pacjentów; BNP – peptyd natriuretyczny typu B; CI – wskaźnik sercowy; 6MTW – test marszu sześciominutowego; RAP – ciśnienie w prawym przedsionku; RV – prawa komora; TAPSE – amplituda ruchu skurczowego pierścienia trójdzielnego; WHO-FC – klasy czynnościowe wg Światowej Organizacji Zdrowia.

Zgodnie z rejestrem *National Institutes of Health (NIH) Primary Pulmonary Hypertension* z 1991 roku, średnie przeżycie dzieci z IPAH przed wprowadzeniem terapii celowanych od momentu rozpoznania wynosiło 10 miesięcy i było krótsze w porównaniu do dorosłych (2,8 lat).^{4,8,15,36} W 1-ośrodkowym badaniu kohortowym z 1995 roku wykazano, że średnie przeżycie dzieci i dorosłych bez odpowiedniego leczenia celowanego jest podobne (4,12 lat vs 3,12 lat).³⁷ Inne dane wskazują na 5- i 10-letnie przeżycie u odpowiednio 97% i 78% dzieci z IPAH.³⁸ W związku z rozwojem terapii rozszerzających naczyń płucne, średnie przeżycie dzieci i dorosłych uległo znacznej poprawie: 1-, 3- i 5-letnie przeżycie u dzieci z TNP zgodnie z rejestrem U.S. REVEAL (*Registry to Evaluate EARly and Long-term PAH disease management*) wynosi odpowiednio 96±4%, 84±5% i 74±6%. Nie wykazano istotnych różnic w 5-letnim przeżyciu u chorych z idiopatycznym/rodzinnym TNP (75±7%) oraz TNP w przebiegu wrodzonych wad serca (71±13%).³² Dodatkowo, w retrospektywnym badaniu UK *Pulmonary Hypertension Service for Children* wykazano 1-, 3- i 5-letnie przeżycie u dzieci z IPAH na poziomie odpowiednio 85,6%, 79,9% i 71,9%, natomiast APAH - 92,3%, 83,8% i 56,9%.³⁹ W osobnym raporcie z Wielkiej Brytanii wskazano na 1-, 3- i 5-letnie przeżycie dzieci z IPAH na poziomie odpowiednio 89%, 84% i 75%, podczas gdy przeżycie wolne od przeszczepu wynosiło odpowiednio 89%, 76% i 57%.¹⁷ Raporty z Holandii wskazują na krótsze przeżycie dzieci z progresywnym TNP: 1-, 3- i 5-letnie oszacowano na 73%, 63% i 60%.¹⁶ 2-

letnie i 5-letnie przeżycie dzieci z TNP po transplantacji płuc lub płuc i serca wynosi 65% i 40%.¹⁵

W przeszłości średni czas przeżycia w idiopatycznym NP wynosił 2,8 lat, natomiast dla chorych w IV klasie czynnościowej nie przekraczał 6 miesięcy. Obecnie 12 i 24 miesiące od rozpoznania przeżywa odpowiednio 90% i 80% leczonych chorych z TNP. Rokowanie chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych jest zdecydowanie lepsze niż pozostałych chorych z TNP – 95% z nich przeżywa 5 lat. Spośród podtypów NP najlepsze rokowanie dotyczy chorych z wrodzonymi wadami serca, najgorsze zaś chorych z HIV i układowymi chorobami tkanki łącznej. Ze złym rokowaniem w TNP wiąże się również wystąpienie krwiopłucia, którego źródłem są anastomozy pomiędzy tętnicami oskrzelowymi a łożyskiem płucnym. Większość chorych z TNP umiera z powodu schyłkowej niewydolności prawej komory, ale obserwuje się również pewien odsetek nagłych zgonów. Podnosi się znaczenie poszerzenia i ewentualnego pęknięcia tętnicy płucnej lub ucisku poszerzonej tętnicy płucnej na pień lewej tętnicy wieńcowej.³

U nieleczonych chorych z IPAH lub dziedzicznym TNP dane historyczne dokumentują medianę przeżycia 6 miesięcy w IV klasie wg WHO, 2,5 roku w III klasie wg WHO i 6 lat w I i II klasie wg WHO.⁴ Przeżycie 3-letnie w III klasie TNP wg WHO wynosi jedynie 58,2%.²⁵ Zgodnie z AOTM nieleczone TNP charakteryzuje się wysoką śmiertelnością - średnie przeżycie od momentu rozpoznania nie przekracza 3 lat, a w ciągu 2 lat od rozpoznania, bez leczenia przyczynowego umiera blisko 50%.^{23,25}

Z innych danych wynika, że w pierwszym roku od rozpoznania TNP umiera 23–32% chorych, w drugim 44–60%, a w trzecim 62–78%.¹⁰ Średni okres przeżycia pacjentów chorych na pierwotne NP określa się na około 2,8 roku, jednak prawie 7% pacjentów umiera nagle już w pierwszym roku choroby.²⁹

Samoistne NP jest postępującym schorzeniem o niekorzystnym rokowaniu - pięcioletnie przeżycie jest udziałem około 50% chorych, przy czym przebieg choroby jest zróżnicowany u poszczególnych chorych, co powoduje różną długość życia od kilku miesięcy do kilku lat.³⁰

Bardzo młody lub podeszły wiek (< 14 lat i > 65 lat), zmniejszająca się wydolność wysiłkowa oraz objawy niewydolności prawej komory oznaczają złe rokowanie w IPAH. Co więcej, zgodnie z ESC oraz WHO ciąża powoduje 30–50% śmiertelność u pacjentek z TNP.⁴

2.9 Diagnostyka i rozpoznanie

Ocena chorego z podejrzeniem NP wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia klinicznej grupy NP i swoistej etiologii w obrębie grupy TNP oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych. Ponieważ TNP, a zwłaszcza IPAH, to rozpoznanie ustalane przez wykluczenie, algorytm ten może być przydatny jako punkt wyjścia w każdym przypadku podejrzenia NP.⁴

W diagnostyce TNP zalecane są następujące badania:

- badania laboratoryjne:
 - gazometria krwi tętniczej,
 - badania krwi,
 - badania immunologiczne (przeciwciała przeciwjadrowe, anti-HIV),
 - wskaźniki uszkodzenia wątroby;
- elektrokardiografia (EKG);
- rentgenografia (RTG) klatki piersiowej;
- badania czynnościowe układu oddechowego:
 - spirometria,
 - pletyzmografia,
 - pojemność dyfuzyjna dla tlenu węgla;
- echokardiografia;
- scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna płuc;
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej:
 - tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR),
 - tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym,
 - spiralna tomografia komputerowa tętnic płucnych,
 - arteriografia płucna;
- cewnikowanie:
 - tętnicy płucnej,
 - prawego serca.
- test reaktywności naczyń płucnych;
- obrazowanie serca w rezonansie magnetycznym;
- ultrasonografia jamy brzusznej;
- ocena wydolności wysiłkowej.^{3,4,10}

Zgodnie z wytycznymi ESC/ERS/ISHLT 2009, u dzieci należy rozważyć taką samą diagnostykę, jaką zaleca się u dorosłych.⁴⁰

Arbitralne kryteria oceny obecności NP na podstawie maksymalnej prędkości strumienia fali zwrotnej trójdzielnej i skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej na podstawie wskaźników doplerowskich (przy założeniu prawidłowego ciśnienia w prawym przedsiionku równego 5 mmHg) oraz dodatkowe parametry echokardiograficzne sugerujące NP przedstawiono w tabeli poniżej.⁴ Definicje poszczególnych klas zaleceń i poziomów wiarygodności danych przedstawiono w rozdz. 2.11.2.

Tab. 8. Kryteria oceny obecności NP w oparciu o parametry echokardiograficzne (PTK 2009).

NP	Opis	Klasa	Poziom
mało prawdopodobne	TRV \leq 2,8 m/s, ciśnienie skurczowe w PA \leq 36 mmHg i nie stwierdza się innych odchyłeń sugerujących NP	I	B
możliwe	TRV \leq 2,8 m/s, ciśnienie skurczowe w PA \leq 36 mmHg, ale inne odchylenia echokardiograficzne wskazują na obecność NP	IIa	C
	TRV 2,9–3,4 m/s, ciśnienie skurczowe w PA 37–50 mmHg, gdy inne wskaźniki echokardiograficzne wskazują lub nie wskazują na NP	IIa	C
prawdopodobne	TRV $>$ 3,4 m/s, ciśnienie skurczowe w PA $>$ 50 mmHg, gdy inne wskaźniki echokardiograficzne wskazują lub nie wskazują na NP	I	B
	Wysiłkowa echokardiografia dopplerowska nie jest wskazana jako badanie przesiewowe w kierunku NP	III	C

NP – nadciśnienie płucne; PA – tętnica płucna; TRV – maksymalna prędkość strumienia fali zwrotnej trójdzielnej.

Prawdopodobieństwo rozpoznania TNP i sugerowane postępowanie na podstawie echokardiograficznego rozpoznania NP, objawów i dodatkowych informacji klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.⁴ Definicje poszczególnych klas zaleceń i poziomów wiarygodności danych przedstawiono w rozdz. 2.11.2.

Tab. 9. Prawdopodobieństwo rozpoznania TNP i sugerowane postępowanie na podstawie echokardiograficznego rozpoznania NP, objawów i dodatkowych informacji klinicznych (PTK 2009).

P-stwo TNP	Opis	Klasa	Poziom
niskie	echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo NP, nie ma objawów; nie zaleca się dalszej diagnostyki	I	C
	echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo NP, obecne są objawy, choroby lub czynniki ryzyka z grupy 1. – TNP; zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I	C
	echokardiografia wskazuje na małe prawdopodobieństwo NP, występują objawy, ale nie ma współistniejących chorób ani czynników ryzyka z grupy 1. – TNP; zaleca się poszukiwanie innych przyczyn objawów	I	C
pośrednie	w ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za możliwe, nie ma objawów, chorób współistniejących ani czynników ryzyka z grupy 1. – TNP; zaleca się kontrolę echokardiograficzną	I	C
	w ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za możliwe, obecne są objawy, choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1. – TNP; można rozważyć RHC	IIb	C
	w ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za możliwe, obecne są objawy, nie ma zaś chorób współistniejących lub czynników ryzyka z grupy 1. – TNP; można rozważyć inne rozpoznanie i kontrolę echokardiograficzną. Jeśli objawy są co najmniej umiarkowane, można rozważyć RHC	IIb	C

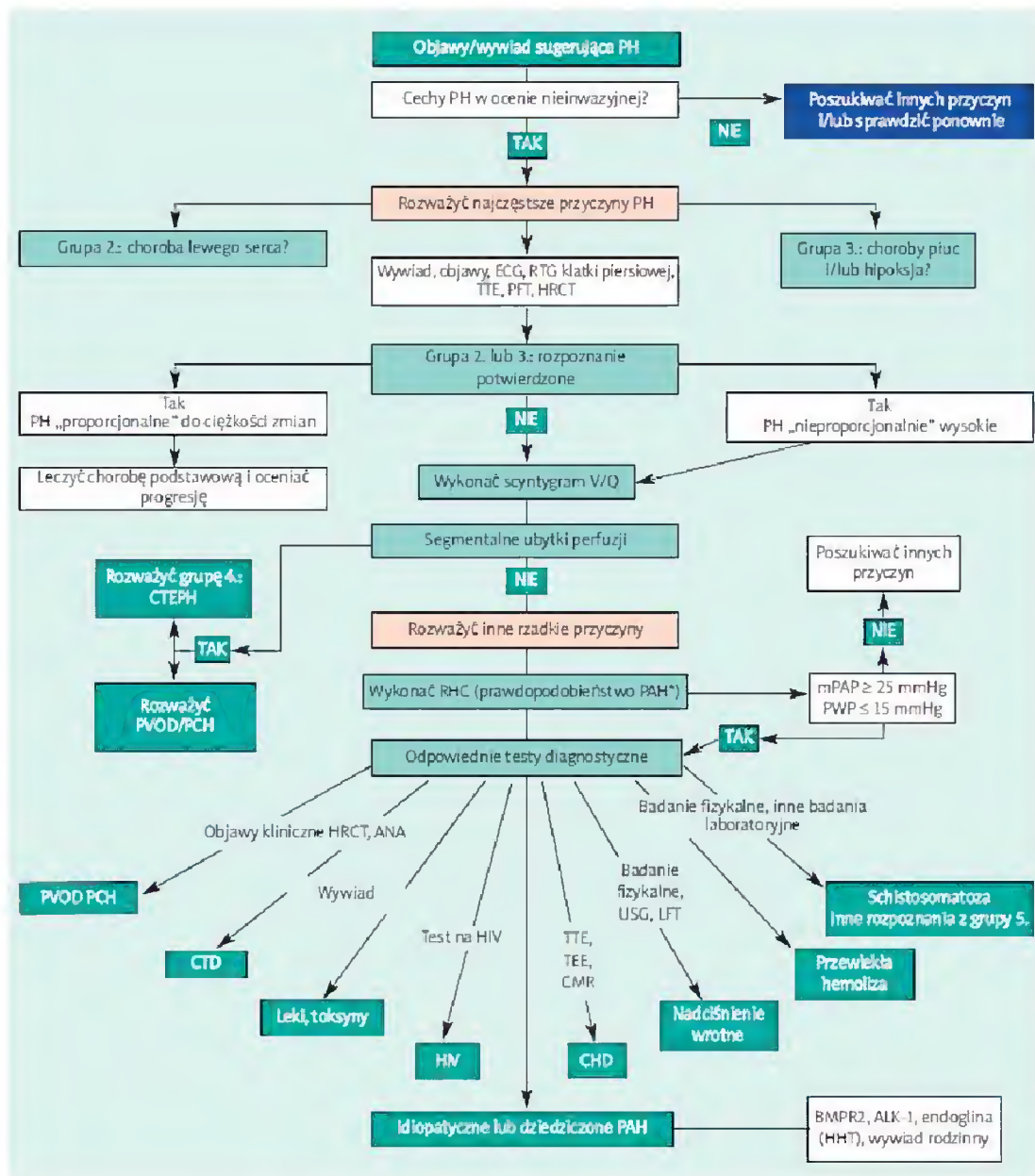
P-stwo	Opis	Klasa	Poziom
TNP			
wysokie	w ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za prawdopodobne, są objawy, a choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1. – TNP, są obecne lub nie; zaleca się RHC	I	C
	w ocenie echokardiograficznej rozpoznanie NP uznano za prawdopodobne, nie ma objawów, a choroby współistniejące lub czynniki ryzyka z grupy 1. – TNP, są obecne lub nie; należy rozważyć RHC	IIa	C

RHC - cewnikowanie prawego serca.

Poniżej przedstawiono algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu TNP. Proces diagnostyczny rozpoczyna się od identyfikacji częstszych postaci (grup klinicznych) NP (grupa 2. – choroby lewego serca, grupa 3. – choroby płuc), następnie odróżnia się grupę 4. – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne, a wreszcie rozpoznaje rozmaite rodzaje NP: grupę 1. – IPAH, i 5. – TNP w przebiegu rzadkich chorób.⁴

Tętnicze nadciśnienie płucne należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym zadyszki wysiłkowej, omdleń, bólów dławicowych i/lub postępującego ograniczenia wydolności wysiłkowej, zwłaszcza u osób bez wyraźnych czynników ryzyka oraz objawów częstych chorób układu krążenia i oddechowego. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z chorobami towarzyszącymi i/lub czynnikami ryzyka rozwoju TNP, np. z obciążonym wywiadem rodzinnym, chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca, zakażeniem HIV, nadciśnieniem wrotnym, niedokrwistością hemolityczną lub przyjmujących leki lub toksyny, o których wiadomo, że mogą indukować TNP.⁴

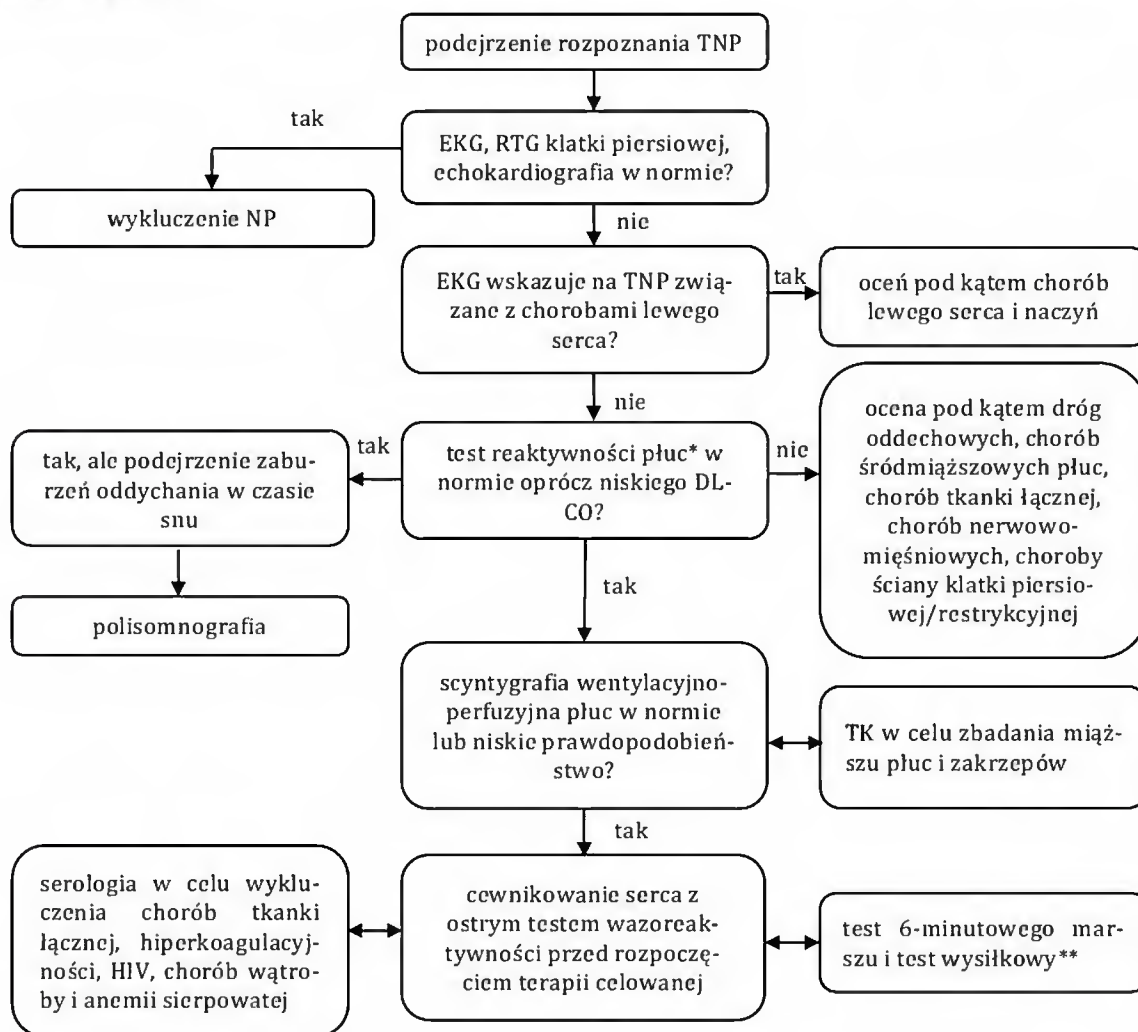
Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu tętniczego nadciśnienia płucnego (źródło PTK 2009).



ALK-1 – aktywinoreceptoropodobna kinaza typu 1; ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; BMPR2 – receptor typu 2. morfogenetycznego białka kości; CHD – wrodzone wady serca; CMR – rezonans magnetyczny serca; CTD – choroby tkanki łącznej; Grupa – jedna z grup klinicznych (patrz rozdz. 2.2); HHT – dziedziczna teleangiektazja krwotoczna; HIV – ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności; HRCT – tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości; LFT – próby czynnościowe wątroby; mPAP – średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne (TNP); PCH – hemangiomatoza płucna; PFT – próby czynnościowe układu oddechowego; PH – nadciśnienie płucne (NP); PVOD – choroba zarostowa żył płucnych; PWP – ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej; RHC – cewnikowanie prawego serca; TEE – echokardiografia przezprzełykową; TTE – echokardiografia przezklatkową; USG – ultrasonografia jamy brzusznej; scyntygrafia V/Q – scyntygrafia wentylacyjno-perfuzyjna; * patrz tabela 9.

Poniżej przedstawiono algorytm diagnostyczny przeznaczony dla dzieci z TNP.⁴¹

Ryc. 2. Algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci (Rosenzweig 2009).



DLCO - pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla; EKG - elektrokardiografia; HIV - ludzki wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. *human immunodeficiency virus*); RTG - rentgenografia; TNP - tętnicze nadciśnienie płucne.

* w przypadku braku możliwości uzyskania wiarygodnych wyników u małego dziecka oraz wysokiego prawdopodobieństwa występowania choroby płuc, pacjent może wymagać dalszego obrazowania płuc;

** u dzieci w wieku powyżej 7 lat zazwyczaj można wiarygodnie ocenić tolerancję wysiłku i wydolność w związku z wykonywaną diagnostyką.

2.10 Leczenie

Ogólne zasady postępowania w przypadku TNP przedstawiono poniżej.

1. Postępowanie ogólne:

- unikanie ciąży;
- szczepienia przeciwko grypie i pnemokokowemu zapaleniu płuc;
- nadzorowana rehabilitacja;
- wsparcie psychospołeczne;
- unikanie nadmiernej aktywności fizycznej;
- unikanie przebywania na dużych wysokościach (w tym podróży samolotem bez tlenoterapii);
- dieta (ograniczenie soli kuchennej).

2. Leczenie uzupełniające:

- leczenie przeciwkrzepliwe: warfaryna;
- leczenie moczopędne (diuretyki): furosemid, spironolakton i hydrochlorotiazyd;
- digoksyna;
- tlenoterapia.

3. Leczenie farmakologiczne

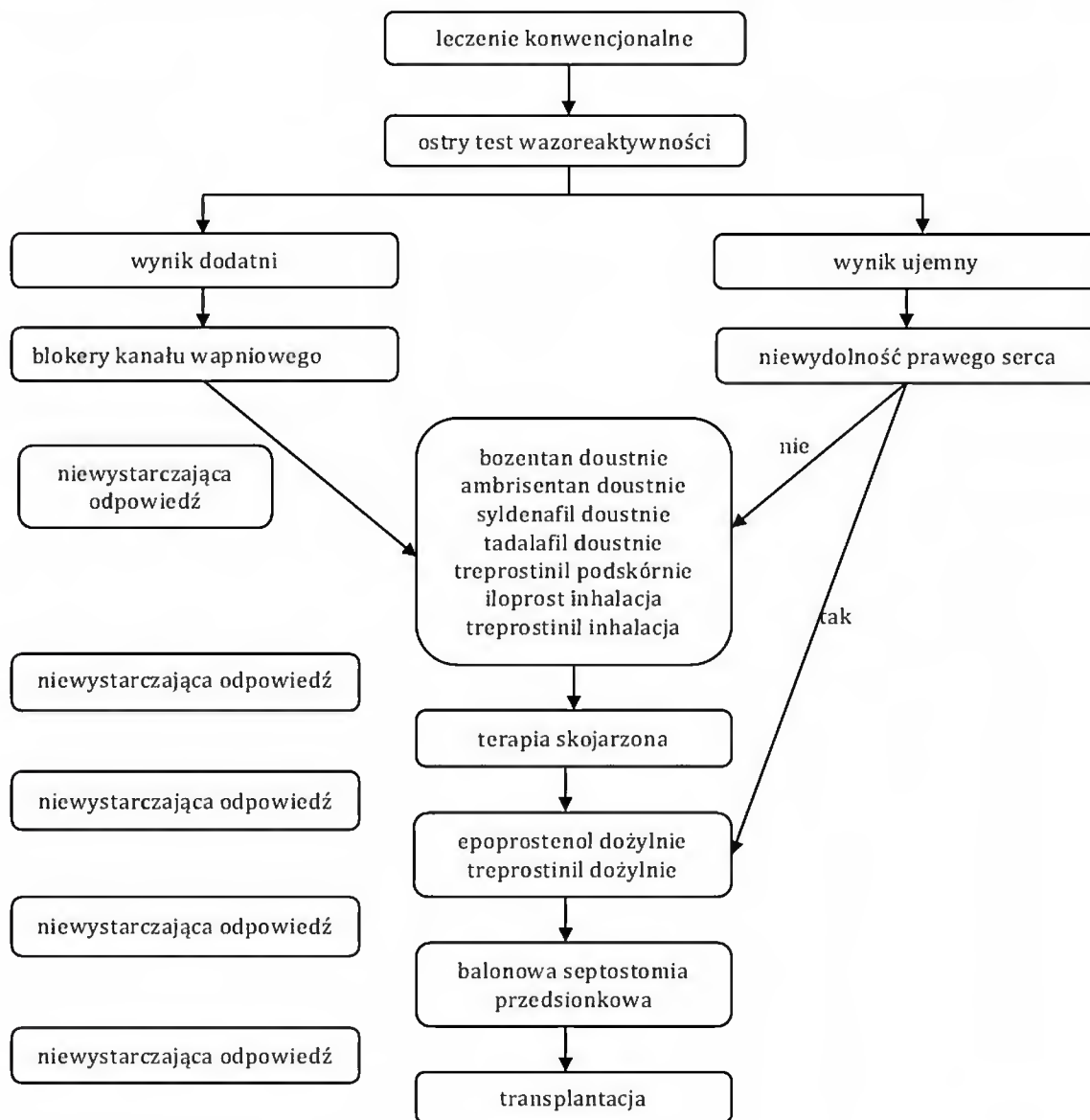
- blokery kanału wapniowego (tylko u chorych z zachowaną reaktywnością naczyń płucnych na leki rozszerzające): nifedypina, diltiazem, werapamil;
- prostanoidy: epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost;
- blokery receptora endotelinowego: bozentan, ambrisentan, sitaksentan;
- **inhibitory fosfodiesterazy: sildenafil, tadalafil.**
- leczenie skojarzone.

6. Leczenie inwazyjne:

- balonowa septostomia przedsionkowa;
- endarterektomia płucna;
- przeszczepienie płuc lub płuc i serca.^{3,4,10,30}

Poniżej przedstawiono algorytm terapeutyczny przeznaczony dla dzieci z ciężką postacią TNP na podstawie Tissot 2010.³¹

Ryc. 3. Algorytm terapeutyczny dla dzieci z ciężką postacią tętniczego nadciśnienia płucnego (Tisot 2010).



Zgodnie z wytycznymi klinicznymi przedstawionymi poniżej, u dzieci należy rozważyć taki sam algorytm terapeutyczny, jaki zaleca się u dorosłych.

2.11 Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia TNP

2.11.1 Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2009

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) z 2009 roku w zakresie rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego stanowią przetłumaczoną wersję wytycz-

nych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2009 roku, które przedstawiono poniżej w rozdz. 2.11.2.⁴

2.11.2 ESC/ERS/ISHLT 2009

Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology, ESC*) z 2009 roku powstały we współpracy z Europejskim Towarzystwem Oddechowym (*European Respiratory Society, ERS*) przy wsparciu Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca i Płuc (*International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT*).⁴⁰ Zgodnie z wytycznymi, u dzieci należy rozważyć taki sam algorytm terapeutyczny, jaki zaleca się u dorosłych.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje poszczególnych klas zaleceń i poziomów wiarygodności danych.

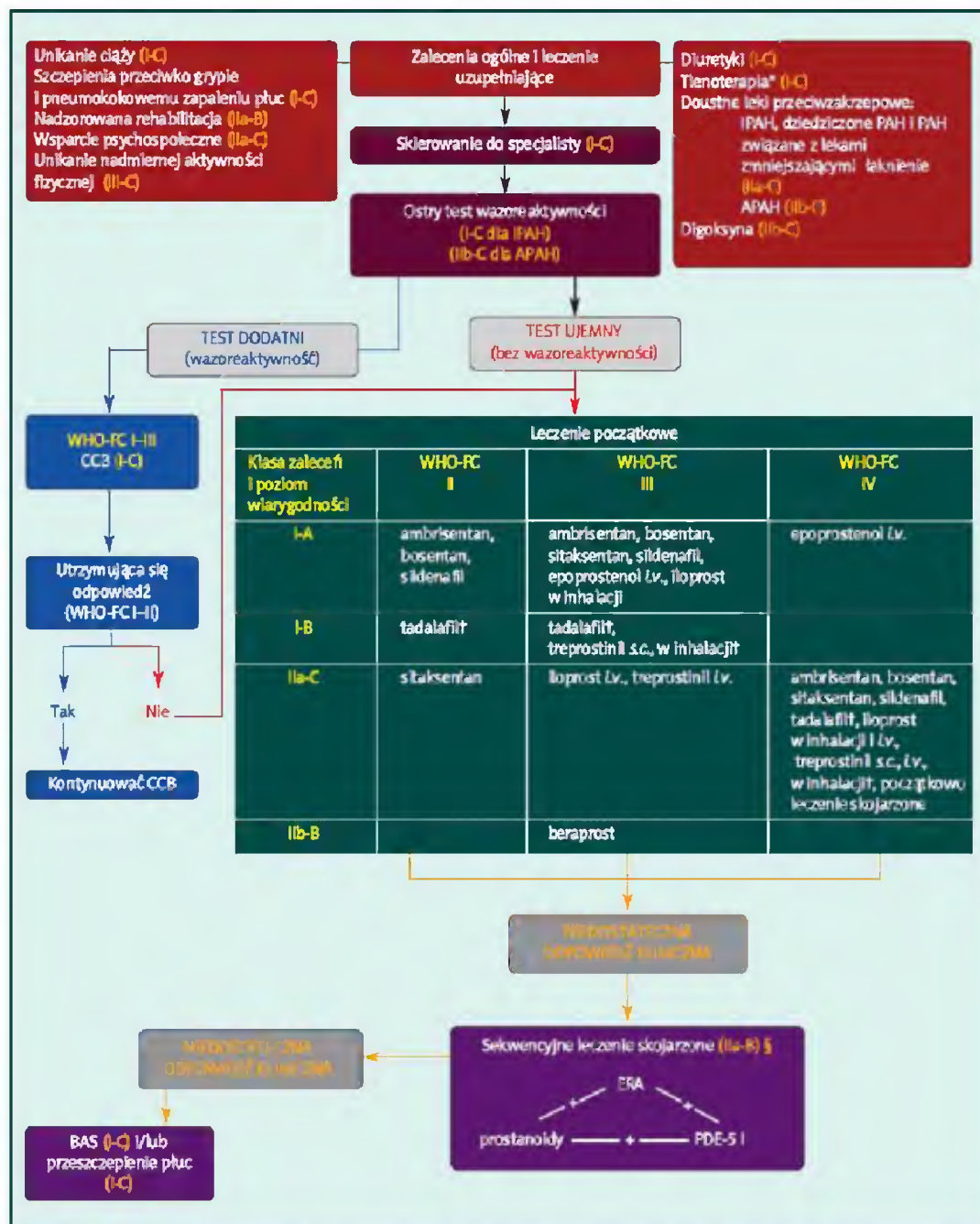
Tab. 10. Definicje klas zaleceń i poziomów wiarygodności danych w wytycznych ESC/ERS/ISHLT z 2009 roku.

Nr	Definicja
Klasa zaleceń	
I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny, przydatny i skuteczny.
II	Istnieją sprzeczne dowody i rozbieżne opinie na temat przydatności/skuteczności danego sposobu leczenia lub procedury.
IIa	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury.
IIb	Dowody/opinie w niewystarczający sposób potwierdzają skuteczność/przydatność metody.
III	Istnieją dowody i powszechne przekonanie, że stosowane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w określonych przypadkach może być szkodliwa.
Poziom wiarygodności danych	
A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją* lub metaanaliz.
B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji.
C	Zgodność opinii ekspertów i/lub dane z niewielkich badań, badań retrospektywnych lub rejestrów.

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

Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg wytycznych ESC/ERS/ISHLT z 2009 roku przedstawiono na rycinie poniżej. Sildenafil zalecany jest w leczeniu TNP sklasyfikowanego według WHO jako klasa II i III (klasa zaleceń i poziom wiarygodności: I-A) oraz z mniejszą mocą dla chorych z TNP klasy IV wg WHO (klasa zaleceń i poziom wiarygodności: IIa-C), jak również w skojarzeniu z prostanoidami i blokerami receptora endotelinowego w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie za pomocą monoterapii.

Ryc. 4. Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg ESC/ERS/ISHLT 2009 (źródło: PTK 2009).



APAH – tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wybranych chorób; BAS – balonowa septostomia przedsiionkowa; CCB – antagonisty wapnia; ERA – antagonisty receptora endoteliny; IPAH – idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; PDE-5 I – inhibitor fosfodiesterazy typu 5; WHO-FC – klasy czynnościowe wg Światowej Organizacji Zdrowia.

* tak, aby utrzymać ciśnienie parcjalne tlenu w krwi tętniczej ≥ 8 kPa (60 mmHg); † leczenie wówczas oceniane w Unii Europejskiej pod kątem zatwierdzenia do stosowania; § IIa-C dla WHO-FC II.

Niedostateczna odpowiedź kliniczna chorych zaklasyfikowanych wstępnie do klasy II lub III WHO-FC to:

- stan kliniczny określony jako stabilny i niezadowolający;
- stan kliniczny określony jako niestabilny i pogarszający się.

Niedostateczna odpowiedź kliniczna u chorych zaklasyfikowanych wyjściowo do klasy IV WHO-FC to:

- brak szybkiej poprawy do klasy III WHO-FC lub niższej;
- stan kliniczny określony jako stabilny i niezadowolający.

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych opcji terapeutycznych w tętniczym nadciśnieniu płucnym zgodnie z klasą czynnościową WHO-FC.

Tab. 11. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych opcji terapeutycznych w tętniczym nadciśnieniu płucnym zgodnie z klasą czynnościową WHO-FC wg ESC/ERS/ISHLT 2009.

Metoda leczenia	Lek	Klasa zaleceń i poziom wiarygodności		
		WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
Antagoniści wapnia	-	I-C*	I-C*	-
Antagoniści receptora endoteliny	ambrisentan	I-A	I-A	IIa-C
	bozentan	I-A	I-A	IIa-C
	sitaksentan	IIa-C	I-A	IIa-C
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	sildenafil	I-A	I-A	IIa-C
	tadalafil**	I-B	I-B	IIa-C
Prostanoidy	beraprost	-	IIb-B	-
	epoprostenol i.v.	-	I-A	I-A
	iloprost inh.	-	I-A	IIa-C
	iloprost i.v.	-	IIa-C	IIa-C
	treprostynil s.c.	-	I-B	IIa-C
	treprostynil i.v.	-	IIa-C	IIa-C
	treprostynil inh.**	-	I-B	IIa-C
Wstępne leczenie skojarzone	-	-	-	IIa-C
Leczenie sekwencyjne	-	IIa-C	IIa-B	IIa-B
PrzedSIONkowa steptostomia balonowa	-	-	I-C	I-C
Przeszczep płuc	-	-	I-C	I-C

i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnice.

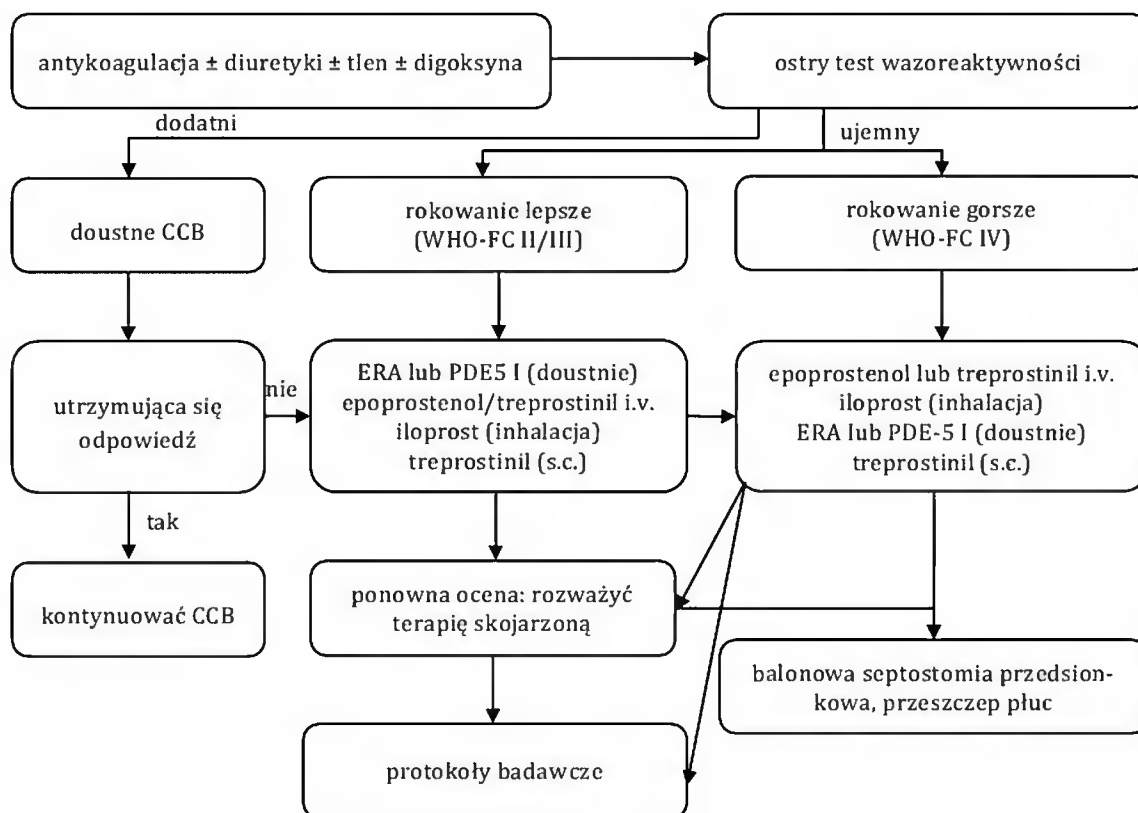
* tylko u osób z dodatnim wynikiem testu wazoreaktywności; klasa zaleceń I dla idiopatycznego TNP, dziedzicznego TNP oraz TNP związanego z lekami anorektycznymi, IIa dla TNP w przebiegu wybranych chorób; ** obecnie oceniane przez odpowiednie władze Unii Europejskiej.

2.11.3 ACCF/AHA 2009

Zgodnie z wytycznymi *American College of Cardiology Foundation (ACCF)* oraz *American Heart Association (AHA)* z 2009 roku,²⁸ u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy zastosować taki sam algorytm terapeutyczny jak u dorosłych z powodu ograniczonej liczby danych klinicznych w tej grupie chorych, po uwzględnieniu indywidualnych uwarunkowań pacjenta – patrz rycina poniżej.

Sildenafil zalecany jest przez autorów wytycznych ACCF/AHA 2009 w leczeniu TNP sklasyfikowanego według WHO jako klasa II, III i IV, jak również w skojarzeniu z prostanoidami i blokerami receptora endotelinowego w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie za pomocą monoterapii.

Ryc. 5. Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg ACCF/AHA 2009.



CCB – bloker kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*); ERA - antagonist receptoru endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonist*); i.v. – dożylnie; PDE5 I - inhibitor fosfodiesterazy typu 5 (ang. *phosphodiesterase type 5 inhibitor*); s.c. – podskórnice; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

2.11.4 ACCP 2007

Zgodnie z wytycznymi *American College of Chest Physicians (ACCP)* z 2004 roku u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy zastosować podobny schemat

postępowania jak w przypadku dorosłych.⁴² Algorytm terapeutyczny dla chorych z TNP uzupełniony o najnowsze dane obejmujące okres do 1 września 2006 roku przedstawiono na rycinie poniżej.⁴³

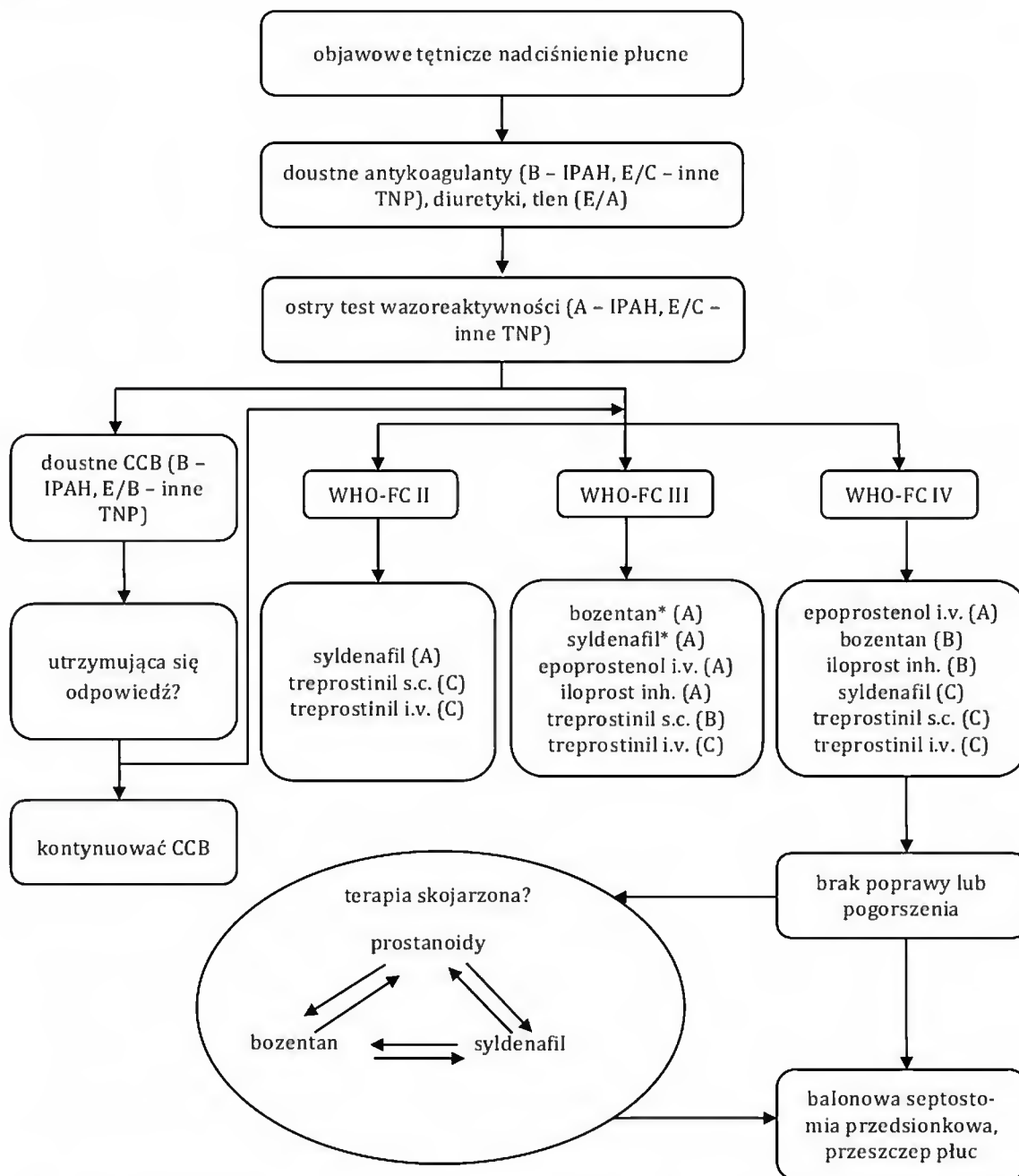
Poniżej przedstawiono definicje siły zaleceń wykorzystanych w algorytmie terapeutycznym.

Tab. 12. Definicje siły zaleceń w wytycznych ACCP z 2007 roku.

Siła zaleceń	Definicja
A	wysoka siła zaleceń
B	umiarkowana siła zaleceń
C	słaba siła zaleceń
E/A	wysoka siła zaleceń oparta jedynie na opinii ekspertów
E/B	umiarkowana siła zaleceń oparta jedynie na opinii ekspertów
E/C	słaba siła zaleceń oparta jedynie na opinii ekspertów

Sildenafil zalecany jest przez autorów wytycznych ACCP 2007 w leczeniu TNP sklasyfikowanego według WHO jako klasa II i III (siła rekomendacji A) oraz z mniejszą mocą dla chorych z klasą IV wg WHO (siła rekomendacji C), jak również w skojarzeniu z prostanoidami i bozentanem w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie za pomocą monoterapii.

Ryc. 6. Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg ACCP 2007.



CCB – bloker kanału wapniowego (ang. *calcium channel blocker*); IPAH - idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne; i.v. – dożylnie; s.c. – podskórnice; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO-FC –klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia.

2.11.5 Podsumowanie

Algorytm postępowania w przypadku tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży jest taki sam jak u dorosłych.

W przypadku dodatniego wyniku ostrego testu wazoreaktywności rekomendowane jest stosowanie blokerów kanału wapniowego, natomiast ujemny wynik wskazuje na konieczność zastosowania prostanoidów, blokerów receptora endotelinowego lub inhibitorów fosfodiesterazy. Brak dostatecznej odpowiedzi na monoterapię oznacza konieczność zastosowania terapii skojarzonej. Balonowa septostomia przedsionkowa oraz przeszczep płuc zalecane są na końcu schematu terapeutycznego chorym w stanie najcięższym, u których leczenie farmakologiczne nie powiodło się.

Sildenafil zalecany jest przez autorów wytycznych klinicznych głównie w przypadku TNP sklasyfikowanego według WHO jako klasa II i III oraz z mniejszą mocą dla chorych z IV klasą TNP, jak również w skojarzeniu z prostanoidami i blokerami receptora endotelinowego w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie za pomocą monoterapii.

W tym samym miejscu schematu terapeutycznego jak sildenafil znajdują się:

- prostanoidy: epoprostenol (i.v.), treprostinil (inh., i.v., s.c.), iloprost (inh.);
- blokery receptora endotelinowego: bozentan, ambrisentan, sitaksentan;
- inhibitory fosfodiesterazy: tadalafil.

2.12 Rekomendacje refundacyjne

Poszukiwano rekomendacji refundacyjnych uwzględniających sildenafil oraz opcje terapeutyczne stanowiące potencjalne komparatory, a więc znajdujące się w tym samym miejscu schematu terapeutycznego jak sildenafil zgodnie z wytycznymi przedstawionymi powyżej, tj. bozentan, ambrisentan, sitaksentan, tadalafil, iloprost, treprostinil i epoprostenol (patrz rozdz. 2.10 i 2.11). W wyszukiwaniu pominięto sitaksentan, który został wycofany z rynku (lek powoduje poważne uszkodzenia wątroby).

W przypadku sildenafilu poszukiwano wyłącznie rekomendacji dotyczących postaci doustnych leku. W przypadku braku rekomendacji odnoszących się do populacji dzieci i młodzieży w wieku 1-17 lat z TNP, w wynikach uwzględniono również zalecenia, w których nie określono dokładnie wieku chorych.

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych przeszukiwano strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM, Polska),⁴⁴
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Wielka Brytania),⁴⁵
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkocja),⁴⁶
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, Walia),⁴⁷
- HAS (*Haute Autorité de Santé* (HAS, Francja),⁴⁸

-
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, Niemcy),⁴⁹
 - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH, Kanada),⁵⁰
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australia).⁵¹

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczących stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Sildenafil w leczeniu dzieci i młodzieży od 1. roku do 17 lat z TNP rekomendowany jest przez SMC, AWMSG oraz HAS. W rekomendacjach pozostałych opcji terapeutycznych nie określono wieku pacjentów.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych wydanych przez NICE i IQWiG dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Szczegółowy opis stanowisk AOTM przedstawiono w rozdz. 6.

Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne.

Agencja HTA	Rok	Rekomendacja	Wiek chorych	Wskazanie	WHO-FC	Komentarz
sildenafil (Revatio®)						
AOTM	2008	pozytywna	bd	TNP	-	-
SMC	2012	pozytywna	1-17 lat	TNP	-	po uzyskaniu porady specjalistów ze <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i> oraz <i>Scottish Adult Congenital Cardiac Service</i>
AWMSG	2012	pozytywna	1-17 lat	TNP	-	-
HAS	2012	pozytywna	1-17 lat	TNP	-	-
CADTH	2007	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	III	przy braku odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (diuretyki, digoksyna, warfaryna, blokery kanału wapniowego)
PBAC	2006	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	III	-
bozentan (Tracleer®)						
AOTM	2008	pozytywna	bd	TNP	-	-
SMC	2008	negatywna	bd	TNP	II	brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentów
SMC	2003	pozytywna	bd	TNP	III	w oparciu o procedury rejestracyjne EMA
AWMSG	2011	negatywna	bd	TNP	II	brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny dokumentów
HAS	2011	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej i wrodzonych wad serca	II, III	wszystkie zarejestrowane dawki
CADTH	2002	pozytywna	bd	pierwotne NP, TNP lub NP w przebiegu chorób tkanki łącznej	III, IV	-
PBAC	2008	pozytywna	bd	TNP w przebiegu wrodzonego przecieku krwi z krążenia systemowego do płucne-		finansowanie w ramach <i>Highly Specialised Drugs</i> oraz programu terapeutycznego

Agencja HTA	Rok	Rekomendacja	Wiek chorych	Wskazanie	WHO-FC	Komentarz
go, w tym zespół Eisenmengera						
ambrisentan (Volibris®)						
AOTM	2012	pozytywna	bd	TNP	-	-
SMC	2008	pozytywna	bd	TNP	II, III	rozpoczęcie i kontynuacja leczenia przez specjalistów z <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i> lub podobnych ośrodków
AWMSG	2012	pozytywna	bd	TNP	II, III	stosowanie przez specjalistów doświadczonych w leczeniu TNP w jednym z ośrodków <i>National Commissioning Group (NCG)</i> w Wielkiej Brytanii
HAS	2011	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	II, III	-
CADTH	2009	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	III, IV	wyłącznie chorzy, u których terapia syldefilem jest nieskuteczna lub przeciwwskazana; w dawce do 10 mg/d
PBAC	2009	pozytywna	bd	TNP, NP w przebiegu chorób tkanki łącznej	III, IV	finansowanie w ramach <i>Highly Specialised Drugs</i> oraz programu terapeutycznego
tadalafil (Adcirca®)						
AOTM	2013	pozytywna	bd	TNP	-	-
SMC	2012	pozytywna	dorośli	TNP	II, III	-
SMC	2011	negatywna	bd	TNP	II, III	-
AWMSG	2010	negatywna	bd	TNP	-	-
HAS	2011	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	II, III	-

Sildenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym
- analiza problemu decyzyjnego.

Agencja HTA	Rok	Rekomendacja	Wiek chorych	Wskazanie	WHO-FC	Komentarz
CADTH	2010	pozytywna	bd	TNP	-	-
P8AC	2011	pozytywna	bd	NP: pierwotne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	III	-
iloprost (Ventavis®; inhalacja)						
AOTM	2008	pozytywna	bd	TNP	-	-
SMC	2005	pozytywna	bd	pierwotne NP, w terapii II rzutu, gdy leczenie bozentanem i prostacyklinami jest nieskuteczne lub nietolerowane	III	stosowanie przez specjalistów z <i>Scottish Pulmonary Vascular Unit</i>
AWMSG	2007	pozytywna	bd	pierwotne NP, w terapii II rzutu, gdy leczenie preparatami doustnymi i innymi prostacyklinami jest nieskuteczne lub nietolerowane	III	rozpoczęcie leczenia przez specjalistów w ośrodkach zajmujących się leczeniem NP
HAS	2011	pozytywna	bd	idiopatyczne TNP	III	-
treprostynil (Remodulin®; podskórnie)						
AOTM	2008	pozytywna	bd	TNP	-	-
HAS	2011	pozytywna	bd	idiopatyczne TNP	III	-
CADTH	2006	pozytywna	bd	NP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	III, IV	pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na terapię nieprostano-idową i nie są kandydatami do terapii epoprostenolem
P8AC	2005	pozytywna	bd	pierwotne NP, TNP lub NP w przebiegu chorób tkanki łącznej	III, IV	finansowanie w ramach <i>Highly Specialised Drugs</i> oraz programu terapeutycznego
epoprostenol (Flolan®)						
AOTM	2008	pozytywna	bd	TNP	-	-

Agencja HTA	Rok	Rekomendacja	Wiek chorych	Wskazanie	WHO-FC	Komentarz
HAS	2011	pozytywna	bd	TNP: idiopatyczne, w przebiegu chorób tkanki łącznej	III, IV	-
PBAC	2011	pozytywna	bd	TNP w przebiegu chorób tkanki łącznej	-	-

bd – brak danych (nie określono wieku pacjentów); NP – nadciśnienie płucne; TNP – tętnicze nadciśnienie płucne; WHO-FC – klasa czynnościowa wg Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*).

Tab. 14. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych.

Lek	AOTM	NICE	SMC	AWMSG	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
syldenafil	R	-	R	R	R	-	R	R
bozentan	R	-	R/NR	NR	R	-	R	R
ambrisentan	R	-	R	R	R	-	R	R
tadalafil	R	-	NR	NR	R	-	R	R
iloprost	R	-	R	R	R	-	-	-
treprostynil	R	-	-	-	R	-	R	R
epoprostenol	R	-	-	-	R	-	-	R

3 Interwencja (I)

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące syldenafile. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Revatio®.²

Tab. 15. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji - syldenafile.

Nazwa międzynarodowa	sildenafil
Nazwa handlowa	Revatio®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji (G04BE03)
Postać	tabletki powlekane 20 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 10 mg/ml roztwór do wstrzykiwań 0,8 mg/ml*
Skład jakościowy i ilościowy	1 tabletka powlekana zawiera 20 mg syldenafile w postaci cytrynianu i 0,7 mg laktozy 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 10 mg syldenafile w postaci cytrynianu i 250 mg sorbitolu; 1 butelka rozpuszczonej zawiesiny doustnej (112 ml) zawiera 1,12 g syldenafile w postaci cytrynianu 1 ml roztworu zawiera 0,8 mg syldenafile (w postaci cytrynianu); każda 20 ml fiolka zawiera 12,5 ml roztworu (10 mg syldenafile w postaci cytrynianu)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	28 października 2005/23 września 2010
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/05/318/001-003
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

* nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, w związku z czym nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

3.2 Mechanizm działania

Sildenafil jest silnym selektywnym inhibitorem swoistej dla cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP) fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu, który odpowiada za rozkład cGMP. Enzym ten, występuje w ciałach jamistych prącia, a także w krążeniu płucnym. Sildenafil zwiększa zatem stężenie cGMP w komórkach mięśni gładkich ścian naczyń

płucnych co powoduje ich rozkurcz. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym może to prowadzić do rozszerzenia naczyń płucnych, z niewielkim rozszerzeniem naczyń w krążeniu ogólnym.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Dorośli

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

Produkt Revatio w postaci roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony do leczenia dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którym przepisano produkt Revatio podawany doustnie i którzy nie mogą tymczasowo stosować terapii doustnej, ale są stabilni pod względem klinicznym i hemodynamicznym.

Dzieci i młodzież

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

3.4 Dawkowanie i sposób podania

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

Dawkowanie – postaci doustne

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

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revatio w postaci doustnej u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia. Brak dostępnych danych.

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, produkt Revatio, roztwór do wstrzykiwań, nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Przerwanie leczenia

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

Sposób podawania

Produkt Revatio w postaci tabletek powlekanych przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletki powinny być podawane co 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Produkt Revatio, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej przeznaczony jest wyłącznie do stosowania doustnego. Przygotowaną zawiesinę doustną (biała zawiesina doustna o smaku winogronowym), należy podawać co około 6-8 godzin wraz z posiłkiem lub niezależnie od niego. Przed każdorazowym podaniem produktu, należy energicznie wstrząsnąć nim przez co najmniej 10 sekund.

Zużycie leku

Po rozpuszczeniu butelka zawiera 112 ml zawiesiny doustnej, z czego 90 ml przeznaczone jest do dawkowania i podawania.

3.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Jednoczesne stosowanie z produktami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) lub azotanami w jakiegokolwiek postaci ze względu na hipotensyjne działanie azotanów.
- Stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 o największej sile działania (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir).
- Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5.
- Bezpieczeństwo stosowania syldenafile nie było badane w następujących podgrupach pacjentów i z tego względu stosowanie syldenafile u tych pacjentów jest przeciwwskazane:
 - pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby,
 - pacjenci po ostatnio przeżytym udarze mózgu lub zawale mięśnia sercowego,
 - pacjenci ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg).

3.6 Przedawkowanie

W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, u których stosowano jednorazowe dawki leku dochodzące do 800 mg, działania niepożądane były podobne do działań obserwowanych po podaniu mniejszych dawek, występowały one jednak z większą częstością i były bardziej nasilone. Po zastosowaniu dawki 200 mg działania niepożądane (ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zawroty głowy, dolegliwości dyspeptyczne, uczucie zatkanego nosa i zmiany widzenia) występowały częściej.

W przypadku przedawkowania, w zależności od objawów, należy stosować standardowe leczenie podtrzymujące. Sildenafil silnie wiąże się z białkami osocza i nie jest wydalany z moczem, zatem przypuszcza się, że zastosowanie dializy nie spowoduje przyspieszenia klirensu produktu leczniczego.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W głównym kontrolowanym placebo randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania produktu Revatio u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, 207 pacjentów poddano leczeniu z zastosowaniem produktu Revatio w dawkach 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, a 70 pacjentów przydzielono do grupy placebo. Czas trwania badania wynosił 12 tygodni. Ogólna częstość przerywania leczenia u pacjentów stosujących sildenafil w dawkach 20 mg, 40 mg oraz 80 mg trzy razy na dobę wynosiła odpowiednio 2,9%, 3,0% oraz 8,5% w porównaniu do 2,9% w przypadku placebo. Spośród 277 pacjentów poddanych terapii w badaniu głównym, 259 wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu. Podawano maksymalne dawki do 80 mg podawane 3 razy na dobę (czterokrotnie więcej od zalecanej dawki 20 mg trzy razy na dobę) a po 3 latach 87% ze 183 pacjentów biorących udział w badaniu otrzymywało produkt Revatio w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W kontrolowanym placebo badaniu produkt Revatio, był stosowany jako uzupełnienie do epoprostenolu podawanego dożylnie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, produkt Revatio (w ustalonych dawkach zwiększanych stopniowo, począwszy od 20 mg do 40 mg, a następnie do 80 mg, trzy razy na dobę zgodnie z tolerancją na produkt) i epoprostenol otrzymywało łącznie 134 pacjentów, a 131 pacjentów otrzymywało placebo i epoprostenol. Czas trwania terapii wynosił 16 tygodni. Ogólna częstość przerwania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynosiła 5,2% wśród pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem wobec 10,7% wśród pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Nowo zgłoszone działania niepożądane, które występowały częściej w grupie leczonej syldenafilem/epoprostenolem, obejmowały: przekrwienie oczu, niewyraźne widzenie, przekrwienie śluzówki nosa, nocne poty, ból kręgosłupa i suchość w ustach. U pacjentów leczonych syldenafilem/epoprostenolem znane zdarzenia niepożądane – ból głowy, zaczerwienienie skóry twarzy, ból w kończynie i obrzęk – stwier-

dzano z większą częstością niż u pacjentów otrzymujących placebo/epoprostenol. Spośród pacjentów, którzy ukończyli badanie początkowe, 242 wzięło udział w przedłużonym, długoterminowym badaniu.

Stosowane dawki wynosiły do 80 mg trzy razy na dobę, a po 3 latach 68% ze 133 pacjentów biorących udział w badaniu otrzymywało produkt Revatio w dawce 80 mg trzy razy na dobę.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach zdarzenia niepożądane były zwykle mierne lub umiarkowanie nasilone. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących częściej ($\geq 10\%$) po zastosowaniu produktu Revatio w porównaniu do placebo, należały: bóle głowy, nagłe zaczerwienienia skóry twarzy, niestrawność, biegunka, bóle kończyn.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u $> 1\%$ pacjentów leczonych produktem Revatio i były częstsze (różnica $> 1\%$) u pacjentów leczonych produktem Revatio w badaniu głównym, lub połączonych wynikach dla Revatio obu badań kontrolowanych placebo u osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym z zastosowaniem dawek 20 mg, 40 mg lub 80 mg trzy razy na dobę, są wymienione w poniższej tabeli według klasy i częstości występowania (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$) lub nieznane (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstość występowania działań niepożądanych została przedstawiona w kolejności malejącego znaczenia.

Doniesienia z badań porejestacyjnych zostały przedstawione czcionką pochyłą.

Tab. 16 Działania niepożądane – sylденаfil.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie żołądka i jelit
zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	niedokrwistość
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	zatrzymanie płynów
zaburzenia psychiczne	często	bezsennaść, lęk
zaburzenia układu nerwowego	bardzo często często	bóle głowy migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczułica
Zaburzenia oka	często	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	niezbyt często	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie, nieprawidłowe odczucia ze strony oka
	częstość nieznana	<i>nietętnicza przednia niedokrwienno neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)*, zamknięcie naczyń siatkówki*, ubytki pola widzenia*</i>
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	częstość nieznana	<i>nagła utrata słuchu</i>
	bardzo często	nagłe zaczerwienienie twarzy
	częstość nieznana	<i>niedociśnienie</i>
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	często	krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
zaburzenia żołądka i jelit	bardzo często	biegunka, niestrawność
	często	zapalenie żołądka, choroba refluksowa, żylaki odbytu, rozdęcie brzucha, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	łysienie, rumień, nocne poty
	częstość nieznana	<i>wysypka</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bardzo często	bóle kończyn
	często	bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	niezbyt często	krwawienie z prącia, hematospermia, ginekomastia
	częstość nieznana	<i>priapizm, wydłużenie czasu erekcji</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	gorączka

* te działania niepożądane zostały zgłaszane u pacjentów przyjmujących sildenafil w celu leczenia zaburzeń wzrodu u mężczyzn (ang. *male erectile dysfunction*, MED).

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu produktu Revatio z udziałem pacjentów w wieku od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym, łącznie 174 pacjentów otrzymywało trzy razy na dobę małą (10 mg u pacjentów o masie ciała > 20 kg; żaden pacjent o masie ciała ≤ 20 kg nie otrzymywał małej dawki produktu), średnią (10 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) lub dużą dawkę (20 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 8-20 kg; 40 mg u pacjentów o masie ciała ≥ 20-45 kg; 80 mg u pacjentów o masie ciała > 45 kg) produktu Revatio, natomiast 60 uczestników badania otrzymywało placebo.

Profil działań niepożądanych zaobserwowany w omawianym badaniu z udziałem populacji dzieci i młodzieży był ogólnie zgodny z profilem odnotowanym w przypadku pacjentów dorosłych (patrz tabela powyżej). Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (z częstością występowania >1%) związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Revatio (dla wszystkich dawek łącznie) z częstością występowania >1% w porównaniu z placebo, były: gorączka, zapalenie górnych dróg oddechowych (każde zdarzenie: 11,5%), wymioty (10,9%), zwiększona częstość erekcji 4,6%), zapalenie gardła (4,0), wodnisty katar (3,4%), oraz zapalenie płuc, nieżyt nosa (każde zdarzenie: 2,9%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), które odnotowano w badaniu z udziałem populacji pediatrycznej podczas stosowania produktu Revatio (dla wszystkich dawek łącznie) z częstością występowania >1% w porównaniu z placebo, były: kaszel, (1,7%), a także ból w dolnej części jamy brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, światłowstręt (każde zdarzenie: 1,1%). Większość wymienionych powyżej działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) oraz ogólnych działań niepożądanych miała łagodny lub umiarkowany stopień nasilenia.

220 uczestników, którzy ukończyli 16-tygodniowe badanie kontrolowane za pomocą placebo, zostało włączonych do długoterminowego przedłużenia badania. Pacjenci, którzy stosowali leczenie substancją czynną kontynuowali ten sam schemat leczenia, natomiast pacjenci otrzymujący placebo przez okres 16 tygodni zostali zrandomizowani do grup stosujących sildenafil – odpowiednio – w małej, średniej lub dużej dawce.

Po upływie dwóch lat 184 pacjentów nadal uczestniczyło w przedłużeniu badania. W ciągu pierwszych dwóch lat dawkowania sildenafilu łącznie u 4 spośród 229 pacjentów otrzymujących sildenafil stwierdzono wystąpienie ciężkiej reakcji niepożądaney: u 1 spośród 74 pacjentów w grupie stosującej średnią dawkę produktu oraz u 3 spośród 100 pacjentów w grupie stosującej dużą dawkę badanego produktu. Do tych 4 działań niepożądanych zaliczono: drgawki, nadwrażliwość, niedotlenienie i arytmie komorową.

Na podstawie danych uzyskanych do okresu osiągnięcia wartości mediany czasu leczenia pacjentów wynoszącej 2,2 roku (zakres: od 0 do 5,0 lat) wynika, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: bóle głowy (13,2%), wzrost częstości wzwodów (9,0%), wymioty (6,8%), ból w jamie brzusznej (3,4%), kaszel i niestrawność (każde działanie: 2,6%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

3.8 Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

U.S. Food and Drug Administration (FDA)

30 sierpnia 2012 r. na stronie internetowej *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* opublikowano zalecenia, zgodnie z którymi sildenafil (Revatio®) nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w oparciu o wyniki długoterminowego badania wskazujące na większe ryzyko zgonu u pacjentów przyjmujących wyższe dawki leku w porównaniu do pacjentów przyjmujących niższe dawki leku oraz brak poprawy wydolności wysiłkowej u chorych przyjmujących niższe dawki leku (patrz rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Sildenafil (Revatio®) nie został zarejestrowany przez FDA w leczeniu dzieci i młodzieży z PAH, a stosowanie pozarejestracyjne (ang. *off-label*) nie jest rekomendowane.⁵² Część lekarzy błędnie zinterpretowało komunikat, jako przeciwwskazanie do stosowania sildenafilu u dzieci.

W najnowszym komunikacie z dnia 31 marca 2014 r. FDA zaznacza, że celem komunikatu z dnia 30 sierpnia 2012 r. było wyłącznie zwiększenie świadomości na temat wyników badania STARTS-2 o zwiększonej śmiertelności u chorych przyjmujących wysokie dawki sildenafilu w porównaniu do chorych leczonych niskimi dawkami leku. FDA wskazuje, że pomimo braku rejestracji sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, mogą zdarzyć się sytuacje, w których stosunek korzyści do ryzyka stosowania sildenafilu u dzieci będzie akceptowalny, zwłaszcza gdy stosowanie innych leków jest ograniczone, a podawanie sildenafilu będzie ściśle monitorowane. W każdym przypadku należy ocenić, czy potencjalne korzyści z podawania sildenafilu przeważają ryzyko stosowania leku.

Należy zauważyć, że w badaniu STARTS-2 w grupie o zwiększonym ryzyku zgonu chorzy stosowali dawki 2-4-krotnie większe niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj. 20 mg 3xd przy masie ciała ≤ 20 kg oraz 40-80 mg 3xd przy masie ciała >20 kg, podczas gdy w ChPL zalecane dawki wynoszą odpowiednio 10 mg/3xd i 20 mg/3xd.² W przypadku stosowania sildenafilu w dawkach zgodnych z ChPL, komunikat FDA o zwiększonej śmiertelności podczas leczenia za pomocą sildenafilu w wysokich dawkach nie znajduje zastosowania.

European Medicines Agency (EMA)

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sildenafilu (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wydanych przez *European Medicines Agency (EMA)*.⁵³

W związku ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności podczas stosowania większych niż zalecane dawek sildenafilu (Revatio®) u dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym Charakterystyka Produktu Leczniczego została zaktualizowana o nowe ostrzeżenia dotyczące niestosowania w analizowanym wskazaniu większych dawek sildenafilu (Revatio®) niż dawki zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.²

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

20 września 2011 r. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) opublikował list od Pfizer Polska Sp. z o.o. przedstawiający ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu Revatio® uwzględniające zwiększone ryzyko śmiertelności związane ze stosowaniem większych niż zalecane dawek produktu leczniczego Revatio (cytrynian sildenafilu) u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Treść informacji zawartych w liście została uzgodniona z Europejską Agencją ds. Leków oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.⁵⁴

W badaniu klinicznym dotyczącym stosowania produktu leczniczego Revatio w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży z dawkowaniem w zakresie 10-80 mg trzy razy na dobę stwierdzono zwiększone ryzyko śmiertelności w grupach otrzymujących większe dawki w porównaniu do grup badanych otrzymujących mniejsze dawki. Dawka zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego u pacjentów o masie ciała ≤ 20 kg wynosi 10 mg trzy razy na dobę, a dla pacjentów o masie ciała > 20 kg wynosi 20 mg trzy razy na dobę. Dlatego też, nie należy stosować większych dawek produktu leczniczego Revatio niż zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego. W przypadku pacjentów, którym przepisano dawki większe w stosunku do dawek zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dawkę należy zmniejszyć do zalecanej w nieodległym terminie zgodnie z opinią na temat stanu pacjenta. Charakterystyka Produktu Leczniczego została zaktualizowana o nowe ostrzeżenia dotyczące niestosowania u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym większych dawek leku Revatio niż dawki zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego.⁵⁴

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z rozporządzeniem MZ, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.⁵⁵

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „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.”¹

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w rozdz. 2.10 i 2.11 w tym samym miejscu schematu terapeutycznego jak sildenafil znajdują się:

- prostanoidy: epoprostenol, treprostinil, iloprost;
- blokery receptora endotelinowego: bozentan, ambrisentan, sitaksentan;
- inhibitory fosfodiesterazy: tadalafil.

Spośród wymienionych substancji czynnych jedynie sildenafil rekomendowany jest przez lokalne agencje HTA (SMC, AWMSG, HAS) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży, w rekomendacjach pozostałych opcji terapeutycznych nie określono wieku pacjentów - patrz rozdz. 2.12.

Bozentan obecnie jest jedynym finansowanym ze środków publicznych w Polsce lekiem w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci i młodzieży – patrz rozdział 7.⁵⁶

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, rekomendacje agencji HTA, aktualną praktykę kliniczną oraz status finansowania w Polsce uznano, że odpowiednim komparatorem dla sildenafilu w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym będzie **bozentan**, jako jedyna technologia opcjonalna wskazana oraz obecnie stosowana i finansowana w Polsce w leczeniu analizowanej populacji chorych.

4.1 Bozentan

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bozentanu, które opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Tracleer®.⁵⁷

Tab. 17. Zestawienie danych dotyczących komparatora - bozentanu.

Nazwa międzynarodowa	bosentan
Nazwa handlowa	Tracleer
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	inne leki przeciwnadciśnieniowe (C02KX01)
Postać	tabletki powlekane 62,5 mg, 125 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 32 mg
Skład jakościowy i ilościowy	każda tabletki powlekana zawiera 62,5 lub 125 mg bozentanu (w postaci bozentanu jednowodnego) każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 32 mg bozentanu (w postaci bozentanu jednowodnego); 3,7 mg aspartamu (E951) znajduje się w każdej tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	15 maja 2002/15 maja 2012
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/02/220/001-006
Podmiot odpowiedzialny	Actelion Registration Ltd Chiswick Tower, 13th Floor 389 Chiswick High Road London W4 4AL Wielka Brytania

4.1.2 Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.

Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi

serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Ilość ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym w tętniczym nadciśnieniu płucnym, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym systemowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział ET-1 w patomechanizmie tych chorób. W tętniczym nadciśnieniu płucnym i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonist receptoru endoteliny, zwiększone stężenia ET-1 są silnie skorelowane z ciężkością przebiegu tych chorób i rokowaniem.

Bozentan konkuruje z ET-1 i innymi peptydami ET o wiązanie zarówno do receptorów ETA, jak i ETB, z nieco wyższym powinowactwem do receptorów ETA ($K_i = 4,1-43$ nanomoli) niż do receptorów ETB ($K_i = 38-730$ nanomoli). Bozentan wybiórczo blokuje receptory ET i nie wiąże się z innymi receptorami.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:

- pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętniczym nadciśnieniem płucnym;
- tętniczym nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych;
- tętniczym nadciśnieniem płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO.

Preparat Tracleer jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu. Tabletki powlekane należy połknąć, popijając wodą.

Tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej należy dodać do niewielkiej ilości wody na łyżce i mieszać płyn, by przyspieszyć rozpuszczanie przed połknięciem. Następnie należy dodać jeszcze odrobinę wody i ponownie wypić, by upewnić się, czy cała dawka została podana. Jeśli to możliwe, należy wypić szklankę wody, by upewnić się, że cały lek został spożyty. W razie konieczności, tabletkę do sporządzania zawiesiny doustnej można podzielić, łamiąc ją wzdłuż wytłoczonych na powierzchni linii podziału.

Działanie tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej badano tylko u dzieci. Badanie porównujące biodostępność tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek powlekanych przeprowadzone u dorosłych wykazało mniejszą ekspozycję na bozentan przy stosowaniu tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Dlatego tabletki do sporządzania zawiesiny u dorosłych powinny być stosowane wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą przyjąć tabletek powlekanych.

Dawkowanie - tętnicze nadciśnienie płucne

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

Dzieci i młodzież

U dzieci optymalna dawka podtrzymująca nie została ustalona w dobrze kontrolowanych badaniach. Jednak dane farmakokinetyczne u dzieci wykazały, że stężenie bozentanu w osoczu u dzieci było zwykle mniejsze niż u pacjentów dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki preparatu Tracleer do poziomu powyżej 2 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę. Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, by większe dawki były bardziej skuteczne. Nie można także wykluczyć, że po zwiększeniu dawki u dzieci wzrośnie prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Dlatego zalecana dawka początkowa i podtrzymująca stosowana u dzieci w wieku 2 lat i starszych wynosi 2 mg/kg mc., rano i wieczorem. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących stosunek skuteczności do bezpieczeństwa dawki 2 mg/kg i 4 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę u dzieci.

Doświadczenie kliniczne dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.

Postępowanie w przypadkach klinicznego pogorszenia TNP

W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (np. skrócenia dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego testu marszowego o co najmniej 10% w porównaniu z pomiarem dokonanym przed leczeniem) pomimo podawania preparatu Tracleer przez co najmniej 8 tygodni (dawki docelowej przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Jednakże niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia preparatem Tracleer, mogą pozytywnie zareagować dopiero po dodatkowych 4 do 8 tygodniach leczenia.

W przypadku wystąpienia późnego pogorszenia stanu klinicznego, pomimo leczenia preparatem Tracleer (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na podawaną dwa razy na dobę dawkę 125 mg preparatu Tracleer, może nieco ulec poprawie wydolność wysiłkowa, kiedy dawka zostaje zwiększona do 250 mg podawanych dwa razy na dobę. Należy ostrożnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, mając na uwadze, że działanie toksyczne na wątrobę jest zależne od dawki.

Przerwanie stosowania leku

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące nagłego przerwania podawania preparatu Tracleer u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Nie obserwowano oznak ostrego nawrotu objawów choroby. Jednakże, w celu uniknięcia możliwości wystąpienia szkodliwego pogorszenia stanu klinicznego, spowodowanego potencjalnym nawrotem objawów choroby, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki (zmniejszanie dawki o połowę przez 3 do 7 dni). W okresie odstawiania preparatu zaleca się intensywniejsze kontrolowanie pacjenta.

W przypadku kiedy zostanie podjęta decyzja o zakończeniu leczenia preparatem Tracleer, preparat należy odstawiać stopniowo, jednocześnie wprowadzając inne leczenie.

4.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha.
- Wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy.
- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A.
- Ciąża.
- Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

4.1.6 Przedawkowanie

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

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

4.1.7 Działania niepożądane

W 20 badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z różnych wskazań terapeutycznych, ogółem 2486 pacjentów leczono bozentanem w dawkach dobowych w zakresie od 100 mg do 2000 mg, a 1838 pacjentów otrzymywało placebo. Średni czas leczenia wynosił 45 tygodni. Działania niepożądane zdefiniowane były jako zdarzenia występujące u co najmniej 1% pacjentów leczonych bozentanem i przy częstotliwości co najmniej 0,5% większej niż dla placebo. Najczęstsze działania niepożądane to: ból głowy (11,5%), obrzęk/zatrzymanie płynów (13,2%), nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (10,9%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9%).

Leczeniu bozentanem towarzyszyło zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszenie stężenia hemoglobiny.

Działania niepożądane bozentanu zaobserwowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup częstości, działania niepożądane są uszeregowane od najcięższych do najmniej ciężkich. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic działań niepożądanych między ogólnym zbiorem danych i zatwierdzonymi wskazaniami.

Tab. 18. Działania niepożądane - bozentan.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny
	nieznana	niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych ¹
	niezbyt często	małopłytkowość ¹ , neutropenia, leukopenia ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	często	reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka) ²
	rzadko	anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy ¹
Zaburzenia układu nerwowego	bardzo często	ból głowy ³
	często	omdlenia ^{1,4}
Zaburzenia serca	często	kołatanie serca ^{1,4}
Zaburzenia naczyniowe	często	nagle zaczerwienienie, zwł. twarzy
	często	niedociśnienie ^{1,4}
Zaburzenia żołądka i jelit	często	choroba refluksowa przełyku, Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg	bardzo często	nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
żółciowych	niezbyt często	zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby i (lub) żółtaczką ¹
	rzadko	marskość wątroby, niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie ⁵

¹ Dane uzyskane z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość na podstawie statystycznego modelowania danych z badań prowadzonych z kontrolą placebo.

² Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów leczonych bozentanem i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo.

³ Ból głowy wystąpił u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i 9,8% pacjentów przyjmujących placebo.

⁴ Te typy reakcji można również powiązać z pierwotną chorobą.

⁵ Obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie wystąpił u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym leczeniu preparatem Tracleer pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami i leczeniem wieloma produktami leczniczymi. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby. Przypadki te potwierdzają znaczenie ścisłego przestrzegania miesięcznego harmonogramu monitorowania czynności wątroby w okresie leczenia preparatem Tracleer.

Dzieci i młodzież

Badania u dzieci z TNP (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1]), prowadzone bez grupy kontrolnej

Profil bezpieczeństwa w tej populacji (BREATHE-3: n = 19, bozentan 2 mg/kg dwa razy na dobę; czas leczenia 12 tygodni; FUTURE 1: n = 36, bozentan 2 mg/kg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 4 mg/kg dwa razy na dobę; czas leczenia 12 tygodni) był zbliżony do tego, który obserwowano w kluczowych badaniach u pacjentów dorosłych z TNP. W badaniach BREATHE-3 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy (21%), ból głowy i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (każde 16%). W badaniach FUTURE 1 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (33%) i ból/dyskomfort w obrębie brzucha (19%). Nie zaobserwowano zwiększonych wartości aktywności enzymów wątrobowych w badaniu FUTURE 1

Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych

Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby

W programie badań klinicznych zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, zazwyczaj rozwijało się stopniowo i przeważnie przebiegało bezobjawowo. Po wprowadzeniu preparatu do obrotu zgłaszano rzadko występujące przypadki marskości wątroby i niewydolności wątroby.

Mechanizm tego niepożądanego działania jest niejasny. Ta zwiększona aktywność aminotransferaz może ustąpić spontanicznie podczas kontynuacji leczenia dawką podtrzymującą preparatu Tracleer lub po zmniejszeniu dawki, ale konieczne może być okresowe lub całkowite zaprzestanie leczenia.

W 20 zintegrowanych badaniach kontrolowanych placebo, u 11,2% pacjentów leczonych bozentanem wobec 2,4% pacjentów przyjmujących placebo, zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz, wartości te były ≥ 3 -krotnie większe od górnej granicy normy (GGN). Zaobserwowano zwiększenia $\geq 8 \times$ GGN u 3,6% pacjentów leczonych bozentanem i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz było związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny ($\geq 2 \times$ GGN), bez dowodów niedrożności dróg żółciowych u 0,2% (5 pacjentów) leczonych bozentanem i 0,3% (6 pacjentów) otrzymujących placebo.

Hemoglobina

Zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny z wartości początkowej do poniżej 10 g/dl u 8% pacjentów leczonych bozentanem i u 3,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.1.8 Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania bozentanu (Tracleer®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym wydanych przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), *European Medicines Agency* (EMA) lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).^{53,58,59}

Dostęp do bozentanu (Tracleer®) w USA jest ograniczony z powodu wysokiego ryzyka hepatotoksyczności i teratogenności. Lek dostępny jest w ramach *Tracleer Access Program* (T.A.P.), który jest elementem *Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS).⁶⁰

5 Efekty zdrowotne (O)

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* (EMA) z 2009 roku w celu oceny efektywności klinicznej opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego należy uwzględnić następujące punkty końcowe:

1. Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- poprawa wydolności wysiłkowej;
- czas do pogorszenia stanu klinicznego:
 - zgony z jakiegokolwiek powodu,
 - czas do nieplanowanej hospitalizacji z powodu TNP,
 - czas do pogorszenia stanu klinicznego z powodu TNP:
 - zwiększenie klasy czynnościowej WHO-FC,
 - pogorszenie próby wysiłkowej,
 - objawy niewydolności prawej komory serca.

2. Drugorzędowe punkty końcowe:

- stan hemodynamiczny;
- jakość życia związana ze zdrowiem (ang. *health-related quality of life*);
- markery biologiczne.⁶¹

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu, są istotne z perspektywy chorego, zostały uwzględnione w wytycznych EMA oraz były raportowane we włączonych do analizy badaniach.

Przyjęto następujące punkty końcowe dotyczące skuteczności:

- poprawa wydolności wysiłkowej w oparciu o wynik testu 6-minutowego marszu,
- zmiana klasy czynnościowej WHO-FC,
- zmiana stopnia duszności wg skali Borga,
- pogorszenie przebiegu TNP,
- zgony,
- zmiana parametrów hemodynamicznych.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.^{2,57}

W analizie klinicznej uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

6 Dotychczasowa ocena AOTM

Nie zidentyfikowano rekomendacji AOTM odnośnie stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych u dzieci i młodzieży od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym.⁴⁴

Odnalezione zalecenia dotyczą programu lekowego (dawniej terapeutycznego): „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.⁵⁶

Zgodnie z Uchwałą 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tracleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych syldenafilu w leczeniu pierwszego rzutu tętniczego nadciśnienia płucnego, a bozentanu i/lub pochodnych prostacykliny dla ograniczonej liczby pacjentów, których leczenie nadzorowane będzie przez konsultanta krajowego, w ramach programu terapeutycznego.²³

Zgodnie ze Stanowiskiem Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. oraz Rekomendacją nr 37/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 r. Rada Konsultacyjna oraz Prezes Agencji rekomendują zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).^{62,63}

Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Rada wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją substancji sildenafilum i bosentanum (leków Tracleer® i Revatio®) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, określonych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.⁶⁴

Ponadto, Rada Przejrzystości i Prezes AOTM w rekomendacjach z 3 września 2012 r. oraz 18 lutego 2013 r. uznali za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego odpowiednio Volibris® (ambrisentan) oraz Adcirca® (tadalafil) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w ramach programu lekowego.^{24,25}

7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Sildenafil aktualnie refundowany jest w ramach części A (Leczenie TNP u dorosłych) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w I rzucie (w monoterapii) oraz II rzucie (w skojarzeniu z iloprostem).⁵⁶

Sildenafil nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych u dzieci i młodzieży od 1. roku do 17 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym.⁵⁶

Dzieci i młodzież w wieku 2-18 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym w Polsce mogą stosować bozentan jako jedyną opcję terapeutyczną finansowaną w ramach części B (Leczenie TNP u dzieci i kontynuacja) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)”.⁵⁶

Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji/wyłączenia dzieci do/z programu lekowego oraz określenie czasu leczenia dzieci bozentanem w programie.⁵⁶

1. Kryteria kwalifikacji dzieci do leczenia bozentanem w ramach programu lekowego:

- wiek:
 - od 2 do 18 roku życia;
 - kontynuacja ich leczenia po 18 roku życia;
- idiopatyczne i rodzinne tętnicze nadciśnienie płucne;
- tętnicze nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej;
- tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu wrodzonych wad serca;
- zespół Eisenmengera;
- III klasa czynnościowa według WHO;
- zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji u miesiączkujących dziewcząt.

2. Określenie czasu leczenia dzieci bozentanem w programie:

- Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów wyłączenia z programu.

3. Kryteria wyłączenia dzieci z programu leczenia bozentanem:

- nadciśnienie płucne o innej etiologii niż podano w kryteriach włączenia;
- wrodzona wada serca z nadciśnieniem płucnym, w której istnieje możliwość leczenia operacyjnego;
- brak współpracy ze strony świadczeniobiorcy w zakresie prowadzenia terapii oraz okresowej kontroli leczenia;
- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby;
- aktywność AspAT lub AlAT > 3 razy wartość górnej granicy normy (GGN) przed rozpoczęciem leczenia lub aktywność AspAT lub AlAT > 8 razy GGN w trakcie leczenia;

-
- jednoczesne stosowanie leków przeciwgrzybiczych, przeciwwirusowych, immunosupresyjnych, glibenklamidu, rifampicyny;
 - ciąża;
 - miesiączkujące dziewczęta niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.

8 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Preparat Revatio® (tabl. powł., 20 mg, 90 tabl.) aktualnie refundowany jest w ramach części A (Leczenie TNP u dorosłych) programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” w I rzucie (w monoterapii) oraz II rzucie (w skojarzeniu z iloprostem). Lek wydawany jest bezpłatnie, a koszt 1 opakowania dla płatnika wynosi 2 131,92 PLN.⁵⁶

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Revatio® ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym zgodnym ze wskazaniem rejestracyjnym: leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętniczym nadciśnieniem płucnym dla dostępnych prezentacji doustnych leku:

- tabletki powlekane, 20 mg, 90 tabl.;
- proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml.²

Wnioskowane jest włączenie nierefundowanej dotychczas postaci doustnej preparatu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 10 mg/ml, 112 ml) do istniejącej grupy limitowej 1076.0, Sildenafilum, w ramach której lek aktualnie finansowany jest w postaci tabletek powlekanych.⁵⁶

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁶⁵

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości sildenafilu nad technologiami alternatywnymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (bozentan; patrz Analiza kliniczna⁶⁶), tym samym zachodzą powyższe okoliczności.

Zakładając potencjalnie zbliżoną skuteczność sildenafilu i bozentanu, urzędowa cena zbytu sildenafilu nie może być wyższa niż urzędowa cena bozentanu, jako technologii dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (skorygowana o liczbę DDD).

Mając na uwadze powyższe ograniczenia oraz aktualną cenę bozentanu deklarowaną przez Wnioskodawcę cena preparatu Revatio® spełnia ten warunek.

██
██
██

[REDACTED]

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁶⁵

W tabeli poniżej przedstawiono kalkulację ceny dla produktu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) [REDACTED] Revatio (tabletki powlekane) i Tracleer (bozentan) zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ na marzec-kwiecień 2014 r. (marża hurtowa 5%).⁵⁶

Tab. 19. Kalkulacja ceny dla produktu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) [redacted] Revatio (tabletki powlekane) i Tracleer (bozentan) - stan na marzec-kwiecień 2014 r. (marża hurtowa 5%).

Preparat	Zawartość opak., mg	DDD, mg	Liczba DDD/opak.	Poziom odpłatności	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN/DDD	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tracleer, tabl. powl., 0,125 g, 56 tabl.	7 000	250	28,0	bezpłatnie	9 100,00	9 828,00	351,00	10 319,40	10 319,40

DDD - zdefiniowana dawka dobową (ang. *defined doily dose*).

9 Problem decyzyjny według schematu PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania syldenafile (Revatio®, Pfizer) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Określony w ramach niniejszej analizy kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dzieci i młodzież w wieku od 1. roku do 17 lat (do ukończenia 18 r.ż.) z tętnicznym nadciśnieniem płucnym
Interwencja (I)	syldenafile (Revatio®, Pfizer)
Komparator (C)	bozentan (Tracleer®, Actelion)
Efekty zdrowotne (O)	<u>ocena skuteczności:</u> <ul style="list-style-type: none">• poprawa wydolności wysiłkowej w oparciu o wynik testu 6-minutowego marszu• zmiana klasy czynnościowej WHO-FC• zmiana stopnia duszności wg skali Borga• pogorszenie przebiegu TNP• zgony• zmiana parametrów hemodynamicznych <u>ocena bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego (<i>5th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2013</i>).	11
Tab. 2. Klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego u dzieci (<i>Pulmonary Vascular Research Institute, 2011</i>).	12
Tab. 3. Czynniki ryzyka rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego (Halawa 2005).	17
Tab. 4. Poziomy ryzyka związanego z przyjmowaniem leków i toksyn, które mogą powodować TNP (PTK 2009).	17
Tab. 5. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym zgodnie z WHO z 1998 r.	19
Tab. 6. Klasyfikacja czynnościowa w nadciśnieniu płucnym u dzieci i młodzieży w wieku 1-16 lat (<i>Pulmonary Vascular Research Institute, 2011</i>).	20
Tab. 7. Parametry o ustalonej wartości w ocenie ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania w TNP (PTK 2009).	22
Tab. 8. Kryteria oceny obecności NP w oparciu o parametry echokardiograficzne (PTK 2009).	25
Tab. 9. Prawdopodobieństwo rozpoznania TNP i sugerowane postępowanie na podstawie echokardiograficznego rozpoznania NP, objawów i dodatkowych informacji klinicznych (PTK 2009).	25
Tab. 10. Definicje klas zaleceń i poziomów wiarygodności danych w wytycznych ESC/ERS/ISHLT z 2009 roku.	31
Tab. 11. Zalecenia dotyczące skuteczności poszczególnych opcji terapeutycznych w tętniczym nadciśnieniu płucnym zgodnie z klasą czynnościową WHO-FC wg ESC/ERS/ISHLT 2009.	33
Tab. 12. Definicje siły zaleceń w wytycznych ACCP z 2007 roku.	35
Tab. 13. Rekomendacje refundacyjne.	39
Tab. 14. Podsumowanie rekomendacji refundacyjnych.	43
Tab. 15. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji - sildenafilu.	44
Tab. 16. Działania niepożądane – sildenafil.	48
Tab. 17. Zestawienie danych dotyczących komparatora - bozentanu.	54
Tab. 18. Działania niepożądane - bozentan.	58
Tab. 19. Kalkulacja ceny dla produktu Revatio (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) [redacted] Revatio (tabletki powlekane) i Tracleer (bozentan) – stan na marzec-kwiecień 2014 r. (marża hurtowa 5%).	67
Tab. 20. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	68

Spis ilustracji

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu tętniczego nadciśnienia płucnego (źródło PTK 2009).....	27
Ryc. 2. Algorytm diagnostyczny w rozpoznawaniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci (Rosenzweig 2009).	28
Ryc. 3. Algorytm terapeutyczny dla dzieci z ciężką postacią tętniczego nadciśnienia płucnego (Tissot 2010).....	30
Ryc. 4. Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg ESC/ERS/ISHLT 2009 (źródło: PTK 2009).....	32
Ryc. 5. Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg ACCF/AHA 2009.....	34
Ryc. 6. Algorytm terapeutyczny dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego wg ACCP 2007.....	36

Piśmiennictwo

- ¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
- ² European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Revatio®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
- ³ Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012.
- ⁴ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK). Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego. *Kardiologia Polska* 2009;67:11(supl. 7).
- ⁵ Wieteska M. Tętnicze nadciśnienie płucne. Informator dla pacjentów. Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół. <http://phapolska.org/> [dostęp 02.01.2014 r.].
- ⁶ Kasprzak JD, Sobczak M. Poradnik dla pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. http://www.tetniczenadciśnienieplucne.pl/phocadownload/poradnik%20dla%20pacjentow_045.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
- ⁷ Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Haworth SG, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Adatia I. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ.* 2011;1(2):286-298.
- ⁸ Takatsuki S, Ivy DD. Current challenges in pediatric pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Oct;34(5):627-44.
- ⁹ Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celmaj D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
- ¹⁰ Halawa B. Nadciśnienie tętnicze płucne. *Adv Clin Exp Med.* 2005;14(6):1253-1261.
- ¹¹ Hatano S, Strasser T, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7-45.
- ¹² Rich S. Primary pulmonary hypertension: Executive summary from the world symposium-primary pulmonary hypertension 1998. Paper presented at: World Health Organisation, 1998; Evian.
- ¹³ Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, Rich S, Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):5S-12S.
- ¹⁴ Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
- ¹⁵ Haworth SG, Beghetti M. Assessment of endpoints in the pediatric population: congenital heart disease and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 May;16 Suppl 1:S35-41.

-
- ¹⁶ van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, Mulder BJ, Berger RM. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1755-64.
- ¹⁷ Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010 Sep;96(17):1401-6.
- ¹⁸ Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnès P, Beghetti M, Gressin V, Voisin M, Dauphin C, Clerson P, Godart F, Bonnet D. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Feb;103(2):66-74.
- ¹⁹ Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce w roku 2013. Trzecia Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. 8-9 listopada 2013 r., Białystok.
- ²⁰ Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M; Swiss Society for Pulmonary Arterial Hypertension. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. *Swiss Med Wkly*. 2007 Sep 8;137(35-36):510-3.
- ²¹ Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):155-76.
- ²² Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023–1030.
- ²³ Uchwała 1/01/2008 z dnia 24 stycznia 2008 r. sprawie finansowania ze środków publicznych bozentanu (Tacleer®), epoprostenolu (Flolan®), iloprostu (Ventavis®), syldenafilu (Revatio®) i treprostinilu (Remodulin®) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
- ²⁴ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 62/2012 z dnia 3 września 2012 r. w sprawie oceny leku Volibris (ambrisentan) we wskazaniu: leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) ambrisentanem (program lekowy).
- ²⁵ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Adcirca (tadalafil) w ramach programu lekowego – Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego tadalafillem.
- ²⁶ Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007 Jul;30(1):104-9.
- ²⁷ Kurzyna M. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2012. Druga Ogólnopolska Konferencja Sekcji Krążenia Płucnego Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Forum Krążenia Płucnego. 16-17 listopada 2012 r., Warszawa.
- ²⁸ McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
-

- ²⁹ Czajkowski M, Gniot J, Dąbrowski W, Biernacka J, Stażka J. Pierwotne nadciśnienie płucne w praktyce klinicznej. *Adv Clin Exp Med* 2006; 15, 3, 527–534.
- ³⁰ Damps-Konstańska I, Konstański Z, Jassem E. Leczenie nadciśnienia płucnego. *Wiad Lek* 2007; 60(11–12): 545–549.
- ³¹ Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr*. 2010 Oct;157(4):528-32.
- ³² Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation* 2012;125(1):113–122.
- ³³ Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):537-46.
- ³⁴ Lammers AE, Adatia I, Cerro MJ, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, Ivy D, Lopes AA, Raj JU, Sandoval J, Stenmark K, Haworth SG. Functional classification of pulmonary hypertension in children: Report from the PVRI pediatric taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011 Aug 2;1(2):280-285.
- ³⁵ Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003 Aug;48(8):783-5.
- ³⁶ D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5):343-9.
- ³⁷ Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martínez Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):466–474.
- ³⁸ Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2004 Aug 10;110(6):660-5.
- ³⁹ Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009 Feb;95(4):312-7.
- ⁴⁰ Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct;30(20):2493-537.
- ⁴¹ Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: Diagnostic work-up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol*. 2009 Dec;27(1):4-11.
- ⁴² Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV; American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004 Jul;126(1 Suppl):35S-62S.
- ⁴³ Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1917-28.
- ⁴⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). <http://www.aotm.gov.pl/> [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁴⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.nice.org.uk/> [stan na 02.01.2014 r.].

-
- ⁴⁶ Scottish Medicines Consortium (SMC). <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁴⁷ All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). <http://www.awmsg.org/> [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁴⁸ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁴⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/> [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁵⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). <http://www.cadth.ca/> [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁵¹ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). <http://www.pbs.gov.au> [stan na 02.01.2014 r.].
- ⁵² U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ⁵³ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ⁵⁴ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2082/original/Revatio_DHCP_Letter.pdf?1319177051 [dostęp 09.01.2014 r.].
- ⁵⁵ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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.
- ⁵⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
- ⁵⁷ European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Tracleer®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf [dostęp 02.01.2014 r.].
- ⁵⁸ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ⁵⁹ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ⁶⁰ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM337919.pdf> [dostęp 09.01.2014 r.].
- ⁶¹ European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. London, 22 October 2009.
- ⁶² Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne.
- ⁶³ Rekomendacja nr 37/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego” w zakresie programu zdrowotnego.

⁶⁴ Opinia Rady Przejrzystości nr 240/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) (ICD-10 I27, I27.0)” wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-15149-202/BRB/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

⁶⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 02.01.2014 r.].

⁶⁶ ██████████ Sildenafil (Revatio®) w leczeniu dzieci i młodzieży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2014.