



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

BOZENTAN, EPOPROSTENOL, ILOPROST, SYLDENAFIL I TREPROSTINIL W LECZENIU TĘTNICZEGO NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ Z RANDOMIZACJĄ. (Analiza efektywności klinicznej)

(wersja 2.1)

Warszawa, 2009

Informacje o autorach

Autorzy: Lidia Becla, Bogusława Osińska, Kinga Malottki - AOTM

Eksperti Kliniczni i przedstawiciele producentów leków, którzy uczestniczyli w pracach nad określeniem problemu decyzyjnego:

- *Prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki* – Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa
- *Prof. dr hab. Lech Poloński* – Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze
- *Dr hab. med. Mariusz Gąsior* – Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze
- *Dr n. med. Tadeusz Zębik* – Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze
- *Adam Hadasik* – Narodowy Fundusz Zdrowia
- *Andrzej Śliwczyński* – Narodowy Fundusz Zdrowia
- *Magdalena Chodorowska, Jacek Wcisło, Marzena Kulis* – Pfizer Polska Sp. z o.o.
- *Magdalena Olszewska, Roman Hożejowski, Andrzej Dziukała* – Schering Polska Sp. z o.o.
- *Patric Durand, Karl Bögl* – Actelion Pharma Schweiz AG
- *Michał Opuchlik* – AOP Orphan Pharmaceuticals SA

Recenzenci:

- *Dr David Moore* - Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK
- *Dr Yen-Fu Chen* - Department of Public Health & Epidemiology, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham, UK

Termin ukończenia prac nad analizą: sierpień 2007r.

Termin otrzymania recenzji w wersji ostatecznej: 17 grudnia 2008r.

Streszczenie

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) obejmuje grupę chorób charakteryzujących się postępującym wzrostem naczyniowego oporu płucnego, prowadzącym do rozwoju niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu. Nadciśnienie płucne definiowane jest jako wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku powyżej 25 mmHg lub powyżej 30 mmHg podczas wysiłku. Aktualnie obowiązuje klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego opracowana podczas Trzeciego Światowego Sympozjum Nadciśnienia Płucnego w Wenecji w 2003r., która wyróżnia następujące postaci TNP: 1) idiopatyczne, 2) rodzinne, 3) związane z chorobami tkanki łącznej, wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo – prawym, nadciśnieniem wrotnym, zakażeniem HIV, zatruciem lekami i toksynami, istotnymi zaburzeniami 4) związane z istotnym zajęciem naczyń żylnych lub włóściczek (choroba zarostowa naczyń płucnych, hemangiomatoza płucna), 5) przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków. Ze względu na rzadkie występowanie TNP zostało uznane przez Komisję Europejską za tzw. chorobę sierocą. Odnosząc dane epidemiologiczne z innych krajów, chorobowość w Polsce szacuje się na 600 przypadków w skali kraju, a zapadalność na 116 nowych przypadków na rok.

Cel opracowania: Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu z leczeniem konwencjonalnym wśród pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym.

Metodyka: Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)” z marca 2007 r. oraz wytyczne Cochrane Collaboration „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions” (wersja 4.2.6). W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w trzech wiarygodnych przeglądach systematycznych. Celem identyfikacji prób klinicznych opublikowanych po datach ostatnich wyszukiwań publikacji w odnalezionych opracowaniach wtórnych, przeszukano następujące bazy informacji medycznej: Medline przez PubMed, EmBase oraz *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2007. Dwie niezależnie pracujące osoby dokonywały wyszukiwania publikacji, analizy streszczeń oraz pełnych tekstów badań pod kątem włączenia ich do przeglądu, jak również oceny wiarygodności prób klinicznych w skali *Jadad* i ekstrakcji danych. W ramach rozważanej populacji zakładano analizę dwóch podgrup pacjentów: z tętnicznym nadciśnieniem płucnym pierwotnym oraz z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami. Obliczenia i metaanalizy wykonywano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect* (wersja 2.6.2).

Wyniki: Do przeglądu systematycznego włączono 19 badań klinicznych z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie 1795 pacjentów z TNP. W większości prób klinicznych pacjenci kontynuowali leczenie konwencjonalne antykoagulantami, lekami rozszerzającymi naczynia, diuretykami i /albo glikozydami naparstnicy. Na podstawie wykonanej analizy można stwierdzić, że dwa (epoprostenol, syldenafil) spośród pięciu ocenianych leków są znamienne skuteczniejsze w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym lub placebo przy ocenie częstości występowania zgonów. Dla porównania epoprostenol vs leczenie konwencjonalne wśród pacjentów z pierwotnym TNP, w okresie obserwacji wynoszącym 8-12-tygodni iloraz szans wynosi 0,09 (95% CI: 0,02 do 0,56), NNT=5 (4 do 13), zaś dla porównania syldenafil vs placebo wśród populacji dzieci i płodów w 4-42-godzinnym okresie obserwacji OR=0,10 (95% CI: 0,01 do 0,89), NNT=4 (95% CI: 3 do 13).

Na podstawie wyników uzyskanych w oparciu o analizę od 1 do 3 badań klinicznych z randomizacją w poszczególnych porównaniach stwierdzono, że zarówno bozentan, epoprostenol, iloprost, jak i syldenafil skutecznie zwiększają wydolność wysiłkową ocenianą na podstawie klasyfikacji NYHA/WHO w porównaniu z placebo, w łącznej populacji pacjentów z TNP pierwotnym i związanym z innymi chorobami, (bozentan vs placebo: OR=2,25 (95% CI: 1,21 do 4,18), NNT=7 (95% CI: 4 do 21); epoprostenol vs placebo: 37,99 (95% CI: 8,43 do 171,22), NNT=3 (95% CI: 2 do 4); iloprost vs placebo: OR=2,25 (95% CI: 1,02 do 5,13), NNT=9 (95% CI: 5 do 79), syldenafil vs placebo: OR=6,94 (95% CI: 2,78 do 17,31), NNT=4 (95% CI: 3 do 6). Wśród pacjentów z pierwotnym TNP częstość występowania wzrostu wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA/WHO jest znamienne większa zarówno w grupie epoprostenolu, jak i iloprostu w porównaniu z placebo (epoprostenol vs placebo: OR=26,44 (95% CI: 4,49 do 155,81), NNT=3 (2 do 4); iloprost vs placebo: 4,92 (95% CI: 1,19 do 28,66)). Dla pacjentów z TNP związanym z innymi chorobami istotne statystycznie różnice pod tym kątem pomiędzy grupami terapeutycznymi odnotowano jedynie w

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

porównaniu epoprostenol vs placebo, na korzyść epoprostenolu (OR = 65,40 (95% CI: 5,69 do 2742,21), NNT=3 (95% CI: 2 do 4)).

W czterech grupach z interwencją (bozentan, iloprost, sildenafil, treprostynil) stwierdzono znamienne większą poprawę wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu w porównaniu z grupami kontrolnymi w łącznej populacji pacjentów z TNP. Średnia ważona różnica zmian wynosi 43,33 m (95% CI: 27,55 do 59,12) dla porównania: bozentan vs placebo (4 badania); 36,4 m (p=0,004) – iloprost vs placebo (1 badanie); 55,82 m (95% CI: 38,03 do 73,61) - sildenafil vs placebo (3 badania) i 16,00 m (95% CI: 4,40 do 27,60) treprostynil vs placebo (1 badanie). Dla pacjentów z pierwotnym TNP istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano w porównaniu epoprostenol vs leczenie konwencjonalne: WMD=46,94 m (95% CI: 17,30 do 76,59). W dwóch pozostałych porównaniach (iloprost vs placebo i treprostynil vs placebo) różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Wśród pacjentów z TNP związanym z innymi chorobami nie wykazano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami pod tym kątem.

W ocenie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą bozentanu a placebo, jak również sildenafilu a placebo pod kątem częstości występowania któregośkolwiek z ocenianych działań niepożądanych. Przy ocenie bólów szczęki znamienne różnice odnotowano pomiędzy epoprostenolem, iloprostem i treprostynilem a grupami kontrolnymi, na niekorzyść ocenianych leków: epoprostenol vs placebo: OR=327,00 (95% CI: 27,58 do 11155,05), NNH=2 (95% CI: 2 do 2); iloprost vs placebo: OR=4,40 (95% CI: 1,13 do 24,94), NNH=12 (6 do 54); treprostynil vs placebo: OR=3,14 (95% CI: 1,49 do 7,09), NNH=12 (8 do 28). Leczenie epoprostenolem wiąże się ze statystycznie istotnie większą w porównaniu z grupą leczenia konwencjonalnego szansą wystąpienia nudności (OR=3,56 (95% CI: 1,36 do 9,83), NNH=5 (95% CI: 3 do 13)) i biegunki (OR=17,33 (95% CI: 4,62 do 94,37), NNH=3 (95% CI: 2 do 4)). Z kolei szansa wystąpienia poważnych omdleń oraz zaczerwienienia jest większa wśród pacjentów leczonych iloprostem w porównaniu z placebo; OR=7,77 (95% CI: 1,32 do 45,66), NNH=23 (95% CI: 10 do 83) dla poważnych omdleń i OR=3,73 (95% CI: 1,57 do 9,53), NNH=6 (95% CI: 4 do 14) dla zaczerwienienia. Stosowanie treprostynilu wiąże się ze znamienne częstszym w porównaniu z grupą placebo występowaniem obrzęków (OR=3,80 (95% CI: 1,44 do 11,69), NNH=16 (95% CI: 9 do 42)), bólów w miejscu iniekcji (OR=17,65 (95% CI: 11,14 do 27,96), NNH=2 (95% CI: 2 do 2)), reakcji w miejscu iniekcji (OR=14,87 (95% CI: 9,21 do 24,11), NNH=2 (95% CI: 2 do 2)), krwaka lub stwardnienia w miejscu iniekcji (OR=56,00 (95% CI: 3,31 do 2670,59), NNH=2 (95% CI: 2 do 3)) oraz nagłego rozszerzenia naczyń (OR=2,46 (95% CI: 1,13 do 5,67), NNH=17 (95% CI: 9 do 77)). Należy mieć na uwadze, że analizę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych interwencji oparto na niewielkiej liczbie badań klinicznych z randomizacją, o stosunkowo krótkich okresach obserwacji.

Wnioski: Bosentan, epoprostenol, iloprost i sildenafil istotnie zwiększają wydolność wysiłkową (zgodnie z klasyfikacją NYHA, jak również w 6-minutowym teście marszu) w porównaniu z placebo, wśród pacjentów z TNP. W ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą bosentanu a placebo, jak również pomiędzy grupą sildenafilu a placebo. Częstość występowania bólów szczęki, nudności oraz biegunki była znamienne większa w grupie epoprostenolu w porównaniu z placebo; poważne omdlenia, zaczerwienienia i bóle szczęki występowały znamienne częściej wśród pacjentów leczonych iloprostem w porównaniu z grupą placebo, zaś z leczeniem treprostynilem wiązało się istotnie częstsze w porównaniu z placebo występowanie obrzęków, nagłego rozszerzenia naczyń oraz bólu, krwaka, stwardnienia i reakcji w miejscu iniekcji. Stosowanie wszystkich pięciu leków w leczeniu TNP jest bardziej efektywne niż terapia konwencjonalna.

Spis treści

Informacje o autorach	2
Spis treści	5
Słowa kluczowe	10
1. CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU DECYZYJNEGO	11
1.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO - TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE.....	11
1.1.1. Klasyfikacja kliniczna TNP.....	11
1.1.2. Patomorfologia i patogenezę TNP.....	12
1.1.3. Epidemiologia	12
1.1.4. Objawy i rokowanie	12
1.1.5. Diagnostyka.....	13
1.1.6. Leczenie	14
1.2. OPIS INTERWENCJI	15
1.2.1. BOZENTAN	15
1.2.1.1. Wskazania do stosowania (zgodnie z rejestracją dokonaną przez EMA)	16
1.2.1.2. Dawkowanie	16
1.2.1.3. Przeciwwskazania.....	16
1.2.1.4. Możliwe interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.....	17
1.2.1.5. Działania niepożądane	17
1.2.1.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności	17
1.2.2. EPOPROSTENOL	18
1.2.2.1. Wskazania do stosowania	18
1.2.2.2. Dawkowanie	18
1.2.2.3. Przeciwwskazania.....	19
1.2.2.4. Możliwe interakcje z innymi lekami	19
1.2.2.5. Działania niepożądane	19
1.2.2.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności	20
1.2.3. ILOPROST	20
1.2.3.1. Wskazania do stosowania	20
1.2.3.2. Dawkowanie	20
1.2.3.3. Przeciwwskazania.....	21
1.2.3.4. Możliwe interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.....	21
1.2.3.5. Działania niepożądane	21
1.2.3.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności	22
1.2.4. SYLDENAFIL	22
1.2.4.1. Wskazania do stosowania	22
1.2.4.2. Dawkowanie	22
1.2.4.3. Przeciwwskazania.....	22
1.2.4.4. Możliwe interakcje z innymi lekami	23
1.2.4.5. Działania niepożądane	23
1.2.4.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności	24
1.2.5. TREPROSTYNIL	24
1.2.5.1. Wskazania do stosowania	24
1.2.5.2. Dawkowanie	24
1.2.5.3. Przeciwwskazania.....	25
1.2.5.4. Możliwe interakcje z innymi lekami	25
1.2.5.5. Działania niepożądane	25
1.2.5.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności	25
2. METODYKA	26
2.1. Cel opracowania.....	26
2.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	26
2.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	26
2.4. Przeszukiwanie baz informacji medycznych	28
2.5. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy.....	29
2.5.1. Populacja	29
2.5.2. Interwencja	29
2.5.3. Punkty końcowe	30
2.5.3.1. Pierwszorzędowe	30
2.5.3.2. Drugorzędowe	30

2.5.4.	Rodzaj badań	31
2.6.	Ocena wiarygodności badań klinicznych	31
2.7.	Analiza statystyczna	31
3.	WYNIKI	33
3.1.	Bozentan vs placebo	33
3.1.1.	Wyniki wyszukiwania badań	33
3.1.2.	Opis populacji	33
3.1.3.	Opis interwencji	37
3.1.4.	Analiza skuteczności	38
3.1.4.1.	Śmiertelność	38
3.1.4.2.	Zwiększenie wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe wg klasyfikacji WHO/NYHA	38
3.1.4.3.	Zwiększenie wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji WHO/NYHA	39
3.1.4.4.	Zmniejszenie wydolności wysiłkowej według klasyfikacji czynnościowej WHO/NYHA	41
3.1.4.5.	Wynik 6-minutowego testu marszu	42
3.1.4.6.	Ocena duszności w skali Borga	44
3.1.4.7.	Konieczność hospitalizacji	45
3.1.4.8.	Pogorszenie stanu klinicznego	46
3.1.4.9.	Konieczność zmiany leczenia	48
3.1.4.10.	Przeszczep płuca	49
3.1.4.11.	Wycofanie pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego	49
3.1.4.12.	Parametry hemodynamiczne	51
3.1.4.12.1.	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej	51
3.1.4.12.2.	Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego	52
3.1.4.12.3.	Wskaźnik sercowy	53
3.1.5.	Ocena bezpieczeństwa	53
3.1.5.1.	Jakiegokolwiek działanie niepożądane	53
3.1.5.2.	Poważne działania niepożądane	54
3.1.5.3.	Ból głowy	55
3.1.5.4.	Kaszel	56
3.1.5.5.	Uczucie kołatania serca	57
3.1.5.6.	Nudności	57
3.1.5.7.	Obrzęki obwodowe	57
3.1.5.8.	Omdlenie	58
3.1.5.9.	Przekrwienie błony śluzowej zatok przynosowych	59
3.1.5.10.	Zaburzenia czynności wątroby	59
3.1.5.11.	Nagłe zaczerwienienie skóry	61
3.1.5.12.	Zawroty głowy	61
3.1.5.13.	Ból w klatce piersiowej	62
3.1.5.14.	Znużenie	63
3.1.5.15.	Nasilenie objawów TNP	63
3.1.5.16.	Duszność	64
3.1.5.17.	Wycofanie pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych	64
3.2.	Epoprostenol vs placebo	65
3.2.1.	Wyniki wyszukiwania badań	65
3.2.2.	Opis populacji	66
3.2.3.	Opis interwencji	68
3.2.4.	Analiza skuteczności	69
3.2.4.1.	Śmiertelność	69
3.2.4.2.	Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza dla przewlekłej niewydolności serca (Chronic Heart Failure Questionnaire)	71
3.2.4.3.	Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza Nottingham Health Profile	72
3.2.4.4.	Zwiększenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA (zmiana klasy czynnościowej wg NYHA na niższą)	73
3.2.4.5.	Zmniejszenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA (zmiana klasy czynnościowej wg NYHA na wyższą)	75
3.2.4.6.	Brak zmian wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA	76
3.2.4.7.	Wynik 6-minutowego testu marszu	76
3.2.4.8.	Ocena duszności i zmęczenia	77
3.2.4.9.	Ocena duszności w skali Borga	78
3.2.4.10.	Przeszczep płuca	79

3.2.4.11.	Nasilenie zjawiska Raynaud	79
3.2.4.12.	Nowe owrzodzenia palców lub zmiany martwicze na tle niedokrwienia	80
3.2.4.13.	Parametry hemodynamiczne	81
3.2.4.13.1.	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej	81
3.2.4.13.2.	Naczyniowy opór płucny	83
3.2.4.13.3.	Wskaźnik sercowy	84
3.2.4.13.4.	Pojemność minutowa serca	85
3.2.4.13.5.	Wysycenie tlenem krwi tętniczej	86
3.2.4.13.6.	Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej	87
3.2.5.	Ocena bezpieczeństwa	88
3.2.5.1.	Działania niepożądane	88
3.2.5.2.	Wycofanie pacjentów z badania	91
3.3.	Iloprost vs placebo	92
3.3.1.	Wyniki wyszukiwania badań	92
3.3.2.	Opis populacji	92
3.3.3.	Opis interwencji	95
3.3.4.	Analiza skuteczności	96
3.3.4.1.	Śmiertelność	96
3.3.4.2.	Nasilenie objawów klinicznych choroby	96
3.3.4.3.	Zgon lub nasilenie objawów klinicznych choroby	97
3.3.4.4.	Jakość życia	98
3.3.4.5.	Wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA	98
3.3.4.6.	Wynik 6-minutowego testu marszu	101
3.3.4.7.	Wzrost wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA i w 6-minutowym teście marszu	104
3.3.4.8.	Indeks duszności Mahlera	106
3.3.4.9.	Przeszczep płuca	107
3.3.4.10.	Parametry hemodynamiczne	107
3.3.4.11.	Testy czynnościowe płuc	109
3.3.5.	Ocena bezpieczeństwa	110
3.3.5.1.	Poważne działania niepożądane	110
3.3.5.2.	Inne działania niepożądane	111
3.3.5.3.	Wycofanie pacjentów z badania	113
3.4.	Sildenafil vs placebo – dorośli	115
3.4.1.	Wyniki wyszukiwania badań	115
3.4.2.	Populacja	115
3.4.3.	Interwencje	118
3.4.4.	Analiza skuteczności	120
3.4.4.1.	Śmiertelność	120
3.4.4.2.	Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza dla przewlekłej niewydolności serca (Chronic Heart Failure Questionnaire)	121
3.4.4.3.	Zwiększenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA/WHO (Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA/WHO na niższą)	122
3.4.4.4.	Wynik 6-minutowego testu marszu	124
3.4.4.5.	Wynik testu bieżni	125
3.4.4.6.	Ocena duszności w skali Borga	127
3.4.4.7.	Pogorszenie stanu klinicznego	127
3.4.4.8.	Parametry hemodynamiczne	129
3.4.4.8.1.	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej	129
3.4.4.8.2.	Opór w naczyniach płucnych	131
3.4.4.8.3.	Wskaźnik sercowy	131
3.4.5.	Ocena bezpieczeństwa	132
3.4.5.1.	Działania niepożądane	132
3.4.5.2.	Wycofanie pacjentów z badania	135
3.5.	Sildenafil vs placebo – dzieci	135
3.5.1.	Wyniki wyszukiwania badań	135
3.5.2.	Populacja	136
3.5.3.	Interwencja	137
3.5.4.	Analiza skuteczności	137
3.5.4.1.	Śmiertelność	137
3.5.4.2.	Nasilenie objawów nadciśnienia płucnego po odstawieniu tlenu azotu	139
3.5.4.3.	Ponowne wdrożenie leczenia tlenkiem azotu	140
3.5.4.4.	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej	141

3.5.4.5.	Wskaźnik tlenowy	141
3.6.	Treprostinil vs placebo.....	142
3.6.1.	Wyniki wyszukiwania badań.....	142
3.6.2.	Opis populacji.....	142
3.6.3.	Opis interwencji	145
3.6.4.	Analiza skuteczności	146
3.6.4.1.	Śmiertelność	146
3.6.4.2.	Jakość życia.....	147
3.6.4.3.	Wydolność wysiłkowa – wynik 6-minutowego test marszu.....	147
3.6.4.4.	Ocena duszności	148
3.6.4.4.1.	Ocena duszności w skali Borga (Borg Dyspnea Score).....	148
3.6.4.4.2.	Ocena duszności i zmęczenia (Dyspnea – Fatigue Rating)	150
3.6.4.5.	Przeszczep płuc	150
3.6.4.6.	Pogorszenie stanu klinicznego stanowiące przyczynę wykluczenia pacjenta z badania	151
3.6.4.7.	Zgon, przeszczep płuc lub pogorszenie stanu klinicznego stanowiące przyczynę wykluczenia pacjenta z badania.....	151
3.6.4.8.	Parametry hemodynamiczne.....	152
3.6.4.8.1.	Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP)	152
3.6.4.8.2.	Wskaźnik naczyniowego oporu o płucnego (PVRI).....	153
3.6.4.8.3.	Wskaźnik sercowy (CI)	155
3.6.4.8.4.	Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej.....	156
3.6.5.	Ocena bezpieczeństwa.....	158
3.7.	Bozentan vs syldenafil	162
3.7.1.	Wyniki wyszukiwania badań.....	162
3.7.2.	Opis populacji.....	162
3.7.3.	Opis interwencji	163
3.7.4.	Analiza skuteczności	163
3.7.4.1.	Śmiertelność	163
3.7.4.2.	Jakość życia.....	163
3.7.4.3.	Wynik 6-minutowego testu marszu	164
3.7.4.4.	Ocena duszności w skali Borga	165
3.7.4.5.	Wskaźnik sercowy.....	165
3.7.5.	Ocena bezpieczeństwa.....	166
3.8.	Epoprostenol vs iloprost.....	167
3.8.1.	Wyniki wyszukiwania badań.....	167
3.8.2.	Opis populacji.....	167
3.8.3.	Opis interwencji	168
3.8.4.	Analiza skuteczności	168
3.8.5.	Ocena bezpieczeństwa.....	169
4.	DYSKUSJA I OGRANICZENIA	170
5.	WNIOSKI KOŃCOWE	175
6.	SPIS WYKORZYSTANYCH SKRÓTÓW	199
7.	PIŚMIENNICTWO	200
8.	ANEKSY	203
8.1.	Charakterystyki wykorzystanych przeglądów systematycznych	203
	Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension.....	203
	Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults	204
	Sildenafil for pulmonary hypertension	208
8.2.	Ocena wykorzystanych przeglądów w oparciu o formularz QUOROM.....	211
8.3.	Szczegółowe wyniki wyszukiwania badań	216
8.4.	Opis procesu wyszukiwania badań pierwotnych	222
8.5.	Charakterystyka badań włączonych do analizy	223
8.5.1.	Bozentan vs placebo	223
8.5.2.	Epoprostenol vs placebo.....	231
8.5.3.	Iloprost vs placebo.....	235
8.5.4.	Sildenafil vs placebo – dorośli.....	239
8.5.5.	Sildenafil vs placebo – dzieci	247
8.5.6.	Treprostinil vs placebo	250
8.5.7.	Bozentan vs sildenafil.....	255
8.5.8.	Epoprostenol vs iloprost	256
8.6.	Skala Jadad	258
8.7.	Charakterystyka badań wykluczonych.....	259



Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i tadalafil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

8.8.	Zestawienie dowodów naukowych wg GRADE.....	261
8.9.	Recenzja ostateczna raportu.....	266
9.	SPIS TABEL.....	267
10.	SPIS WYKRESÓW.....	272

Słowa kluczowe

Tętnicze nadciśnienie płucne

Pierwotne tętnicze nadciśnienie płucne

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami

Bozentan

Epoprostenol

Iloprost

Sildenafil

Treprostinil

1. CHARAKTERYSTYKA PROBLEMU DECYZYJNEGO

1.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO - TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP, *pulmonary arterial hypertension* - PAH) obejmuje grupę chorób charakteryzujących się postępującym wzrostem naczyniowego oporu płucnego, prowadzącym do rozwoju niewydolności prawokomorowej i przedwczesnego zgonu. O nadciśnieniu płucnym mówimy wówczas, gdy dochodzi do wzrostu średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w spoczynku powyżej 25 mmHg lub powyżej 30 mmHg podczas wysiłku^[7].

Ze względu na rzadkie występowanie TNP zostało uznane przez Komisję Europejską za tzw. chorobę rzadką (tj. chorobę, której częstość występowania nie przekracza pięciu chorych na 10 tysięcy). Podobne uregulowania obowiązują w Australii^[2] i USA^[3].

1.1.1. Klasyfikacja kliniczna TNP

Aktualnie obowiązująca klasyfikacja kliniczna nadciśnienia płucnego została opracowana podczas Trzeciego Światowego Symposium Nadciśnienia Płucnego w Wenecji w 2003r. W efekcie powstała kategoria tętniczego nadciśnienia płucnego, która wyróżnia następujące postaci:

1. idiopatyczne TNP
2. rodzinne TNP
3. TNP związane z:
 - chorobami tkanki łącznej
 - wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo – prawym
 - nadciśnieniem wrotnym
 - zakażeniem HIV
 - zatruciem lekami i toksynami
 - istotnymi zaburzeniami (zaburzenia funkcji tarczycy, rzadko występujące choroby metaboliczne lub genetyczne takie jak: glikogenoza, choroba Gauchera, dziedziczne teleangiektazje krwotoczne – choroba Rendu-Oslera-Webera, hemoglobinopatie, zaburzenia mieloproliferacyjne, splenektomia)
4. związane z istotnym zajęciem naczyń żylnych lub włóściczek
 - choroba zarostowa naczyń płucnych
 - hemangiomatoza płucna
5. przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków^[7].

1.1.2. Patomorfologia i patogenezą TNP

TNP obejmuje różne postaci choroby o zróżnicowanej etiologii, charakteryzujące się podobnymi objawami klinicznymi oraz, w większości przypadków, podobną reakcją na stosowane leczenie. U podłoża TNP leżą morfologiczne zmiany w ścianach naczyń, powodujące wzrost oporu w krążeniu płucnym, a w konsekwencji prawokomorową niewydolność krążenia. Zmiany histopatologiczne występujące w ww. postaciach TNP mają podobny charakter, natomiast różny jest ich rozkład w płucnym łożysku naczyniowym i nasilenie. Do głównych zmian histopatologicznych należą:

- arteriopatía naczyń płucnych (przerost warstw ściany naczyń, zmiany zapalne tętnic)
- zmiany związane z przerostem warstw ścian żył i żyłek
- zakrzepica żył płucnych
- mikrowaskulopatía naczyń płucnych (prolifracja naczyń włosowatych w obrębie płuc).

Aktualnie nie są znane dokładne procesy patogenetyczne TNP. Do wzrostu naczyniowego oporu płucnego dochodzi w wyniku zaburzenia równowagi między czynnikami o działaniu prozakrzepowym, mitogennym, prozapalnym i naczynioskurczowym a mechanizmami antykoagulacyjnymi, antymitotycznymi i rozkurczającymi naczynia. W efekcie dochodzi do takich procesów jak skurcz naczyń, proliferacja, powstawanie zakrzepów i stan zapalny w mikrokrażeniu płucnym, co z kolei przyczynia się do zwiększenia oporu w krążeniu płucnym, a następnie nadciśnienia płucnego i przeciążenia ciśnieniowego prawej komory serca, niewydolności prawokomorowej i zgonu^[7].

1.1.3. Epidemiologia

Idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) występuje u 1 – 2 osób na milion populacji na rok. Roczna zapadalność na TNP wynosi 2 do 4 przypadków na 1 milion populacji (zgodnie z danymi NICE). Ocenia się, że w Polsce na idiopatyczne TNP zapada rocznie ok. 60 osób.

Chorobowość można oszacować na 15 przypadków na 1 milion dorosłej populacji, w tym chorobowość idiopatycznego TNP – 5,9 przypadków na 1 milion populacji. Odnosząc dane uzyskane we Francji do populacji polskiej należałoby ocenić chorobowość TNP na 600 przypadków w skali kraju, a zapadalność na 116 nowych przypadków na rok.

Średnia wieku pacjentów (zarówno mężczyzn, jak i kobiet) z pierwotnym TNP wynosi 36,4 lat, przy czym największa częstość zachorowań wśród kobiet przypada na trzecią dekadę życia, zaś mężczyzn – na czwartą. Kobiety chorują ok. 1,7 razy częściej niż mężczyźni [8],[11],[16].

1.1.4. Objawy i rokowanie

Klasycznym objawem TNP jest duszność wysiłkowa spowodowana brakiem możliwości zwiększenia pojemności minutowej serca w wyniku przeciążenia prawej komory podczas wysiłku. Ponadto do objawów nadciśnienia płucnego zalicza się także zmęczenie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, omdlenia i wzdęcia brzucha. W miarę rozwoju choroby i

postępowania niewydolności prawokomorowej pojawiają się takie objawy jak poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, obrzęki obwodowe, wodobrzusze, sinica centralna, czasem też sinica obwodowa lub mieszana. Nie leczone TNP charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, średnie przeżycie od momentu rozpoznania nie przekracza 3 lat ^{[7],[11],[16]}.

1.1.5. Diagnostyka

Nadciśnienie płucne należy podejrzewać w przypadku występowania objawów chorobowych u pacjentów ze schorzeniami, które mogą wiązać się z TNP: chorobami tkanki łącznej, nadciśnieniem wrotnym, wrodzonymi wadami serca z przeciekiem prawo – lewym oraz zakażeniem HIV, a także stwierdzenia nieprawidłowości w EKG, RTG klatki piersiowej lub ECHO wykonywanymi z innych powodów.

Proces diagnostyczny polega na wykonaniu badań prowadzących do wykrycia nadciśnienia płucnego, identyfikacji kategorii klinicznej NP oraz jego rodzaju, wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych - poniżej przedstawiono wykaz najistotniejszych badań diagnostycznych:

- elektrokardiografia (EKG) - pozwala na ocenę cech przerostu i przeciążenia prawej komory i powiększenia prawego przedsionka;
- badanie radiologiczne klatki piersiowej (RTG) – zmiany obserwuje się u ok. 90% pacjentów z idiopatycznym TNP
- przezklatkowa echokardiografia dopplerowska (TTE) - pozwala na rozpoznanie NP i oszacowanie ciężkości choroby a także przyczyny i następstwa NP; oceniane są takie parametry jak: ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej, wielkość i funkcja komór serca, ocena zastawek serca; TTE pozwala także na rozpoznanie wrodzonych i nabytych wad serca z ew. obecnością przecieku lewo – prawego
- echokardiografia przezprzełykowa (TEE) - rzadko wymagana; wykonywana w celu potwierdzenia obecności niewielkich ubytków przegrody międzyprzedsionkowej
- testy czynnościowe płuc i gazometria krwi tętniczej
- scyntygrafia wentylacyjno – perfuzyjna
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej (zwłaszcza TK wysokiej rozdzielczości)
- spiralna TK płuc z kontrastem, angiografia naczyń płucnych, rezonans magnetyczny
- badania laboratoryjne krwi i immunologiczne
- badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej
- ocena wydolności wysiłkowej – najczęściej wykonywany jest test marszu sześciominutowego (six minute walk test - 6MWT); test ten koreluje odwrotnie proporcjonalnie ze stopniem niewydolności czynnościowej wg NYHA; zazwyczaj jednocześnie ocenia się stopień nasilenia duszności wysiłkowej wg skali Borga
- badania hemodynamiczne m.in.: cewnikowanie prawego serca (stanowi potwierdzenie rozpoznania zwłaszcza u pacjentów zakwalifikowanych do II – III klasy wg NYHA), ciśnienie w tętnicy płucnej (skurczowe, rozkurczowe, średnie), ciśnienie zaklinowania we włośniczkach płucnych, naczyniowy opór płucny, wysycenie tlenem krwi tętniczej i mieszanej krwi żyłnej.

Niektóre parametry oceniane wyjściowo i po zastosowaniu leczenia mają znaczenie prognostyczne. Należą do nich:

- klasyfikacja wydolności czynnościowej wg NYHA
- wydolność wysiłkowa (np. 6MWT)
- parametry echokardiograficzne (np. wielkość prawego przedsionka)
- parametry hemodynamiczne (np. ciśnienie w prawym przedsionku, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, pojemność minutowa serca, wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej, spadek oporu naczyniowego)
- niektóre badania krwi np. hiperurykemia, stężenie peptydu natriuretycznego typu B, stężenia neurohormonów w osoczu^[7].

1.1.6. Leczenie

Leczenie TNP zależy od takich czynników jak: stopień zaawansowania choroby, jej etiologia i odpowiedź na wdrożoną terapię. Istotnym czynnikiem ograniczającym możliwości wdrożenia odpowiedniego rodzaju terapii (zwłaszcza w odniesieniu do nowych, drogich leków) są możliwości finansowe płatnika.

W leczeniu TNP stosowane są następujące formy terapii:

1. leczenie niefarmakologiczne mające na celu ograniczenie wpływu niekorzystnych czynników np. ograniczenie przebywania na dużych wysokościach (w warunkach hipoksji), zapobieganie infekcjom, zajście w ciążę, wsparcie psychologiczne
2. leczenie farmakologiczne:
 - tzw. leczenie konwencjonalne, na które składają się doustne leki przeciwwrzepowe, diuretyki, tlenoterapia, glikozydy naporstnicy, dobutamina, blokery kanału wapniowego; jest to leczenie objawowe prawokomorowej niewydolności serca oraz rozszerzające naczynia płucne; leczenie antagonistami wapnia jest możliwe u chorych, u których stwierdzono wazoreaktywność naczyń płucnych – warunek ten spełnia poniżej 13% chorych z idiopatycznym TNP;
 - od lat 90-tych stosuje się nowe leki: syntetyczną prostacyklinę i jej analogi (epoprostenol, treprostynil, beraprost, iloprost), antagonistów receptorów endoteliny-1 (bozentan, sitaksen, ambrisentan) oraz inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (syldenafil). W przypadku sitaksenu i ambrisentanu aktualnie nie jest ustalony stopień rekomendacji (zbyt mało badań randomizowanych).
 - Bozentan zarejestrowany jest jako „orphan medicine” w Europie (rejestracja centralna) i Australii do leczenia osób powyżej 12 roku życia chorujących na TNP w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA (Tracleer)^{[2],[3],[4],[9]};
 - Epoprostenol był dopuszczony do obrotu na terenie RP (preparat Flolan) do leczenia TNP w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA^[6]; w roku 2006 rejestracja wygasła; lek jest zarejestrowany w USA i Australii jako “orphan medicine” w leczeniu PAH w II i IV klasie NYHA^{[2],[3]};
 - Iloprost - zarejestrowany w Europie (procedura centralna) do leczenia TNP w III klasie czynnościowej wg. NYHA oraz w Australii i USA (FDA) w III i IV klasie czynnościowej NYHA; jako „orphan medicinal product”; dopuszczony do obrotu

na terenie Polski w procedurze centralnej (Ventavis) – lek podawany w formie wziewnej^{[2],[3],[4],[9]};

- Sylденаfil - zarejestrowany jako „orphan medicine” w Europie grudniu 2003r. (procedura centralna) do leczenia TNP u dorosłych w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA (Revatio)^{[4],[9]};
- Treprostynil – zarejestrowany jest w Europie (procedura centralna) w leczeniu TNP w III klasie NYHA oraz w USA i Australii jako “orphan medicine” do leczenia TNP w III i IV klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA (Remodulin)^{[2],[3],[4]};

Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych, wszystkie zarejestrowane są w leczeniu TNP w III klasie NYHA. Wyjątek stanowi epoprostenol, który może być stosowany również w IV klasie NYHA. Niemniej Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne rekomenduje stosowanie w tej klasie czynnościowej także bozentanu oraz treprostynilu.

Z opracowania przygotowanego przez prof. dr hab. med. Adama Torbickiego, wynika, że w Polsce liczbę chorych mających wskazania do leczenia celowanego TNP można oszacować na 318 osób. Rocznie należy spodziewać się ok. 57 nowych przypadków TNP kwalifikujących się leczenia.

Należy zaznaczyć, że aktualnie jest niewiele wiarygodnych doniesień dotyczących leczenia dzieci. Na ogół strategia diagnostyki i leczenia jest podobna do stosowanej u dorosłych z pierwotnym TNP, z tą różnicą, iż u noworodków z przetrwałym płucnym nadciśnieniem podejmuje się próby stosowania dodatkowo tlenu azotu (NO). Tym niemniej ten sposób terapii nie został ujęty w wytycznych leczenia TNP ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych.

3. leczenie chirurgiczne (septostomia przedsionkowa - jako zabieg paliatywny, przeszczep płuc lub płuc i serca)^[7].

1.2. OPIS INERWENCJI

1.2.1. BOZENTAN

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.

Bozentan został zarejestrowany ze wskazaniem do leczenia pacjentów z TNP w III i IV klasie wg klasyfikacji NYHA w USA i Kanadzie. W Europie EMA (*European Medicines Agency*) wydała pozwolenie na stosowanie bozentanu u pacjentów w III klasie wg klasyfikacji NYHA z zaznaczeniem, że bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów w wieku poniżej 12 lat nie zostały odpowiednio udokumentowane.

Ponadto lek ten został zarejestrowany jako „orphan medicine” w Europie (rejestracja centralna) oraz w Australii do leczenia osób powyżej 12 roku życia chorujących na TNP w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji NYHA

Jako produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu pod nazwą Tracleer w postaci tabletek 62,5 i 125 mg.

1.2.1.1. Wskazania do stosowania (zgodnie z rejestracją dokonaną przez EMA)

Leczenie nadciśnienia płucnego (PAH) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi kwalifikowanymi jako III klasa czynnościowa wg NYHA.

Wykazano skuteczność w następujących chorobach:

- pierwotnym (idiopatycznym i rodzinnym) nadciśnieniu płucnym
- nadciśnieniu płucnym towarzyszącym sklerodermii bez znaczących zmian płucnych
- nadciśnieniu płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

1.2.1.2. Dawkowanie

Leczenie preparatem Tracleer należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie dawkę można zwiększyć do typowej dawki 125 mg dwa razy na dobę.

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.

1.2.1.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na bozentan lub którąkolwiek z substancji pomocniczych
- stopień B lub C w klasyfikacji Child-Pugh, tj. umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby
- 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 nie stosujące skutecznych metod antykoncepcji

Nie ustalono skuteczności preparatu Tracleer u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym.

Nie ustalono stosunku korzyści do ryzyka dla bozentanu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasie I lub II zaburzeń czynnościowych wg NYHA.

Leczenie preparatem Tracleer można rozpocząć wyłącznie, jeżeli ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosi więcej niż 85 mm Hg.

1.2.1.4. Możliwe interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Bozentan może wchodzić w interakcje z takimi lekami jak: hormonalne środki antykoncepcyjne, cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus, glibenklamid, warfaryna, symwastatyna, ketokonazol, digoksyna (zaznaczono, że jest mało prawdopodobne, aby ta interakcja miała jakieś znaczenie kliniczne), epoprostenol, ryfampicyna, syldenafil (w przypadku jednoczesnego podawania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.)

1.2.1.5. Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych oraz ekspozycji pacjentów po wprowadzeniu preparatu na rynek stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	infekcja górnych dróg oddechowych zapalenie jamy nosowo-gardłowej zapalenie płuc
Zaburzenia serca	obrzęki kończyn dolnych kołatania serca obrzęki
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	dyspepsja suchość w ustach nudności. wymioty, bóle brzucha, biegunka
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy
Zaburzenia naczyń	nagłe zaczerwienienie skóry niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd reakcje nadwrażliwości, w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka
Zaburzenia ogólne	znużenie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zaburzenia czynności wątroby zwiększenie aktywności aminotransferazy związane z zapaleniem wątroby i/lub żółtaczką. Rzadko marskość wątroby, niewydolność wątroby
Układ immunologiczny	anafilaksja i/lub obrzęk naczynioruchowy

1.2.1.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności

Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności dla skuteczności bozentanu przedstawiony w Wytycznych diagnostyki i leczenia TNP opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne:

- W przypadku pacjentów z idiopatycznym TNP i nadciśnieniem płucnym towarzyszącym sklerodermii bez istotnego włóknienia płuc zaliczonych do klasy III wg NYHA: stopień rekomendacji – **I**; poziom wiarygodności – **A**
- W przypadku pacjentów z idiopatycznym TNP i nadciśnieniem płucnym towarzyszącym sklerodermii bez istotnego włóknienia płuc zaliczonych do klasy IV wg NYHA: stopień rekomendacji – **II**; poziom wiarygodności – **B**

1.2.2. EPOPROSTENOL

Epoprostenol jest syntetyczną solą prostacykliny. Ze względu na krótki okres biologicznego półtrwania w układzie krążenia jest on podawany w ciągłym wlewie dożylnym przy użyciu pompy infuzyjnej przez założony na stałe cewnik tunelowy (Hickmana).

Epoprostenol aktualnie nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski (preparat Flolan); zarejestrowany w Australii jako “*orphan medicine*” do leczenia TNP w III i IV klasie czynnościowej wg. klasyfikacji NYHA; dopuszczony do obrotu w USA i Kanadzie do leczenia idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z chorobami tkanki łącznej u pacjentów zaliczonych do III i IV klasy wg NYHA.

1.2.2.1. Wskazania do stosowania

Preparat Flolan zawierający epoprostenol nie jest obecnie dopuszczony do obrotu na terenie Polski.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego epoprostenol stosuje się:

- w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego u pacjentów zakwalifikowanych do III lub IV klasy czynnościowej NYHA
- podczas hemodializy, gdy użycie heparyny jest przeciwwskazane lub wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania Flolanu u dzieci oraz osób powyżej 65rż. z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

Preparat Flolan dostępny jest w 2 postaciach farmaceutycznych: fiolki zawierające 0,5 i 1,5 mg soli sodowej epoprostenolu pod postacią proszku do sporządzania infuzji dożylnych.

1.2.2.2. Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecana dawka w pierwotnym nadciśnieniu płucnym dawkę ustalana jest indywidualnie w trakcie krótkotrwałego podawania rozpoczynając wlew od 2ng/kg/min. aż do uzyskania maksymalnego korzystnego efektu hemodynamicznego lub wystąpienia działania, które ograniczy dalsze podawanie leku. W trakcie procesu terapeutycznego, stosując długotrwały wlew dożylny, dostosuje się dawkę w oparciu o uzyskane efekty oraz występujące działania niepożądane. Większości przypadków dawka docelowa waha się w granicach 20 – 40 ng/kg/min. (wartości oraz strategię zwiększania dawki są zróżnicowane w zależności od ośrodka).

Krótkotrwałe podawanie epoprostenolu w celu określenia dawek jest prowadzone w warunkach szpitalnych. Lek podawany jest w ciągłym przez założony na stałe centralny cewnik żylny za pomocą przenośnej pompy infuzyjnej, w związku z czym niezbędne jest odpowiednie przygotowanie do tego rodzaju leczenia pacjenta i zmotywowanie.

1.2.2.3. Przeciwwskazania

- przy stwierdzonej nadwrażliwości na lek
- zastoinowa niewydolność serca spowodowana ciężką niewydolnością lewokomorową
- w sytuacji występowania obrzęku płuc podczas określania zakresu dawek
- brak danych dotyczących stosowania epoprostenolu w czasie ciąży i karmienia piersią.

1.2.2.4. Możliwe interakcje z innymi lekami

- istnieje możliwość nasilenia działania leków przeciwzakrzepowych
- epoprostenol może nasilać działanie innych leków powodujących rozszerzenie naczyń
- epoprostenol może zmniejszać skuteczność trombolityczną tkankowego aktywatora plazminogenu
- przy łącznym stosowaniu epoprostenolu i leków wpływających na agregację płytek (np. niesterydowych leków przeciwzapalnych) może dojść do zwiększenia ryzyka krwawień.

1.2.2.5. Działania niepożądane

- zaczerwienienie twarzy (uderzenia gorąca)
- bóle głowy
- zaburzenia żołądkowo – jelitowe (nudności, wymioty, skurcze jelit)
- ból szczęki
- suchość w jamie ustnej
- uczucie zmęczenia
- zaczerwienienie powyżej miejsca wkłucia
- ból i ucisk w klatce piersiowej
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- tachykardia lub bradykardia
- niepokój, nerwowość, pobudzenie
- działania niepożądane związane ze sposobem podawania leku: miejscowa infekcja, ból w miejscu podania, niedrożność cénika, posocznica.

1.2.2.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności

Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności dla skuteczności epoprostenolu przedstawiony w Wytycznych diagnostyki i leczenia TNP opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne:

- w przypadku pacjentów z idiopatycznym TNP i NP. towarzyszącym chorobom tkanki łącznej: stopień rekomendacji – **I**, poziom wiarygodności – **A**
- W przypadku pacjentów z innymi rodzajami TNP: stopień rekomendacji – **IIa**, poziom wiarygodności – **C**.

1.2.3. ILOPROST

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

- hamowanie agregacji płytek krwi, przylegania płytek krwi i reakcję uwalniania
- rozszerzenie tętniczek i żyłek
- wzrost gęstości naczyń włosowatych i zmniejszenie podwyższonej przepuszczalności naczyń
- wywołanej przez mediatory, takie jak serotonina lub histamina w krążeniu w najmniejszych
- naczyniach
- stymulacja endogennego potencjalnego działania fibrynolitycznego

Iloprost został zarejestrowany w Europie (rejestracja centralna) do leczenia TNP w III klasie czynnościowej wg NYHA i Australii oraz USA (FDA) w III i IV klasie czynnościowej NYHA;

Iloprost został zakwalifikowany do grupy leków sierocych („*orphan medicinal iloprost*”).

EMA dopuściła do obrotu w Europie iloprost pod nazwą Ventavis w postaci roztworu do inhalacji (ampułki 1- lub -2 ml zawierające lek w stężeniu 10 µg/ml).

Iloprost występuje także w postaci do stosowania w ciągłym wlewie dożylnym, ale tego rodzaju postać farmaceutyczna nie ma pozwolenia do obrotu na terenie Europy.

1.2.3.1. Wskazania do stosowania

Zgodnie z rejestracją dokonaną przez EMA iloprost jest stosowany w celu poprawy wydolności wysiłkowej i zmniejszenia objawów u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zakwalifikowanych do III klasy czynnościowej według klasyfikacji NYHA.

1.2.3.2. Dawkowanie

Preparat Ventavis jest przeznaczony do inhalacji z nebulizatora.

Zalecana dawka jednorazowa wynosi 2,5 mikrograma lub 5,0 mikrogramów (podawanego w inhalacji przez ustnik nebulizatora) odpowiednio do indywidualnych potrzeb i tolerancji pacjenta. Dawkę przeznaczoną na jedną inhalację, należy podawać 6 do 9 razy na dobę, zgodnie z indywidualnymi potrzebami i tolerancją pacjenta.

1.2.3.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na iloprost lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- stany, w których wpływ iloprostu na płytki krwi może zwiększyć ryzyko krwotoku (np. aktywne wrzody trawienne, uraz, krwotok wewnątrzczaszkowy)
- ciężka choroba niedokrwienna serca lub niestabilna dławica piersiowa; zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niewyrównana niewydolność serca niekontrolowana przez lekarza; ciężkie zaburzenia rytmu serca; zaburzenia naczyniowo-mózgowe (np. przejściowe niedokrwienie mózgu, udar) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- nadciśnienie płucne spowodowane zarostową chorobą żył.
- wrodzone lub nabyte wady zastawki z istotnymi klinicznie zaburzeniami czynności mięśnia sercowego nie związane z nadciśnieniem płucnym.
- ciąża, laktacja.

1.2.3.4. Możliwe interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Iloprost może nasilać działanie środków rozszerzających naczynia i leków obniżających ciśnienie.

Iloprost może hamować czynność płytek krwi, a jego stosowanie z innymi środkami przeciwzakrzepowymi (takimi jak heparyna, pochodne kumaryny) lub z innymi inhibitorami agregacji płytek krwi (takimi jak kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidyna, klopidogrel i antagoniści glikoproteiny IIb/IIIa: abecyksymab, eptifibatyd i tyrofiban) mogą zwiększać ryzyko krwawień.

1.2.3.5. Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych stwierdzono występowanie następujących działań niepożądanych:

Zaburzenia sercowo-naczyniowe	Bardzo częste: rozszerzenie naczyń, niedociśnienie Częste: zawroty głowy związane z niedociśnieniem, omdlenia
Zaburzenia oddechowe, w klatce piersiowej i śródpiersia	Bardzo częste: nasilony kaszel - przy podawaniu leku w postaci inhalacji
Zaburzenia układu nerwowego	Częste: ból głowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	Częste: ból szczęki/szczękoscisk
krwawienia (przeważnie krwiaki)	częstość była duża w populacji pacjentów, w której był wysoki odsetek pacjentów przyjmujących jednocześnie środki przeciwzakrzepowe.

1.2.3.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności

Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności dla skuteczności iloprostu w postaci wziewnej przedstawiony w Wytycznych diagnostyki i leczenia TNP opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne:

- w przypadku pacjentów z idiopatycznym TNP stopień rekomendacji – **IIa**, poziom wiarygodności – **B**.

1.2.4. SYLDENAFIL

Syldenafil 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. Syldenafil zwiększa 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.

Sildenafil został zarejestrowany w procedurze centralnej jako „orphan medicine” do stosowania u pacjentów dorosłych z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II klasie NYHA

1.2.4.1. Wskazania do stosowania

Zgodnie z rejestracją dokonaną przez EMEA syldenafil stosowany jest do leczenia pacjentów z nadciśnieniem płucnym sklasyfikowanym według WHO jako klasa III, w celu poprawy zdolności wysiłkowej. Wykazano skuteczność działania leku w pierwotnych postaciach nadciśnienia płucnego oraz wtórnych związanych z chorobami tkanki łącznej.

EMEA dopuściła do obrotu w Europie syldenafil pod nazwą Revatio w postaci tabletek zawierających 20mg syldenafilu do stosowania doustnego.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci i młodzieży w dużych kontrolowanych badaniach klinicznych. Z tego względu nie zaleca się stosowania syldenafilu w tej grupie pacjentów.

1.2.4.2. Dawkowanie

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecana dawka do stosowania u osób powyżej 18 rż. to 20 mg trzy razy na dobę.

1.2.4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- jednoczesne stosowanie leku z lekami będącymi źródłem tlenu azotu (takimi jak azotan amylu) czy azotanami w jakiegokolwiek postaci jest przeciwwskazane.

- stosowanie w połączeniu z inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir)
- preparat Revatio jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischaemic optic neuropaty, NAION)
- Bezpieczeństwo stosowania sildenafilu nie było badane w następujących podgrupach pacjentów: z ciężką niewydolnością wątroby, po ostatnio przebyłym udarze mózgu, zawale mięśnia sercowego, ze znacznym niedociśnieniem (ciśnienie tętnicze krwi < 90/50 mmHg); z tego względu stosowanie sildenafilu u tych pacjentów jest przeciwwskazane.

1.2.4.4. Możliwe interakcje z innymi lekami

Ze względu na metabolizm sildenafilu możliwe są interakcje z takimi lekami jak:

- leki α - i β -adrenolityczne
- leki zawierające ketokonazol lub itraconazol
- rytonawir i sakwinawir (stosowane w leczeniu HIV)
- bozentan
- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ziele dziurawca i ryfampicyna
- erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon
- leki z grupy azotanów i leków uwalniających tlenek azotu takich jak azotan amylu.

1.2.4.5. Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych przed – i porejestracyjnych stwierdzono częste występowanie następujących działań niepożądanych:

Zakażenia i infestacja	zapalenie tkanki podskórnej, grypa, zapalenie zatok
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów
Zaburzenia psychiczne	bezsennaść, lęk
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy, migrena, drżenie, parestezje, uczucie palenia, niedoczulica
Zaburzenia oka	krwawienie do siatkówki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, światłowstręt, chromatopsja, widzenie na niebiesko, podrażnienie oka, przekrwienie oczu, zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy
Zaburzenia naczyń	nagle zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa, katar, kaszel, przekrwienie śluzówki nosa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biegunka, niestrawność, zapalenie żołądka, zapalenie żołądka i jelit, choroba refluksowa, żylaki odbytu, wzdęcia brzucha, suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie, rumień, nocne poty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	bóle kończyn, bóle mięśniowe, bóle pleców
Zaburzenia ogólne	gorączka

1.2.4.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności

Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności dla skuteczności sildenafilu przedstawiony w Wytycznych diagnostyki i leczenia TNP opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne:

- stopień rekomendacji – **I**, poziom wiarygodności – **A**.

1.2.5. TREPROSTYNIL

Treprostynil jest trójcyklicznym benzydynowym analogiem epoprostenolu o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze płucne i systemowe oraz hamującym agregację płytek krwi. W badaniach na zwierzętach wykazano, że efekt wazodylatacyjny prowadzi do zmniejszenia obciążenia następczego komór serca oraz zwiększenia indeksu sercowego i pojemności wyrzutowej serca. Stabilność chemiczna treprostynilu umożliwia podawanie go w temperaturze pokojowej w roztworze fizjologicznym. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnie. Przy podawaniu podskórnym stosuje się pompy mikroinfuzyjne i małe cewniki podskórne.

Treprostynil został zarejestrowany w Australii jako “orphan medicine” do leczenia TNP w III i IV klasie czynnościowej wg. klasyfikacji NYHA (Remodulin); FDA dopuściła treprostynil do leczenia pacjentów z TNP zaliczonych do II, III i IV klasy wg NYHA. Treprostynil dopuszczony jest również do obrotu na terenie Polski (procedura centralna).

1.2.5.1. Wskazania do stosowania

Treprostynil jest zalecany do leczenia pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zakwalifikowanych do II (FDA) lub III i IV klasy czynnościowej wg NYHA, u których nie jest skuteczna terapia konwencjonalna.

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania treprostynilu u osób poniżej 16rż. oraz powyżej 65roku życia.

1.2.5.2. Dawkowanie

Treprostynil jest podawany w ciągłym wlewie (- preferowany sposób podawania podskórnie; podawanie dożylnie stosuje się w przypadku wystąpienia miejscowych reakcji lub bólu w miejscu iniekcji).

Wstępną zalecaną dawkę określono na 1,25 ng/kg/min., a w przypadku braku tolerancji - 0.625 ng/kg/min. W celu określenia docelowej dawki ilość leku zwiększa się nie więcej niż 1,25 ng/kg/min. tygodniowo w ciągu pierwszych 4 tygodni, a następnie nie więcej niż 2,5 ng/kg/min. w zależności od odpowiedzi klinicznej. Nie ma większych doświadczeń ze stosowaniem dawki powyżej 40 ng/kg/min. Niewskazane jest nagłe odstawienie leku.

Preparat Remodulin dostępny jest w 4 postaciach farmaceutycznych: 20ml fiołki zawierające 1, 2,5, 5 i 10 mg/ml treprostynilu.

1.2.5.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na lek
- należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek
- nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania treprostynilu u kobiet w ciąży i karmiących.

1.2.5.4. Możliwe interakcje z innymi lekami

- redukcja ciśnienia może być nasiloną przy jednoczesnym stosowaniu leków mających wpływ na układ krążenia jak: diuretyki, leki obniżające ciśnienie lub rozszerzające naczynia
- ze względu na hamowanie agregacji płytek krwi istnieje zwiększone ryzyko krwawienia przy stosowaniu antykoagulantów
- w badaniach in vitro i in vivo nie obserwowano interakcji z warfaryną.

1.2.5.5. Działania niepożądane

- ból w miejscu iniekcji (najczęściej występujące działanie niepożądane), reakcja, krwawienie lub zasinienie w miejscu iniekcji – objawy te czasami uniemożliwiają kontynuację leczenia
- ból głowy
- biegunka
- nudności
- wysypka
- ból szczęki
- rozszerzenie naczyń, obniżenie ciśnienia krwi
- zawroty głowy
- obrzęki
- świąd

1.2.5.6. Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności

Stopień rekomendacji oraz poziom wiarygodności dla skuteczności epoprostenolu przedstawiony w Wytycznych diagnostyki i leczenia TNP opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne:

- w przypadku pacjentów z TNP stopień rekomendacji - **IIa**, poziom wiarygodności – **B**.

2. METODYKA

2.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest porównanie efektywności klinicznej bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, sildenafilu i treprostynilu z leczeniem konwencjonalnym wśród pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Analizę wykonano na zlecenie Ministra Zdrowia.

2.2. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)”, opublikowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w marcu 2007 roku, jak również o wytyczne Cochrane Collaboration „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6*” z września 2006 r.

2.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w trzech wiarygodnych przeglądach systematycznych (*Kanthapillai 2004, Paramonthayan 2005, Liu 2006*). Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych opublikowanych po datach ostatnich wyszukiwań publikacji w wyżej wymienionych przeglądach przedstawiono w tabeli.

Tabela 1.
Strategia wyszukiwania

ID	Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
#1	Populacja	„pulmonary hypertension”
#2	Interwencja I - bozentan	Bozentan
#3		Tracleer
#4		Ro 47-0203
#5		Ro-47-0203
#6		#2 OR #3 OR #4 OR #5
#7		#6 AND #1
#8		Interwencja II - epoprostenol
#9	Epoprostanol	
#10	PGI2	
#11	Prostaglandin	
#12	Prostacyclin	
#13	PGX	
#14	Flolan	
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	
#16	#15 AND #1	

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

#17	Interwencja III - iloprost	Iloprost
#18		Ciloprost
#19		Ventavis
#20		ZK-36374
#21		ZK 36374
#22		ZK36374
#23		#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	#23 AND #1	
#25	Interwencja IV - Sildenafil	Sildenafil
#26		Sildenafil
#27		Acetildenafil
#28		Desmethylsildenafil
#29		Homosildenafil
#30		Hydroxyhomosildenafil
#31		UK 92480-10
#32		UK-92,480-10
#33		Viagra
#34		Revatio
#35		#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34
#36	#35 AND #1	
#37	Interwencja V - treprostynil	Treprostynil
#38		Remodulin
#39		UT15
#40		UT-15
#41		#37 OR #38 OR #39 OR #40
#42		#41 AND #1
#43	Interwencja – określenia zbiorcze	phosphodiesterase inhibitors
#44		#43 and #1
#45		vasodilator agents
#46		#45 AND #1
#47		endothelin receptor antagonists
#48		endothelin receptor antagonist
#49		#47 OR #48
#50		#49 AND #1
#51		#50 OR #46 OR #44 OR #42 OR #36 OR #24 OR #16 OR #7
#52	Rodzaj badań	#51 Limits: English, French, German, Spanish, Polish, published in the last 2 years, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans

W strategii wyszukiwania uwzględniono badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w języku angielskim, polskim, niemieckim, francuskim i hiszpańskim, przeprowadzone na ludziach. Data ostatniego wyszukiwania badań: 29.01.2007.

Wyniki wyszukiwania publikacji z zastosowaniem powyższej strategii umieszczono w załącznikach.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone równolegle przez dwie osoby. W przypadku niezgodności przeprowadzano dyskusję do momentu osiągnięcia porozumienia.

2.4. Przeszukiwanie baz informacji medycznych

Wyszukiwanie publikacji, analizę streszczeń oraz pełnych tekstów badań pod kątem włączenia ich do przeglądu dokonywały dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o opracowany wcześniej protokół. Wszelkie niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu lub z udziałem trzeciej osoby.

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (raportów HTA, metaanaliz oraz przeglądów systematycznych) przeszukano następujące serwisy internetowe:

- *Cochrane Library*:
 - ❖ *The Cochrane Database of Systematic Reviews*;
 - ❖ *Health Technology Assessment Database*;
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- CRD (*Centre for Reviews and Disseminations*):
 - ❖ *Health Technology Assessment (HTA) Database*;
 - ❖ *Ongoing Reviews Database*;
- Medline przez PubMed;
- EmBase.

W przypadku odnalezienia wiarygodnych raportów HTA i/albo przeglądów systematycznych obejmujących poszukiwaną populację, interwencje, jak również punkty końcowe i w których kryteria włączenia badań były zbliżone do zastosowanych w niniejszej analizie, uwzględniano badania pierwotne włączone przez autorów tych opracowań, zaś w kolejnym etapie dokonano wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania publikacji, przedstawionej w odnalezionych opracowaniach. Pod tym kątem przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline przez PubMed;
- EmBase;
- Cochrane Library (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
- BioMed Central.

Dodatkowych doniesień poszukiwano zarówno w referencjach odnalezionych opracowań pierwotnych, jak i wtórnych (raporty HTA, przeglądy systematyczne, metaanalizy, artykuły poglądowe). Dokonano również przeglądu doniesień i streszczeń z konferencji naukowych (*European Society of Cardiology*) oraz rejestru badań klinicznych (*National Research Register, U. S. National Institutes of Health – clinicaltrials.gov, Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*). Konsultowano się również z ekspertami klinicznymi oraz producentami ocenianych leków (zarówno w celu odnalezienia dodatkowych badań, jak i w zakresie okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa leków (*Periodic Safety Update Reports*)).

2.5. Kryteria włączenia badań pierwotnych do analizy

2.5.1. Populacja

Do analizy włączono badania, w których populację stanowili pacjenci dorośli lub dzieci leczone konwencjonalnie przed przystąpieniem do próby klinicznej, w I kategorii nadciśnienia płucnego według klasyfikacji weneckiej z 2003 roku:

- tętnicze nadciśnienie płucne pierwotne (idiopatyczne), rodzinne lub związane z:
 - ❖ chorobami tkanki łącznej,
 - ❖ wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo-prawym,
 - ❖ nadciśnieniem wrotnym,
 - ❖ zakażeniem HIV,
 - ❖ zatruciem lekami i toksynami,
 - ❖ innymi zaburzeniami (zaburzenia funkcji tarczycy, choroba spichrzania glikogenu (glikogenoza), choroba Gauchera, dziedziczne teleangiektazje krwotoczne, hemoglobinopatie, zaburzenia mieloproliferacyjne, splenektomia)
 - ❖ istotnym zajęciem naczyń żylnych lub włosniczek (choroba zarostowa naczyń płucnych, hemangiomatoza płucna;
 - ❖ przetrwałe nadciśnienie płucne noworodków.

Z analizy wykluczano badania kliniczne przeprowadzone na populacji pacjentów z innym niż tętnicze nadciśnienie płucne, w tym:

- ❖ nadciśnienie płucne związane z chorobami lewego serca (żylne nadciśnienie płucne);
- ❖ nadciśnienie płucne związane z chorobami układu oddechowego i/lub hipoksemią;
- ❖ nadciśnienie płucne w przebiegu choroby zakrzepowo-zatorowej;

niemniej, włączano badania, w których pacjenci tacy stanowili niewielki odsetek całkowitej populacji badanej.

W ramach rozważanej populacji, o ile tego typu dane były dostępne w badaniach klinicznych, zakładano analizę dwóch podgrup pacjentów:

- z tętnicznym nadciśnieniem płucnym pierwotnym,
- z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami.

2.5.2. Interwencja

Do analizy włączano badania, w których porównywano:

- Bozentan z leczeniem konwencjonalnym vs placebo z leczeniem konwencjonalnym;
- Epoprostenol z leczeniem konwencjonalnym vs leczenie konwencjonalne;
- Iloprost z leczeniem konwencjonalnym vs placebo z leczeniem konwencjonalnym;
- Syldenafil z leczeniem konwencjonalnym vs placebo z leczeniem konwencjonalnym;
- Treprostynil z leczeniem konwencjonalnym vs placebo z leczeniem konwencjonalnym;
- Epoprostenol, iloprost, treprostynil, bozentan lub syldenafil vs którykolwiek z powyższych leków (porównania bezpośrednie).

Dodatkowo, kryterium włączenia badania do analizy było leczenie konwencjonalne w obu ocenianych grupach terapeutycznych.

Z analizy wykluczano próby kliniczne, w których bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil lub treprostynil stosowano w leczeniu skojarzonym, tj. gdy w jednej z grup terapeutycznych stosowano więcej niż jeden z ocenianych leków. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących okresu obserwacji.

2.5.3. Punkty końcowe

2.5.3.1. Pierwszorzędowe

- Wydolność wysiłkowa (test 6-minutowy) jako czynnik mający wpływ na czas przeżycia
- Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA lub WHO
- Ocena duszności w skali Borga oraz ocena duszności i zmęczenia
- Czas do nasilenia objawów nadciśnienia płucnego (zmiana leczenia lub przeszczep płuca)
- Liczba hospitalizacji i/lub wizyt u lekarza
- Jakość życia
- Śmiertelność
- Działania niepożądane

2.5.3.2. Drugorzędowe

- Parametry hemodynamiczne (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, opór w łożysku naczyń płucnych, wskaźnik sercowy, pojemność minutowa serca, wysycenie tlenem krwi tętniczej, wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej)

2.5.4. Rodzaj badań

W analizie uwzględniano wyłącznie badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w pełnych tekstach w języku angielskim, polskim, niemieckim, francuskim i hiszpańskim, przeprowadzone na ludziach.

2.6. Ocena wiarygodności badań klinicznych

Na podstawie tytułów i streszczeń publikacji, opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Kolejnym etapem selekcji była weryfikacja badań w oparciu o pełne teksty publikacji, z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników.

W każdym z etapów selekcji oraz oceny jakości badań uczestniczyły dwie niezależnie pracujące osoby, zaś w przypadku niezgodności lista włączonych badań oraz ich ocena ustalane były w drodze konsensusu lub z udziałem trzeciej osoby. W załączniku przedstawiono diagram opisujący szczegółowy proces selekcji publikacji oraz wyników wyszukiwania na poszczególnych etapach.

Wiarygodność odnalezionych przeglądów systematycznych/metaanaliz oceniano przy użyciu kwestionariusza QUOROM (*Quality Reporting of Meta-analyses*), złożonego z pięciu obszarów odnoszących się do streszczenia, wstępu, metod, wyników oraz dyskusji zawartej w metaanalizie. Szczegółowy opis kwestionariusza QUOROM przedstawiono w załączniku.

Oceny wiarygodności włączonych do analizy prób klinicznych dokonano przy użyciu 5-stopniowej skali *Jadad*, złożonej z pięciu pytań. Łącznie cztery pytania dotyczą randomizacji i zaślepienia, których zastosowanie w badaniu umożliwia eliminację lub znaczne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (np. zaawansowanie choroby, wiek, płeć, czy zachowanie personelu medycznego). Jedno z pytań dotyczy utraty pacjentów z badania, umożliwiając ocenę nieuzasadnionego wykluczania pacjentów z badania przez osoby je przeprowadzające. Podanie przez autorów próby klinicznej informacji na ten temat umożliwia wykonanie tzw. analizy według zamiaru leczenia (ITT, *intention-to treat*). Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w załączniku.

2.7. Analiza statystyczna

Ekstrakcję i analizę danych przeprowadzono na podstawie jednolitego formularza, z udziałem dwóch niezależnie pracujących osób. W przypadku rozbieżności, ostateczną wersję ustalano w drodze konsensusu lub z udziałem osoby trzeciej.

Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. liczba osób, u których występuje mierzony punkt końcowy) obliczano iloraz szans (OR, *odds ratio*) oraz 95% przedział ufności (95% *confidence interval*, CI). W przypadku istotności statystycznej parametrów OR obliczano również pozostałe parametry efektywności klinicznej: w przypadku zdarzeń niekorzystnych – ryzyko względne (RR, *relative risk*) i względne zmniejszenie ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) oraz bezwzględne – bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR, *absolute risk reduction*) i NNT (*number needed to treat*), zaś w przypadku zdarzeń korzystnych odpowiednio: korzyść względną (RB, *relative benefit*), względną zwiększenie korzyści (RBI,

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

relative benefit increase), bezwzględne zwiększenie korzyści (*ABI, absolute benefit increase*) oraz *NNH (number needed to harm)*. Wszystkie parametry podawano wraz z 95% przedziałami ufności.

W przypadku małej liczby zdarzeń lub ich braku iloraz szans obliczano metodą *Peto* (gdy różnica w liczbach zdarzeń pomiędzy grupami była niewielka) lub stosowano korektę *Haldane'a*. (gdy liczba zdarzeń w znacznym stopniu różniła się pomiędzy grupami).

Dla parametrów ciągłych pomiędzy wartościami uzyskanymi w porównywanych grupach lub zmianami tych wartości względem wartości wyjściowych (np. średnia zmiana nasilenia świądu) obliczono średnią ważoną różnicę (*WMD, weighted mean difference*) lub standaryzowaną średnią różnicę (*SMD, standarized mean difference*), z uwzględnieniem 95% przedziału ufności. Metaanaliza obejmuje jedynie te wyniki, dla których podano odchylenie standardowe (*SD*) lub błąd standardowy (*SE*) lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie dostępnych danych.

Metaanalizę wyników przeprowadzono używając modelu efektów stałych (*fixed effect model*) w przypadku, gdy nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności wyników badań. Dla punktów końcowych, które osiągnęły znamienność statystyczną w teście na niejednorodność badań ($p \leq 0,1$) zastosowano model efektów losowych (*random effect model*). Obliczeń dokonywano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect* (wersja 2.6.2).

Analizę wrażliwości wykonywano poprzez włączanie i wyłączenie różniących się danych do metaanalizy w przypadku parametrów niepewnych tj. stwierdzenia różnic pomiędzy włączonymi do analizy badaniami w kryteriach włączenia pacjentów do próby klinicznej, wyjściowych charakterystykach pacjentów, dawkowaniu leków, okresach obserwacji, jak również definicji punktów końcowych.

W przypadku braku istotnego wpływu tego typu operacji na wynik metaanalizy, zakładano prawdziwość otrzymanych wyników, natomiast gdy wyniki zmieniały się, prowadząc do wniosków odmiennych, wyniki końcowe interpretowano z większą ostrożnością.

3. WYNIKI

3.1. Bozentan vs placebo

3.1.1. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano cztery spełniające kryteria włączenia, wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją. W odnalezionych badaniach bozentan (BOS) podawany razem z leczeniem konwencjonalnym (LK) porównywano z placebo (PL) wraz z LK. We wszystkich próbach klinicznych zastosowano podwójne zaślepienie, przy czym w jednej z prób (*Barst 2006*) oceniano BOS w ramieniu niezaślepionym.

Ocenę wszystkich badań oraz źródła opisujące poszczególne próby kliniczne i długość okresów obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Charakterystyka badań włączonych do analizy; BOS vs PL

Badanie	Publikacje	Okres obserwacji	Ocena w skali <i>Jadad</i>
<i>Channick 2001</i>	<i>Badesch 2002</i> <i>Channick 2001</i> <i>Denton 2006</i> <i>McLaughlin 2005</i> <i>Sitbon 2003</i>	co najmniej 12 tygodni	4
<i>Rubin 2002</i>	<i>Denton 2006</i> <i>Galie 2003</i> <i>McLaughlin 2005</i> <i>Rubin 2002</i>	16 tygodni	3
<i>Barst 2006</i>	<i>Barst 2006</i>	18 tygodni	3
<i>BREATHE-5</i>	<i>Galié 2006</i> <i>Gatzoulis 2006</i>	16 tygodni	5

Dwa badania uzyskały wynik równy trzem punktom, natomiast jedno – czterem i jedno – pięciu punktom w skali *Jadad*. Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany i wynosił od 12 do 18 tygodni. W badaniu *Channick 2001* okres obserwacji był różny dla poszczególnych pacjentów i wahał się pomiędzy 12 a 28 tygodniami.

3.1.2. Opis populacji

Populacja pacjentów włączonych do poszczególnych badań klinicznych objęła zarówno osoby z tętniczym nadciśnieniem płucnym idiopatycznym (*Channick 2001*, *Rubin 2002*, *Barst 2006*), jak i związanym z twardziną skóry (*Channick 2001*, *Rubin 2002*), wrodzoną wadą serca (*Barst 2006*), układowym toczniem rumieniowatym (*Rubin 2002*) i zespołem Eisenmengera (*BREATHE-5*). W badaniu *Barst 2006* pod pojęciem wady serca rozumiano operowany ubytek przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej serca lub operowany co najmniej rok wcześniej przetrwały przewód tętniczy *Botalla*, lub nieoperowny wtórny otwór w przegrodzie międzyprzedsionkowej (przy wysyceniu tlenem $\geq 88\%$).

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Dwa badania (*Channick 2001* i *BREATHE-5*) oceniały skuteczność BOS w leczeniu pacjentów z III klasą czynnościową wg klasyfikacji WHO/NYHA. Badanie *Rubin 2002* obejmowało pacjentów z klasą III oraz IV. Natomiast badanie *Barst 2006* - pacjentów z II, III i IV klasą czynnościową WHO/NYHA. Biorąc pod uwagę średni odsetek pacjentów z III klasą czynnościową w poszczególnych badaniach, można stwierdzić, że w łącznej populacji z czterech badań stanowili oni większość (ponad 80%).

We wszystkich badaniach warunkiem włączenia był wynik 6-minutowego testu marszu powyżej 150 metrów. W trzech badaniach musiał on być niższy od 450 metrów, natomiast w badaniu *Channick 2001* górna granica wynosiła 500 m.

Wśród kryteriów włączenia pacjentów do próby uwzględniano wcześniejsze leczenie środkami rozszerzającymi naczynia, lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi lub tlenem (*Channick 2001, Rubin 2002*), wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej powyżej niż 25 mm Hg (*Channick 2001, Rubin 2002*), wartość ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych poniżej 15 mm Hg i wskaźnik oporu naczyń płucnych powyżej 240 dyn*s*cm⁻⁵ lub 3 jednostki Wooda (*Channick 2001, Rubin 2002, Barst 2006*). Dodatkowo w próbie *Barst 2006* wysycenie tlenem krwi tętniczej musiało się zawierać pomiędzy 70 a 90%.

W badaniu *Barst 2006* pacjenci poniżej osiemnastego roku życia byli brani pod uwagę tylko jeśli ich masa ciała wynosiła co najmniej 50 kg. Do próby *BREATHE-5* włączano natomiast tylko pacjentów powyżej 12 roku życia.

Charakterystykę wyjściową populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Tabela 3.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań; BOS vs PL

Badanie	Interwencja	Liczba pacjentów	Średni wiek (SD) [lat]	Odsetek mężczyzn	Odsetek pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym	Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami	Odsetek pacjentów z II klasą czynnościową WHO/NYHA	Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową WHO/NYHA	Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową WHO/NYHA	Odsetek pacjentów przyjmujących doustne leki rozszerzające naczynia	Średni wynik 6-minutowego testu marszu (SD) [m]	Średni czas od diagnozy (SD) [miesiące]
<i>Channick 2001</i>	BOS 125 mg x 2	21	52,2 (12,2)	19%	81%	19%	0%	100%	0%	43%	360,0 (86,0)	21,1 (17,6)
	PL	11	47,4 (14,0)	0%	91%	9%	0%	100%	0%	54%	355,0 (82,0)	36,4 (34,4)
<i>Rubin 2002</i>	BOS 125 mg x 2	74	50,4 (15,9)	23%	77%	23%	0%	89%	11%	-	326,0 (73,0)	30,0 (33,0)
	BOS 250 mg x 2	70	47,0 (15,6)	19%	64%	36%	0%	92%	8%	-	333,0 (75,0)	30,0 (38,0)
	PL	69	47,2 (16,2)	22%	70%	30%	0%	94%	6%	-	344,0 (76,0)	28,0 (48,0)
<i>Barst 2006</i>	BOS 125 mg x 2	47	49,0 (16,0)	22%	57%	43%	37%	62%	2%	-	337,0 (78,0)	-
	PL	62	53,0 (15,0)	24%	60%	40%	37%	57%	6%	-	321,0 (85,0)	-
<i>BREATHE-5</i>	BOS 125 mg x 2	37	37,2 (12,0)	38%	0%	100%	0%	100%	0%	-	331,9 (82,8)	23,7 (13,6)*
	PL	17	44,2 (8,5)	41%	0%	100%	0%	100%	0%	-	336,4 (67,5)	20,5 (13,0)*
Łącznie	BOS	249	47,62	23%	59%	41%	7%	87%	6%	-	333,79	27,92**
	PL	159	49,15	23%	60%	40%	12%	81%	7%	-	334,98	27,64**

* dotyczy diagnozy zespołu Eisenmengera

** policzono dla dostępnych wartości

W analizie uwzględniono 408 osób. Łącznie we wszystkich grupach leczonych BOS znalazło się więcej pacjentów (249) aniżeli w grupach przyjmujących PL (159). Największym badaniem było badanie *Rubin 2002*, które objęło 213 osób, w tym 144 w dwóch grupach BOS (125 i 250 mg dwa razy dziennie). W pozostałych próbach włączono od 33 do 109 pacjentów.

Średni wiek pacjentów we wszystkich próbach klinicznych włączonych do analizy wyniósł dla osób leczonych BOS – 47,62 lat, natomiast dla osób przyjmujących PL był on nieco wyższy – 49,15 lat. Przeciętnie najstarsi pacjenci znaleźli się w badaniu *Barst 2006* (przeciętnie 49 lat w grupie BOS oraz 53 lat w grupie PL), najmłodszy zaś w próbie *BREATHE-5* (przeciętnie 37,2 lat w grupie BOS oraz 44,2 lat w grupie PL).

We wszystkich badaniach mężczyźni stanowili przeciętnie 23% badanej populacji. W poszczególnych badaniach grupy obejmowały od 0% (*Channick 2001*) do 41% (*BREATHE-5*) mężczyzn.

Osoby z idiopatycznym TNP stanowiły około 60% całej populacji objętej analizą (dokładnie 59% w grupie BOS i 60% w grupie PL). U pozostałych pacjentów stwierdzono nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami. Rozkład odsetka pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym był zróżnicowany w poszczególnych badaniach. W próbie *Channick 2001* stanowili oni ponad 80% osób włączonych. Natomiast w badaniu *BREATHE-5* uczestniczyli tylko pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z zespołem Eisenmengera. W pozostałych badaniach odsetek pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym zawierał się w przedziale od 57% do 77%.

Kolejną istotną cechą charakteryzującą badaną populację była klasa czynnościowa WHO/NYHA, do której należeli pacjenci. W większości byli oni zaliczani do III klasy WHO/NYHA (87% pacjentów leczonych BOS oraz 81% pacjentów, którym podawano PL). W próbach *Channick 2001* oraz *BREATHE-5* wszyscy pacjenci należeli do III klasy WHO/NYHA. W badaniu *Rubin 2002* było to około 90%, zaś w *Barst 2006* około 60% ocenianej populacji. 7% z grup BOS i 12% z grup PL należało do II klasy czynnościowej. Pacjenci zaliczani do tej klasy brali udział wyłącznie w badaniu *Barst 2006* i stanowili w nim (w obu grupach) 37%. Pacjenci z IV klasą czynnościową WHO/NYHA uczestniczyli w badaniach *Rubin 2002* oraz *Barst 2006* – stanowili oni średnio 6% pacjentów przypisanych do grup eksperymentalnych oraz 7% przypisanych do grup kontrolnych.

Średni wynik 6-minutowego testu marszu w momencie włączenia do badania wynosił przeciętnie 333,79 m w grupach BOS oraz 334,98 m w grupach PL. Dla BOS w poszczególnych badaniach wynik ten zawierał się w przedziale od 326 m (*Rubin 2002*, grupa przyjmująca 125 mg BOS) do 360 m (*Channick 2001*). W grupach PL było to odpowiednio od 321 m (*Barst 2006*) do 355 m (*Channick 2001*).

We wszystkich badaniach za wyjątkiem *Barst 2006* podano średni czas, który upłynął od diagnozy tętniczego nadciśnienia płucnego¹ do momentu włączenia do badania. Średnia dla prób, w których wartość ta została podana wynosiła 27,92 miesiąca (grupy przyjmujące BOS) oraz 27,64 miesiąca (grupy przyjmujące PL). W grupie BOS najkrótszy średni czas od diagnozy występował w badaniu *Channick 2001* (21,1 miesiąca), najdłuższy zaś w badaniu *Rubin 2002* (30 miesięcy w obu grupach przyjmujących BOS). W grupach PL najkrótszy średni czas od diagnozy zaobserwowano w badaniu *BREATHE-5* (20,5 miesiąca), zaś najdłuższy w badaniu *Channick 2001* (36,4 miesiąca).

Istotnym parametrem, ocenianym wyjściowo wśród pacjentów włączonych do poszczególnych prób klinicznych był odsetek pacjentów przyjmujących doustne leki

¹ W badaniu *BREATHE-5* podano czas od diagnozy zespołu Eisenmengera

rozszerzające naczynia. Informację na ten temat podano jedynie w badaniu *Channick 2001*, w którym pacjenci przyjmujący te leki stanowili 43% grupy eksperymentalnej i 54% grupy kontrolnej.

3.1.3. Opis interwencji

We włączonych do analizy próbach klinicznych pacjentów losowo przypisano do grupy BOS lub PL.

Poniżej zawarto charakterystykę interwencji w badaniach włączonych do analizy.

Tabela 4.
Opis interwencji; BOS vs. PL

Badanie	BOS		PL	Leczenie dodatkowe
<i>Channick 2001</i>	Bozentan w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie do czasu wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych		Placebo	Antykoagulanty (warfaryna), środki rozszerzające naczynia (diltiazem, amlodypina)
<i>Rubin 2002</i>	Bozentan w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie przez 12 tygodni.	BOS w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 250 mg dwa razy dziennie przez 12 tygodni	Placebo	Środki przeciwzakrzepowe, diuretyki, blokery receptorów wapnia, uzupełniający tlen przy wizytach
<i>Barst 2006</i>	Bozentan w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie		Placebo	Antykoagulanty, diuretyki, blokery receptorów wapnia, digoksyna, uzupełniający tlen
BREATHE-5	Bozentan w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie		Placebo	Środki przeciwzakrzepowe, diuretyki, blokery receptorów wapnia

We wszystkich badaniach porównywano BOS przyjmowany doustnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie z PL. Przed podaniem właściwej dawki, leczenie rozpoczynano czterotygodniowym okresem, w którym pacjentom podawano BOS w dawce 62,5 mg dwa razy dziennie.

Dodatkowo w badaniu *Rubin 2002* oceniano ramię pacjentów przyjmujących doustnie BOS w dawce 250 mg, również dwa razy dziennie. Ze względu na fakt, iż w pozostałych badaniach oceniany był BOS w dawce 125 mg, do metaanalizy włączono tylko ramię oceniające BOS w adekwatnej dawce (oraz ramię PL). Przy ocenie niektórych punktów końcowych (jak np. klasy czynnościowej WHO/NYHA) nie było możliwe podanie wyników wyłącznie dla grupy 125 mg BOS. Dlatego też omówiono łącznie wyniki przy obu dawkach. Wyniki dla dawki 250 mg w badaniu *Rubin 2002* zostały opisane tam, gdzie było to możliwe.

Obok terapii, której pacjenci poddani zostali w ramach badania, podlegali również (grupa eksperymentalna i kontrolna) tzw. LK. Obejmowało ono podawanie takich leków jak: antykoagulanty, leki rozszerzające naczynia, diuretyki, glikozydy oraz tlen.

3.1.4. Analiza skuteczności

3.1.4.1. Śmiertelność

Dane dotyczące śmiertelności przedstawiono we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Okres obserwacji wyniósł od 12 do 18 tygodni.

Zestawienie danych z prób klinicznych dotyczących śmiertelności zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	0	0%*	11	0	0%*	n.a.
<i>Rubin 2002</i>	74	1	1%*	69	2	3%*	n.s.
<i>Barst 2006</i>	60	0	0%*	62	0	0%*	n.a.
BREATHE-5	37	0	0%*	17	0	0%*	n.a.

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W badaniu *Rubin 2002* odnotowano trzy przypadki zgonów: 1 w grupie pacjentów leczonych BOS 125 mg oraz 2 w grupie PL. Szansa zgonu w wyniku terapii BOS w dawce 125 mg stanowi 47% szansy zgonu w grupie kontrolnej. Obliczony metodą *Peto* iloraz szans wynosi 0,47 (95% CI: 0,05 do 4,63). Wynik nie jest istotny statystycznie.

W badaniu *Barst 2006* dwóch pacjentów z grupy placebo zmarło po wycofaniu ich z badania. W badaniach *Channick 2001* oraz *BREATHE-5* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

3.1.4.2. Zwiększenie wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe wg klasyfikacji WHO/NYHA

Dane dotyczące zwiększenia wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe WHO/NYHA znalazły się w badaniach *Channick 2001*, *Rubin 2002* oraz *BREATHE-5*.

Tabela 6.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wydolność wysiłkowa zwiększyła się o dwie klasy czynnościowe wg WHO/NYHA; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	0	0%	11	0	0%	n.a.
<i>Rubin 2002</i>	68	2*	3%	65	0*	0%	n.s.
BREATHE-5	37	0	0%	17	0	0%	n.a.

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Ten punkt końcowy odnotowano jedynie w badaniu *Rubin 2002*. W pozostałych próbach klinicznych, w żadnej z porównywanych grup terapeutycznych nie uzyskano poprawy wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe wg WHO/NYHA.

Iloraz szans obliczony metodą *Peto* na podstawie wyników badania *Rubin 2002* wynosi 7,18 (95% CI: 0,44 do 116,03), zatem szansa poprawy wydolności wysiłkowej co najmniej o 2 klasy czynnościowe wg WHO jest ponad siedmiokrotnie większa w grupie z bozentanem w porównaniu z tą szansą w grupie placebo. Wynik nie jest znamieny statystycznie

W badaniu *Rubin 2002* w grupie pacjentów leczonych BOS w dawce 250 mg poprawa wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe WHO występowała z częstością 1%. Iloraz szans obliczony metodą *Peto* jest równy 7,76 (95% CI: 0,15 do 391,27), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie BOS 250 mg jest prawie ośmiokrotnie większa w porównaniu z szansą, jaka istnieje w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.4.3. Zwiększenie wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji WHO/NYHA

Informacje dotyczące poprawy wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową według klasyfikacji WHO/NYHA przedstawiono we wszystkich badaniach. Nie wszędzie jednak były one kompletne, co nie pozwoliło na włączenie do metaanalizy wyników wszystkich czterech prób klinicznych. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 12-18 tygodni.

Zwiększenie wydolności wysiłkowej według klasyfikacji WHO/NYHA definiowano w kontekście badań włączonych do analizy jako przejście pacjenta z III klasy czynnościowej do klasy II. Okres obserwacji różnił się we włączonych badaniach i wynosił od 12 tygodni (*Channick 2001*), poprzez 16 tygodni (*Rubin 2002*, *BREATHE-5*) do 18 tygodni w próbie *Barst 2006*.

Poniżej podano wyekstrahowane z poszczególnych badań dane liczbowe dla grup BOS w dawce 125 mg oraz PL.

Tabela 7.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wydolność wysiłkowa zwiększyła się o 1 klasę czynnościową wg WHO/NYHA; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	9	43%	11	1	9%	bd
<i>Rubin 2002</i> **	68	26*	38%	65	18*	28%	n.s.
<i>Barst 2006</i>	60	b.d.	b.d.	62	6*	10%	n.s.
BREATHE-5	37	13	35%	17	2	13%	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

** BOS w dawce 125 mg

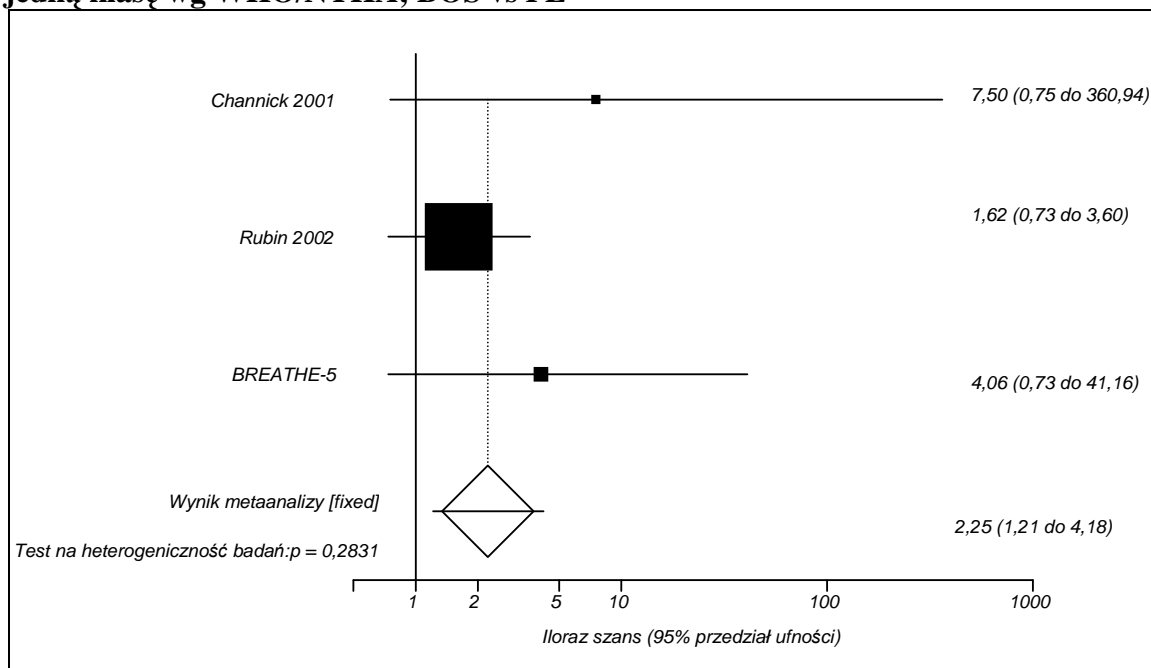
Na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wydolności wysiłkowej wg WHO/NYHA był większy w grupie bozentanu w

porównaniu z placebo. Autorzy badania *Barst 2006* nie podali kompletnych danych liczbowych, stąd też wyników tej próby klinicznej nie uwzględniono w metaanalizie.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy w 12-18-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 1.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił wzrost wydolności wysiłkowej o jedną klasę wg WHO/NYHA; BOS vs PL



Iloraz szans wynosi 2,25 (95% CI: 1,21 do 4,18, $p = 0,0156$). Oznacza to, iż w grupie pacjentów, którym podawano BOS szansa wzrostu wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg WHO/NYHA jest 2,25 razy większa w porównaniu z tą szansą w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

Poniżej zamieszczono dodatkowe parametry EBM dla zwiększenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA.

Tabela 8.

Wzrost wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA – dodatkowe parametry EBM; BOS vs PL

RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
1,77 (1,12 do 2,80)	0,77 (0,12 do 1,80)	0,166 (0,048 do 0,285)	7 (4 do 21)

Prawdopodobieństwo poprawy wydolności wysiłkowej o jedną klasą WHO/NYHA w grupie BOS stanowi 177% wartości tego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (95% CI: 1,12 do 2,80, $p = 0,0144$) – wynik jest istotny statystycznie. Względna różnica korzyści pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną wynosi 77% (95% CI: 0,12 do 1,80). Bezwzględne zwiększenie korzyści jest równe 0,166 (95% CI: 0,048 do 0,285; $p = 0,0059$). Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek zwiększenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA należy leczyć BOS zamiast PL 7 pacjentów przez okres 12-18 tygodni; NNT = 7 (95% CI: 4 do 21).

W badaniu *Rubin 2002* 34% pacjentów otrzymujących dawkę 250 mg BOS poprawiło wydolność wysiłkową o jedną klasę czynnościową WHO. Iloraz szans jest równy 1,34 (0,59 to 3,06), zatem w grupie BOS 250 mg szansa poprawy wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji WHO stanowi 134% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

3.1.4.4. Zmniejszenie wydolności wysiłkowej według klasyfikacji czynnościowej WHO/NYHA

Redukcja wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji czynnościowej WHO/NYHA oceniana była w trzech badaniach. We wszystkich próbach klinicznych ten punkt końcowy definiowano jako przejście z III do IV klasy czynnościowej WHO/NYHA. Okres obserwacji w ocenianych badaniach wyniósł 12-18 tygodni.

Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA w poszczególnych badaniach.

Tabela 9.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS + LK vs LK
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	0	0%	11	2	18%	n.s.*
<i>Barst 2006</i>	60	5*	9%	62	8*	13%	n.s.*
<i>BREATHE-5</i>	37	1	3%	17	1	6%	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

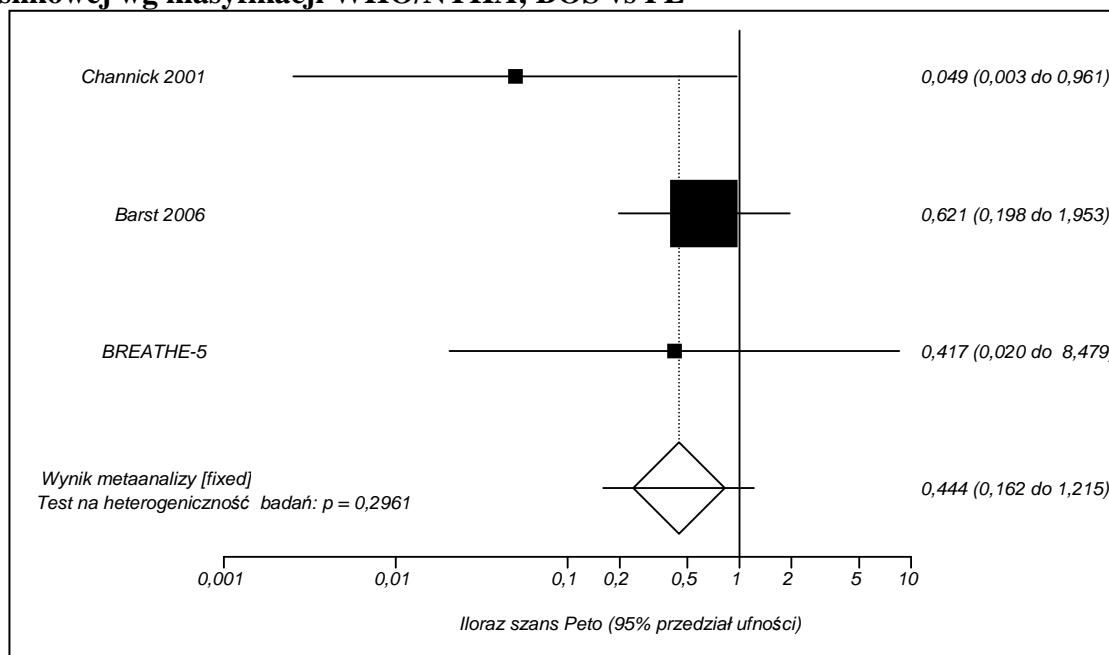
W powyższych próbach klinicznych odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA był mniejszy w grupie leczonej BOS w porównaniu z PL. W żadnym jednak z badań różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Ze względu na niewielką ilość zdarzeń, jakimi było pogorszenie klasy czynnościowej WHO/NYHA, obliczono iloraz szans Peto.

Metaanalizę wyników trzech badań dla 12-18 tygodniowego okresu obserwacji zamieszczono poniżej.

Wykres 2.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła redukcja wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO/NYHA; BOS vs PL



Obliczony metodą *Peto* iloraz szans nie daje wyniku statystycznie istotnego – wynosi on 0,444 (95% CI: 0,162 do 1,215, $p = 0,1139$). Zatem szansa przejścia z III do IV klasy czynnościowej WHO/NYHA jest mniejsza w grupie BOS i stanowi 44% tej szansy w grupie PL.

3.1.4.5. Wynik 6-minutowego testu marszu

Odległość przebyta przez pacjentów w czasie 6 minut była oceniana we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Poniżej podano zestawienie danych liczbowych wyekstrahowanych z badań. Wspomnieć należy, iż w każdym z badań pacjenci leczeni BOS uzyskali średnio lepszy wynik niż w grupie kontrolnej. Wyniki te były istotne statystycznie.

Tabela

10.

Wyniki 6-minutowego testu marszu; BOS vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa (SD) [m]	Wartość końcowa (SD) [m]	Zmiana względem wartości wyjściowej SD [m]	Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI)
<i>Channick 2001</i>	BOS	21	360 (86)	430 (64)	70 (b.d.)	76 (12 do 139) p = 0,021
	PL	11	355(82)	349 (146)	-6 (b.d.)	
<i>Rubin 2002</i>	BOS**	144	330 (74)	b.d.	36 (b.d.)	44 (21 do 67) p < 0,001
	PL	69	344 (76)	b.d.	8 (b.d.)	
<i>Barst 2006</i>	BOS	60	337 (78)	b.d.	23,0 (b.d.)	29,5 (0,30 do 58,70)* p = 0,05
	PL	62	321 (85)	b.d.	-6,5 (b.d.)	
BREATHE-5	BOS	37	331,9 (82,8)	b.d.	43,4 (49,2)	53,1 (15,37 do 90,83)* p = 0,008
	PL	17	366,4 (67,5)	b.d.	-9,7 (92,0)	

* obliczono na podstawie dostępnych danych

** połączone grupy BOS w dawce 125 i 250 mg

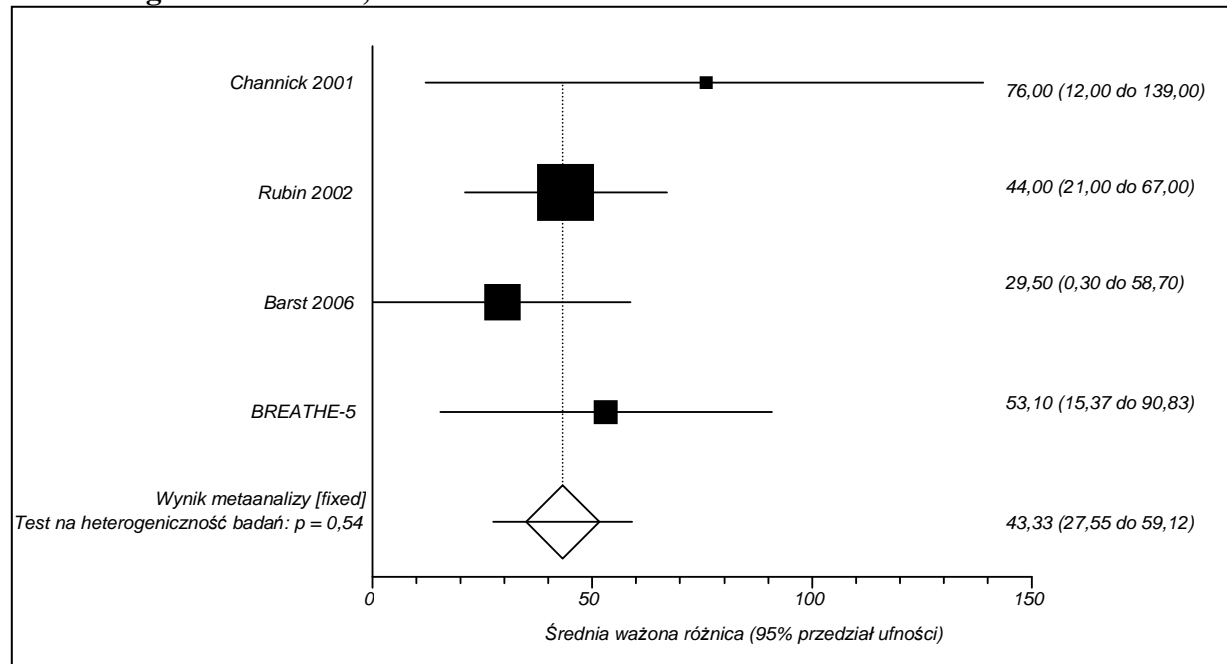
Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że we wszystkich analizowanych próbach klinicznych wzrost wydolności wysiłkowej ocenianej w 6-minutowym teście marszu był statystycznie istotnie większy w grupie bozentanu w porównaniu z placebo.

W badaniu *Rubin 2002* lepszy wynik testu odnotowano w grupie pacjentów leczonych BOS w dawce 250 mg (54m) w porównaniu z grupą BOS w dawce 125 mg: 35 m, nie udało się jednak dowieść statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami BOS (zastosowano test U *Manna-Whitneya*).

Przeprowadzono metaanalizę wyników badań oceniających wydolność wysiłkową za pomocą 6-minutowego testu marszu, którą przedstawiono poniżej. Ze względu na ujemny wynik testu na heterogeniczność badań (p = 0,54) metaanalizę wykonano przy użyciu modelu efektów stałych.

Wykres 3.

Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie 6-minutowego testu marszu; BOS vs PL



Wzrost wydolności wysiłkowej mierzonej w 6-minutowym teście marszu jest o 43,33 m większy w grupie BOS w porównaniu z PL. Średnia ważona różnica zmian wynosi 43,33 m (95% CI: 27,55 do 59,12; $p < 0,0001$). Wynik jest istotny statystycznie.

3.1.4.6. Ocena duszności w skali Borga

W trzech badaniach *Channick 2001* oraz *Rubin 2002* i *Barst 2006* oceniano nasilenie duszności mierzone w skali *Borga*. Stanowi ona miarę postrzeganej przez pacjenta duszności ocenianej w skali od 0 do 10, przy czym wyższy wynik oznacza większą duszność. Pomimo, że powyższy punkt końcowy oceniany był w trzech badaniach, informacje przedstawione zostały w sposób, który uniemożliwił przeprowadzenie metaanalizy.

Wyniki w poszczególnych próbach klinicznych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11.

Ocena duszności w skali *Borga*; BOS vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa (SD)	Wartość końcowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej	Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); BOS vs. PL
<i>Channick 2001</i>	BOS	21	4,38 (1,80)	b.d.	b.d.	-1,6 (- 3,1 do 0,0); n.s. ^{***}
	PL	11	4,18 (1,94)	b.d.	b.d.	
<i>Rubin 2002</i>	BOS 125 mg	74	3,3 (2,2)	3,2 (2,58 [*])	-0,1 (1,72 [*])	-0,4 (-0,95 do 0,15), ns ^{**}
	PL	69	3,8 (2,0)	4,2 (2,49 [*])	0,3 (1,66 [*])	

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

** obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu; odnosi się do porównania BOS 125 mg vs PL

*** różnica średnich pomiędzy grupą BOS a PL

W badaniu *Channick 2001* u pacjentów z grupy BOS po 12 tygodniach obserwacji nasilenie duszności było o 1,6 punktu mniejsze w porównaniu z grupą PL. Różnica średnich pomiędzy

grupami wyniosła -1,6 punktu (95% CI: -3,1 do 0,0), a wynik był na granicy istotności statystycznej.

W próbie klinicznej *Rubin 2002* średnia różnica zmian nasilenia duszności pomiędzy grupą BOS w dawce 125 mg a PL wyniosła -0,4 punktu (95% CI: -0,95 do 0,15), na korzyść grupy BOS. Wynik był nieistotny statystycznie ($p = 0,42$). Autorzy badania podali również informację, iż redukcja nasilenia duszności była o 0,9 punktu większa w grupie BOS 250 mg w porównaniu z PL, a wynik przekroczył próg istotności statystycznej ($p = 0,012$).

W badaniu *Barst 2006* podano jedynie informacje, że po 18 tygodniach obserwacji nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy ocenianymi grupami.

3.1.4.7. Konieczność hospitalizacji

Liczba koniecznych hospitalizacji została odnotowana w badaniu *Rubin 2002* oraz *Barst 2006*. Okres obserwacji wyniósł 16 do 18 tygodni. W próbie *Rubin 2002* punkt ten definiowano jako konieczność hospitalizacji lub przerwania leczenia ze względu na nasilenie TNP. Dane wyekstrahowane z obu badań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zaszła konieczność hospitalizacji; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	3	4%*	69	9	13%*	n.s.*
<i>Barst 2006</i>	60	3	5%*	62	4	6%*	n.s.*

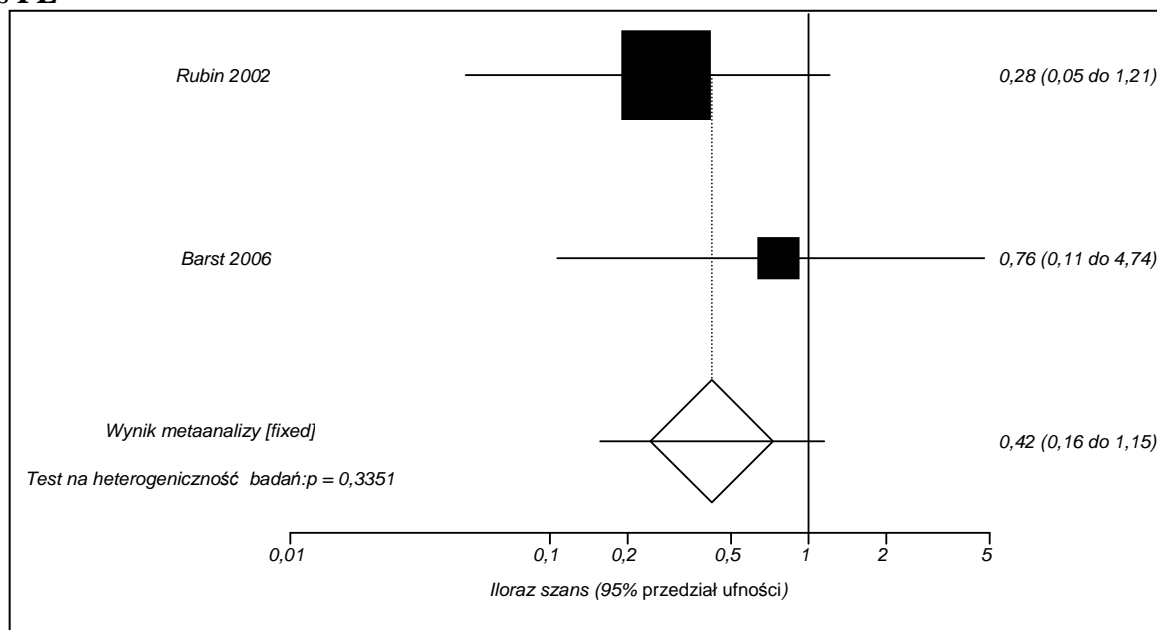
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W obu badaniach w grupie BOS odsetek osób w przypadku których konieczna była hospitalizacja ze względu na pogorszenie stanu zdrowia był niższy niż w grupie PL.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji została przedstawiona na wykresie poniżej.

Wykres 4.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których zaszła konieczność hospitalizacji; BOS vs PL



Na podstawie wykonanej metaanalizy można stwierdzić, że szansa hospitalizacji w grupie przyjmującej BOS w dawce 125 mg stanowi 42% tej szansy w grupie kontrolnej. Iloraz szans jest równy 0,42 (95% CI: 0,16 do 1,15, $p = 0,1341$). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Na podstawie dostępnych w badaniu *Rubin 2002* danych dotyczących grupy przyjmujących 250 mg BOS obliczono, iż szansa hospitalizacji w tej grupie stanowi 29% szansy, jaka istnieje w grupie kontrolnej; OR=0,29 (95% CI: 0,05 do 1,28). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.4.8. Pogorszenie stanu klinicznego

Pogorszenie stanu klinicznego oceniano w trzech badaniach włączonych do analizy. W badaniu *Channick 2001* ten punkt końcowy definiowano jako wystąpienie niewydolności prawokomorowej serca lub zaostrzenie objawów TNP. W próbach *Rubin 2002* i *Barst 2006* pogorszenie stanu klinicznego opisywano jako wystąpienie zgonu, konieczności przeszczepienia płuca, hospitalizacji z powodu TNP, konieczności rozpoczęcia dodatkowego leczenia. Dodatkowo w badaniu *Rubin 2002* uwzględniano brak poprawy klinicznej, zaostrzenie objawów prowadzące do wycofania pacjenta z badania oraz septostomię przedsionkową. Natomiast w badaniu *Barst 2006* brano też pod uwagę redukcję wydolności wysiłkowej wg kryteriów WHO i co najmniej 15% jej zmniejszenie w 6-minutowym teście marszu. Okres obserwacji w powyższych badaniach wyniósł od 12 do 18 tygodni.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące pogorszenia stanu klinicznego we włączonych próbach klinicznych.

Tabela 13.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego; BOS vs PL

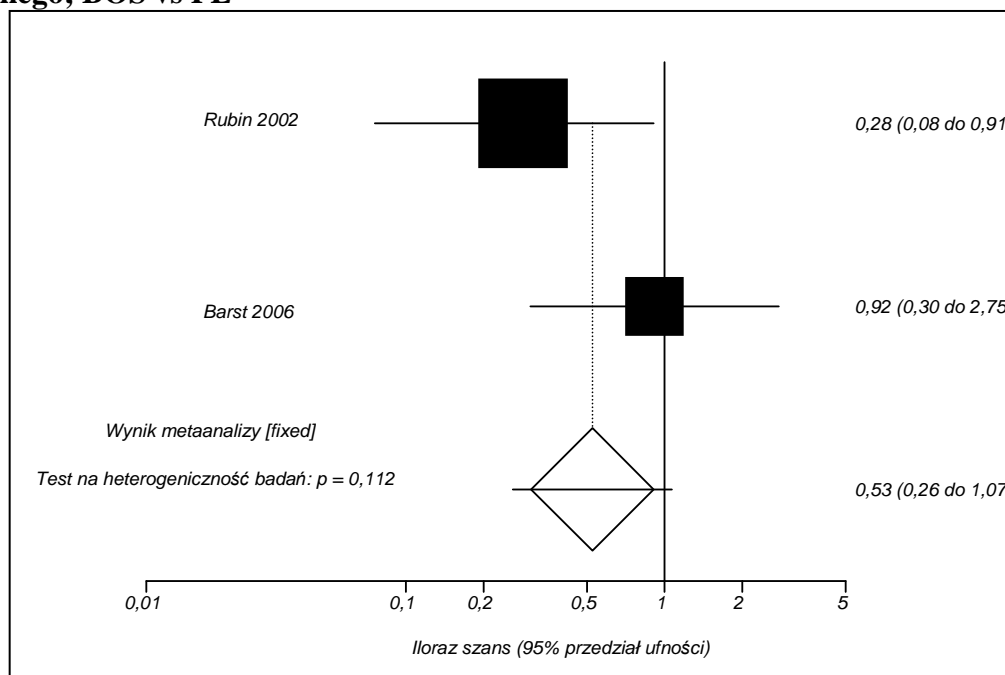
Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS + vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	0	0%*	11	3	27%*	i.s.*
<i>Rubin 2002</i>	74	5	7%*	69	14	20%*	p=0,02
<i>Barst 2006</i>	60	9	15%*	62	10	16%*	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

We wszystkich badaniach pogorszenie stanu klinicznego występowało rzadziej w grupach BOS w porównaniu z PL. Niemniej różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie jedynie w badaniu *Rubin 2002*.

Wykres 5.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego; BOS vs PL



Iloraz szans wynosi 0,52 (95% CI: 0,25 do 1,06). Oznacza to, iż szansa pogorszenia stanu klinicznego jest mniejsza w grupie BOS i stanowi 52% tej szansy w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Dla badania *Channick 2001* iloraz szans został obliczony oddzielnie, ze względu na znacząco różną definicję punktu końcowego. Wynosi on 0,05 (95% CI: 0,00 do 0,66) i jest istotny statystycznie. NNT jest równe 4 (95% CI: 2; 7).

Dodatkowo nadmienić należy, iż w badaniu *Rubin 2002*, w grupie BOS w dawce 250 mg odnotowano 4 przypadki pogorszenia stanu klinicznego. Iloraz szans wynosi 0,24 (95% CI: 0,05 do 0,82). Wynik jest istotny statystycznie. Dla porównania BOS 250 mg z placebo obliczono również pozostałe parametry EBM, które zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Pogorszenie stanu klinicznego – dodatkowe parametry EBM; BOS 250 mg vs PL

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,28 (0,10 do 0,77)	0,72 (0,23 do 0,90)	0,15 (0,04 do 0,26)	7 (4 do 28)

Ryzyko względne wynosi 0,28 (95% CI: 0,10 do 0,77). Ryzyko pogorszenia stanu klinicznego w grupie BOS 250 mg stanowi więc 28% tego ryzyka w grupie PL. Względne zmniejszenie ryzyka pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,72 (95% CI: 0,23 do 0,90). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka, jest równe 15 punktom procentowym (95% CI: 0,04 do 0,26). Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku pogorszenia stanu klinicznego należy leczyć BOS w dawce 250 mg zamiast PL 7 pacjentów przez okres 28 tygodni (95% CI: 4 do 28).

3.1.4.9. Konieczność zmiany leczenia

W badaniu *Rubin 2002* odnotowano przypadki konieczności włączenia leczenia prostacykliną ze względu na pogarszający się stan zdrowia pacjenta. Autorzy badania *Barst 2006* podali liczby pacjentów, u których rozpoczęto podawanie leków innych niż oceniane w badaniu – takich, jak sitaksentan, syldenafil, digoksyna i treprostynil.

Liczby i odsetki pacjentów, u których konieczna była zmiana leczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15.

Liczby i odsetki pacjentów, u których konieczna była zmiana leczenia; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	2	3%*	69	3	4%*	n.s.*
<i>Barst 2006</i>	60	2	3%*	62	4	6%*	n.s.*

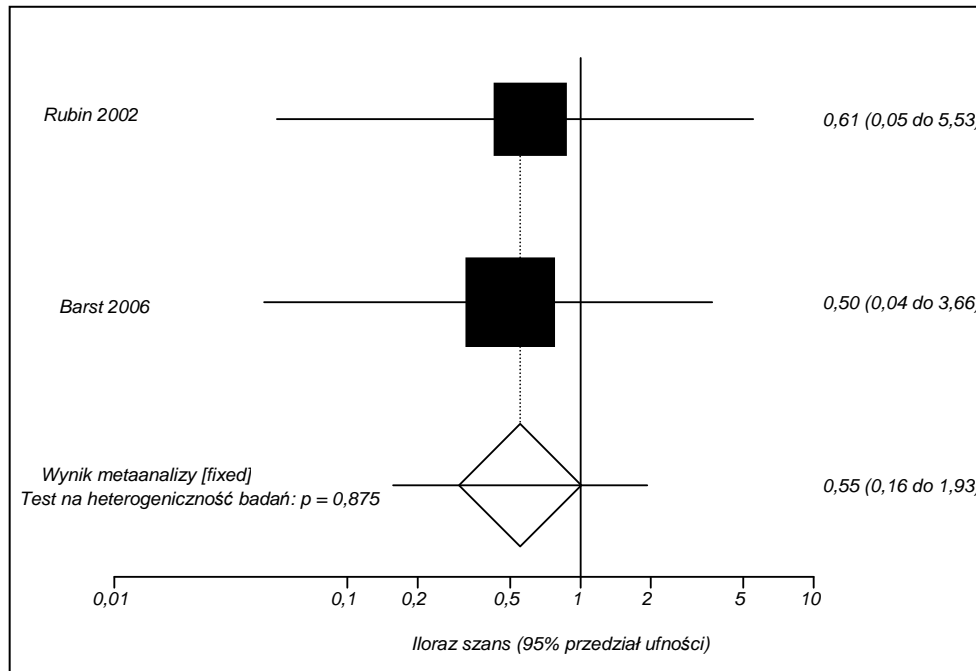
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W obu próbach odsetek osób, u których konieczna była zmiana leczenia wyższy był w grupie PL w porównaniu z BOS. W żadnym z badań różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Meaanaalizę wyników badań zamieszczono poniżej.

Wykres 6.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których konieczna była zmiana leczenia; BOS vs PL



Szansa wystąpienia konieczności zmiany leczenia w grupie BOS stanowi 55% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans wynosi 0,55 (95% CI: 0,16 do 1,93, $p = 0,5237$). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.4.10. Przeszczep płuca

Ten punkt końcowy oceniano w badaniach *Channick 2001* oraz *Barst 2006*. Okres obserwacji pacjentów pod kątem częstości występowania przeszczepów płuca wyniósł od 12-18 tygodni. Niemniej jednak w żadnym z badań nie odnotowano przypadków przeszczepów płuca.

3.1.4.11. Wycofanie pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego

Częstość wycofywania pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego odnotowywano w badaniach *Channick 2001* i *Rubin 2002*. W badaniu *Channick 2001* pogorszenie stanu klinicznego definiowano jako wystąpienie niewydolności prawokomorowej serca lub zaostrzenie objawów TNP, zaś w próbie *Rubin 2002* jako wystąpienie zgonu, konieczności przeszczepienia płuca, hospitalizacji z powodu TNP, konieczności rozpoczęcia dodatkowego leczenia, brak poprawy klinicznej, zaostrzenie objawów prowadzące do wycofania pacjenta z badania oraz septostomię przedsionkową, a także omdlenia. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni w badaniu *Rubin 2002* i 12 tygodni w próbie *Channick 2001*.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

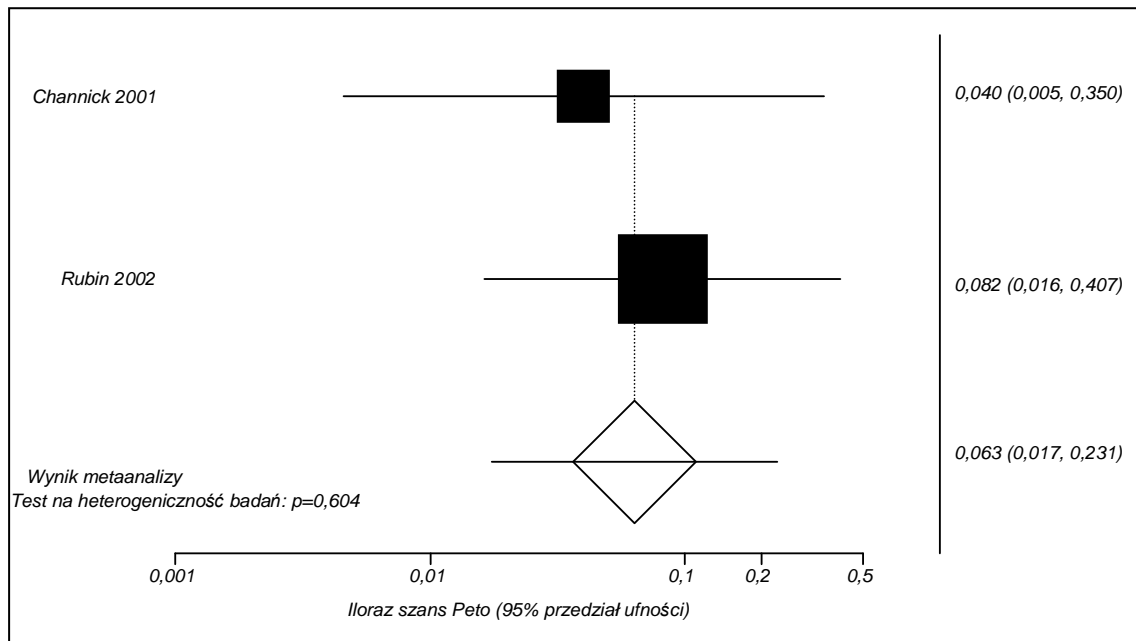
Tabela 16.
Liczby i odsetki pacjentów, których wycofano z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	0	0%*	11	4	36%*	i.s.
<i>Rubin 2002</i>	144	1	0,7%*	69	6	8,7%	i.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego w obu próbach klinicznych był większy w grupie bozentanu w porównaniu z placebo. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi były znamienne statystycznie.

Wykres 7.
Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, których wycofano z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego; BOS vs PL



Szansa wycofania pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego jest mniejsza w grupie BOS i stanowi 6% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans wynosi 0,06 (95% CI: 0,02 do 0,23; $p<0,001$). Wynik jest istotny statystycznie. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wycofania pacjenta z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego, należy leczyć 9 pacjentów bozentanem zamiast placebo przez okres 12-16 tygodni; NNT=9 (95% CI: 6 do 20).

3.1.4.12. Parametry hemodynamiczne

3.1.4.12.1. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

Wyniki dotyczące średniego ciśnienia w tętnicy płucnej zostały podane w badaniach *Channick 2001* oraz *BREATHE-5*. Okres obserwacji wynosił od 12 do 16 tygodni.

Dane dotyczące średniego ciśnienia w tętnicy płucnej zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 17.

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; BOS vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa (SD) [mmHg]	Wartość końcowa (SD) [mmHg]	Zmiana względem wartości wyjściowej	Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% przedział ufności)
<i>Channick 2001</i>	BOS	20	54,00 (13,00)	b.d.	-1,60	-6,70 (-11,90 do -1,5)
	PL	10	56,00 (10,00)	b.d.	5,10	
BREATHE-5	BOS	37	77,80 (15,20)	b.d.	-5,00	-5,50 (-10,50 do -0,50)*
	PL	17	72,10 (19,40)	b.d.	0,50	

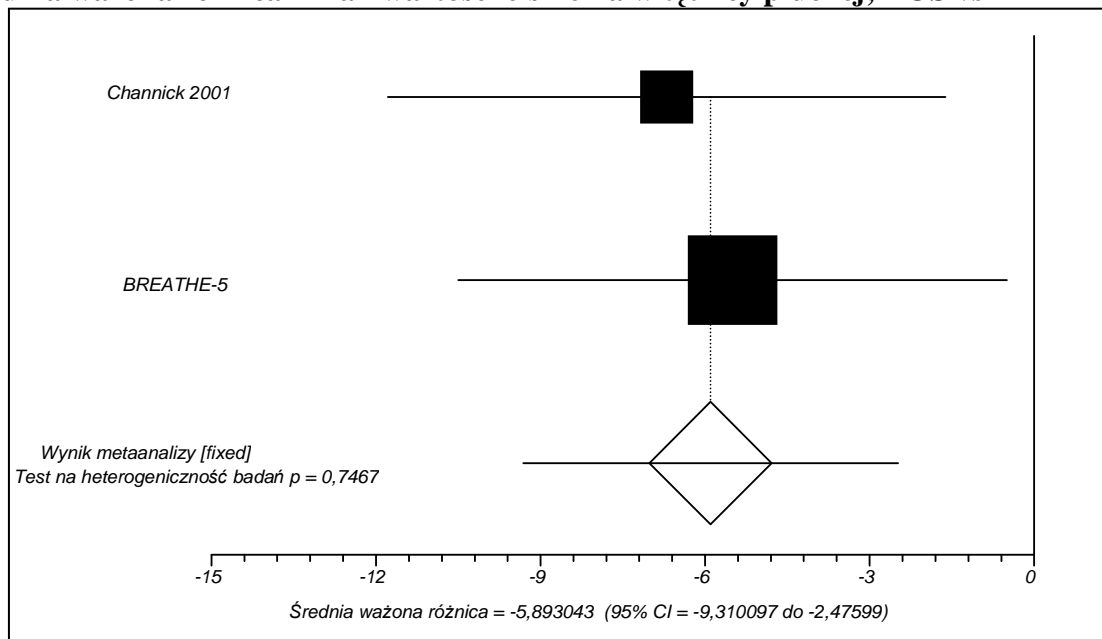
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W obu próbach klinicznych różnica pomiędzy grupą eksperymentalną i kontrolną była istotna statystycznie. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami w badaniu *Channick 2001* wynosiła -6,70, natomiast w badaniu *BREATHE-5* -5,50, na korzyść BOS.

Wynik metaanalizy przedstawia poniższy wykres.

Wykres 8.

Średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej; BOS vs PL



Średnia ważona różnica zmian ciśnienie w tętnicy płucnej pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi -5,89 (95% CI: -9,31 do -2,48; $p = 0,0007$), zatem redukcja ciśnienia w tętnicy płucnej jest o 5,89 mm Hg większa w grupie BOS w porównaniu z PL.

3.1.4.12.2. Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego

Dane liczbowe pozwalające na przeprowadzenie metaanalizy odnośnie wskaźnika naczyniowego oporu płucnego znalazły się w badaniach *Channick 2001* oraz *BREATHE-5*. Wskaźnik ten oceniano w okresie od 12 do 16 tygodni. Wyniki obu prób klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 18.

Zmiana wskaźnika naczyniowego oporu płucnego; BOS vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa (SD) [dyna*s*cm ⁻⁵]	Zmiana względem wartości wyjściowej [dyna*s*cm ⁻⁵]	Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI)
<i>Channick 2001</i>	BOS	19	896 (425)	-223	-415 (-608 do -221)
	PL	10	942 (430)	191	
BREATHE-5	BOS	37	3425,10 (1410,50)	-316,90	-472,00 (-910,81 do -33,18)*
	PL	17	2870,00 (1209,30)	155,10	

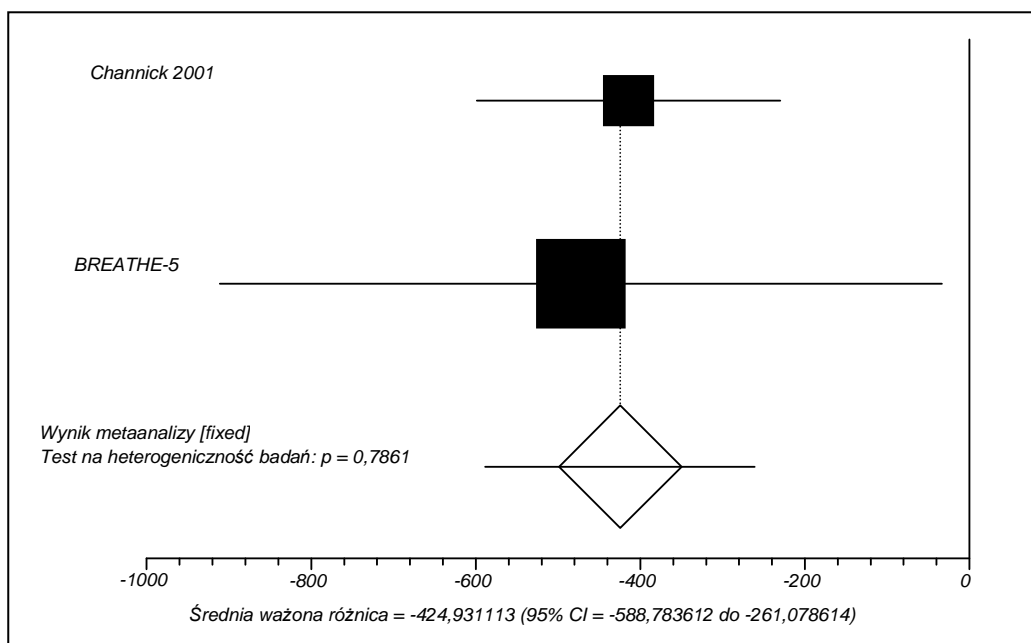
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W obu badaniach redukcja wskaźnika naczyniowego oporu płucnego była statystycznie istotnie większa w grupie BOS w porównaniu z PL.

Poniżej zamieszczono średnią ważoną zmian wskaźnika naczyniowego oporu płucnego pomiędzy grupą BOS a PL.

Wykres 9.

Średnia ważona różnica zmian wartości wskaźnika naczyniowego oporu płucnego; BOS vs PL



U pacjentów leczonych BOS zmiana wskaźnika naczyniowego oporu płucnego jest o 424,93 dyn*s*cm⁻⁵ większa w porównaniu z tą zmianą wśród pacjentów, którym podawano placebo. Średnia ważona różnica zmian wynosi -424,93 dyn*s*cm⁻⁵ (95% CI: -588,78 do -261,08; p = 0,0001), na korzyść grupy z bosentanem. Wynik jest znamieny statystycznie.

3.1.4.12.3. Wskaźnik sercowy

Wskaźnik sercowy, czyli stosunek pojemności minutowej serca do powierzchni ciała, był oceniany jedynie w badaniu *Channick 2001*. Okres obserwacji wynosił 12 tygodni.

Informacje podane w tej próbie klinicznej zestawiono poniżej.

Tabela 19.
Średnie wartości wskaźnika sercowego; BOS vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa (SD) [L*min ⁻¹ m ⁻²]	Wartość końcowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej	Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI)
<i>Channick 2001</i>	BOS	20	2,4 (0,7)	b.d.	0,5 (0,45*)	1,0 (0,6 do 1,4)
	PL	10	2,5 (1,0)	b.d.	-0,5 (0,32*)	

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Średnia różnica zmian wskaźnika sercowego pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi 1,0 (95% CI: 0,6 do 1,4), na korzyść grupy BOS. Wynik jest istotny statystycznie.

3.1.5. Ocena bezpieczeństwa

Informacje na temat zdarzeń niepożądanych znalazły się we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Należały do nich przede wszystkim ból głowy, kaszel, uczucie kołatania serca, nudności, obrzęki, omdlenie, przekrwienie błony śluzowej jamy nosowej i zatok, zaburzenia czynności wątroby, zawroty głowy.

3.1.5.1. Jakiegokolwiek działanie niepożądane

Łączną liczbę pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane podano w próbach klinicznych *Channick 2001* oraz *Barst 2006*. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	9	43%	11	7	64%	n.s.*
<i>Barst 2006</i>	60	53*	89%	62	56*	90%	n.s.*

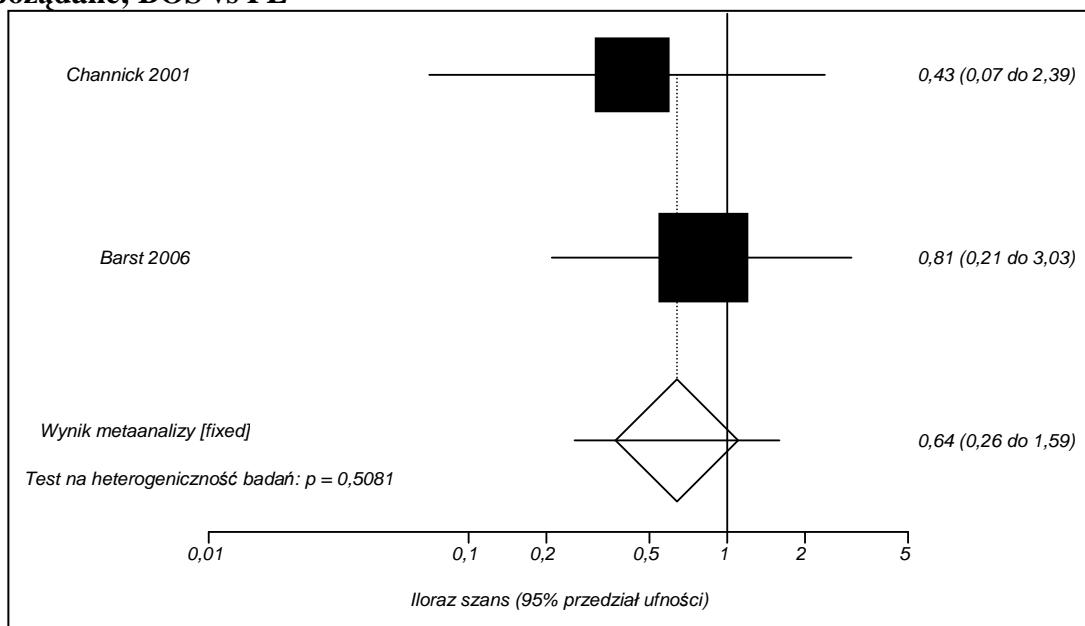
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że działania niepożądane występowały częściej w grupach PL w porównaniu z BOS. Różnice pomiędzy grupą eksperymentalną a kontrolną nie były jednak istotne statystycznie w żadnej z prób klinicznych.

Poniżej zamieszczono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane.

Wykres 10.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane; BOS vs PL



Oloraz szans wystąpienia jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosi 0,64 (95% CI: 0,26 do 1,59, $p = 0,4629$). Oznacza to, iż szansa wystąpienia działań niepożądanych w grupie BOS stanowi 64% szansy, jaka istnieje w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.2. Poważne działania niepożądane

Poważne działania niepożądane odnotowane zostały w badaniach *Barst 2006* i *BREATHE-5* w 16-18-tygodniowym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Barst 2006</i>	60	b.d.	b.d.	62	19*	31%	b.d.
BREATHE-5	37	5	14%	17	3	18%	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Autorzy badania *BREATHE-1* podali informację o wystąpieniu po jednym przypadku następujących działań niepożądanych w grupie eksperymentalnej: kolka żółciowa, kamica

żółciowa, omdlenie wazowagalne, dusznica bolesna, częstoskurcz zatokowy. Natomiast w grupie kontrolnej wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane (po jednym przypadku): ból w górnej części jamy brzusznej, niewydolność oddechowa, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Ze względu na niekompletność danych w próbie klinicznej *Barst 2006* niemożliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników dwóch badań.

Na podstawie wyników badania *BREATHE-5* obliczono iloraz szans, który wynosi 0,73 (95% CI: 0,12 do 5,38). Oznacza to, iż szansa wystąpienia poważnych działań niepożądanych w grupie BOS stanowi 73% tej szansy w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.3. Ból głowy

Wystąpienie bólu głowy odnotowano w następujących badaniach: *Rubin 2002*, *Barst 2006*, *BREATHE-5*. Poniżej zestawiono dane dotyczące tego punktu końcowego. Okres obserwacji wyniósł 16-18 tygodni.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból głowy; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	14	19%	69	13	19%	p=1,00
<i>Barst 2006</i>	60	6	10%*	62	5	8%*	n.s.*
BREATHE-5	37	5	14%	17	2	12%*	n.s.*

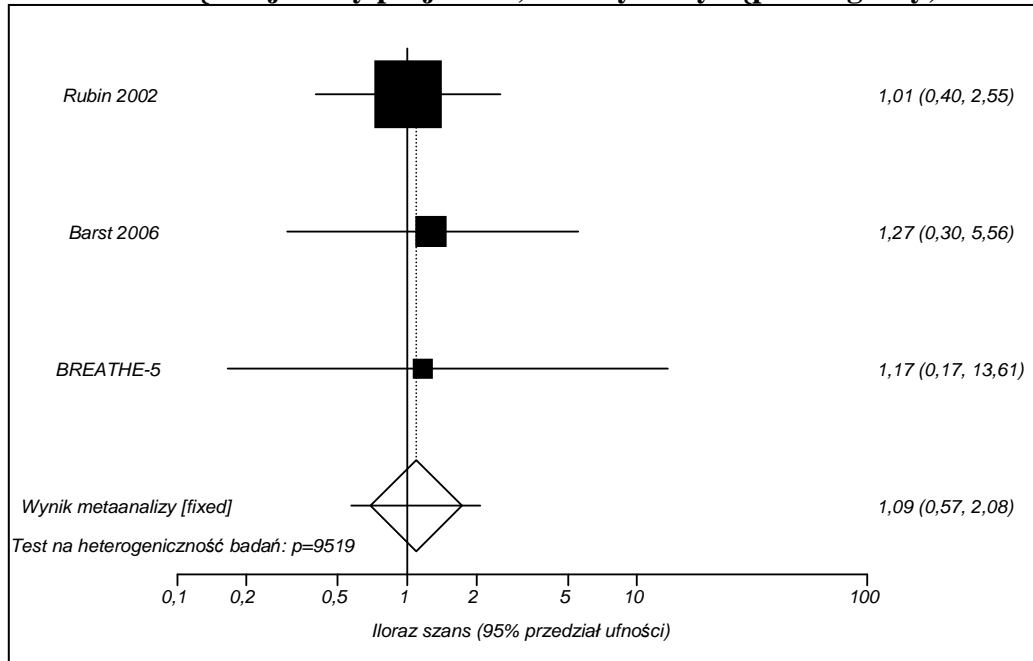
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

We wszystkich badaniach przy ocenie częstości występowania bólu głowy różnice pomiędzy grupami były niewielkie. W żadnej z prób nie były one istotne statystycznie.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których występowały tego typu działania niepożądane przedstawiony na poniższym wykresie.

Wykres 11.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból głowy; BOS vs. PL



Iloraz szans wystąpienia bólu głowy wynosi 1,09 (95% CI: 0,57 do 2,08, $p = 0,9163$). Oznacza to, iż szansa wystąpienia tego rodzaju działań niepożądanych w grupie BOS stanowi 109% szansy, jaka istnieje w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

W badaniu *Rubin 2002* oddzielnie przedstawiono wyniki dla BOS w dawce 250 mg. Obliczony na podstawie wyników tego badania iloraz szans wynosi 1,28 (95% CI: 0,52 do 3,18), co oznacza, że szansa wystąpienia bólów głowy jest większa w grupie pacjentów leczonych bozentanem w dawce 250 mg i stanowi 128% tej szansy w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.4. Kaszel

Liczby i odsetki osób, u których w 16-tygodniowym okresie obserwacji wystąpił kaszel odnotowano jedynie w próbie klinicznej *Rubin 2002*. Zestawienie danych przedstawiono poniżej.

Tabela 23.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił kaszel; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	4	5%	69	8	12%	n.s.

Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,44 (95% CI: 0,09 do 1,73), zatem szansa wystąpienia kaszlu w grupie przyjmującej BOS w dawce 125 mg stanowi 44% tej szansy w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia kaszlu w grupie przyjmującej BOS w dawce 250 mg stanowi 46% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans jest równy 0,46 (95% CI: 0,10 do 1,89), a wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.5. Uczucie kołatania serca

Uczucie kołatania serca oceniano tylko w badaniu BREATHE-5. Dokładne liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło kołatanie serca; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
BREATHE-5	37	4	11%	17	0	0%	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że uczucie kołatania serca występowało częściej wśród pacjentów leczonych bozentanem w porównaniu do grupy placebo. Niemniej różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie były istotne statystycznie.

3.1.5.6. Nudności

Tego typu działania niepożądane odnotowywano jedynie w badaniu *Barst 2006*. Wystąpiły one jedynie u 4 pacjentów z grupy PL. Dokładne zestawienie danych podano poniżej.

Tabela 25.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nudności; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Barst 2006	60	0*	0%	62	4*	6%	i.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Iloraz szans obliczony metodą *Peto* dla wynosi 0,13 (95% CI: 0,02 do 0,97). Oznacza on, iż szansa wystąpienia nudności w grupie leczonej BOS stanowi 13% tej szansy w grupie PL, a wynik jest istotny statystycznie; NNT=16 (95% CI: 7 do 28547).

3.1.5.7. Obrzęki obwodowe

Częstość występowania obrzęków obwodowych, które odnotowywano w próbach klinicznych *Barst 2006* oraz BREATHE-5 zestawiono poniżej.

Tabela 26.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił obrzęk; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Barst 2006</i>	60	9	15%*	62	5	8%*	n.s.*
BREATHE-5	37	7	19%*	17	1	6%*	n.s.*

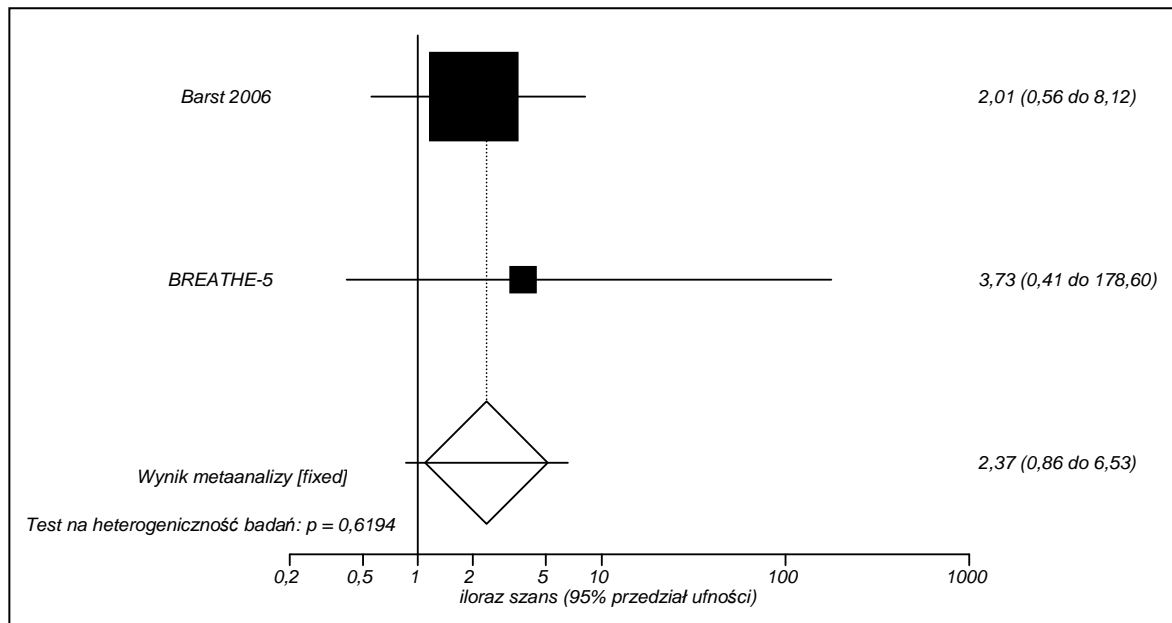
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W obu próbach klinicznych obrzęki obwodowe występowały częściej w grupie BOS w porównaniu z PL. Różnica pomiędzy grupami w żadnym z badań nie była jednak istotna statystycznie.

Poniżej zamieszczono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe.

Wykres 12.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły obrzęki obwodowe; BOS vs PL



Iloraz szans wynosi 2,37 (95% CI: 0,86 do 6,53, $p = 0,145$). Oznacza to, że szansa wystąpienia obrzęku obwodowego w grupie BOS stanowi 237% tej szansy w grupie PL. Wynik nie jest jednak istotny statystycznie.

3.1.5.8. Omdlenie

Omdlenia wymieniano wśród działań niepożądanych tylko w badaniu *Rubin 2002*.

Poniżej zestawiono dotyczące tego punktu końcowego dane dla grupy BOS w dawce 125 mg oraz PL.

Tabela 27.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło omdlenie; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Rubin 2002	74	6	8%	69	4	6%	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W badaniu *Rubin 2002* omdlenia występowały nieco częściej w grupie BOS w dawce 125 mg w porównaniu z grupą kontrolną. Szansa wystąpienia omdlenia w grupie BOS w dawce 125 mg stanowi 143% szansy w grupie PL. Iloraz szans wynosi 1,43 (95% CI: 0,32 do 7,22). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Natomiast szansa wystąpienia omdlenia w grupie BOS 250 mg stanowi 181% szansy, jaka istnieje w grupie kontrolnej. Iloraz szans wynosi 1,81 (95% CI: 0,43 do 8,80). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.9. Przekrwienie błony śluzowej zatok przynosowych

Przypadki przekrwienia błony śluzowej zatok odnotowano jedynie w badaniu *Barst 2006*.

Dokładne dane zestawiono poniżej.

Tabela 28.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło przekrwienie błony śluzowej zatok; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Barst 2006	60	5	8%*	62	4	6%*	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W próbie *Barst 2006* przekrwienie błony śluzowej zatok było występowało nieco częściej w grupie BOS w porównaniu z PL. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie BOS stanowiła 132% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans wynosi 1,32 (95% CI: 0,27 do 6,99). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.10. Zaburzenia czynności wątroby

Informacje dotyczące zaburzeń czynności wątroby znalazły się w badaniach *Rubin 2002* oraz *BREATHE-5*. Ich zestawienie podano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia czynności wątroby; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Rubin 2002	74	3	4%	69	2	3%	n.s.*
BREATHE-5	37	1	3%*	17	0	0%*	n.s.*

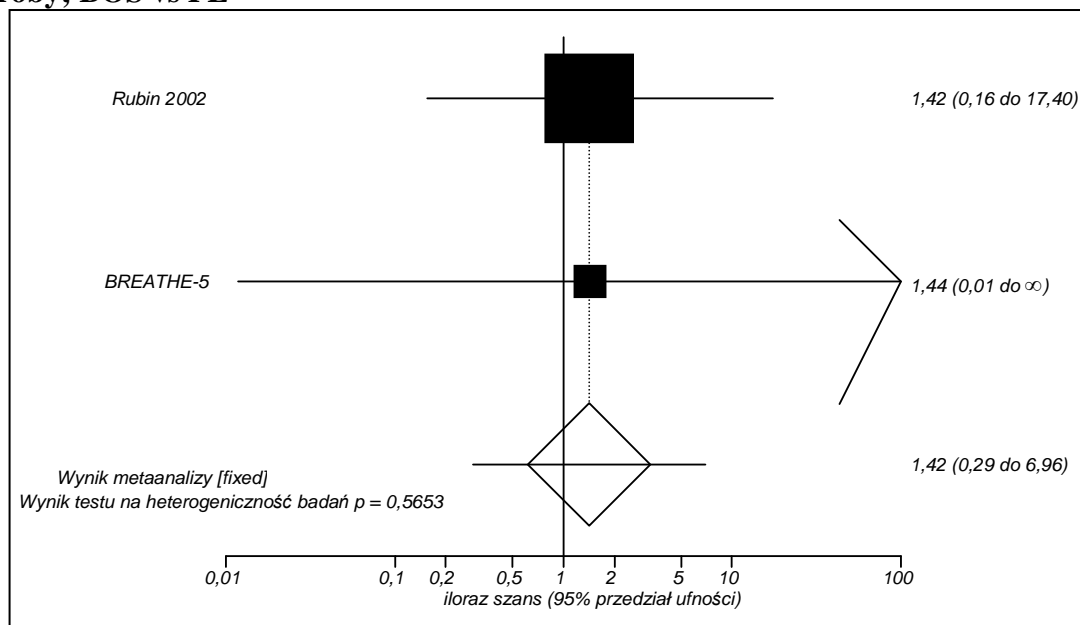
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Zaburzenia czynności wątroby występowały nieco częściej w grupie BOS 125 mg niż PL. Różnice pomiędzy grupą BOS 125 mg a placebo nie były jednak istotne statystycznie.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy umieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 13.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia czynności wątroby; BOS vs PL



Szansa wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w grupie BOS w dawce 125 mg stanowi 142% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans wynosi 1,42 (95% CI: 0,29 do 6,96; p = 0,9655). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia zaburzeń czynności wątroby w grupie przyjmującej BOS w dawce 250 mg wynosi 558% tej szansy w grupie kontrolnej. Iloraz szans równy jest 5,58 (95% CI: 1,11 do 53,84). Wynik jest istotny statystycznie.

W poniższej tabeli zestawiono pozostałe parametry EBM dla występowania zaburzeń czynności wątroby w grupie BOS 250 mg w porównaniu z PL.

Tabela 30.

Zaburzenia czynności wątroby – dodatkowe parametry EBM; BOS 250 mg vs PL

RR (95% CI)	RRI (95% CI)	ARI (95% CI)	NNH (95% CI)
4,93 (1,28 do 19,60)	3,93 (0,28 do 18,60)	0,11 (0,02 do 0,22)	9 (5 do 43)

Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń czynności wątroby wynosi 4,93 (95% CI: 1,28 do 19,60). W grupie BOS w dawce 250 mg ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego zwiększyło się o 393% w porównaniu z PL. Względne zwiększenie ryzyka wynosi 3,93 (95% CI: 0,28 do 18,60). Bezwzględne zwiększenie ryzyka wynosi 11 punktów procentowych (95% CI: 0,02 do 0,22). Leczenie 9 pacjentów BOS w dawce 250 mg zamiast PL przez okres 28 tygodni spowoduje, że dodatkowo u jednego z nich wystąpią zaburzenia czynności wątroby; NNH = 9 (95% CI: 5 do 43).

3.1.5.11. Nagłe zaczerwienienie skóry

W próbie klinicznej *Rubin 2002* podano informacje dotyczące występowania nagłego zaczerwienienia skóry (najczęściej twarzy) u pacjentów przyjmujących BOS w dawkach 125 i 250 mg oraz PL. Poniżej zestawiono szczegółowe dane liczbowe dla osób przyjmujących lek w dawce 125 mg, 250 mg oraz dla grupy kontrolnej.

Tabela 31.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nagłe zaczerwienienie; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	7	9%	69	3	4%	p = 0,28*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 2,30 (95% CI: 0,50 do 14,28), co oznacza, że szansa wystąpienia nagłego zaczerwienienia w grupie przyjmującej BOS w dawce 125 mg stanowiła 230% tej szansy w grupie PL. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia nagłego zaczerwienienia w grupie BOS 250 mg stanowi 206% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans dla nagłego zaczerwienienia wynosi 2,06 (95% CI: 0,42 do 13,22). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.12. Zawroty głowy

Dane dotyczące zawrotów głowy odnaleziono w badaniach *Rubin 2002*, *Barst 2006* oraz *BREATHE-5*. Zestawienie wyników dotyczących tego działania niepożądanego zamieszczono poniżej.

Tabela 32.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	9	12%	69	13	19%	p = 0,35*
<i>Barst 2006</i>	60	3	5%*	62	2	3%*	n.s.*
<i>BREATHE-5</i>	37	3*	8%	17	1*	6%	n.s.*

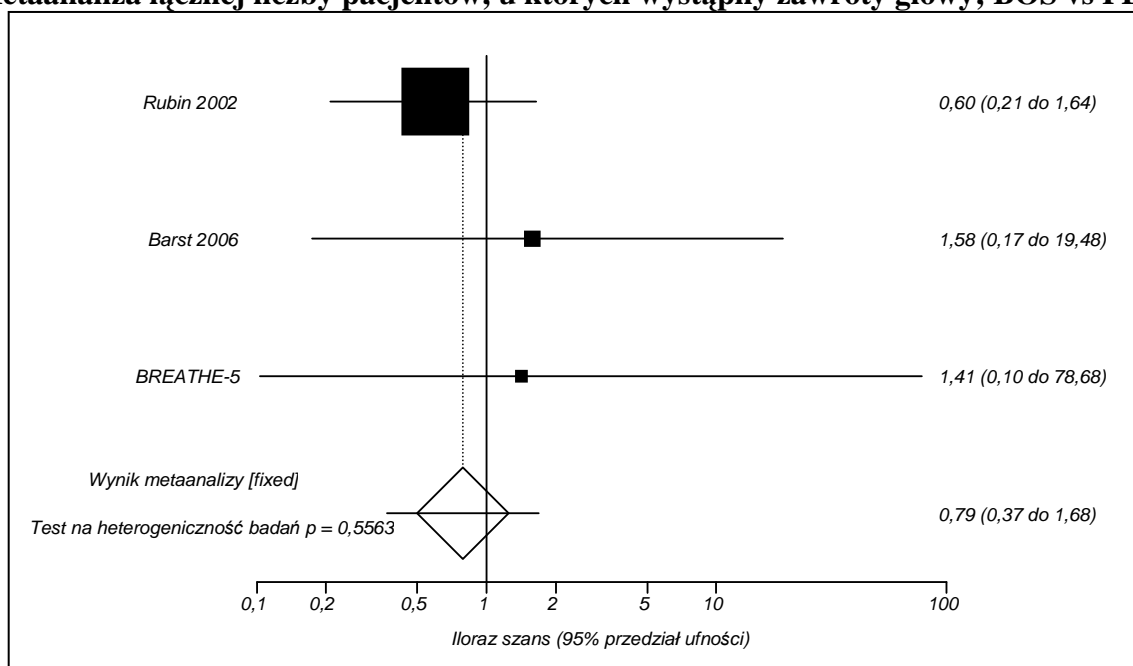
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W próbie klinicznej *Rubin 2002* zawroty głowy częściej odnotowywano w grupie PL w porównaniu z grupą BOS. W dwóch pozostałych badaniach występowały one nieco częściej w grupie BOS niż PL.

Poniżej zamieszczono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy.

Wykres 14.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; BOS vs PL



Szansa wystąpienia zawrotów głowy w grupie przyjmującej BOS w dawce 125 mg stanowi 79% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans wynosi 0,79 (95% CI: 0,37 do 1,68, $p = 0,6753$). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie przyjmującej BOS w dawce 250 mg stanowi 48% szansy, jaka istnieje w grupie kontrolnej. Iloraz szans wynosi 0,48 (95% CI: 0,15, do 1,41). Wynik jest nieistotny statystycznie.

3.1.5.13. Ból w klatce piersiowej

Częstość występowania bólu w klatce piersiowej odnotowywali jedynie autorzy badania BREATHE-5. Poniżej zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły tego typu działania niepożądane.

Tabela 33.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból w klatce piersiowej; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
BREATHE-5	37	3*	8%	17	0*	0%	n.s.*

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Wystąpienie bólu w klatce piersiowej odnotowano tylko u 3 pacjentów z grupy eksperymentalnej. Nie odnotowano żadnego w grupie PL.

Szansa wystąpienia bólu w klatce piersiowej w grupie BOS jest 3,45 razy większa od tej szansy w grupie PL. Iloraz szans z korektą Haldan'a dla tego punktu końcowego wynosi 3,45 (95% CI: 0,30 do ∞). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.14. Znużenie

Znużenie było obserwowane w badaniu *Barst 2006*. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane zamieszczono poniżej.

Tabela 34.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło znużenie; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	N	Odsetek	
<i>Barst 2006</i>	60	3	5%*	62	2	3%*	n.s.

* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

Znużenie było w tej próbie klinicznej nieco częstsze w grupie BOS niż w grupie PL.

Szansa wystąpienia znużenia w grupie BOS stanowi 158% szansy w grupie PL. Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 1,58 (95% CI: 0,17 do 19,48). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.15. Nasilenie objawów TNP

Częstość występowania nasilenia objawów TNP oceniano w badaniu *Rubin 2002*. Poniżej zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

Tabela 35.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów TNP; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	7	9%	69	13	19%	p = 0,15

Szansa wystąpienia nasilenia objawów TNP w grupie pacjentów przyjmujących BOS w dawce 125 mg stanowi 45% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,45 (95% CI: 0,14 do 1,32). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Natomiast szansa wystąpienia nasilenia objawów TNP w grupie BOS w dawce 250 mg stanowi 26% szansy, jaka istnieje w grupie PL. Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,26 (95% CI: 0,06 do 0,92). Wynik jest istotny statystycznie.

Dla wystąpienia nasilenia objawów TNP policzono pozostałe parametry EBM, które zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36.

Parametry EBM dla nasilenia objawów TNP; BOS 250 mg vs PL

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,30 (0,11 do 0,83)	0,70 (0,17 do 0,89)	0,13 (0,02 do 0,25)	8 (5 do 43)

Ryzyko względne wystąpienia nasilenia objawów TNP wynosi 0,30 (95% CI: 0,11 do 0,83). W grupie BOS w dawce 250 mg ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego zmniejszyło się o 70% w porównaniu z PL. Względne zmniejszenie ryzyka wynosi 0,70 (95%

CI: 0,17 do 0,89). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosiło 13 punktów procentowych (95% CI: 0,02 do 0,25). Lecząc 8 pacjentów BOS w dawce 250 mg zamiast PL, przez okres 28 tygodni, można uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku nasilenia objawów TNP; NNT = 8 (95% CI: 5 do 43).

3.1.5.16. Duszność

Ten punkt końcowy oceniano jedynie w badaniu *Rubin 2002*. Poniżej zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

Tabela 37.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła duszność; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 2002</i>	74	2	3%	69	7	10%	p = 0,09

Szansa wystąpienia duszności w grupie przyjmującej BOS w dawce 125 mg stanowi 25% tej szansy w grupie PL. Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,25 (95% CI: 0,02 do 1,37). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Natomiast szansa wystąpienia duszności w grupie przyjmującej BOS w dawce 250 mg stanowi 68% szansy, jaka istnieje w grupie PL. Iloraz szans dla tego punktu końcowego wynosi 0,68 (95% CI: 0,16 do 2,65). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.1.5.17. Wycofanie pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych

Wycofanie pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy. Poniżej zestawiono liczby i odsetki pacjentów, których wycofano z badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Tabela 38

Liczby i odsetki pacjentów, których wycofano z badania z powodu działań niepożądanych; BOS vs PL

Badanie	BOS			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Channick 2001</i>	21	0	0%	11	0	0%	n.a.
<i>Rubin 2002</i>	144	9	6%	69	5	7%	
<i>Barst 2006</i>	60	6	10%	62	6	10%	n.s.*
BREATHE-5	37	2	5%	17	2	12%	n.s.*

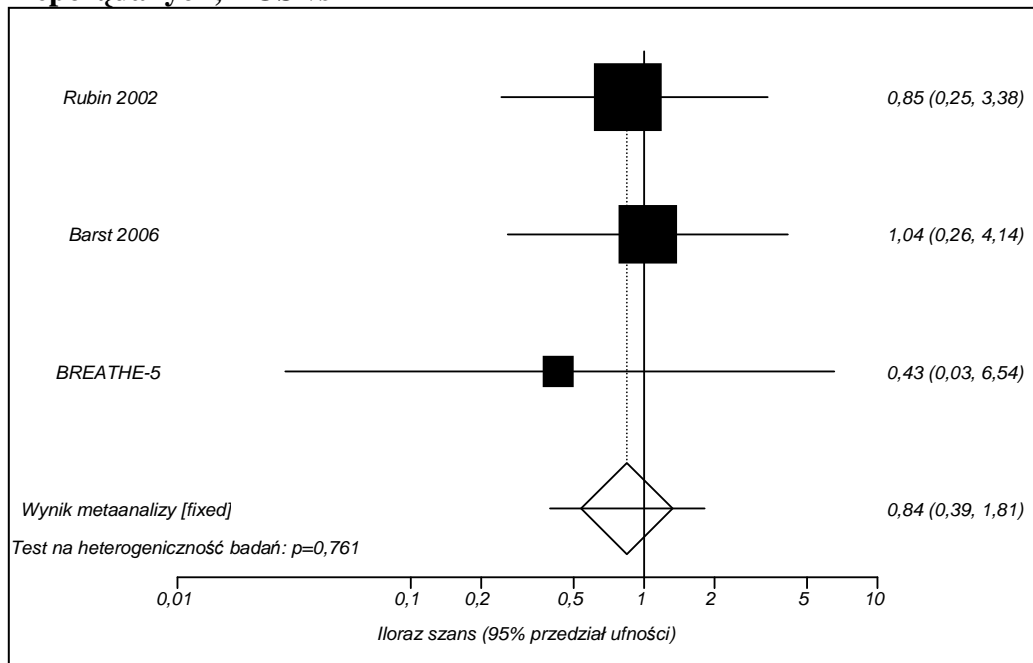
* obliczono na podstawie danych zawartych w badaniu

W badaniach *Rubin 2002* i **BREATHE-5** odsetek osób które wycofano z badania ze względu na działania niepożądane był większy w grupie bozentanu w porównaniu z placebo. W

badaniu *Barst 2006* odsetek pacjentów, których wycofano z badania ze względu na działania niepożądane jest równy w grupach BOS i PL. W próbie klinicznej *Channick 2001* z powodu wystąpienia działań niepożądanych nie wycofano pacjentów z żadnej z porównywanych grup. Poniżej zamieszczono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, których wycofano z badania ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

Wykres 15.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, których wycofano z badania z powodu działań niepożądanych; BOS vs PL



Iloraz szans wynosi 0,84 (95% CI: 0,39 do 1,81, $p = 0,811$), co oznacza, że szansa wycofania pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych jest mniejsza w grupie bozentanu i stanowi 84% tej szansy w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.2. Epoprostenol vs placebo

3.2.1. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono trzy spełniające kryteria włączenia pierwotne, wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, w których epoprostenol (EPO) i leczenie konwencjonalne porównywano z samym leczeniem konwencjonalnym (LK): *Rubin 1990*, *Barst 1996* i *Badesch 2000*. W żadnym z badań nie zastosowano podwójnego zaślepienia. Szczegółową charakterystykę poszczególnych badań oraz opisujące je publikacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Charakterystyka badań włączonych do analizy; EPO vs LK

Badanie	Publikacje	Okres obserwacji	Ocena w skali Jadad
<i>Rubin 1990</i>	<i>Rubin 1990</i>	8 tygodni	3
<i>Barst 1996</i>	<i>Barst 1996</i> <i>Hinderliter 1997</i> <i>Langleben 1999</i> <i>Raymond 2002</i>	12 tygodni	3
<i>Badesch 2000</i>	<i>Badesch 2000</i>	12 tygodni	3

Okres obserwacji we włączonych badaniach wyniósł od 8 tygodni w badaniu *Rubin 1990* do 12 tygodni w próbach *Barst 1996* i *Badesch 2000*. Wszystkie z wyżej wymienionych prób klinicznych otrzymały 3 punkty w skali *Jadad*.

3.2.2. Opis populacji

We wszystkich analizowanych badaniach uczestniczyli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Do badań *Rubin 1990* i *Barst 1996* włączano pacjentów z pierwotnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym zdiagnozowanym na podstawie kryteriów *National Institutes of Health (NIH)*, natomiast w badaniu *Badesch 2000* uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami, definiowanymi jako twardzina w postaci uogólnionej lub ograniczonej (odkładanie się wapnia w tkance podskórnej (*calcinosis cutis*), zjawisko *Raynaud'a*, zdefiniowane klinicznie zaburzenia funkcji przelyku, twardzina skóry palców lub teleangiektazje), twardzina układowa występująca wraz z innymi chorobami tkanki łącznej lub obecność określonych cech twardziny układowej w tym zjawiska *Raynaud'a* oraz dodatni wynik testu dla przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwciał przeciwcentromerowych i przeciwciał anty-Scl70 lub nieprawidłowości w obrębie włóscinek obróbka naskórkowego paznokcia.

W badaniach *Rubin 1990* i *Badesch 2000* uczestniczyli pacjenci w II-IV klasie czynnościowej, zaś w próbie *Barst 1996* w III lub IV klasie czynnościowej wg NYHA (*New York Heart Association*).

Do próby klinicznej *Rubin 1990* włączono osoby, które nie odpowiadały na leczenie lub wykazywały brak tolerancji na jeden lub więcej powszechnie stosowanych w nadciśnieniu płucnym leków rozszerzających naczynia. Wszyscy pacjenci przyjmowali stałą dawkę tego typu leków przez minimum dwa tygodnie przed przystąpieniem do badania. W badaniu *Barst 1996* wszyscy pacjenci leczeni byli standardowo lekami przeciwzakrzepowymi, doustnymi lekami rozszerzającymi naczynia, diuretykami, glikozydami nasercowymi oraz tlenem, natomiast w próbie *Badesch 2000* pacjenci mogli stosować długoterminową terapię w związku z nadciśnieniem płucnym, pod warunkiem, że rozpoczęli ją wcześniej niż miesiąc przed przystąpieniem do badania. Pacjentów, którzy przerwali tego typu leczenie (z wyjątkiem leków przeciwzakrzepowych) w ciągu ostatniego tygodnia wykluczano z badania, jak również osoby przyjmujące prostaglandyny.

Dodatkowymi kryteriami włączenia pacjentów do próby *Badesch 2000* były: wiek powyżej 16 roku życia, zdolność do przejścia co najmniej 50 m w ciągu 6 minut, nadciśnienie płucne w stopniu umiarkowanym lub ciężkim (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ≥ 35 mm Hg, naczyniowy opór płucny ≥ 3 mm Hg/l/min, ciśnienie w prawym przedsionku serca ≤ 20 mm Hg, brak wrodzonej wady serca, ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych lub późnoskurczowe ciśnienie w lewej komorze serca ≤ 15 mm Hg, niemniej w przypadku braku możliwości oceny tych parametrów echokardiograficznie wykluczano chorobę lewego serca).

W dwóch badaniach (*Rubin 1990*, *Badesch 2000*) wśród kryteriów wykluczenia pacjentów z badania wymieniano chorobę zakrzepowo-zatorową, którą diagnozowano przy użyciu scyntygrafii perfuzyjnej płuc lub w razie niepewności dodatkowo podczas arteriografii płucnej. Z badania *Badesch 2000* wykluczano również pacjentów z chorobą śródmiąższową płuc w stopniu wyższym niż łagodny.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do poszczególnych prób klinicznych.

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Tabela 40.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań; EPO vs LK

Badanie	Liczba pacjentów		Średni wiek (SD) [lat]		Odsetek mężczyzn		Odsetek pacjentów z pierwotnym/związanym z kolagenozami nadciśnieniem płucnym		Odsetek pacjentów z II/III/IV klasą czynnościową wg NYHA		Odsetek pacjentów przyjmujących doustne leki rozszerzające naczynia		Średni czas od diagnozy (SD) [miesiące]		Średni wynik 6-minutowego testu wysiłkowego (SD) [m]	
	EPO	LK	EPO	LK	EPO	LK	EPO	LK	EPO	LK	EPO	LK	EPO	LK	EPO	LK
Rubin 1990	11	12	38,4 (bd)*	35,0 (bd)*	36,4%*	25,0%*	100%/0%*	100%/0%*	9%/82%/9%*	8%/50%/42%*	bd	bd	bd	bd	246 (bd)	205 (bd)
Barst 1996	41	40	40 (19*)	40 (13*)	24%	30%	100%/0%	100%/0%	0%/76%/24%	0%/73%/28%	66%	60%	32 (51*)	25 (38*)	316 (115*)	272 (146*)
Badesch 2000	56	55	53,0 (13,1)	57,3 (10,3)	9%	18%	0%/100%	0%/100%	2%/75%/23%	7%/82%/11%	68%	69%	14,5 (17,9)	15,2 (20,1)	271,5**	240,0**
Łącznie	108	107	46,6	48,3	17,5%	23,3%	-	-	2%/76%/22%	5%/75%/21%	67%	65%	21,9	19,3	301 [#]	257 [#]

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

** Mediana

Na podstawie 2 badań

Łączna liczba pacjentów uczestniczących w trzech ocenianych badaniach wynosi 215 osób, z których 108 zakwalifikowano do grupy epoprostenolu (EPO), zaś 107 do grupy leczenia konwencjonalnego (LK). Średni wiek wyniósł 46,6 lat w grupie epoprostenolu i 48,3 lat w grupie leczenia konwencjonalnego, odsetek mężczyzn był równy odpowiednio 17,5% i 23,3%, zaś odsetek pacjentów z II klasą czynnościową wg NYHA: 2% i 5%, III klasą czynnościową: 76% i 75% i z IV klasą czynnościową: 22% i 21%. W grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego doustne leki rozszerzające naczynia przyjmowało odpowiednio 67% i 65% osób, średni czas trwania choroby wyniósł 21,9 i 19,3 miesiące, zaś średni wynik 6-minutowego testu wysiłkowego: 301 m i 257 m.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wyjściowe charakterystyki pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym z badań *Rubin 1990* i *Barst 1996* są zbliżone pod kątem średniego wieku i odsetka mężczyzn, różnią się natomiast przy ocenie klasy czynnościowej wg NYHA i średniego wyniku 6-minutowego testu wysiłkowego. W badaniu *Badesch 2000*, w którym uczestniczyły osoby z nadciśnieniem związanym z chorobami tkanki łącznej odsetek mężczyzn był mniejszy, zaś średnia wieku była nieco większa w porównaniu do badań *Rubin 1990* i *Barst 1996*.

Autorzy dwóch prób klinicznych (*Barst 1996* i *Badesch 2000*) nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów. Takiej informacji nie podano natomiast w próbie *Rubin 1990*.

3.2.3. Opis interwencji

We wszystkich trzech włączonych do analizy badaniach pacjentów losowo przypisano do grupy epoprostenolu oraz leczenia konwencjonalnego (EPO) lub do grupy, w której pacjenci otrzymywali jedynie terapię konwencjonalną.

Szczegółowe dawkowanie oraz sposób podawania epoprostenolu, jak również leki stosowane w leczeniu konwencjonalnym opisano w poniżej tabeli.

Tabela 41.
Opis interwencji; EPO vs LK

Badanie	EPO	LK	Zmiany w leczeniu konwencjonalnym – w grupach EPO i LK
<i>Rubin 1990</i>	Epoprostenol w maksymalnej tolerowanej dawce podawany we wlewie dożylnym przy użyciu cewnika i pompy infuzyjnej (<i>Autosyringe AS2F, Travenol Inc., Hooksett, New Hampshire</i>).	Antykoagulanty, doustne leki rozszerzające naczynia, tlen, glikozydy i/albo diuretyki w dawce optymalnej.	Dostosowywano dawkę warfaryny w celu osiągnięcia czasu protrombinowego 1,3 do 2 razy większego w stosunku do kontroli
<i>Barst 1996</i>	Epoprostenol początkowo w dawce 4ng/kg masy ciała/min poniżej maksymalnej tolerowanej dawki, którą następnie dostosowywano do objawów choroby oraz działań niepożądanych. Lek podawano we wlewie dożylnym przy użyciu cewnika i pompy infuzyjnej (<i>CADD-1 Model 5100 HF, Pharmacia Deltee, St. Paul, Minnesota</i>).	Doustne antykoagulanty	Bd
<i>Badesch 2000</i>	Epoprostenol w dawce początkowej ≤ 2 ng/kg masy ciała/min, a następnie dostosowywanej do objawów i działań niepożądanych. Lek podawano we wlewie dożylnym przy użyciu cewnika i pompy infuzyjnej (<i>CADD-1 Model 5100 HF, Pharmacia Deltee, St. Paul, Minnesota</i>).	Doustne antykoagulanty, blokery kanałów wapniowych	Zmiany w leczeniu konwencjonalnym zależne od oceny klinicznej stanu pacjenta

W badaniach *Rubin 1990* i *Barst 1996* przed losowym przydziałem pacjentów do dwóch grup terapeutycznych, zastosowano okres wstępny, w czasie którego ustalano maksymalną tolerowaną dawkę epoprostenolu. W tym celu wykonywano cewnikowanie prawej komory serca, pomiary hemodynamiczne, a następnie wlew epoprostenolu w dawce 1-2 ng/kg masy ciała/min (*Rubin 1990*) lub 2 ng/kg masy ciała/min (*Barst 1996*), którą zwiększano co 5-15 minut (*Rubin 1990*) lub co 15 minut (*Barst 1996*). W trakcie trwania wlewu po raz kolejny oceniano parametry hemodynamiczne. W obu próbach klinicznych wlew przerywano w przypadku gdy następował co najmniej 40% spadek ciśnienia krwi obwodowej, nie mniejszy niż 40% wzrost częstości akcji serca lub wystąpiły działania niepożądane wymagające, w opinii lekarza, przerwania wlewu. W badaniu *Badesch 2000* podawanie epoprostenolu rozpoczęto od dawki nie przekraczającej 2 ng/kg masy ciała/min, a następnie dawkę zwiększano korygując ją w zależności od nasilenia objawów nadciśnienia płucnego oraz ewentualnych działań niepożądanych w trakcie trwania 12-tygodniowego okresu leczenia.

We wszystkich ocenianych badaniach epoprostenol podawano dożylnie do żyły szyjnej lub żyły podobojczykowej, w stałym wlewie, z wykorzystaniem pompy infuzyjnej. Przed wyjściem ze szpitala pacjentów przeszkolono w zakresie technik sterylizacji pompy, przygotowywania i podawania leku.

Wszyscy pacjenci, zarówno z grupy epoprostenolu, jak i grupy kontrolnej leczenia byli konwencjonalnie. We wszystkich badaniach stosowano antykoagulanty, zaś w badaniu *Rubin 1990* oprócz antykoagulantów pacjenci leczenia byli doustnymi lekami rozszerzającymi naczynia, tlenem, glikozydami i/albo diuretykami, a w badaniu *Badesch 2000* dopuszczano również przyjmowanie blokerów kanałów wapniowych.

3.2.4. Analiza skuteczności

3.2.4.1. Śmiertelność

Śmiertelność oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach: *Rubin 1990*, *Barst 1996* oraz *Badesch 2000*. Okres obserwacji wyniósł od 8 tygodni w próbie *Rubin 1990* do 12 tygodni w badaniach *Barst 1996* i *Badesch 2000*.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli przedstawiono poniżej

Tabela 42.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 1990</i>	10	1	10,0%*	9	3	33,3%*	n.s.*
<i>Barst 1996</i>	41	0	0%*	40	8	20,0%*	p=0,003
<i>Badesch 2000</i>	56	4	7,1%*	55	5	9,1%*	n.s.

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich próbach klinicznych odsetki pacjentów, którzy zmarli w 8 lub 12-tygodniowym okresie obserwacji były mniejsze w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie w badaniu *Barst 1996*, w próbie

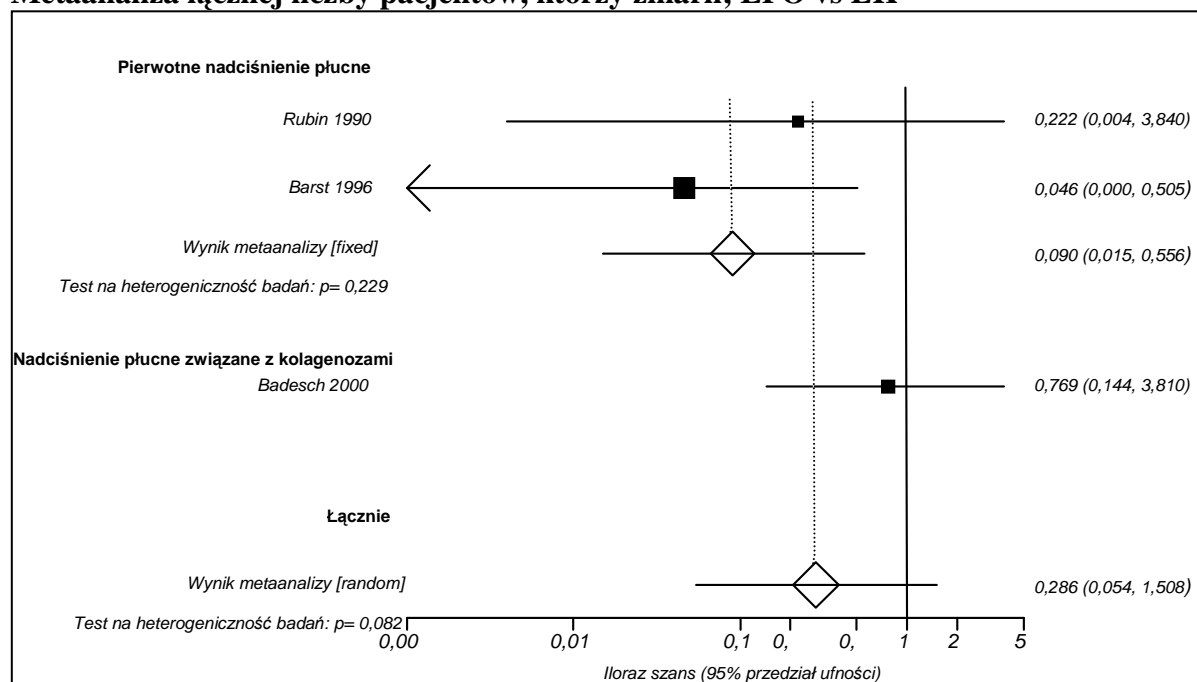
Badesch 2000 nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, zaś autorzy badania *Rubin 1996* nie podali informacji na ten temat.

W badaniu *Rubin 1990* przyczyną śmierci pacjenta z grupy EPO było zarastanie drobnych żył płucnych, jedna z osób przypisanych do grupy LK po rozpoczęciu leczenia nifedypiną zmarła z powodu opornego na leczenie niedociśnienia, zaś pozostałe dwie osoby z tej grupy z powodu ciężkiego nadciśnienia płucnego. Przyczynami śmierci pacjentów z grupy EPO w badaniu *Badesch 2000* były: postępująca niewydolność prawej części serca, zawał mięśnia sercowego, wstrząs septyczny i nagła śmierć, natomiast w grupie leczenia konwencjonalnego: niewydolność oddechowa (u 2 pacjentów), postępująca niewydolność prawej części serca, ostry obrzęk płuc i arytmia. Autorzy badania *Barst 1996* nie podali przyczyn śmierci pacjentów z grupy leczenia konwencjonalnego.

Na poniższym wykresie umieszczono metaanalizę łącznej liczby pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, związanym z kolagenozami oraz bez względu na rodzaj nadciśnienia, którzy zmarli w 8-12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 16.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zmarli; EPO vs LK



Na podstawie wykonanych metaanaliz można stwierdzić, że szansa wystąpienia zgonu zarówno wśród pacjentów z pierwotnym, jak i związanym z chorobami tkanki łącznej nadciśnieniem płucnym oraz w łącznej populacji pacjentów jest mniejsza w grupie EPO i stanowi odpowiednio 9%, 77% i 29% szansy, jaka istnieje w grupie leczenia konwencjonalnego; iloraz szans wynosi odpowiednio 0,09 (95% CI: 0,015 do 0,56); $p=0,006$ u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, 0,77 (95% CI: 0,14 do 3,81) wśród osób z nadciśnieniem związanym z kolagenozami oraz 0,29 (95% CI: 0,05 do 1,51); $p=0,14$ dla łącznej populacji pacjentów. Niemniej wynik osiągnął poziom istotności statystycznej jedynie dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

W poniższej tabeli umieszczono dodatkowe parametry EBM, obliczone dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

Tabela 43.

Śmiertelność – dodatkowe parametry EBM; EPO vs LK

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,12 (0,02 do 0,64)	0,88 (0,36 do 0,98)	0,21 (0,08 do 0,33)	5 (4 do 13)

Ryzyko względne wynosi 0,12 (95% CI: 0,02 do 0,64), co oznacza, że ryzyko zgonu jest mniejsze w grupie EPO i stanowi 12% ryzyka, jakie istnieje w grupie LK. Wynik jest istotny statystycznie. Względne zmniejszenie ryzyka jest równe 88% (95% CI: 36 do 98), zaś bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 21 p.p. (8 do 33). Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia zgonu zamiast stosowania samego leczenia konwencjonalnego należy podawać dodatkowo epoprostenol czterem pacjentom z pierwotnym nadciśnieniem płucnym przez okres 8-12 tygodni; NNT=5 (95% CI: 4 do 13).

3.2.4.2. Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza dla przewlekłej niewydolności serca (Chronic Heart Failure Questionnaire)

Oceny jakości życia za pomocą *Chronic Heart Failure Questionnaire* dokonano tylko w jednym z włączonych do analizy badań: *Barst 1996*. Kwestionariusz dla przewlekłej niewydolności serca służy do oceny jakości życia w czterech obszarach: duszności, zmęczenia, funkcjonowania emocjonalnego i w zakresie kontroli objawów choroby. Wzrost punktacji w tym kwestionariuszu oznacza poprawę jakości życia.

Mediany zmian punktacji względem wartości wyjściowych w 12-tygodniowym okresie obserwacji odnotowane przez autorów badania *Barst 1996* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.

Wyniki oceny jakości życia - *Chronic Heart Failure Questionnaire*; EPO vs LK

Parametr	EPO		LK		Różnica median pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK*
	N	Mediana zmiany	N	Mediana zmiany	
Duszność	35	8,0	26	0,0	7,0 (4,0 do 10,0)
Zmęczenie	39	5,0	31	0,0	5,0 (3,0 do 7,0)
Funkcjonowanie emocjonalne	38	6,0	30	-1,0	7,0 (3,0 do 10,0)
Kontrola objawów choroby	39	3,0	30	-0,5	2,5 (1,0 do 4,0)

* Autorzy badania przedstawili różnice median zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi obliczone metodą *Hodges - Lehmana*

W badaniu *Barst 1996*, po 12 tygodniach obserwacji, u pacjentów z grupy EPO odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych we wszystkich ocenianych domenach.

Różnica median pomiędzy ocenianymi grupami wynosi 7,0 punktów (95% CI: 4,0 do 10,0) dla duszności, 5,0 punktów (95% CI: 3,0 do 7,0) dla zmęczenia, 7,0 punktów (95% CI: 3,0;

10,0) dla funkcjonowania emocjonalnego i 2,5 punkty (95% CI: 1,0 do 4,0) dla kontroli objawów choroby, na korzyść grupy epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego. Wyniki są istotne statystycznie ($p < 0,01$).

3.2.4.3. Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza Nottingham Health Profile

W próbie klinicznej *Barst 1996*, przy użyciu kwestionariusza *Nottingham Health Profile* oceniano: reakcje emocjonalne, energię, ból, mobilność fizyczną, sen i izolację od społeczeństwa. Spadek punktacji równoznaczny był z poprawą jakości życia. Kwestionariusz wypełniano po 12 tygodniach obserwacji.

W poniższej tabeli umieszczono mediany zmian punktacji względem punktacji wyjściowych dla poszczególnych części kwestionariusza.

Tabela 45.

Wyniki oceny jakości życia - Nottingham Health Profile; EPO vs LK

Parametr	EPO		LK		Różnica median pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK*
	N	Mediana zmiany	N	Mediana zmiany	
Reakcje emocjonalne	37	-10,0	31	0,0	-14,7 (-24,5 do -4,9)
Energia	39	-36,8	31	0,0	-36,8 (-60,8 do 0,0)
Ból	39	0,0	31	0,0	0,0 (-5,8 do 0,0)
Mobilność fizyczna	39	-11,2	30	-6,4	-9,2 (-19,9 do 2,0)
Sen	41	-16,1	31	0,0	-21,7 (-34,3 do -9,1)
Izolacja od	40	0,0	31	0,0	0,0 (-20,1 do 0,0)

* Autorzy badania przedstawili różnice median zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi obliczone metodą *Hodges - Lehmana*

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że oceniana przy użyciu kwestionariusza *Nottingham Health Profile* jakość życia uległa istotnie statystycznie większej poprawie w grupie EPO w porównaniu z grupą LK w obrębie części dotyczącej reakcji emocjonalnych i snu.

Różnica median zmian pomiędzy grupami wyniosła -14,7 punktów (95% CI: -24,5 do -4,9) w przypadku reakcji emocjonalnych i -21,7 punktów (95% CI: -34,3 do -9,1) przy ocenie snu, na korzyść grupy EPO; $p < 0,01$.

Różnice pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie przekroczyły progu istotności statystycznej przy ocenie takich obszarów, jak: energia, ból, mobilność fizyczna i izolacja od społeczeństwa.

3.2.4.4. Zwiększenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA (zmiana klasy czynnościowej wg NYHA na niższą)

We wszystkich włączonych do analizy badaniach wśród pacjentów przyjmujących epoprostenol wraz z leczeniem konwencjonalnym oraz osób, u których stosowano wyłącznie leczenie konwencjonalne oceniano częstość występowania wzrostu wydolności wysiłkowej zgodnie z klasyfikacją NYHA (*New York Heart Association*). Ten punkt końcowy definiowano jako przejście pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym z wyższej klasy czynnościowej do klasy niższej wg NYHA. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 8 tygodni w badaniu *Rubin 1990* oraz 12 tygodni w próbach *Barst 1996* i *Badesch 2000*.

Liczby i odsetki pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych, u których niewydolność wysiłkowa wg NYHA zmniejszyła się przynajmniej o jedną klasę, umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zwiększyła się wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 1990</i>	10	10	100%*	9	2	22%*	p<0,05*
<i>Barst 1996</i>	40	16	40%	31	1	3%	p<0,02
<i>Badesch 2000</i>	56	21	38%	55	0	0%	p<0,05*

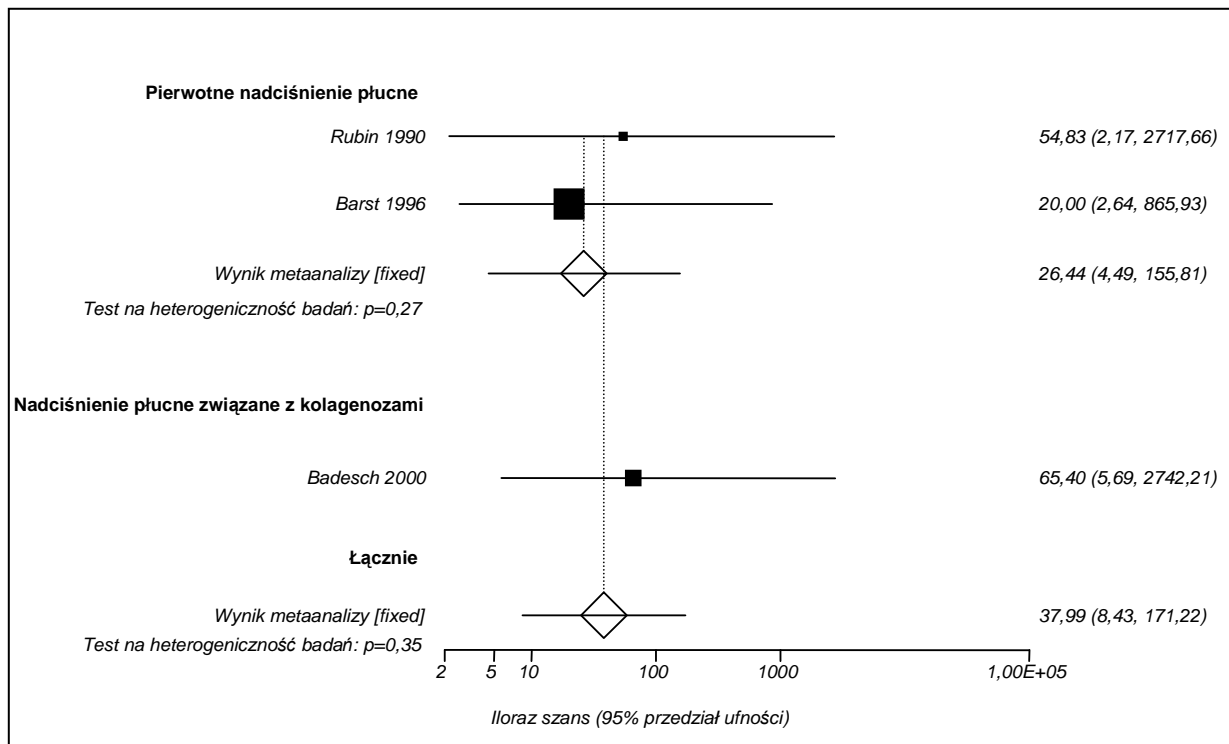
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich włączonych do analizy badaniach wzrost wydolności wysiłkowej wg NYHA był większy w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. W badaniu *Barst 1996* różnica pomiędzy grupami przekroczyła poziom istotności statystycznej (p<0,02). Autorzy pozostałych prób klinicznych nie podali informacji na ten temat.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy po 8-12 tygodniach leczenia przeszli do niższej klasy czynnościowej wg NYHA, przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 17.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił wzrost wydolności wysiłkowej wg NYHA; EPO vs LK



Iloraz szans obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań, do których włączono pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wynosi 26,44 (95% CI: 4,49 do 155,81); $p < 0,0001$, co oznacza, że szansa zmiany klasy czynnościowej wg NYHA na niższą jest 26,44 razy większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik jest znamiennej statystycznie.

Iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej wynosi 65,40 (95% CI: 5,69 do 160,00), zatem w grupie EPO szansa zwiększenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA jest ponad 65-krotnie większa od tej szansy w grupie LK. Wynik przekroczył próg istotności statystycznej.

Szansa wzrostu wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA, wśród łącznej populacji pacjentów jest prawie 38-krotnie większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK; OR=37,99 (95% CI: 8,43 do 171,22); $p < 0,0001$. Wynik jest istotny statystycznie.

Poniżej przedstawiono dodatkowe parametry EBM: względną korzyść (RB), względne zwiększenie korzyści (RBI), bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) oraz liczbę pacjentów, których należy leczyć aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek zwiększenia wydolności wysiłkowej, obliczone odpowiednio dla pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, związanym z kolagenozami oraz bez względu na klasyfikację choroby.

Tabela 47.

Wzrost wydolności wysiłkowej – dodatkowe parametry EBM; EPO vs LK

Populacja pacjentów	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Pierwotne nadciśnienie płucne	6,22 (2,29 do 16,89)	5,22 (1,29 do 16,89)	0,46 (0,31 do 0,60)	3 (2 do 4)
Nadciśnienie płucne związane z kolagenozami	41,25 (4,52 do 399,53)	40,25 (3,52 do 398,53)	0,37 (0,26 do 0,51)	3 (2 do 4)
Łącznie	10,30 (4,03 do 26,33)	9,3 (3,03 do 25,33)	0,41 (0,31 do 0,51)	3 (2 do 4)

Korzyść względna jest równa 6,22 (95% CI: 2,29 do 16,89), 41,25 (95% CI: 4,52 do 399,53), 10,30 (95% CI: 4,03 do 26,33) odpowiednio wśród pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, związanym z chorobami tkanki łącznej i bez względu na rodzaj nadciśnienia płucnego, zatem prawdopodobieństwo zwiększenia wydolności wysiłkowej jest 6,22; 41,25 i 10,30 razy większe w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wyniki są istotne statystycznie. Względne zwiększenie korzyści wynosi odpowiednio 5,22 (95% CI: 1,29 do 16,89); 40,25 (3,52 do 398,53); i 9,3 (95% CI: 3,03 do 25,33). Bezwzględne zwiększenie korzyści jest równe 0,46 (95% CI: 0,31 do 0,60), 0,37 (95% CI: 0,26 do 0,51) i 0,41 (95% CI: 0,31 do 0,51), co oznacza, że w grupie EPO w porównaniu z grupą LK prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej na niższą zwiększyło się o 46 p.p. u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, o 31 p.p. wśród pacjentów z nadciśnieniem związanym z kolagenozami i o 41 p.p. w łącznej populacji pacjentów, bez względu na rodzaj nadciśnienia płucnego. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wzrostu wydolności wysiłkowej wg NYHA, u 3 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, zarówno pierwotnym, związanym z kolagenozami, jak i bez względu na jego rodzaj, należy stosować epoprostenol wraz z leczeniem konwencjonalnym zamiast samego leczenia konwencjonalnego przez okres 8-12 tygodni; NNT=3 (95% CI: 2 do 4).

3.2.4.5. Zmniejszenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA (zmiana klasy czynnościowej wg NYHA na wyższą)

Ten punkt końcowy analizowano tylko w badaniu *Barst 1996*, w którym uczestniczyli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła redukcja wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA.

Tabela 48.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zmniejszyła się wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Barst 1996</i>	40	5	13%	31	3	10%	n.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których po 12 tygodniach leczenia zmieniła się klasa czynnościowa wg NYHA na wyższą są zbliżone w porównywanych grupach terapeutycznych. Autorzy badania *Barst 1996* nie podali informacji dotyczącej istotności statystycznej różnic pomiędzy grupą EPO a LK.

Iloraz szans wynosi 1,33 (95% CI: 0,24 do 9,29), co oznacza, że szansa wystąpienia redukcji wydolności wysiłkowej zgodnie z klasyfikacją NYHA jest większa w grupie EPO i stanowi 133% tej szansy w grupie LK. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.2.4.6. Brak zmian wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA

Brak zmian wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA oceniano wyłącznie w próbie klinicznej *Barst 1996*. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 12 tygodni.

Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z grupy EPO oraz grupy LK, u których nie odnotowano zmiany klasy czynnościowej wg NYHA.

Tabela 49.

Liczby i odsetki pacjentów, u których nie zmieniła się wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Barst 1996</i>	40	19	48%	31	27	87%	i.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Po 12 tygodniach leczenia pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym klasa czynnościowa wg NYHA nie zmieniła się u 48% pacjentów z grupy epoprostenolu stosowanego wraz z leczeniem konwencjonalnym oraz u 87% osób z grupy leczenia konwencjonalnego. Autorzy analizowanego badania nie podali informacji odnośnie istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi.

3.2.4.7. Wynik 6-minutowego testu marszu

We wszystkich włączonych do analizy badaniach wydolność wysiłkową u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym oceniano na podstawie 6-minutowego testu marszu. Celem tego testu jest pomiar dystansu, jaki może przejść pacjent w ciągu 6 minut

W badaniu *Rubin 1990* ten punkt końcowy oceniano w 8-tygodniowym okresie obserwacji, zaś w dwóch pozostałych próbach klinicznych (*Barst 1996* i *Badesch 2000*) okres obserwacji pacjentów pod kątem uzyskanych wyników 6-minutowego testu marszu wyniósł 12 tygodni.

We włączonych badaniach wyniki przedstawiano w postaci median lub średnich zmian w przebytych dystansie w ciągu 6 minut względem dystansu wyjściowego.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 50.

Wynik 6-minutowego testu marszu; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [m]		Wartość końcowa [m]		Zmiana względem wartości wyjściowej [m]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Rubin 1990</i>	EPO	10	246	bd	378	bd	132*	228*	45 (-130,15 do 220,15)
	LK	9	205	bd	292	bd	87*	148*	
<i>Barst 1996</i>	EPO	41	316	115	348	109	32	bd	47 (16,92 do 77,08) p<0,003
	LK	40	272	145	257	152	-15	bd	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	271,5	bd	316**	bd	63,50**	bd	99,5** (bd)
	LK	55	240,0	bd	192**	bd	-36,00**	bd	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

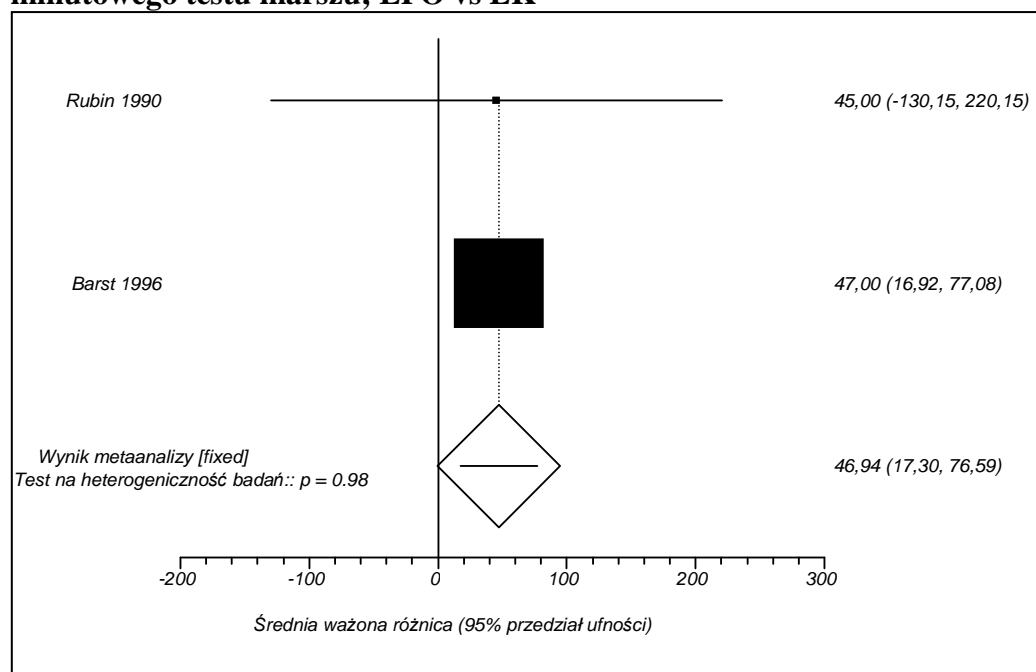
** Mediana

We wszystkich badaniach wzrost wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie 6-minutowego testu marszu był większy w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Niemniej różnice pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie tylko w badaniu *Barst 1996*. W póbie *Badesch 2000* nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami.

Ze względu na różne sposoby prezentacji wyników 6-minutowego testu marszu (wartości średnie w próbach *Rubin 1990* i *Barst 1996* i mediany w badaniu *Badesch 2000*), średnią ważoną różnicę zmian pomiędzy ocenianymi interwencjami wykonano w oparciu o wyniki dwóch badań: *Rubin 1990* i *Barst 1996*.

Wykres 18.

Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie 6-minutowego testu marszu; EPO vs LK



Średnia ważona różnica zmian w dystansie przebytych w ciągu 6-minut pomiędzy grupą EPO a grupą LK wynosi 46,94 m (95% CI: 17,30 do 76,59); $p=0,002$, zatem wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wzrost wydolności wysiłkowej jest o 46,9 m większy w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik jest znamieny statystycznie.

W badaniu *Badesch 2000*, w którym uczestniczyli pacjenci ze związanym z chorobami tkanki łącznej nadciśnieniem płucnym, różnica w medianach przebytego w ciągu 6 minut dystansu wyniosła 108 m (95% CI: 55,2 do 180,0), na korzyść grupy EPO. Wynik jest znamieny statystycznie.

3.2.4.8. Ocena duszności i zmęczenia

Nasilenie duszności i zmęczenia oceniano w dwóch włączonych do analizy badaniach: *Barst 1996* i *Badesch 2000*. W skali oceny duszności i zmęczenia wzrost punktacji był równoznaczny ze zmniejszeniem nasilenia tych objawów. W obu badaniach oceny tego punktu końcowego dokonano po 12 tygodniach obserwacji pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym.

W poniższej tabeli przedstawiono mediany zmian punktacji względem liczby punktów otrzymanych w ocenie wyjściowej.

Tabela 51.

Wyniki oceny nasilenia duszności i zmęczenia; EPO vs LK

Badanie	EPO		LK		Różnica median pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK*
	N	Mediana zmiany	N	Mediana zmiany	
<i>Barst 1996</i>	41	1,0	31	0,0	2,0 (1,0 do 3,0)
<i>Badesch 2000</i>	56	1,0	55	-1,0	2,0 (2,0 do 3,0)

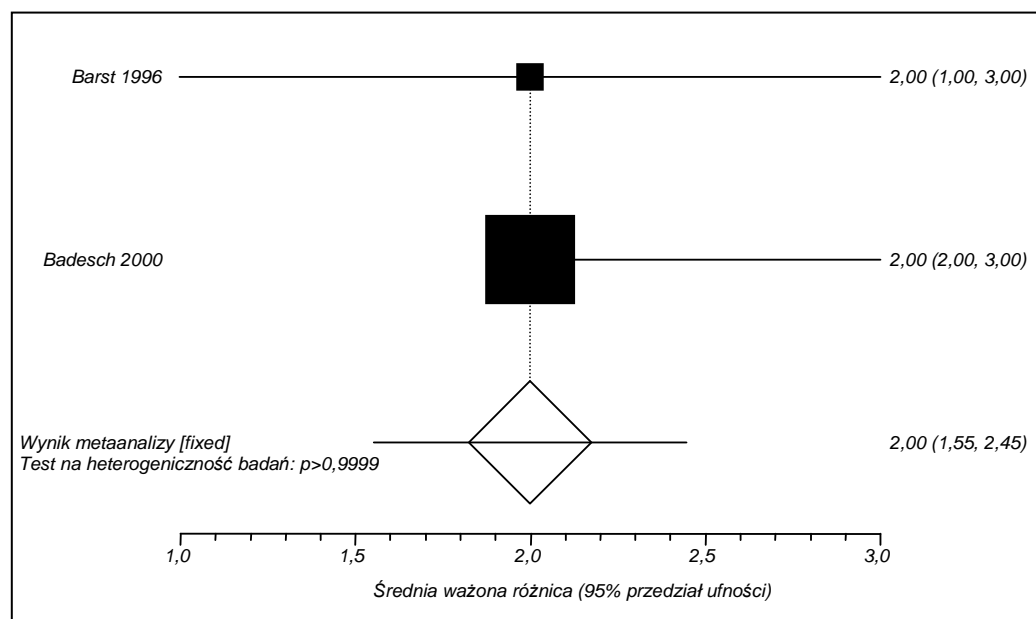
* Autorzy badania przedstawili różnice median zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi obliczone metodą *Hodges - Lehmana*

W obydwu analizowanych badaniach różnica median zmian punktacji w skali oceny duszności i zmęczenia, pomiędzy grupą EPO a grupą LK, wyniosła 2,0 punkty, na korzyść grupy EPO. Wyniki były znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono metaanalizę wyników dwóch badań.

Wykres 19.

Średnia ważona różnica median zmian punktacji w skali oceny duszności – zmęczenia w 12-tygodniowym okresie obserwacji; EPO vs LK



Średnia ważona różnica wynosi 2,00 punkty (95% CI: 1,55 do 2,45); $p < 0,0001$, zatem redukcja nasilenia duszności i zmęczenia jest o 2 punkty większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik jest znamieny statystycznie.

3.2.4.9. Ocena duszności w skali Borga

Oceny nasilenia duszności w skali *Borga* dokonano jedynie w badaniu *Badesch 2000*. W tej skali spadek punktacji jest równoznaczny ze zmniejszeniem nasilenia duszności. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 12 tygodni.

Mediany zmian punktacji względem wartości wyjściowych w obu grupach terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Wyniki nasilenia duszności w skali *Borga*; EPO vs LK

Badanie	EPO		LK		Różnica median pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK*
	N	Mediana zmiany	N	Mediana zmiany	
<i>Badesch 2000</i>	56	-2,0	55	1,0	-2,5 (-3,5 do -1,5)

* Autorzy badania przedstawili różnice median zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi obliczone metodą *Hodges - Lehmana*

Różnica w medianach zmian pomiędzy grupą EPO a LK wynosi -2,5 punktów (95% CI: -3,5 do -1,5);, czyli redukcja nasilenia duszności w skali *Borga* była o 2,5 punktu większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik jest istotny statystycznie.

3.2.4.10. Przeszczep płuca

Częstość występowania przeszczepu płuca oceniano jedynie w badaniu *Barst 1996*. Okres obserwacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wyniósł w tej próbie 12 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów w obydwu grupach terapeutycznych, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 53.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wykonano przeszczep płuca; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Barst 1996</i>	41	1	2,4*	40	2	5%*	n.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans jest równy 0,48 (0,01 do 9,56), zatem szansa przeszczepu płuca jest mniejsza w grupie EPO i stanowi 48% tej szansy w grupie LK. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

3.2.4.11. Nasilenie zjawiska Raynaud

Nasilenie zjawiska *Raynaud* oceniano tylko w jednym włączonym do analizy badaniu klinicznym, w którym uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami: *Badesch 2000*. Pacjentów poproszono o ocenę nasilenia choroby *Raynaud*, biorąc pod uwagę liczbę ataków na dzień, czas trwania ataków, objawy (takie jak uczucie drętwienia, pieczenia, bólu i mrowienia), upośledzenie czynności rąk spowodowane atakiem choroby (z wykluczeniem takich czynników jak ból, owrzodzenie, zapalenie stawów lub twardziny skóry) i wpływ zimna i stresu na aktywność w ciągu dnia oraz samopoczucie. Pacjenci określali nasilenie objawów w ciągu ostatniego tygodnia w skali od 1 (brak problemów) do 10 (ciężkie objawy).

Średnie zmiany punktacji dla nasilenia zjawiska *Raynaud* względem punktacji wyjściowych w 12-tygodniowym okresie obserwacji przedstawiono poniżej.

Tabela 54.

Średnie zmiany punktacji dla nasilenia zjawiska *Raynaud* względem wartości wyjściowych; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	1,69	3,1*	2,19 (0,86 do 3,52)*
	LK	55	-0,50	4,0*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Średnia różnica zmian punktacji dla nasilenia zjawiska *Raynaud* pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi wyniosła 2,19 punktów (95% CI: 0,86 do 3,52); p=0,038, na niekorzyść grupy EPO. Wynik był istotny statystycznie.

3.2.4.12. Nowe owrzodzenia palców lub zmiany martwicze na tle niedokrwienia

Nowe owrzodzenia palców (*digital ulcer*) lub zmiany martwicze na tle niedokrwienia (*ischemic demarcation event*) oceniano tylko w jednej próbie klinicznej, w której uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami: *Badesch 2000*.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nowe owrzodzenie palców lub zmiany martwicze na tle niedokrwienia; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Badesch 2000</i>	52	10	19%	52	11	20%	n.s.

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło nowe owrzodzenie palców lub zmiany martwicze na tle niedokrwienia były zbliżone w obu ocenianych grupach terapeutycznych.

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans wynosi 0,89 (95% CI: 0,30 do 2,59). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest mniejsza w grupie EPO i stanowi 89% szansy, jaka istnieje w grupie LK. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

3.2.4.13. Parametry hemodynamiczne

3.2.4.13.1. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oceniano we wszystkich trzech włączonych do analizy próbach klinicznych. Okres obserwacji pacjentów wyniósł 8 tygodni w badaniu *Rubin 1990* i 12 tygodni w próbach *Barst 1996* i *Badesch 2000*.

Dodatkowo w próbie klinicznej *Rubin 1990* przedstawiono liczby pacjentów, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej zmniejszyło się o 10 mm Hg.

Wartości średnich odnotowane przez autorów poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 56.

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [mm Hg]		Wartość końcowa [mm Hg]		Zmiana względem wartości wyjściowej [mm Hg]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Rubin 1990</i>	EPO	10	58,6	bd	49,3	bd	-9,3*	26,02*	-9,3* (n.s.)
	LK	9	62,2	bd	62,2	bd	0,0*	23,18*	
<i>Barst 1996</i>	EPO	41	61	12,81	bd	bd	-4,8	8,3*	-6,7 (-10,7 do -2,6)
	LK	40	59	12,81	bd	bd	1,9	10,12*	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	50,9	10,6	bd	bd	-5,03	8,16*	-5,97 (-8,98 do -2,96)
	LK	55	49,1	10,2	bd	bd	0,94	8,16*	

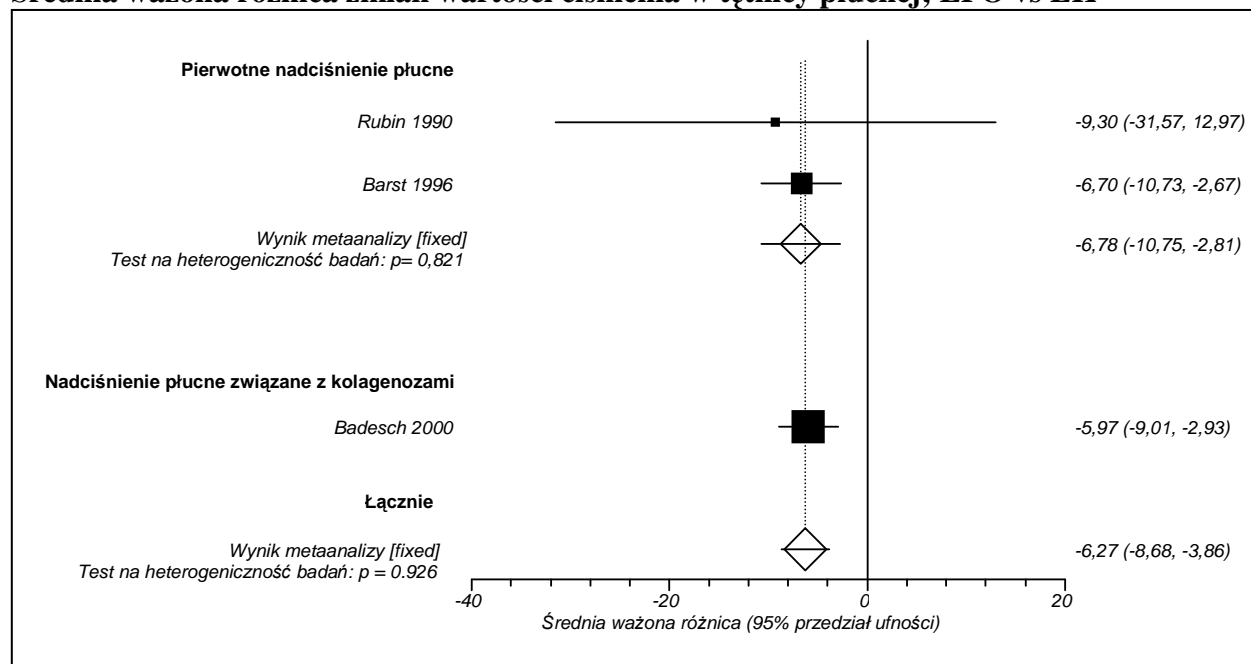
* Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych

We wszystkich próbach klinicznych odnotowano redukcję średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w grupach EPO oraz wzrost tego parametru w grupach LK. W badaniach *Barst 1996* i *Badesch 2000* różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie, zaś w badaniu *Rubin 1990* nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Na poniższym wykresie przedstawiono zmetaanalizowaną różnicę zmian ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupą EPO a LK, dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym, związanym z chorobami tkanki łącznej, jak i bez względu a rodzaj nadciśnienia.

Wykres 20.

Średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej; EPO vs LK



Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej wynosi -6,78 mm Hg (95% CI: -10,75 do -2,81); $p < 0,001$. Oznacza to, że w 8-12-tygodnowym okresie obserwacji redukcja tego parametru jest o 6,78 mm Hg większa w grupie EPO w porównaniu z LK, a wynik jest istotny statystycznie.

Średnia ważona różnica zmian ciśnienia w tętnicy płucnej u pacjentów z nadciśnieniem związanym z chorobami tkanki łącznej jest równa -5,97 mm Hg (95% CI: -9,01 do -2,93), na korzyść grupy EPO. Wynik jest znamienne statystycznie.

Dla łącznej populacji pacjentów, obliczona w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupą EPO a LK wynosi -6,27 mm Hg (95% CI: -8,68 do -3,86); $p < 0,001$, zatem w 8-12-tygodniowym okresie obserwacji redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej jest o 6,27 mm Hg większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik przekroczył granicę istotności statystycznej.

Liczby i odsetki pacjentów z badania *Rubin 1990*, u których w 8-tygodniowym okresie obserwacji odnotowano spadek wartości ciśnienia w tętnicy płucnej powyżej 10 mm Hg przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek wartości ciśnienia w tętnicy płucnej powyżej 10 mm Hg; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Rubin 1990</i>	10	6	60%*	9	1	11%*	p=0,057

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej zmniejszyło się co najmniej o 10 mm Hg był większy w grupie EPO w porównaniu z LK. Niemniej wynik nie był istotny statystycznie ($p=0,057$).

Obliczony na podstawie wyników badania *Rubin 1990* iloraz szans wynosi 12,00 (95% CI: 0,83 do 619,03), co oznacza, że w grupie EPO szansa redukcji ciśnienia w tętnicy płucnej jest 12 razy większa w porównaniu z tą szansą w grupie LK. Wynik jest istotny statystycznie.

Leczenie 3 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym epoprostenolem i konwencjonalnie zamiast samego leczenia konwencjonalnego spowoduje, że dodatkowo u jednego z nich wystąpi redukcja ciśnienia w tętnicy płucnej większy niż 10 mm Hg; NNT=3 (95% CI: 2 do 23).

3.2.4.13.2. Naczyniowy opór płucny

We wszystkich trzech włączonych do analizy badaniach klinicznych oceniano naczyniowy opór płucny. Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni w próbie *Rubin 1990* i 12 tygodni w badaniach *Barst 1996* i *Badesch 2000*.

W poniższej tabeli umieszczono przedstawione przez autorów poszczególnych badań średnie wartości końcowe naczyniowego oporu płucnego oraz średnie zmiany tego parametru względem wartości wyjściowych.

Tabela 58.

Średni naczyniowy opór płucny; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [mm Hg/l/min]		Wartość końcowa [mm Hg/l/min]		Zmiana względem wartości wyjściowej [mm Hg/l/min]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Rubin 1990</i>	EPO	10	21,6	bd	13,9	bd	-7,9	15,24*	-7,70 (-21,64 do 6,24)
	LK	9	20,6	bd	20,4	bd	-0,2*	15,74*	
<i>Barst 1996</i>	EPO	41	16	6,40	bd	bd	-3,4	4,48*	-4,9 (-7,61 do -2,19)
	LK	40	16	6,32	bd	bd	1,5	7,59*	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	14,2	7,1	bd	bd	-4,58	5,69*	-5,50 (-7,36 do -3,64)
	LK	55	11,2	5,3	bd	bd	0,92	4,15*	

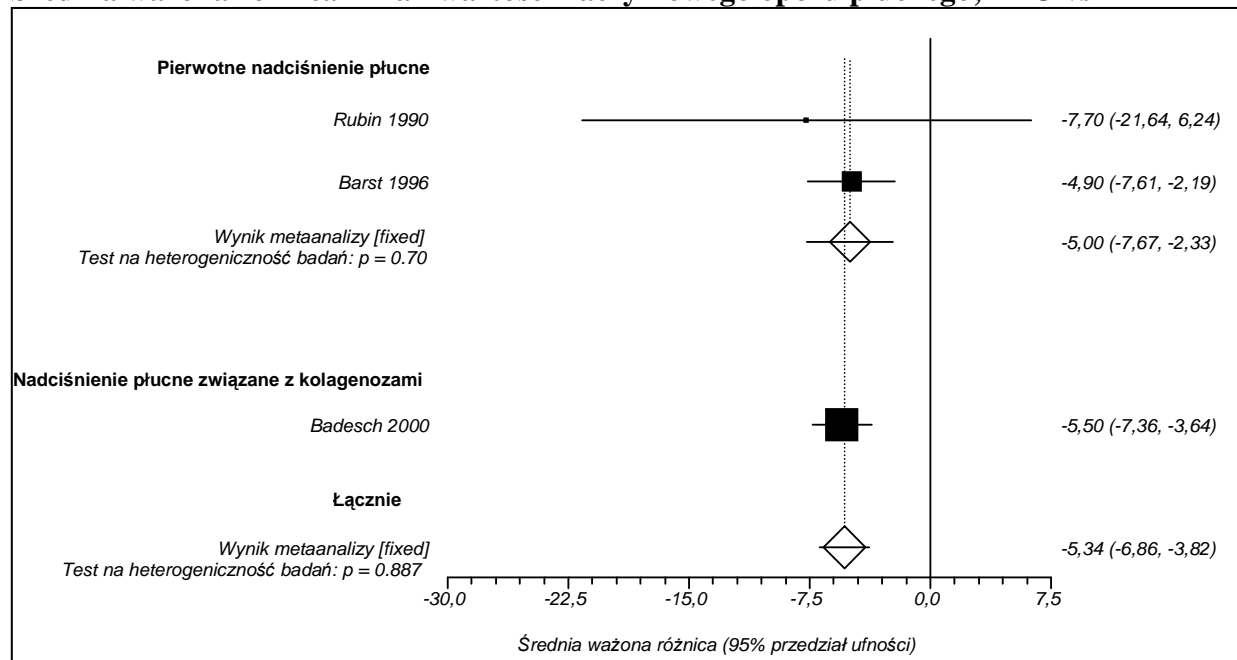
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

We badaniach *Barst 1996* i *Badesch 2000* odnotowano spadek średniego naczyniowego oporu płucnego w grupach EPO oraz jego wzrost w grupach z LK, zaś różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi była znamienna statystycznie. Wynik nie przekroczył progu statystycznej istotności jedynie w przypadku badania *Rubin 1990*.

Poniżej przedstawiono zmetaanalizowaną różnicę zmian naczyniowego oporu płucnego pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi.

Wykres 21.

Średnia ważona różnica zmian wartości naczyniowego oporu płucnego; EPO vs LK



Dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym średnia ważona różnica zmian naczyniowego oporu płucnego względem wartości wyjściowych wynosi $-5,00$ mm Hg/l/min (95% CI: $-7,67$ do $-2,33$); $p < 0,001$. Oznacza to, że redukcja naczyniowego oporu płucnego jest o $5,00$ mm Hg/l/min większa w grupie EPO w porównaniu z grupą pacjentów, u których stosowano wyłącznie leczenie konwencjonalne. Wynik jest istotny statystycznie.

Średnia różnica zmian naczyniowego oporu płucnego pomiędzy grupami terapeutycznymi dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej jest równa $-5,50$ mm Hg/l/min (95% CI: $-7,36$ do $-3,64$), na korzyść grupy EPO.

Średnia ważona różnica zmian wartości naczyniowego oporu płucnego dla łącznej populacji pacjentów wynosi $-5,34$ mm Hg/l/min (95% CI: $-6,86$ do $-3,82$); $p < 0,001$. Oznacza to, że w grupie EPO redukcja tego parametru jest o $5,34$ mm Hg/l/min większa w porównaniu z grupą LK, a wynik przekroczył poziom istotności statystycznej.

3.2.4.13.3. Wskaźnik sercowy

Oceny wskaźnika sercowego dokonano w dwóch analizowanych próbach klinicznych: *Barst 1996* i *Badesch 2000*. Okres obserwacji pacjentów wyniósł 12 tygodni.

Tabela 59.

Średnie wartości wskaźnika sercowego; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [l/min/m ²]		Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI);
			Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Barst 1996</i>	EPO	41	2,0	0,6*	0,3	0,6*	0,5 (0,2 do 0,9)
	LK	40	2,1	1,3*	-0,2	1,3*	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	1,9	0,6	0,50	0,6*	0,60 (0,39 do 0,81)
	LK	55	2,2	0,7	-0,10	0,6**	

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

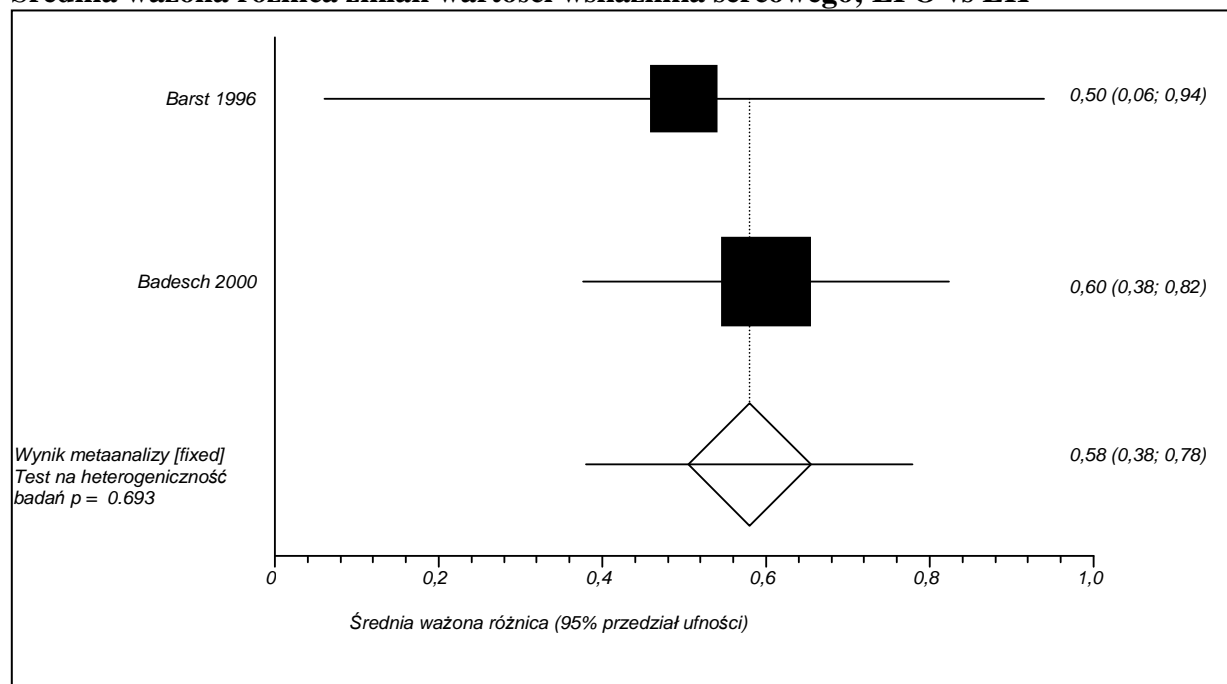
W obu badaniach wzrost wskaźnika sercowego był statystycznie istotnie większy w grupie pacjentów, którzy oprócz leczenia konwencjonalnego stosowali także epoprostenol w porównaniu z pacjentami leczonymi konwencjonalnie. Wyniki były znamienne statystycznie.

Różnica zmian wartości wskaźnika sercowego pomiędzy grupą EPO a LK wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wyniosła 0,5 l/min/m² zaś wśród osób ze związanym z kolagenozami nadciśnieniem płucnym 0,60 l/min/m², na korzyść grupy EPO.

Poniżej przedstawiono obliczoną w wyniku metaanalizy dwóch badań średnią ważoną różnicę zmian wartości wskaźnika sercowego w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 22.

Średnia ważona różnica zmian wartości wskaźnika sercowego; EPO vs LK



Średnia ważona różnica zmian wartości wskaźnika sercowego obliczona dla łącznej populacji pacjentów wynosi 0,58 l/min/m² (95% CI: 0,38 do 0,78); $p < 0,001$. Oznacza to, że w grupie EPO wzrost tego parametru jest o 0,59 l/min/m² większy w porównaniu z grupą LK, a wynik jest znamienno statystycznie.

3.2.4.13.4. Pojemność minutowa serca

Pojemność minutową serca oceniano jedynie w badaniu *Rubin 1990*. Pod tym kątem pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym obserwowano przez okres 8 tygodni.

Odnotowane przez autorów badania średnie wartości pojemności minutowej serca otrzymane wyjściowo i po zakończeniu leczenia oraz obliczone zmiany tego parametru względem w wartości wyjściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Średnie wartości pojemności minutowej serca; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [l/min]		Wartość końcowa [l/min]		Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Rubin 1990</i>	EPO	10	3,3	bd	3,9	bd	0,6*	0,92*	0,2 (-1,11 do 1,51)*
	LK	9	3,5	bd	3,9	bd	0,4*	1,89*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników przedstawionych przez autorów badania *Rubin 1990* średnia różnica zmian pomiędzy grupą EPO a LK wynosi 0,2 l/min (95% CI: -1,11 do 1,51), zatem wzrost pojemności minutowej serca jest o 0,2 l/min większy w grupie EPO w porównaniu z samym leczeniem konwencjonalnym. Niemniej wynik nie jest istotny statystycznie.

3.2.4.13.5. Wysycenie tlenem krwi tętniczej

Wysycenie tlenem krwi tętniczej oceniano w badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (*Barst 1996*) oraz w próbie, do której włączono pacjentów z nadciśnieniem związanym z kolagenozami (*Badesch 2000*). Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie wyjściowe wartości wysycenia tlenem krwi tętniczej oraz zmiany tych wartości względem parametrów wyjściowych, odnotowane w obydwu próbach klinicznych.

Tabela 61.
Średnie wysycenie tlenem krwi tętniczej; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [l/min/m ²]		Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Barst 1996</i>	EPO	41	91%	13*	2,0%	10,3*	2,6 (-1,8 do 7,1)
	LK	40	92%	6*	-0,6%	8,9*	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	92,7%	6,8	-0,33%	8,16*	-0,02 (-2,45 do 2,42)
	LK	55	92,5%	6,6	-0,31%	4,52*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (*Barst 1996*) wzrost wysycenia tlenem krwi tętniczej był o 2,6 p.p. większy w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Średnia różnica zmian wyniosła 2,6 p.p. (95% CI: -1,8 do 7,1), jednakże wynik nie był istotny statystycznie.

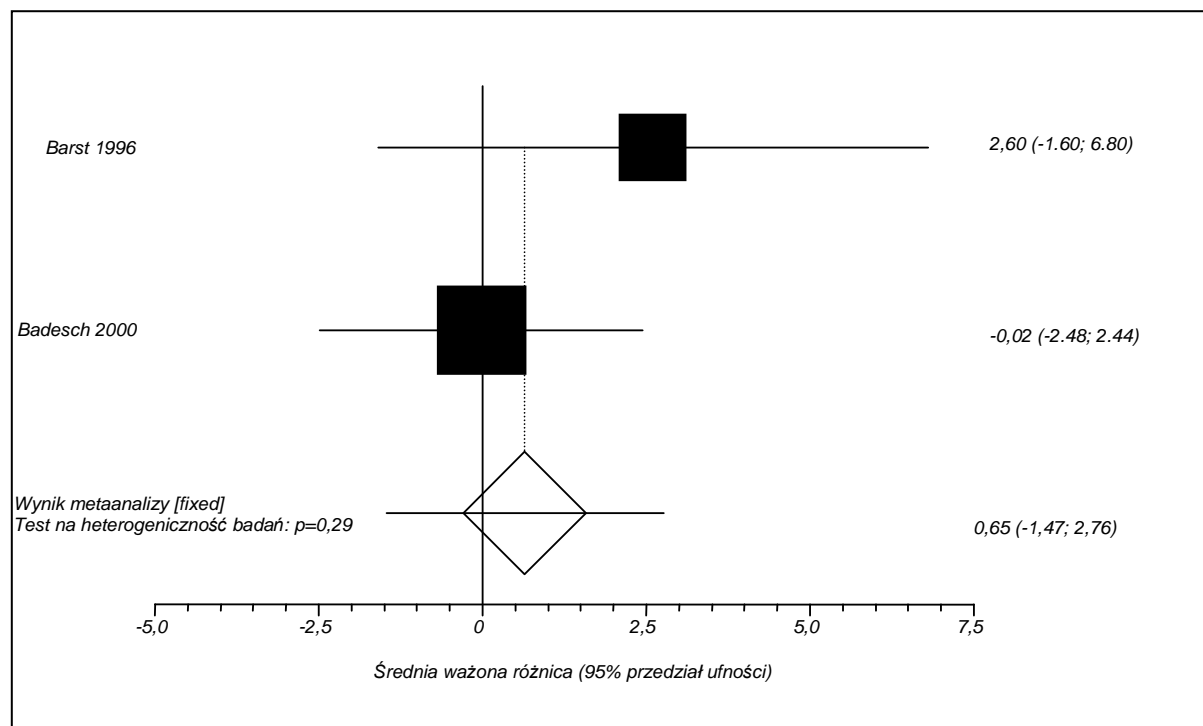
Średnia różnica zmian wysycenia tlenem krwi tętniczej pomiędzy grupami terapeutycznymi, przy ocenie pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej była równa -0,02 p.p. (95% CI: -2,45 do 2,42). Oznacza to, że spadek tego parametru był o 0,02

p.p. większy w grupie EPO w porównaniu z grupą leczenia konwencjonalnego. Wynik nie przekroczył granicy istotności statystycznej.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian wysycenia tlenem krwi tętniczej pomiędzy ocenianymi grupami, dla łącznej populacji pacjentów.

Wykres 23.

Średnia ważona różnica zmian wysycenia tlenem krwi tętniczej; EPO vs LK



Średnia ważona różnica zmian wysycenia tlenem krwi tętniczej pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi wynosi 0,65 p.p. (95% CI: -1,47 do 2,76); $p=0,55$. Oznacza to, że w grupie EPO wzrost tego parametru jest o 0,65 p.p. większy w porównaniu z grupą LK. Niemniej wynik nie jest znamieny statystycznie.

3.2.4.13.6. Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej

Ten parametr oceniano w dwóch próbach klinicznych w 12-tygodniowym okresie obserwacji. W badaniu *Barst 1996* uczestniczyli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zaś w próbie *Badesch 2000* osoby z nadciśnieniem związanym z kolagenozami.

Szczegółowe wyniki obu badań przedstawiono poniżej.

Tabela 62.

Średnie wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej; EPO vs LK

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Zmiana względem wartości wyjściowej		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs LK
			Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Barst 1996</i>	EPO	41	62%	13*	1,2%	11,5*	3,8 (-1,6 do 9,2)
	LK	40	59%	13*	-2,6%	12,7*	
<i>Badesch 2000</i>	EPO	56	57,4%	10,8	3,55%	10,63*	4,69 (0,94 do 8,30)
	LK	55	58,8%	9,9	-1,07%	9,20*	

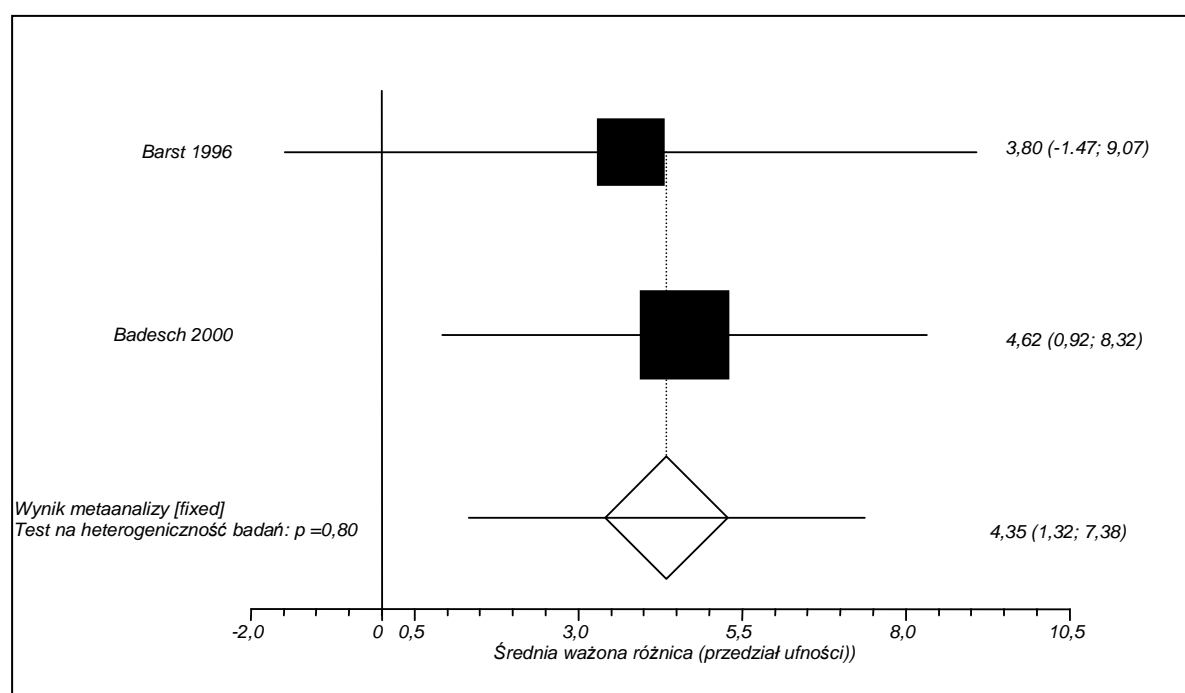
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (*Barst 1996*), jak i nadciśnieniem związanym z kolagenozami (*Badesch 2000*), odnotowano wzrost średniego wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej w grupie pacjentów leczonych epoprostenolem oraz jego spadek u osób leczonych konwencjonalnie. Niemniej różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi były istotne statystycznie jedynie dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej. Średnia różnica zmian pomiędzy ocenianymi grupami wyniosła 3,8 p.p. (95% CI: -1,6 do 9,2) dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym i 4,69 p.p. (95% CI: 0,94 do 8,30) dla pacjentów z nadciśnieniem związanym z kolagenozami, w obu przypadkach na korzyść grupy EPO.

Poniżej przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej pomiędzy grupą EPO a LK dla łącznej populacji pacjentów.

Wykres 24.

Średnia ważona różnica zmian wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej; EPO vs LK



Obliczona w wyniku metaanalizy średnia ważona różnica zmian wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi jest równa 4,35 p.p. (95% CI: 1,32 do 7,38); $p=0,0049$. Oznacza to, że wzrost tego parametru jest o 4,35 p.p. większy w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik jest istotny statystycznie.

3.2.5. Ocena bezpieczeństwa

3.2.5.1. Działania niepożądane

Oceny bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych dokonano we wszystkich trzech włączonych do analizy badaniach, niemniej szczegółowe dane liczbowe dla obu grup przedstawili tylko autorzy badania *Badesch 2000*. W tym badaniu działania niepożądane podzielono na trzy grupy: związane z chorobą (omdlenia, błądź powłok skórnych, wodobrzusze), związane z przypisanym leczeniem (anoreksja, nudności, biegunka, ból

szczęki, depresja) i związane z drogą podania leku (posocznica, zapalenie tkanki łącznej, krwotok, odma opłucnowa).

Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni w badaniu *Rubin 1990* i 12 tygodni w próbach *Barst 1996* i *Badesch 2000*.

W poniższej tabeli umieszczono liczby i odsetki pacjentów uczestniczących w próbie *Badesch 2000*, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane.

Tabela 63.

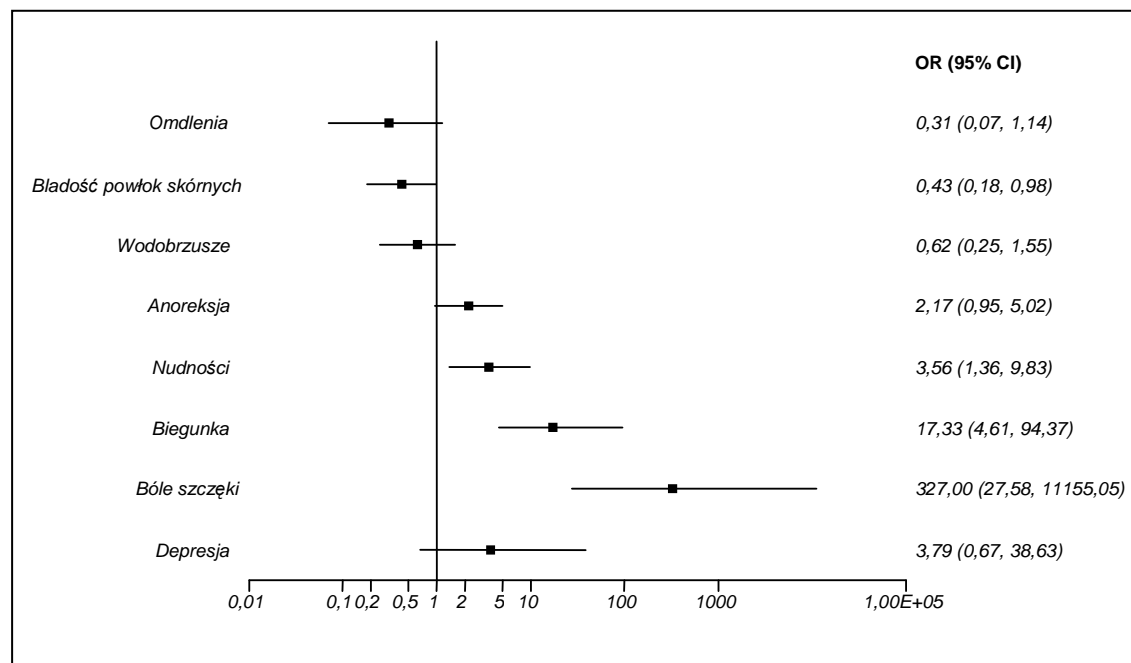
Liczby i odsetki pacjentów z badania *Badesch 2000*, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; EPO vs LK

Działanie niepożądane	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Omdlenia	56	4	7%	55	11	20%	i.s.
Bładość powłok skórnych	56	18	32%	55	29	53%	i.s.
Wodobrzusze	56	13	23%	55	18	33%	n.s.
Anoreksja	56	37	66%	55	26	47%	i.s.
Nudności	56	23	41%	55	9	16%	i.s.
Biegunka	56	28	50%	55	3	5%	i.s.
Bóle szczęki	56	42	75%	55	0	0%	i.s.
Depresja	56	7	13%	55	2	4%	n.s.
Posocznica	56	2	4%	55	-	-	-
Zapalenie tkanki łącznej	56	2	4%	55	-	-	-
Krwotok	56	2	4%	55	-	-	-
Odma opłucnowa	56	2	4%	55	-	-	-

W próbie klinicznej *Badesch 2000* częstość występowania działań niepożądanych związanych z chorobą była mniejsza w grupie pacjentów leczonych epoprostenolem w porównaniu z grupą leczenia konwencjonalnego, natomiast działania niepożądane związane z epoprostenolem występowały częściej w grupie EPO w porównaniu z LK. Niemniej różnice pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi przekroczyły poziom istotności statystycznej jedynie przy ocenie następujących działań niepożądanych: omdleń, bładości powłok skórnych, anoreksji, nudności i biegunki.

Wykres 25.

Ilorazy szans dla poszczególnych działań niepożądanych, obliczone na podstawie wyników badania *Badesch 2000*; EPO vs LK



Szansa wystąpienia omdleń, bładości powłok skórnych i wodobrzusza jest mniejsza w grupie EPO i stanowi odpowiednio 31%, 43% i 62% tej szansy w grupie leczenia konwencjonalnego. Iloraz szans dla omdleń wynosi 0,31 (95% CI: 0,07 do 1,14), dla bładości powłok skórnych: 0,43 (95% CI: 0,18 do 0,98), zaś dla wodobrzusza: 0,62 (95% CI: 0,25 do 1,55). Niemniej wynik osiągnął poziom istotności statystycznej jedynie w przypadku bładości powłok skórnych.

Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia bładości powłok skórnych należy leczyć epoprostenolem oraz konwencjonalnie zamiast stosowania samej terapii konwencjonalnej 5 pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej przez okres 12 tygodni; NNT=5 (95% CI: 3 do 48).

Ilorazy szans i wartości NNH wynoszą odpowiednio: OR=2,17 (95% 0,95 do 5,02) dla anoreksji, OR=3,56 (95% CI: 1,36 do 9,83), NNH=5 (95% CI: 3 do 13) dla nudności, 17,33 (95% CI: 4,61 do 94,37), NNH=3 (95% CI: 2 do 4) dla biegunki, 327,00 (95% CI: 27,58 do 11155,05), NNH=2 (95% CI: 2 do 2) dla bólów szczęki i 3,79 (95% CI: 0,67 do 38,63) dla depresji. Oznacza to, że szansa wystąpienia anoreksji, nudności, biegunki, bólów szczęki i depresji jest odpowiednio 2,17, 3,56, 17,33, 327,00 i 3,79 razy większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Niemniej wyniki są istotne statystycznie tylko w przypadku nudności, biegunki i bólów szczęki.

W badaniu *Rubin 1990* wśród najczęstszych działań niepożądanych występujących w grupie epoprostenolu wymieniano luźne stolce, bóle szczęki i nadwrażliwość na światło, które występowały odpowiednio u 100%, 57% i 36% pacjentów z tej grupy terapeutycznej. Dodatkowo u dwóch pacjentów odnotowano nagle zaczerwienienie skóry, jedna trzecia osób zgłaszała duszność, u pojedynczych osób wystąpiło zakrzepowe zapalenie żył i wodobrzusze. Niesprawność pompy infuzyjnej wymagające przerwania wlewu odnotowano w pięciu przypadkach, zaś czterech pacjentów wymagało ponownego założenia cewnika. U jednej osoby wystąpiło odwracalne neurologiczne zdarzenie niedokrwienne. U dwóch pacjentów pojawił się nawrót objawów, w tym omdleń, związane ze zbyt niskim dawkowaniem

epoprostenolu, które nastąpiło po zmianie rodzaju strzykawki. Żadne z wyżej wymienionych działań niepożądanych nie zagrażało życiu pacjentów.

W próbie klinicznej *Barst 1996* w grupie epoprostenolu odnotowano następujące, związane z leczeniem działania niepożądane: bóle szczęki, biegunkę, zaczerwienienia, bóle głowy, nudności i wymioty. Wśród poważnych działań niepożądanych, związanych głównie ze sposobem podawania leku wymieniono posocznicę i zdarzenie zakrzepowe. Odnotowano 26 przypadków uszkodzenia systemu podawania leku, a co za tym idzie także i przerwania wlewu, z powodu zatkania, perforacji lub uszkodzenia pompy infuzyjnej. W przypadku przerwania podawania epoprostenolu u pacjentów obserwowano wzrost nasilenia objawów nadciśnienia płucnego. Dodatkowo w miejscu wprowadzenia cewnika u 7 pacjentów odnotowano podrażnienia i infekcje, u 4 osób krwawienie, zaś cztery osoby odczuwały ból.

3.2.5.2. Wycofanie pacjentów z badania

Ten punkt końcowy oceniano tylko w badaniu *Barst 1996*. Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, których wycofano z próby klinicznej w 12 – tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 64.

Liczby i odsetki pacjentów, których wycofano z badania; EPO vs LK

Badanie	EPO			LK			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs LK
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Barst 1996</i>	41	2	5%*	40	0	0%	n.s.*

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony metodą *Peto* iloraz szans wynosi 7,39 (95% CI: 0,45 do 120,32), co oznacza, że szansa wycofania pacjentów z badania jest 7,39 razy większa w grupie EPO w porównaniu z grupą LK. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Autorzy badania *Barst 1996* wśród przyczyn wycofania pacjentów z badania wymienili ból szczęki i biegunkę oraz niezdolność do używania systemu podawania leku.

3.3. Iloprost vs placebo

3.3.1. Wyniki wyszukiwania badań

Do porównawczej analizy efektywności klinicznej iloprostu (ILO) i placebo (PL) włączono dwa spełniające kryteria włączenia pierwotne badania kliniczne: *Thurm 1991* i *Olschewski 2002*, w których uczestniczyli pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Próbę kliniczną *Thurm 1991* przeprowadzono w jednym ośrodku terapeutycznym, natomiast *Olschewski 2002* w 37 ośrodkach europejskich. Podwójne zaślepienie zastosowano wyłącznie w badaniu *Thurm 1991*. W tabeli poniżej umieszczono szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy.

Tabela 65.

Charakterystyka badań włączonych do analizy; ILO + PL vs PL

Badanie	Publikacje	Okres obserwacji	Ocena w skali <i>Jadad</i>
<i>Thurm1991</i>	<i>Thurm 1991</i>	3 dni	3
<i>Olschewski 2002</i>	<i>Olschewski 2002</i>	12 tygodni	2

Okres obserwacji wyniósł 3 dni w badaniu *Thurm 1991* i 12 tygodni w próbie *Olschewski 2002*. Wiarygodność włączonych do analizy badań oceniono w skali *Jadad* odpowiednio na 3 punkty (*Thurm 1991*) i 2 punkty (*Olschewski 2002*).

3.3.2. Opis populacji

Do obydwu badań klinicznych włączano pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Niemniej w próbie *Thurm 1991* uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami układowymi wg kryteriów *American College of Rheumatology*, zaś do próby *Olschewski 2002* kwalifikowano zarówno pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, jak i związanym z przyjmowaniem leków obniżających apetyt, kolagenozami, jak również z nieoperacyjną przewlekłą chorobą zakrzepowo-zatorową.

Uczestników badania *Thurm 1991* klasyfikowano na podstawie stopnia zajęcia skóry przy użyciu metody *Barnetta* do trzech grup: twardziny skóry palców (rodzaj I), zgrubienia skóry proksymalnego w stosunku do stawów śródrečno-paliczkowych z wyłączeniem tułowia (rodzaj II) oraz rozlanego zajęcia skóry włącznie z tułowiem (rodzaj III). Wśród kryteriów włączenia pacjentów autorzy badania *Thurm 1991* wymienili również obecność przynajmniej ośmiu epizodów objawu *Raynaud* w tygodniu.

Do próby *Olschewski 2002* włączano pacjentów, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej przekroczyło 30 mm Hg, byli zdolni do przejścia od 50 do 500 m w ciągu 6-minutowego testu marszu i zostali zakwalifikowani do III lub IV klasy czynnościowej wg NYHA (*New York Heart Association*), pomimo leczenia konwencjonalnego antykoagulantami, diuretykami, glikozydami naporstnicy, blokerami kanałów wapniowych lub tlenem. W próbie klinicznej nie mogły uczestniczyć osoby przyjmujące oceniane leki, prostanoidy lub β -blokery, zaś przyjmowanie blokerów kanałów wapniowych dopuszczano jedynie w przypadku stosowania

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

stałej dawki tych leków od co najmniej 6 tygodni przed przystąpieniem do próby klinicznej. Wśród kryteriów wykluczenia pacjentów z badania wymieniano ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej w czasie spoczynku powyżej 15 mm Hg, wskaźnik sercowy w spoczynku poniżej 1,5 lub powyżej 4 l/min/m² powierzchni ciała, zaburzenia krwawienia, stężenie bilirubiny powyżej 3 mg/dl (51 μmoli/l), klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min, natężoną pojemność życiową (FVC) poniżej 50%, natężoną objętość wydechowa pierwszosekundową (FEV₁) poniżej średniej wartości normy minus dwukrotność odchylenia standardowego oraz niestabilność kliniczną.

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badań *Thurm 1991* oraz *Olschewski 2002* przedstawiono w poniższej tabeli.

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Tabela 66.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań; ILO vs PL

Badanie	Liczba pacjentów		Średni wiek (SD) [lat]		Odsetek mężczyzn		Odsetek pacjentów z pierwotnym/związanym z innymi chorobami nadciśnieniem płucnym		Odsetek pacjentów z III/IV klasą czynnościową wg NYHA		Odsetek pacjentów przyjmujących doustne leki rozszerzające naczynia		Średni czas od diagnozy (SD) [lat]		Średni wynik 6-minutowego testu wysiłkowego (SD) [m]	
	ILO	PL	ILO	PL	ILO	PL	ILO	PL	ILO	PL	ILO	PL	ILO	PL	ILO	PL
Thurm 1991	6	7	55,2 (14,5)	45,7 (8,7)	16,7%*	28,6%*	0%/100%	0%/100%	bd	bd	0%	0%	16,0 (13,2)	12,3 (5,8)	bd	bd
Olschewski 2002	101	102	51,2 (13,2)	52,8 (12,0)	31,7%	33,3%	50,5%/49,5%	50,0%/50,0%	59,4%/40,6%	57,8%/42,2%	51,5%	56,9%	bd	bd	332 (93)	315 (96)
Łącznie	107	109	51,4	52,3	30,9%	33,0%	47,7%/52,8%	46,8%/53,2%	-	-	48,6%	53,3%	-	-	-	-

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Do dwóch prób klinicznych włączono łącznie 216 pacjentów z nadciśnieniem płucnym, 107 do grupy iloprostu, zaś 109 do grupy placebo. Średni wiek pacjentów z obu badań wyniósł 51,4 w grupie ILO i 52,3 w grupie PL, odsetek mężczyzn odpowiednio: 30,9% i 33,0%, odsetek osób z pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym: 47,7% i 46,8%, zaś z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami: 52,8% i 53,2%.

Populacje pacjentów włączonych do poszczególnych badań były stosunkowo zbliżone pod kątem średniego wieku i odsetka mężczyzn, różniły się natomiast przy ocenie odsetka pacjentów z pierwotnym oraz związanym z innymi chorobami nadciśnieniem płucnym.

Do badania *Thurm 1991* włączano wyłącznie pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami, podczas gdy w próbie *Olschewski 2002* nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami zdiagnozowano tylko u połowy pacjentów. Pacjenci włączeni do próby *Thurm 1991* nie byli leczeni dodatkowo w trakcie jej trwania, zaś w badaniu *Olschewski 2002* 52% osób z grupy ILO i 57% pacjentów z grupy placebo przyjmowało doustne leki rozszerzające naczynia.

Autorzy badania *Thurm 1991* zaznaczyli, że pomimo losowego przydziału pacjentów, ich charakterystyki wyjściowe różniły się pomiędzy grupami terapeutycznymi. Wśród pacjentów z grupy iloprostu odnotowano większą średnią wieku i dłuższy czas trwania choroby w porównaniu z grupą placebo. Co więcej, w grupie placebo w porównaniu z grupą iloprostu większą liczbę pacjentów (43% vs 0%) zaklasyfikowano do III stadium choroby (twardzina rozlana łącznie z zajęciem tułowia).

3.3.3. Opis interwencji

Zarówno pacjentów włączonych do badania *Thurm 1991*, jak i *Olschewski 2002* losowo przypisano do grupy iloprostu (ILO) lub placebo (PL).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis interwencji stosowanych w obydwu próbach klinicznych.

Tabela 67.
Opis interwencji; ILO vs PL

Badanie	ILO	PL	Leczenie dodatkowe
<i>Thurm 1991</i>	Iloprost we wlewie dożylnym w maksymalnej tolerowanej dawce wynoszącej od 0,5 do 2,0 ng/kg/min.	Placebo we wlewie dożylnym	bd
<i>Olschewski 2002</i>	Iloprost (Ilomedin) podawany wziewnie przez nebulizator <i>HaloLite</i> , <i>MedicAid</i> w dawce 2,5 lub 5,0 µg/ml na jedną inhalację (w zależności od tolerancji pierwszej dawki).	Placebo wziewnie	Doustne leki rozszerzające naczynia

W badaniu *Thurm 1991* w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkę stopniowo zmniejszano do momentu osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki. W 3-dniowym okresie obserwacji średnia tolerowana dawka iloprostu wyniosła 0,96 mg/kg/mm (zakres: 0,46 - 1,61).

W próbie *Olschewski 2002* po każdej inhalacji objętość pozostałą w nebulizatorze wyrzucano. Manewr ten powtarzano 6-9 razy dziennie. Częstość inhalacji i dawkę leku ustalano indywidualnie w ciągu pierwszych 8 dni leczenia zgodnie z wcześniej określonym

algorytmem dawkowania. Autorzy badania podali informację, że średnia częstość inhalacji iloprostem wyniosła 7,5/dzień, mediana inhalowanych dawek była równa 30 µg/dzień, przy czym 91% pacjentów przyjmowało iloprost w dawce 5,0 µg/inhalację, zaś 9% w dawce 2,5 µg/inhalację.

3.3.4. Analiza skuteczności

3.3.4.1. Śmiertelność

Częstość występowania zgonów oceniano wyłącznie w badaniu *Olschewski 2002*. Autorzy przedstawili wyniki oddzielnie dla pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, związanym z innymi chorobami oraz dla łącznej populacji pacjentów.

Liczby i odsetki pacjentów z grupy iloprostu oraz placebo, którzy zmarli w 12 tygodniowym okresie obserwacji przedstawiono poniżej.

Tabela 68.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli; ILO vs PL

Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Nadciśnienie pierwotne	51	1*	1,9%	51	2*	3,6%	n.s.
Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	0*	0,0%	51	2*	4,3%	n.s.
Łącznie	101	1*	1,0%	102	4*	3,9%	p=0,37

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich analizowanych populacjach pacjentów odsetki osób, które zmarły w 12-tygodniowym okresie obserwacji były mniejsze w grupie iloprostu w porównaniu z grupą placebo. Niemniej różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Iloraz szans zgonu wyniósł 0,49 (95% CI: 0,01 do 9,76) wśród pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, 0,25 (95% CI: 0,00 do 3,97) dla pacjentów z nadciśnieniem związanym z innymi chorobami i 0,24 (95% CI: 0,01 do 2,55) dla populacji ocenianej łącznie. Oznacza to, że szansa zgonu jest mniejsza w grupie iloprostu i stanowi 49%, 25% i 24% szansy, jaka istnieje w grupie placebo, odpowiednio dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym, związanym z innymi chorobami i bez względu na rodzaj. Wyniki nie są znamienne statystycznie.

3.3.4.2. Nasilenie objawów klinicznych choroby

Ten punkt końcowy w badaniu *Olschewski 2002* definiowano jako odporne skurczowe niedociśnienie tętnicze (ciśnienie krwi poniżej 85 mm Hg), pogorszenie niewydolności prawokomorowej serca (np. wystąpienie opornego na leczenie obrzęku płuc lub

wodobrzusza), postępującą niewydolność serca, wątroby lub nerek; redukcję wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu co najmniej o 30%, pogorszenie wartości parametrów hemodynamicznych, np. ciśnienia krwi w naczyniach centralnych i wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej.

W tabeli poniżej umieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpiło nasilenie objawów klinicznych choroby w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Tabela 69.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów klinicznych choroby; ILO vs PL

Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Łącznie	101	5*	4,9%	102	9*	8,8%	p=0,41

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, u których odnotowano nasilenie objawów klinicznych nadciśnienia płucnego był mniejszy w grupie iloprostu w porównaniu z grupą placebo, jakkolwiek różnica pomiędzy ocenianymi grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (p=0,41).

Iloraz szans wynosi 0,54 (95% CI: 0,14 do 1,87), co oznacza, że wystąpienia tego punktu końcowego jest mniejsza w grupie iloprostu i stanowi 54% tej szansy w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.3.4.3. Zgon lub nasilenie objawów klinicznych choroby

Częstość występowania zgonu lub nasilenia objawów klinicznych choroby oceniano wyłącznie w próbie *Olschewski 2002*.

Szczegółowe wyniki przedstawione przez autorów badania dla 12-tygodniowego okresu obserwacji umieszczono poniżej.

Tabela 70.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon lub nasilenie objawów klinicznych choroby; ILO vs PL

Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Łącznie	101	5*	4,9%	102	12*	11,8%	p=0,09

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie iloprostu odnotowano mniejszy odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub nasilenie objawów klinicznych choroby w porównaniu z grupą placebo. Niemniej różnica pomiędzy grupami nie była znamieną statystycznie (p=0,09).

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans jest równy 0,39 (95% CI: 0,1 do 1,26), zatem w grupie iloprostu szansa zgonu lub nasilenie klinicznych objawów choroby stanowi 39% tej szansy w grupie placebo. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

3.3.4.4. Jakość życia

Jakość życia oceniano w próbie klinicznej *Olschewski 2002* przy użyciu narzędzia *EuroQol*, złożonego z 5-częściowego kwestionariusza oraz skali wizualno – analogowej od 0 do 100, gdzie 0 oznaczało stan najgorszy z możliwych stanów zdrowia, zaś 100 - stan najlepszy z możliwych. Wykorzystano również 12-częściowy formularz *Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey*. Okres obserwacji pacjentów wyniósł 12 tygodni.

Średnie wartości wyjściowe i końcowe punktacji przedstawiono poniżej.

Tabela 71.

Jakość życia – EuroQol; ILO vs PL

EuroQol	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Wartość końcowa		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); ILO vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
Kwestionariusz	ILO	101	0,49	0,28	0,58	0,27	0,02 (-0,06 do 0,1)*
	PL	102	0,56	0,29	0,56	0,31	
VAS	ILO	101	46,9	15,9	52,8	19,1	5,4 (-0,14 do 10,94)*
	PL	102	48,6	16,9	47,4	21,1	

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza *EuroQol*, po 12 tygodniach obserwacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym zwiększyła się w grupie iloprostu, zaś w grupie placebo pozostała bez zmian. Pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ($p=0,11$). Średnia różnica pomiędzy grupami wynosi 0,02 (95% CI: -0,06 do 0,1) na korzyść grupy ILO.

Średni wynik dla jakości życia oceniany za pośrednictwem skali wizualno - analogowej *EuroQol* (VAS) uległ statystycznie znamiennej poprawie w grupie iloprostu i nieznacznemu pogorszeniu w grupie placebo. Autorzy badania *Olschewski 2002* odnotowali istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupą ILO a PL ($p=0,026$). Obliczona na podstawie powyższych wyników średnia różnica pomiędzy grupą ILO a PL jest równa 5,4 (95% CI: -0,14 do 10,94), a wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej. Powyższa rozbieżność pomiędzy wynikiem podanym przez autorów badania a otrzymanym w wyniku obliczeń w niniejszym raporcie wynika najprawdopodobniej z faktu, iż autorzy publikacji wykonali analizę kowariancji, która uwzględnia różnice pomiędzy grupami w wartościach wyjściowych.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi w jakości życia ocenianej przy użyciu 12 –częściowego formularza służącego do oceny ogólnego stanu zdrowia (*Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey*).

3.3.4.5. Wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA

Jedynie w badaniu *Olschewski 2002* oceniano wydolność wysiłkową według klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*). Autorzy badania odnotowywali odsetki pacjentów, u których nastąpiła poprawa wydolności wysiłkowej wg NYHA o jedną lub dwie klasy (zmiana klasy czynnościowej wg NYHA na niższą), nie nastąpiła zmiana klasy czynnościowej, jak również odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie tego parametru (zmiana klasy czynnościowej wg NYHA na wyższą). Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki próby *Olschewski 2002*.

Tabela 72.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła zmiana wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA; ILO vs PL

Zmiana klasy NYHA	Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
		N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Poprawa o 2 klasy	Nadciśnienie pierwotne	51	1*	1,9%	51	0	0%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	0*	0,0%	51	0	0%	n.s.
	Łącznie	101	1*	1,0%	102	0	0%	p=0,03
Poprawa o 1 klasę	Nadciśnienie pierwotne	51	12*	22,6%	51	3*	7,3%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	13*	25,0%	51	10*	19,1%	n.s.
	Łącznie	101	25*	23,8%	102	13*	12,7%	p=0,03
Brak zmian	Nadciśnienie pierwotne	51	34*	66,0%	51	35*	69,1%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	31*	62,5%	51	32*	61,7%	n.s.
	Łącznie	101	65*	64,4%	102	67*	65,7%	n.s.
Pogorszenie	Nadciśnienie pierwotne	51	2*	3,8%	51	6*	10,9%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	4*	8,3%	51	2*	4,3%	n.s.
	Łącznie	101	6*	5,9%	102	8*	7,8%	n.s.

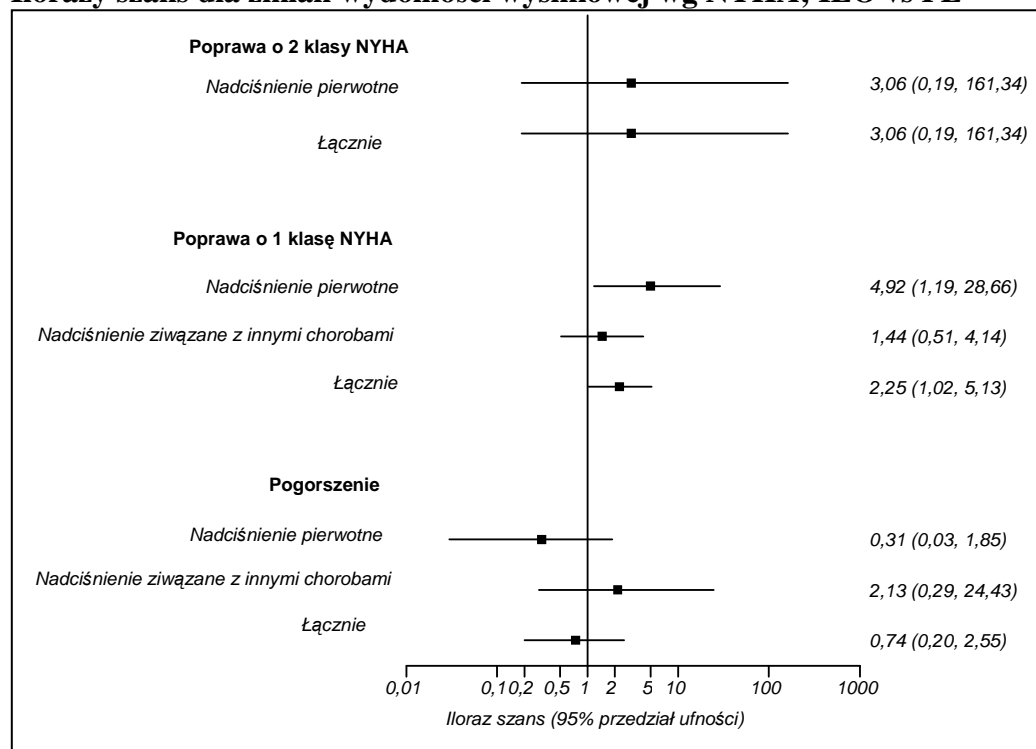
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla łącznej populacji pacjentów w grupie ILO odnotowano statystycznie znacząco większy odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wydolności wysiłkowej zarówno o jedną, jak i o dwie klasy wg NYHA w porównaniu z grupą PL. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie przekroczyły progu istotności statystycznej zarówno przy ocenie częstości występowania braku zmian, jak i pogorszenia wydolności wysiłkowej wg NYHA.

Obliczone na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania *Olschewski 2002* ilorazy szans umieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 26.

Iloraz szans dla zmian wydolności wysiłkowej wg NYHA; ILO vs PL



Szansa poprawy wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe wg NYHA jest ponad trzykrotnie większa w grupie ILO w porównaniu z grupą PL; OR=3,06 (95% CI: 0,02 do nieskończoność) zarówno dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, jak i dla łącznej populacji pacjentów. Żaden z wyników nie przekroczył progu istotności statystycznej.

Iloraz szans poprawy wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg NYHA wynosi 4,92 (95% CI: 1,19 do 28,66) dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, 1,44 (95% CI: 0,51 do 4,14) dla osób z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami i 2,25 (95% CI: 1,02 do 5,13) dla łącznej populacji pacjentów. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest odpowiednio 4,92, 1,44 i 2,25 razy większa w grupie ILO w porównaniu z PL. Niemniej wynik przekroczył granicę istotności statystycznej jedynie w przypadku populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz populacji ocenianej łącznie.

Iloraz szans pogorszenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA wynosi 0,31 (95% CI: 0,03 do 1,85) dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, 2,13 (95% CI: 0,29 do 24,43) dla osób z nadciśnieniem związanym z innymi chorobami oraz 0,74 (95% CI: 0,20 do 2,55) dla łącznej populacji pacjentów. Oznacza to, że w grupie ILO szansa zmiany klasy czynnościowej wg NYHA na wyższą stanowi odpowiednio 31%, 213% i 74% tej szansy w grupie PL. Wyniki nie są znamienne statystycznie.

Dla poprawy wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz dla łącznej populacji pacjentów obliczono dodatkowe parametry EBM: względną korzyść (RB), względne zwiększenie korzyści (RBI), bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) oraz NNT.

Tabela 73.

**Wzrost wydolności wysiłkowej o jedną klasę wg NYHA – dodatkowe parametry EBM;
ILO vs PL**

Populacja pacjentów	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Pierwotne nadciśnienie płucne	4,00 (1,31 do 12,7)	3,00 (0,31 do 11,7)	0,18 (0,04 do 0,32)	6 (4 do 24)
Łącznie	1,94 (1,07 do 3,57)	0,94 (0,07 do 2,57)	0,12 (0,01 do 0,23)	9 (5 do 79)

Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym względna korzyść wynosi 4,00 (95% CI: 1,31 do 12,7), zatem prawdopodobieństwo wzrostu wydolności wysiłkowej o jedną klasę wg NYHA jest czterokrotnie większe w grupie ILO w porównaniu z placebo. Wynik jest znamieny statystycznie. Względne zwiększenie korzyści jest równe 3,00 (95% CI: 0,31 do 11,7), co oznacza, że w grupie ILO prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej na niższą zwiększyło się o 300% w porównaniu z grupą placebo. Bezwzględne zwiększenie korzyści wynosi 18 p.p. (95% CI: 4 do 32). Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wzrostu wydolności wysiłkowej o jedną klasę wg NYHA, należy leczyć iloprostem zamiast placebo 6 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym przez okres 12 tygodni; NNT = 6 (95% CI: 4 do 24)

Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w łącznej populacji pacjentów jest prawie dwukrotnie większe w grupie ILO w porównaniu z placebo; RB = 1,94 (95% CI: 1,07 do 3,57). Względne zwiększenie korzyści wynosi 94% (95% CI: 7 do 257), zaś bezwzględne zwiększenie korzyści: 12 p.p. (95% CI: 1 do 23). Lecząc 9 pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub związanym z innymi chorobami, iloprostem zamiast placebo można się spodziewać, że dodatkowo u jednego z nich wystąpi wzrost wydolności wysiłkowej o jedną klasę wg klasyfikacji NYHA.

3.3.4.6. Wynik 6-minutowego testu marszu

W próbie klinicznej *Olschewski 2002* wydolność wysiłkową oceniano w 6-minutowym teście marszu. Autorzy badania odnotowywali odsetki pacjentów, u których przebyty w tym czasie dystans zwiększył się co najmniej o 10%, zwiększył się lub zmniejszył o mniej niż 10% lub zmniejszył się o więcej niż 10%. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne punkty końcowe umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 74.
Liczby i odsetki pacjentów, u których nastąpiła zmiana wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu; ILO vs PL

Zmiana dystansu	Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
		N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Wzrost $\geq 10\%$	Nadciśnienie pierwotne	51	25*	49,1%	51	16*	30,9%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	13*	25,0%	51	10*	19,1%	n.s.
	Łącznie	101	38*	37,6%	102	26*	25,5%	p=0,06
Wzrost $< 10\%$ lub redukcja $< 10\%$	Nadciśnienie pierwotne	51	19*	37,7%	51	10*	20,0%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	24*	47,9%	51	23*	46,8%	n.s.
	Łącznie	101	43*	42,6%	102	33*	32,4%	n.s.
Redukcja $\geq 10\%$	Nadciśnienie pierwotne	51	3*	5,7%	51	17*	32,7%	n.s.
	Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	11*	22,9%	51	9*	17,0%	n.s.
	Łącznie	101	14*	13,9%	102	26*	25,5%	n.s.

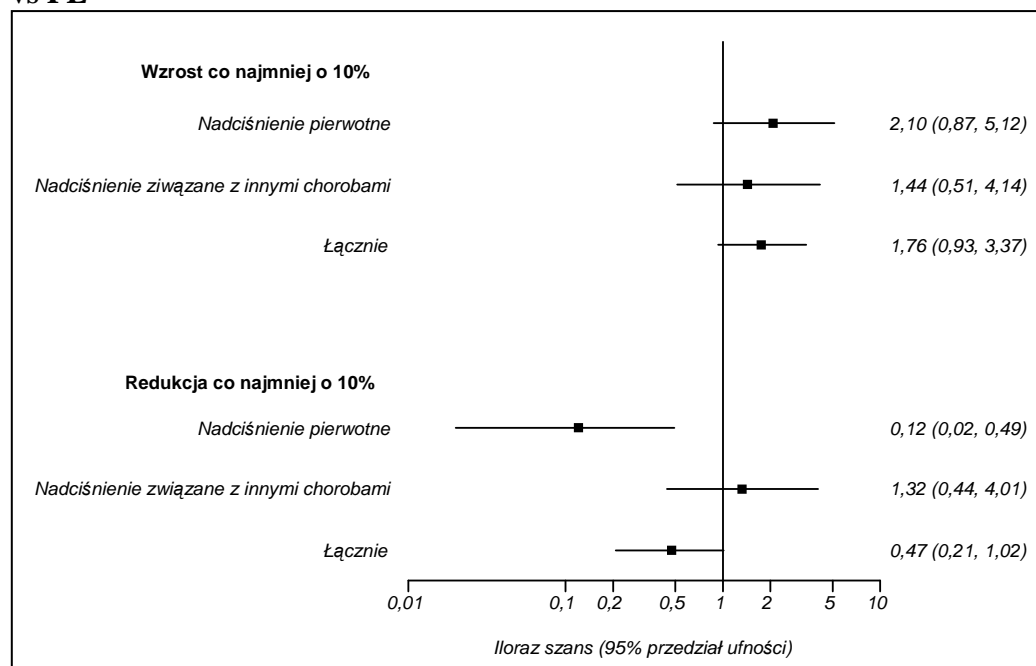
*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie wyników można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których nastąpił wzrost wydolności wysiłkowej co najmniej o 10%, ocenianej na podstawie 6-minutowego testu marszu były większe w grupie ILO w porównaniu z PL. Niemniej różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie były istotne statystycznie ($p = 0,06$). W grupie ILO u większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem płucnym odnotowano wzrost wydolności wysiłkowej mniejszy niż 10% lub nie większą niż 10% redukcję tego parametru, w porównaniu z placebo. Redukcję wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% odnotowywano natomiast rzadziej w grupie ILO niż w grupie PL. Wyniki nie przekroczyły progu statystycznej istotności.

Na poniższym wykresie umieszczono obliczone na podstawie wyników badania *Olschewski 2002* ilorazy szans dla wzrostu wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu co najmniej o 10%, wzrostu lub redukcji tego parametru $<10\%$ oraz redukcji wydolności wysiłkowej co najmniej o 10%.

Wykres 27.

Ilorazy szans dla zmian wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście wysiłkowym; ILO vs PL



Ilorazy szans wzrostu wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% w 6-minutowym teście wysiłkowym wynoszą 2,10 (95% CI: 0,87 do 5,12), 1,44 (95% CI: 0,51 do 4,14) i 1,76 (95% CI: 0,93 do 3,37) odpowiednio dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym, związanym z innymi chorobami oraz dla łącznej populacji pacjentów. Oznacza to, że szansa wzrostu tego parametru jest większa w grupie ILO i stanowi odpowiednio 210%, 144% i 176% tej szansy w grupie placebo. Żaden z wyników nie przekroczył poziomu istotności statystycznej.

Zarówno wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, jak i w łącznej populacji pacjentów szansa wystąpienia redukcji wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% w 6-minutowym teście marszu jest mniejsza w grupie pacjentów leczonych iloprostem i stanowi odpowiednio 12% i 47% tej szansy w grupie placebo. Iloraz szans wynosi 0,12 (95% CI: 0,02 do 0,49) dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym i 0,47 (95% CI: 0,21 do 1,02) dla łącznej populacji pacjentów. Niemniej wynik jest istotny statystycznie jedynie w przypadku pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym. Iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami wynosi 1,32 (95% CI: 0,44 do 4,01), zatem szansa zmniejszenia wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% jest większa w grupie ILO i stanowi 132% szansy, jaka istnieje w grupie placebo, a wynik nie jest znamieny statystycznie.

Dla redukcji wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% w 6-minutowym teście marszu, dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR), względne zmniejszenie ryzyka (RRR), bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR) oraz NNT.

Tabela 75.

Redukcja wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% – dodatkowe parametry EBM; ILO vs PL

Populacja pacjentów	RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
Pierwotne nadciśnienie płucne	0,18 (0,06 do 0,52)	0,82 (0,48 do 0,94)	0,27 (0,13 do 0,42)	4 (3 do 8)

Ryzyko względne wynosi 0,18 (95% CI: 0,06 do 0,52), zatem ryzyko redukcji wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% jest mniejsze w grupie ILO i stanowi 18% ryzyka, jakie istnieje w grupie placebo, a wynik jest znamiennej statystycznie. Względne zmniejszenie ryzyka jest równe 82% (95% CI: 48% do 94%). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosi 27 p.p. (95% CI: 13 do 42), co oznacza, że w grupie iloprostu ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego zmniejszyło się o 27 p.p. w porównaniu z grupą placebo. Lecząc 4 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym iloprostem zamiast placebo przez okres 12 tygodni, dodatkowo u jednego z nich unikniemy redukcji wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu o co najmniej 10%; NNT=4 (95% CI: 3 do 8).

Autorzy badania *Olschewski 2002* podali również informację, że średnia różnica zmian wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu pomiędzy grupą ILO a placebo wynosi 58,8m wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, 12,0m dla pacjentów z nadciśnieniem związanym z innymi chorobami i 36,4m dla łącznej populacji pacjentów, na korzyść iloprostu. Wynik był istotny statystycznie jedynie dla łącznej populacji pacjentów ($p=0,004$).

3.3.4.7. Wzrost wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA i w 6-minutowym teście marszu

W próbie *Olschewski 2002* oceniano złożony punkt końcowy, jakim był wzrost wydolności wysiłkowej przynajmniej o 10% w 6-minutowym teście marszu oraz zmiana klasy czynnościowej wg klasyfikacji NYHA na niższą, przy jednoczesnym braku pogorszenia objawów klinicznych lub śmierci w ciągu 12 –tygodniowego okresu obserwacji.

Liczby i odsetki pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych, u których wystąpił ten punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił wzrost wydolności wysiłkowej zarówno w 6-minutowym teście marszu oraz wg klasyfikacji NYHA; ILO vs PL

Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Nadciśnienie pierwotne	51	11*	20,8%	51	3*	5,5%	n.s.
Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	6*	12,5%	51	2*	4,3%	n.s.
Łącznie	101	17*	16,8%	102	5*	4,9%	$p=0,007$

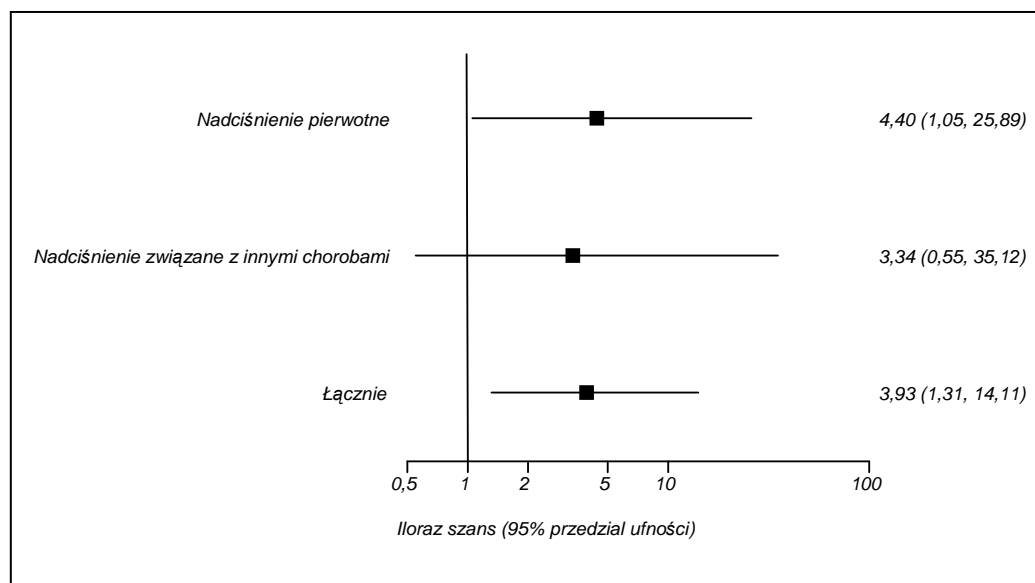
*Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania wzrostu wydolności wysiłkowej co najmniej o 10% w 6-minutowym teście marszu i wg klasyfikacji NYHA była większa w grupie ILO w porównaniu z placebo. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie jedynie dla łącznej populacji pacjentów ($p=0,007$).

Na poniższym wykresie przedstawiono obliczone dla poszczególnych populacji pacjentów ilorazy szans wzrostu wydolności wysiłkowej.

Wykres 28.

Ilorazy szans dla wzrostu wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście wysiłkowym i wg NYHA; ILO vs PL



Iloraz szans wzrostu wydolności wysiłkowej wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym jest równy 4,40 (95% CI: 1,05 do 25,89), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie ILO jest 4,40 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

Dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami szansa wzrostu wydolności wysiłkowej jest 3,34 razy większa w grupie iloprostu w porównaniu z placebo; OR=3,34 (95% CI: 0,55 do 35,12), niemniej wynik nie jest znamieny statystycznie.

Szansa wzrostu wydolności wysiłkowej dla łącznej populacji pacjentów jest 3,93 razy większa w grupie iloprostu w porównaniu z placebo, a wynik jest istotny statystycznie; OR=3,93 (95% CI: 1,31 do 14,11).

Obliczone dla populacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz bez względu na jego rodzaj dodatkowe parametry EBM: względną korzyść (RB), względnę korzyść (RBI), bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) oraz NNT, przedstawiono poniżej.

Tabela 77.

Wzrost wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu i wg NYHA – dodatkowe parametry EBM; ILO vs PL

Populacja pacjentów	RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
Pierwotne nadciśnienie płucne	3,67 (1,19 do 11,75)	2,67 (0,19 do 10,75)	0,16 (0,02 do 0,30)	7 (4 do 41)
Łącznie	3,43 (1,38 do 8,72)	2,43 (0,38 do 7,72)	0,12 (0,04 do 0,21)	9 (5 do 28)

Korzyść względna wynosi 3,67 (95% CI: 1,19 do 11,75) dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym i 3,43 (95% CI: 1,38 do 8,72) dla łącznej populacji pacjentów, zatem w grupie iloprostu prawdopodobieństwo wzrostu wydolności wysiłkowej jest odpowiednio 3,67 i 3,43 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie placebo. Wyniki są istotne statystycznie. Względne zwiększenie korzyści jest równe 2,67 (95% CI: 0,19 do 10,75) dla pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym i 2,43 (95% CI: 0,38 do 7,72) dla populacji ocenianej łącznie. Bezwzględne zwiększenie korzyści wynosi 16 p.p. (95% CI: 2 do 30) i 12 p.p. (95% CI: 4 do 21), co oznacza, że w grupie ILO prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego zwiększyło się o odpowiednio 16 p.p. i 12 p.p. w porównaniu z grupą placebo. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wzrostu wydolności wysiłkowej należy leczyć iloprostem zamiast placebo 7 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub 9 pacjentów bez względu na rodzaj nadciśnienia przez okres 12 tygodni; NNT wynosi 7 (95% CI: 4 do 41) dla pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym i 9 (95% CI: 5 do 28) dla łącznej populacji pacjentów.

3.3.4.8. Indeks duszności Mahlera

Nasilenie duszności oceniano w badaniu *Olschewski 2002* przy użyciu indeksu duszności *Mahlera*, złożonego z dwóch narzędzi, z których pierwsze pozwala na ocenę nasilenia duszności wyjściowo (w skali 0 -12, gdzie 0 – objawy ciężkie, 12 – brak objawów), zaś drugie stosowane jest do oceny zmiany nasilenia tego parametru względem nasilenia wyjściowego (w skali -9 do 9, gdzie -9 – znaczne zwiększenie nasilenia duszności, a +9 – znaczne zmniejszenie nasilenia duszności) w trzech kategoriach: funkcjonowania, wykonywanych zadań oraz wysiłku.² Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 12 tygodni.

Poniżej przedstawiono wyjściową punktację dla nasilenia duszności oraz zmiany względem tych wartości dla łącznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Tabela 78.
Indeks duszności Mahlera; ILO vs PL

Interwencja	N	Punktacja wyjściowa		Zmiana punktacji względem wartości wyjściowej		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); ILO vs PL
		Średnia	SD	Średnia	SD	
ILO	101	4,14	1,8	1,42	2,59	1,12 (0,43 do 1,81)*
PL	102	4,27	1,8	0,30	2,45	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania *Olschewski 2002* odnotowali statystycznie znamienne większą redukcję nasilenia objawów duszności w grupie iloprostu w porównaniu z placebo ($p = 0,015$). Obliczona na podstawie powyższych wyników średnia różnica zmian punktacji dla nasilenia tego parametru wynosi 1,12 punktu (95% CI: 0,43 do 1,81), na korzyść grupy z iloprostem. Wynik jest istotny statystycznie.

² Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR; "The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes"; *Chest*. 1984 Jun;85(6):751-8

3.3.4.9. Przeszczep płuca

Częstość wykonywania przeszczepów płuca oceniano w próbie *Olschewski 2002* w 12-tygodniowym okresie obserwacji. W tym czasie w żadnej z ocenianych grup terapeutycznych nie odnotowano konieczności wykonania tego typu operacji.

3.3.4.10. Parametry hemodynamiczne

W badaniu *Olschewski 2002* przedstawiono średnie zmiany względem wartości wyjściowych dla takich parametrów hemodynamicznych, jak średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, pojemność minutowa serca, wysycenie tlenem krwi tętniczej oraz mieszanej krwi żyłnej. Wyniki przedstawiono dla łącznej populacji pacjentów, bez względu na rodzaj nadciśnienia płucnego. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 12 tygodni.

Parametry hemodynamiczne oceniano w badaniu *Olschewski 2002* oceniano zarówno przed jak i po podaniu leku. Niemniej, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie pomiary sprzed podania leku, jako najlepiej oddające długotrwały efekt leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawione przez autorów badania umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 79.

Średnie wartości parametrów hemodynamicznych; ILO vs PL

Parametr	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Zmiana względem wartości wyjściowej		Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami ILO vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej [mm Hg]	ILO	101	52.8	11.5	-0.1	7.3	n.s.
	PL	102	53.8	14.1	-0.2	6.9	
Naczyniowy opór płucny [dyna · sec · cm ⁻⁵]	ILO	101	1029	390	-9	275	p<0.01
	PL	102	1041	493	96	322	
Pojemność minutowa serca [l/min]	ILO	101	3.8	1.1	0.05	0.86	n.s.
	PL	102	3.8	0.9	-0.19	0.81	
Wysycenie tlenem krwi tętniczej [%]	ILO	101	92.6	4.4	-0.4	3.7	n.s.
	PL	102	92.2	5.0	-1.6	4.4	
Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej [%]	ILO	101	60.4	7.5	-1.1	7.6	n.s.
	PL	102	60.5	8.2	-3.2	6.7	

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

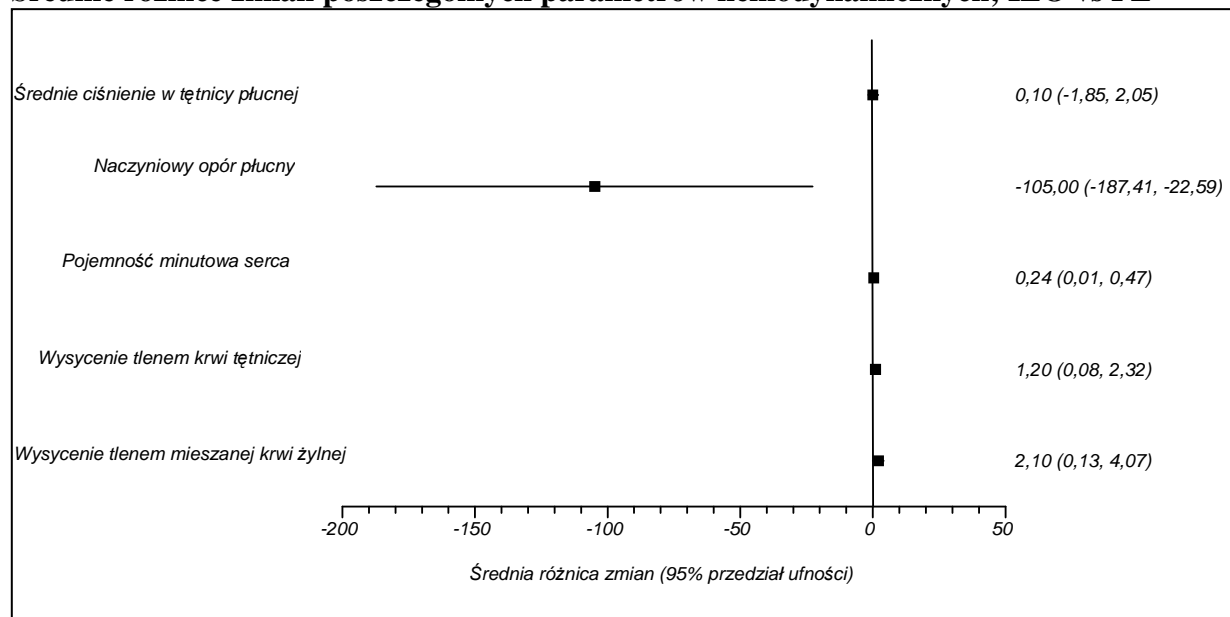
Wartości parametrów hemodynamicznych nie zmieniły się znacząco względem wartości wyjściowych w grupie iloprostu. W grupie placebo odnotowano natomiast istotny statystycznie wzrost wartości naczyniowego oporu płucnego oraz redukcję pojemności minutowej serca i

wysycenia tlenem krwi tętniczej oraz mieszanej krwi żyłnej. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi były statystycznie znamienne tylko przy ocenie średniego oporu w naczyniach płucnych.

Obliczone na podstawie wyników badania *Olschewski 2002* średnie różnice zmian poszczególnych parametrów hemodynamicznych pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 29.

Średnie różnice zmian poszczególnych parametrów hemodynamicznych; ILO vs PL



Średnia różnica zmian ciśnienia w tętnicy płucnej i naczyniowego oporu płucnego pomiędzy grupą ILO a placebo wynosi 0,10 mm Hg (95% CI: -1,85 do 2,05), na korzyść grupy placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie. Dla naczyniowego oporu płucnego, średnia warzona różnica zmian jest znamienna, na korzyść iloprostu: -105,00 dyn · s · cm⁻⁵ (95% CI: -187,41 do -22,59).

Średnie różnice zmian w pojemności minutowej serca, wysycenia tlenem krwi tętniczej oraz wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej wynoszą odpowiednio 0,24 l/min (95% CI: 0,01; 0,47); 1,20 p.p. (95% CI: 0,08; 2,32); 2,10 p.p. (95% CI: 0,13; 4,07). Oznacza to, że redukcja powyższych parametrów jest mniejsza w grupie iloprostu w porównaniu z placebo, zaś wyniki nie są istotne statystycznie.

Biorąc pod uwagę pomiary parametrów hemodynamicznych po podaniu iloprostu lub placebo, można stwierdzić, że średnie różnice zmian ciśnienia w tętnicy płucnej oraz naczyniowym oporze płucnym wynoszą odpowiednio: -4.40 mmHg (95% CI: -6.65 to -2.15) oraz -335 dyn · s · cm⁻⁵ (95% CI: -417.92 to -252.08). Obydwa wyniki są znamienne statystycznie, pomimo, że autorzy badania *Olschewski 2002* nie odnotowali istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie powyższych parametrów. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami terapeutycznymi jest równa 0,74 l/min (95% CI: 0,47 do 1,01) przy ocenie pojemności minutowej serca, 20 p.p. (95% CI: -92 do 132) dla wysycenia tlenem krwi tętniczej i 500 p.p. (95% CI: 293 do 707) dla wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej. Niemniej próg istotności statystycznej przekroczyły jedynie wyniki dla pojemności minutowej serca oraz wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej.

3.3.4.11. Testy czynnościowe płuc

W badaniu *Thurm 1991* za pomocą testów czynnościowych płuc oceniano pojemność życiową (VC) oraz pojemność dyfuzyjną płuc (DL_{CO}), czyli objętość tlenu węgla, jaka w danej jednostce czasu może ulec dyfuzji przez barierę pęcherzykowo-włośniczkową przy określonej różnicy ciśnień parcjalnych tego gazu w pęcherzyku płucnym i we krwi oraz Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 3 dni.

Szczegółowe wyniki przedstawione przez autorów badania umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Średnie wartości parametrów DL_{CO} i VC; ILO vs PL

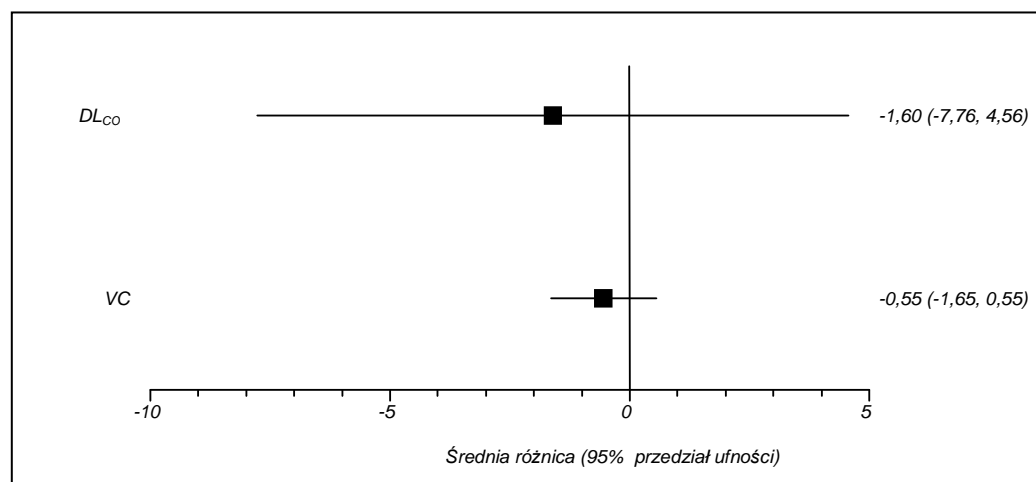
Parametr	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Wartość końcowa		Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami ILO vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
DL_{CO} [ml/min/mmHg]	ILO	6	11,3	5,7	11,1	5,2	n.s.
	PL	7	12,9	5,4	12,7	6,0	
VC [l]	ILO	6	2,30	0,73	2,28	0,91	n.s.
	PL	7	2,73	1,00	2,83	1,08	

W 3-dniowym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą iloprostu a placebo zarówno przy ocenie pojemności dyfuzyjnej płuc, jak i pojemności życiowej.

Obliczone na podstawie powyższych danych średnie różnice wartości pojemności dyfuzyjnej płuc oraz pojemności życiowej pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi przedstawiono na wykresie.

Wykres 30.

Średnie różnice parametrów DL_{CO} i VC; ILO vs PL



Średnia różnica pojemności dyfuzyjnej płuc pomiędzy grupami terapeutycznymi, po 3 dniach obserwacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami wynosi -1,60 ml/min/mm Hg (95% CI: -7,76 do 4,56), na niekorzyść grupy iloprostu. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

Pojemność życiowa płuc jest o 0,55 l mniejsza w grupie iloprostu w porównaniu z placebo. Średnia różnica pomiędzy grupami wynosi -0,55 l (95% CI: -1,65 do 0,55). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.3.5. Ocena bezpieczeństwa

3.3.5.1. Poważne działania niepożądane

Częstość występowania najczęściej występujących poważnych działań niepożądanych oceniano w próbie *Olschewski 2002* w 12 tygodniowym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne poważne działania niepożądane.

Tabela 81.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; ILO vs PL

Działanie niepożądane	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Niewydolność prawokomorowa serca i obrzęk płuc	101	4	4,0%	102	10	9,8%	p=0,16
Omdlenia	101	5	5,0%	102	0	0%	p=0,03
Reakcja pogorszenia (zdarzenie mogące stanowić przyczynę możliwego pogorszenia)	101	4	4,0%*	102	5	5,0%*	n.s.
Hipoksemia	101	0	0%	102	2	2,0%*	n.s.
Zapalenie płuc	101	2	2,0%*	102	0	0%	n.s.
Tachykardia	101	2	2,0%*	102	1	1,0%*	n.s.
Nieprawidłowości wyników testów laboratoryjnych	101	2	2,0%*	102	0	0%	n.s.
Bóle w klatce piersiowej	101	2	2,0%*	102	2	2,0%*	n.s.
Duszność	101	2	2,0%*	102	2	2,0%*	n.s.
Łącznie	101	28	27,7%	102	25	24,5%	p=0,63

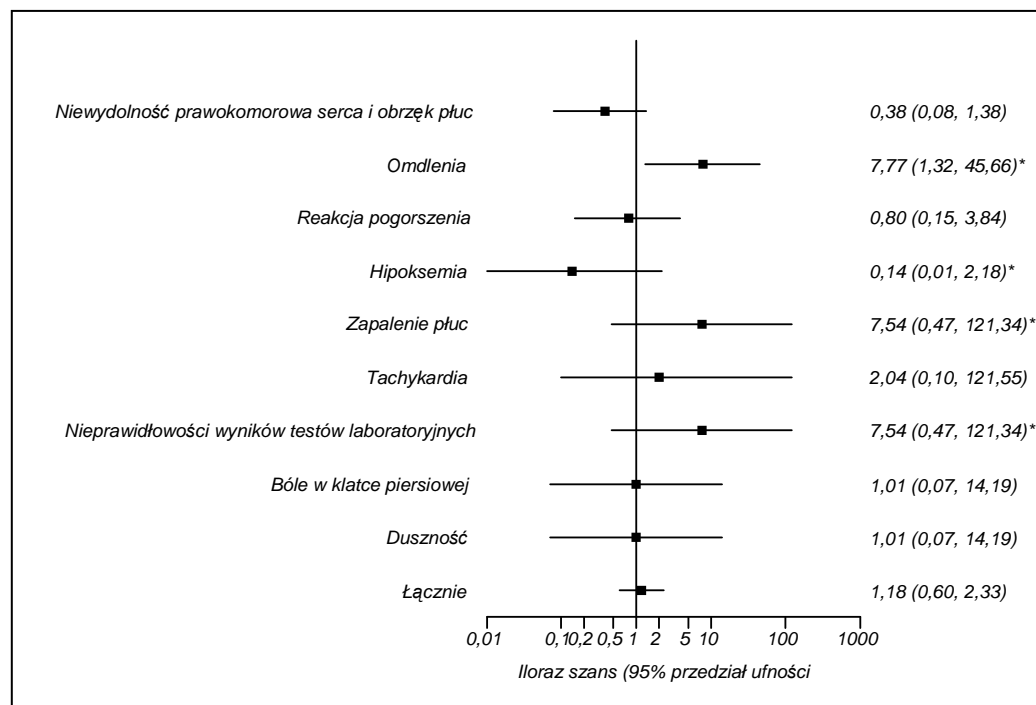
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych była zbliżona w obu ocenianych grupach terapeutycznych, zaś przy ocenie większości punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wyjątek stanowiły omdlenia, które występowały znamienne statystycznie częściej w grupie iloprostu w porównaniu z placebo (p=0,03).

Obliczone na podstawie wyników badania *Olschewski 2002* ilorazy szans dla poszczególnych poważnych działań niepożądanych przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 31.

Ilorazy szans dla poważnych działań niepożądanych, ILO vsPL



* Iloraz szans obliczony metodą *Peto*

Ilorazy szans wynoszą 0,38 (95% CI: 0,08 do 1,38) dla niewydolności prawokomorowej serca i obrzęku płuc, 0,80 (95% CI: 1,32 do 45,66) dla reakcji pogorszenia i 0,14 (95% CI: 0,01 do 2,18) dla hipoksemii. Oznacza to, że szansa ich wystąpienia jest mniejsza w grupie ILO i stanowi odpowiednio 38%, 80% i 14% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Wyniki nie są znamienne statystycznie.

Szansa wystąpienia pozostałych poważnych działań niepożądanych jest większa w grupie ILO w porównaniu z PL. Ilorazy szans wynoszą 7,77 (95% CI: 1,32 do 45,66) dla omdleń, 7,54 (95% CI: 0,47 do 121,34) dla zapalenia płuc, 2,04 (95% CI: 0,10 do 121,55) dla tachykardii, 7,54 (95% CI: 0,47 do 121,34) dla nieprawidłowości wyników testów laboratoryjnych, 1,01 (95% CI: 0,07 do 14,19) dla bólów w klatce piersiowej, 1,01 (95% CI: 0,07 do 14,19) dla duszności i 1,18 (95% CI: 0,60 do 2,33) dla wszystkich poważnych działań niepożądanych ocenianych łącznie. Niemniej jednak wynik jest istotny statystycznie jedynie przy ocenie częstości występowania omdleń; NNH=23 (10 do 83), zatem leczenie 23 pacjentów z nadciśnieniem płucnym iloprostem zamiast placebo przez okres 12 tygodni spowoduje, że dodatkowo u jednego z nich wystąpią omdlenia.

3.3.5.2. Inne działania niepożądane

W badaniu *Olschewski 2002* oceniano takie działania niepożądane jak nasilony kaszel, bóle głowy, nagłe zaczerwienienie, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, nudności, bóle szczęki, niedociśnienie, biegunka, zawroty głowy i omdlenia. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

Przedstawione przez autorów badania liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane przedstawiono poniżej.

Tabela 82.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane; ILO vs PL

Działanie niepożądane	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Nasilony kaszel	101	39	38,6%	101	26	25,5%	p=0,05
Bóle głowy	101	30	29,7%	101	20	29,6%	p=0,11
Zaczerwienienie	101	27	26,7%	101	9	8,8%	p=0,001
Objawy grypopodobne	101	14	13,9%	101	10	9,8%	p=0,39
Obrzęk obwodowy	101	13	12,9%	101	16	15,7%	p=0,69
Nudności	101	13	12,9%	101	8	7,8%	p=0,26
Bóle szczęki	101	12	11,9%	101	3	2,9%	p=0,02
Niedociśnienie	101	11	10,9%	101	6	5,9%	p=0,22
Biegunka	101	9	8,9%	101	11	10,8%	p=0,81
Zawroty głowy	101	7	6,9%	101	11	10,8%	p=0,46
Omdlenia	101	8	7,9%	101	5	4,9%	p=0,41
Łącznie	101	91	90,1%	101	90	89,2%	p=0,82

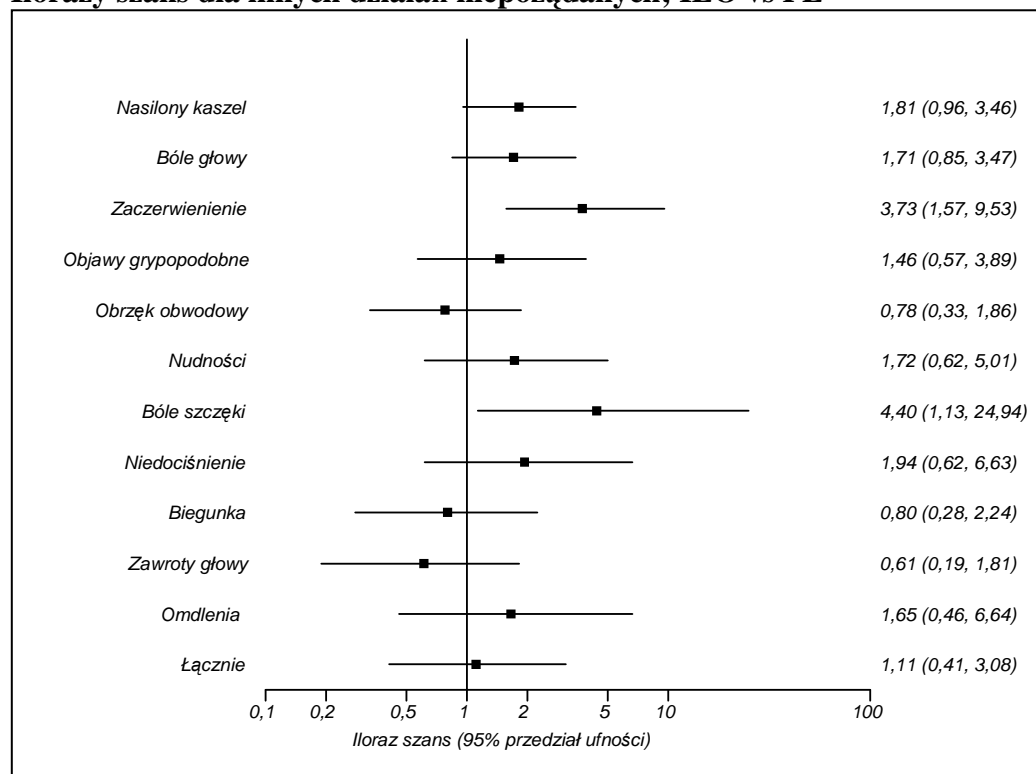
W próbie *Olschewski 2002* większość ocenianych działań niepożądanych (nasilony kaszel, bóle głowy, zaczerwienienie, objawy grypopodobne, nudności, bóle szczęki, niedociśnienie, omdlenia oraz działania niepożądane oceniane łącznie) występowała częściej w grupie ILO w porównaniu z placebo, jakkolwiek różnice pomiędzy grupami przekroczyły granicę istotności statystycznej tylko w przypadku nagłego zaczerwienienia (p=0,001) i bólów szczęki (p=0,02).

Częstość występowania obrzęków obwodowych, biegunki i zawrotów głowy była natomiast mniejsza w grupie ILO w porównaniu z placebo, a różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie.

Na wykresie przedstawiono obliczone na podstawie powyższych danych ilorazy szans.

Wykres 32.

Ilorazy szans dla innych działań niepożądanych; ILO vs PL



Iloraz szans dla jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosi 1,11 (95% CI: 0,41 do 3,08), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie ILO stanowi 111% tej szansy w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia obrzęków obwodowych, biegunki i zawrotów głowy jest mniejsza w grupie iloprostu i stanowi odpowiednio 78%, 80% i 61% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Ilorazy szans wynoszą 0,78 (95% CI: 0,33 do 1,86) dla obrzęków obwodowych, 0,80 (95% CI: 0,28 do 2,24) dla biegunki i 0,61 (95% CI: 0,19 do 1,81) dla zawrotów głowy. Wyniki nie są znamienne statystycznie.

Ilorazy szans dla nagłego zaczerwienienia oraz bólów szczęki są równe odpowiednio 3,73 (95% CI: 1,57 do 9,53) i 4,40 (95% CI: 1,13 do 24,94). Oznacza to, że szansa wystąpienia tych punktów końcowych jest 3,73 i 4,40 razy większa w grupie iloprostu w porównaniu z placebo, a wyniki są istotne statystycznie. NNH dla nagłego zaczerwienienia wynosi 6 (95% CI: 4 do 14), zaś dla bólów szczęki 12 (95% CI: 6 do 54), zatem leczenie 6 i 12 pacjentów z nadciśnieniem płucnym iloprostem zamiast placebo, spowoduje wystąpienie odpowiednio jednego dodatkowego przypadku zaczerwienienia i bólów szczęki.

Przy ocenie pozostałych działań niepożądanych: nasilony kaszel, bóle głowy, objawy grypopodobne, nudności, niedociśnienie i omdlenia odnotowano, iż szansa ich występowania jest większa w grupie ILO w porównaniu z placebo, niemniej żaden z wyników nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

3.3.5.3. Wycofanie pacjentów z badania

Ten punkt końcowy oceniano w próbie *Olschewski 2002* w 12-tygodniowym okresie obserwacji. Autorzy odnotowywali liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali wycofani z

próby zarówno z powodu zgonu, jak i z przyczyn, takich jak przerwanie leczenia i wycofanie zgody na udział w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83.

Liczby i odsetki pacjentów, których wycofano z badania; ILO vs PL

Populacja	ILO			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; ILO vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Nadciśnienie pierwotne	51	2*	3,8%	51	6*	12,7%	n.s.
Nadciśnienie związane z innymi chorobami	50	2*	4,2%	51	8*	14,9%	n.s.
Łącznie	101	4*	4,0%	102	14*	13,7%	n.s.

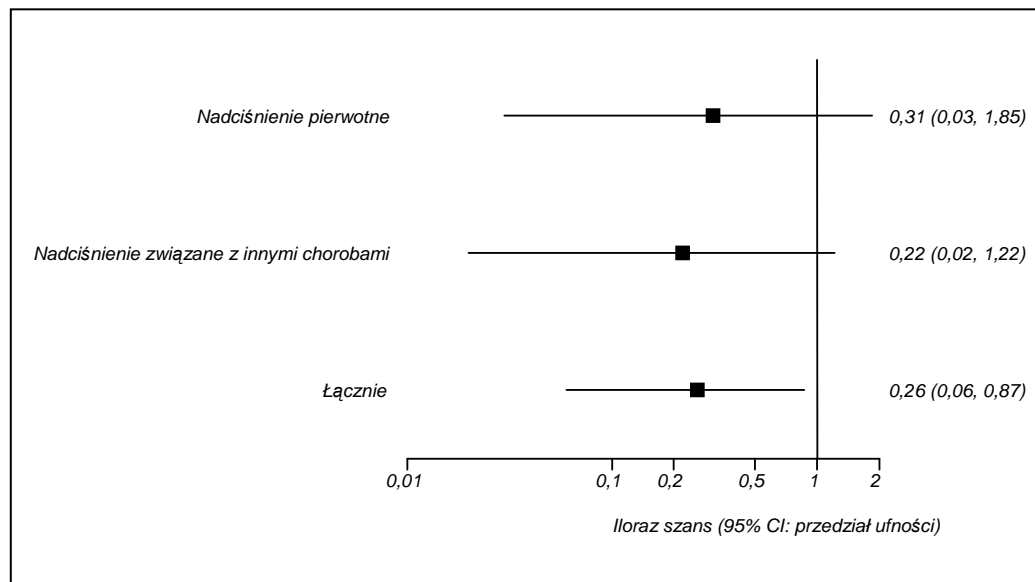
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że bez względu na ocenianą populację, częstość wycofywania pacjentów z badania była mniejsza w grupie iloprostu w porównaniu z placebo. Jakkolwiek autorzy badania *Olschewski 2002* nie odnotowali znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczone ilorazy szans przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 33.

Ilorazy szans dla wycofywania pacjentów z badania; ILO vs PL



Iloraz szans wycofania pacjentów z badania wynosi 0,31 (95% CI: 0,03 do 1,85) dla osób z nadciśnieniem pierwotnym i 0,22 (95% CI: 0,02 do 1,22) dla pacjentów z nadciśnieniem związanym z innymi chorobami. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest mniejsza w grupie ILO i stanowi odpowiednio 31% i 22% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Wyniki nie są znamienne statystycznie.

Dla łącznej populacji pacjentów szansa wycofania z badania w grupie ILO stanowi 26% tej szansy w grupie placebo; OR=0,26 (95% CI: 0,06 do 0,87), a wynik jest istotny statystycznie.

Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wycofania pacjenta z badania, należy leczyć iloprostem zamiast placebo 11 pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym, lub związanym z innymi chorobami; NNT=11 (95% CI: 6 do 48).

3.4. Syldenafil vs placebo – dorośli

3.4.1. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano i włączono do analizy cztery badania kliniczne z randomizacją porównujących syldenafil (SIL) z placebo (PL) wśród dorosłych pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Wszystkie badania były podwójnie zaślepiene. W badaniu SUPER-1 interwencje porównywano w grupach równoległych, zaś w trzech pozostałych próbach klinicznych (*Bharani 2003*, *Sastry 2004* i *Singh 2006*) utworzono grupy krzyżowe.

SUPER-1 było badaniem wieloośrodkowym, natomiast pozostałe zostały przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach.

Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany. Najkrótsze (*Bharani 2003*) trwało 2 tygodnie, zaś fazę zaślepioną najdłuższego (SUPER-1) zakończono po 12 tygodniach.

Publikacje opisujące włączone badania, okres obserwacji pacjentów oraz ocenę poszczególnych badań w skali *Jadad* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.

Charakterystyka badań włączonych do analizy; SIL vs PL

Badanie	Publikacje	Okres obserwacji	Ocena w skali <i>Jadad</i>
<i>Bharani 2003</i>	<i>Bharani 2003</i>	2 tygodnie	4
<i>Sastry 2004</i>	<i>Sastry 2004</i>	6 tygodni	4
<i>Singh 2006</i>	<i>Singh 2006</i>	6 tygodni	3
SUPER-1	<i>Badesch 2005</i> <i>Galie 2005a</i> <i>Pepke-Zaba 2005</i> <i>Rubin 2005</i> <i>SUPER-1</i>	12 tygodni	4

Każde badanie zostało ocenione za pomocą pięciostopniowej skali *Jadad*. Najniżej oceniono badanie *Singh 2006*, które otrzymało 3 punkty, zaś pozostałe badania oceniono na 4 punkty.

3.4.2. Populacja

We wszystkich badaniach włączonych do tej części analizy uczestniczyli pacjenci dorośli lub dzieci powyżej 3 roku życia z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Do jednego badania (*Sastry 2004*) włączono pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zaś w trzech próbach klinicznych (*Bharani 2003*, SUPER-1, *Singh 2006*) uczestniczyły osoby, u których zdiagnozowano nadciśnienie płucne pierwotne lub związane z innymi chorobami takimi jak choroba zakrzepowo-zatorowa, choroba śródmiąższowa płuc (*Bharani 2003*), zespół Eisenmengera (*Bharani, 2003, Singh 2006*), kolagenozy np. twardzina lub uogólniony toczeń

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

rumieniowaty lub też nadciśnienie powstałe po zabiegu chirurgicznym wykonywanym z powodu wrodzonej wady serca z przeciekiem lewo - prawym, przeprowadzonym w ciągu ostatnich 5 lat (SUPER-1). Dzieci w przedziale wiekowym pomiędzy trzecim a dwunastym rokiem życia włączono jedynie do badania *Singh 2006*, niemniej autorzy nie podali informacji na temat odsetka, jaki stanowili ww. pacjenci.

Wśród kryteriów włączenia badań do analizy wymieniano klasę czynnościową wg NYHA (*New York Heart Association*) \geq II w badaniu *Bharani 2003* i II lub III w próbie *Sastry 2004*.

Do badania *Bharani 2003* kwalifikowano pacjentów, u których średnie ciśnienie w tętnicy płucnej wynosiło co najmniej 35 mm Hg, do próby *Sastry 2004* - powyżej 30 mm Hg, zaś do próby SUPER-1 - co najmniej 25 mm Hg oraz dodatkowo średnie ciśnienie zaklinowania w kapilarach płucnych w spoczynku nie przekraczało 15 mm Hg. Autorzy badań *Bharani 2003* i SUPER-1 zaznaczyli, że włączano pacjentów ze słabo kontrolowanym nadciśnieniem płucnym pomimo leczenia konwencjonalnego.

Z badań wykluczano osoby z przeciwwskazaniami do leczenia syldenafilem (*Bharani 2003*, *Singh 2006*), odwracalnymi przyczynami nadciśnienia płucnego, takimi jak choroba zastawki serca (*Bharani 2003*, *Sastry 2004*), IV klasą czynnościową wg NYHA (zaburzeniami czynności skurczowej lewej komory, znacznym przeciekiem lewo – prawym, nadciśnieniem systemowym, wtórnym nadciśnieniem płucnym, innymi ciężkimi chorobami współistniejącymi (*Sastry 2004*), leczone dożylnym epoprostenolem, doustnym bozentanem, dożylnym lub wziewnym iloprostem lub podskórnym treprostynilem, z wydolnością wysiłkową ocenianą na podstawie 6-minutowego testu marszu poniżej 100 m lub powyżej 450 m (SUPER-1), chorobą wieńcową, znacznym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby, i nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami niż zespół Eisenmengera (*Singh 2006*)).

Charakterystykę wyjściową populacji pacjentów z poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Tabela 85.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań; SIL vs PL

Badanie	Liczba pacjentów		Średni wiek (SD) [lat]		Odsetek mężczyzn		Odsetek pacjentów z pierwotnym/związanym z innymi chorobami nadciśnieniem płucnym		Odsetek pacjentów z II/III/IV klasą czynnościową wg NYHA/WHO		Odsetek pacjentów leczonych konwencjonalnie		Średni czas od diagnozy (SD) [miesiące]		Średni wynik 6-minutowego testu wysiłkowego (SD) [m]	
	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL
<i>Bharani 2003</i>	9		32,11 (15,06)		44,4%*		33,3%/66,7%*		33,3%/55,6%/11,1%*		100%		bd		163,9 (110,7)	
<i>Sastry 2004</i>	22		16-55 [§]		45,5%*		100%/0%		81,8%/18,2%/0%*		bd		30 (1-180) [‡]		bd	
<i>Singh 2006</i>	20		3-45 [§]		25,0%*		50%/50%*		40%/55%/5%*		100%		bd		262* (bd)	
SUPER-1	207	70	51*	49 (17)	27%*	19%*	64%/36%*	60%/40%*	36%/61%/3%*	46%/49%/4%	100%	100%	bd	bd	344*	344 (79)
Łącznie**	258	121	50,21	47,1	29,0%	26,7%	65%/35%	64%/36%	40%/57%/3%	51%/45%/4%	100%	100%	nd	nd	330,2	311,1

* obliczono na podstawie dostępnych danych

[§] zakres

[‡] mediana (zakres)

** średnia ważona liczebnością pacjentów z poszczególnych badań

Syldenafilem leczono łącznie 258 pacjentów, zaś placebo otrzymywało 121 osób z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. W grupie SIL i PL średnia wieku wyniosła odpowiednio 50 lat i 47 lat, średni wynik 6-minutowego testu marszu był równy 330 i 311 metrów, odsetek mężczyzn: 29% i 27%, odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym: 65% i 64%, nadciśnieniem związanym z innymi chorobami: 35%, 36%, II klasą czynnościową wg NYHA lub WHO: 40% i 51%, z klasą III: 57% i 45%, zaś z klasą IV: 3% i 4%.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że populacje pacjentów z poszczególnych badań różniły się pod kątem odsetka uczestniczących w nich mężczyzn, który był nieco większy w badaniach *Bharani 2003* i *Sastry 2004* w porównaniu z próbami *Singh 2006*) i SUPER-1. Badania *Singh 2006*) i SUPER-1 były również zbliżone przy ocenie odsetka pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz średniego wyniku 6-minutowego testu marszu. Populacja pacjentów z próby *Bharani 2003* wyróżniała się zarówno pod względem odsetka pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, jak i średniego wyniku 6-minutowego testu marszu, które były znacząco mniejsze w porównaniu z pozostałymi badaniami. W badaniu *Sastry 2004* uczestniczyli natomiast wyłącznie pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym. Odsetek pacjentów z II, III i IV klasą czynnościową wg klasyfikacji NYHA lub WHO był zbliżony w badaniach *Bharani 2003*, *Singh 2006*) i *SUPER-1*, różnił się natomiast wśród pacjentów z próby *Sastry 2006*, w której większość osób zakwalifikowano do II klasy czynnościowej wg NYHA.

Do badania *Bharani 2003* włączono 33,3% pacjentów z nadciśnieniem płucnym innym niż tętnicze: u 22,2% osób zdiagnozowano nadciśnienie związane z chorobą śródmiąższową płuc, zaś u 11,1% - z chorobą zakrzepowo-zatorową. Niemniej jednak, ze względu na fakt, że większą część populacji (66,7%) stanowili pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, powyższe badanie włączono do dalszej analizy.

3.4.3. Interwencje

Pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych prób klinicznych losowo przypisano do grupy syldenafilu (SIL) lub placebo (PL).

Szczegółowy schemat dawkowania syldenafilu oraz przyjmowane przez pacjentów leczenie dodatkowe opisano w poniższej tabeli.

Tabela 86.

Opis interwencji; SIL vs PL

Badanie	SIL	PL	Leczenie dodatkowe
<i>Bharani 2003</i>	SIL w dawce 25mg co 8 h	placebo	Warfaryna, nifedypina, diuretyki, digoksyna
<i>Sastry 2004</i>	SIL w dawce dostosowywanej do masy ciała: do 25 kg - SIL w dawce 25 mg 3 razy dziennie, 26 do 50 kg – SIL w dawce 50 mg 3 razy dziennie, powyżej 51 kg – SIL w dawce 100 mg 3 razy dziennie.	PL	Digoksyna, diuretyki oraz doustne leki przeciwzakrzepowe (do decyzji lekarza)

Singh 2006	<p>Dorośli: SIL w dawce początkowej wynoszącej 25 mg, którą powtarzano po 6 godzinach, a w przypadku braku niedociśnienia dawkę zwiększano do 100 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Dzieci ważące mniej niż 30 kg: dawka początkowa - 3,125 mg, następnie 25 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Dzieci starsze ważące > 30 kg: dawka początkowa - 6,25 mg, następnie 50 mg 3 razy dziennie.</p>			PL	Dopuszczano: glikozydy naparstnicy, diuretyki oraz doustne środki przeciwwzakrzepowe
SUPER-1	SIL w dawce 20 mg 3 razy dziennie	SIL w dawce 40 mg 3 razy dziennie	SIL w dawce początkowej wynoszącej 40 mg 3 razy dziennie, po 7 dniach zwiększanej do 80 mg 3 razy dziennie	PL	b.d.

Włączone do analizy badania kliniczne różniły się pod kątem sposobu dawkowania sildenafilu. SIL w dawce zarejestrowanej w Polsce, wynoszącej 20 mg trzy razy dziennie, oceniano jedynie w jednej z grup utworzonych w próbie SUPER-1. W badaniu *Bharani 2003* wszyscy pacjenci przyjmowali lek w dawce 25 mg 3 razy dziennie, podczas gdy w próbach *Sastry 2004* i *Singh 2006*) dawkę sildenafilu ustalano na podstawie masy ciała i wieku pacjentów i wynosiła ona 25 mg 3 razy dziennie wśród dzieci o masie ciała poniżej 25 kg (*Sastry 2004*) lub 30 kg (*Singh 2006*), 40 mg 3 razy dziennie wśród osób ważących 26 – 50 kg (*Sastry 2004*) lub powyżej 30 kg (*Singh 2006*) i 100 mg 3 razy dziennie u pacjentów dorosłych lub ważących powyżej 51 kg. W badaniu SUPER-1 utworzono trzy grupy pacjentów leczonych sildenafiliem w różnych dawkach: 20 mg, 40 mg i 80 mg trzy razy dziennie, niemniej jednak ze względu na fakt, że autorzy badania nie odnotowali istotnych różnic pomiędzy grupami z sildenafiliem, w dalszej części analizy wyniki dla tych grup terapeutycznych przedstawiano łącznie.

W trzech badaniach (*Bharani 2003*, *Sastry 2004*, *Singh 2006*) obok terapii, której pacjenci poddani zostali w ramach badania, podlegali również (grupa eksperymentalna i kontrolna) tzw. leczeniu konwencjonalnemu. Obejmowało ono podawanie takich leków jak: antykoagulanty, leki rozszerzające naczynia, diuretyki, glikozydy naparstnicy oraz tlen. W badaniu *Bharani 2003* wcześniej stosowane leki rozszerzające naczynia odstawiano tydzień przed losowym przydziałem pacjentów do grup. Autorzy badania SUPER-1 nie podali informacji na temat dodatkowego leczenia.

W trzech spośród włączonych badań (*Bharani 2003*, *Sastry 2004*, *Singh 2006*) utworzono grupy krzyżowe. W badaniach *Bharani 2003* i *Singh 2006* pomiędzy odpowiednio 2 i 6-tygodniowym okresem leczenia SIL lub PL zastosowano 2-tygodniowy okres wymywania leków z organizmu (*washout*). W próbie *Sastry 2004* nie podano informacji na ten temat.

3.4.4. Analiza skuteczności

3.4.4.1. Śmiertelność

Przypadki zgonów odnotowywano w badaniach *Bharani 2003*, *Sastry 2004* i SUPER-1. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 2 tygodnie w badaniu *Bharani 2003*, 6 tygodni w *Sastry 2004* i 12 tygodni w próbie SUPER-1.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli; SIL vs PL

Badanie	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Bharani 2003</i>	9	0	0%	9	0	0%	n.s.
<i>Sastry 2004</i>	22	0	0%	22	1	4,6%*	n.s.
SUPER-1	207*	3*	1,5%*	70	1	1,4%*	n.s.

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

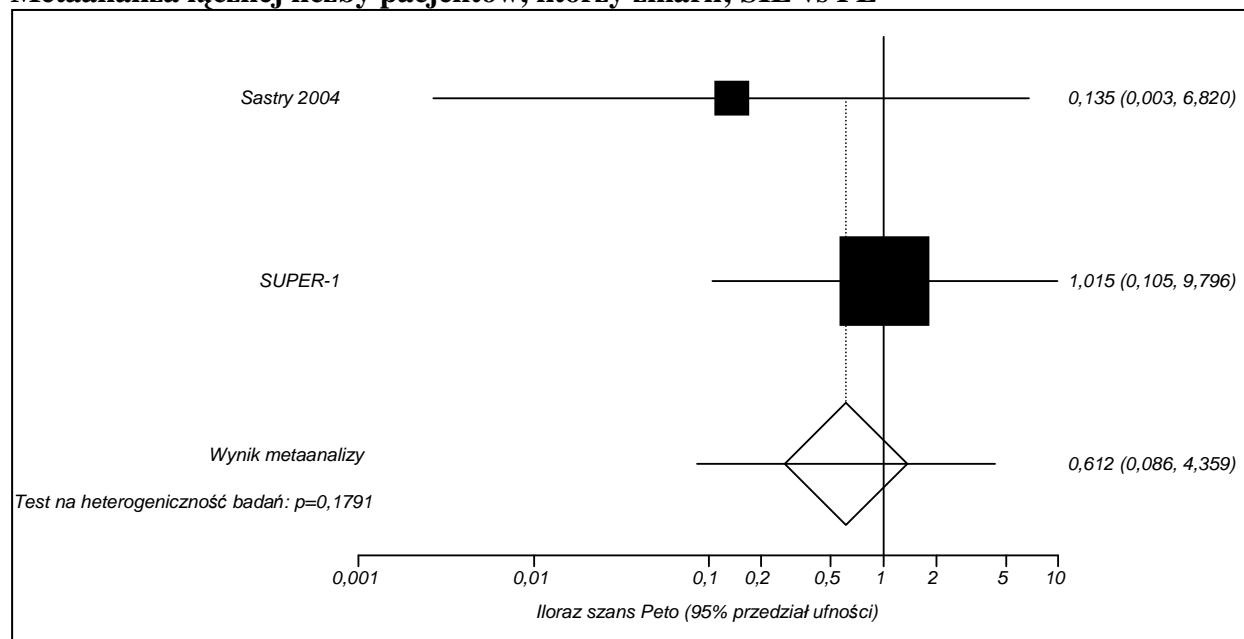
W badaniu SUPER-1 jeden z pacjentów przypisanych do grupy placebo zmarł z powodu prawokomorowej niewydolności serca, wśród przyczyn zgonów pacjentów z grupy syldenafilu wymieniano: ostry zator tętnicy płucnej i urosepsę, zawał mięśnia sercowego oraz zapalenie płuc. Autorzy badania *Sastry 2004* nie podali przyczyny odnotowanego zgonu pacjenta z grupy placebo.

W badaniu *Bharani 2003* w trakcie 2-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowano żadnych przypadków zgonów w porównywanych grupach terapeutycznych.

Poniżej przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, którzy zmarli w 6-12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 34.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, którzy zmarli; SIL vs PL



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans *Peto* wynosi 0,61 (95% CI: 0,09 do 4,36). Oznacza to, że szansa wystąpienia zgonu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub związanym z innymi chorobami jest mniejsza w grupie syldenafilu i stanowi 61% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Niemniej jednak wynik nie jest istotny statystycznie.

Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, iloraz szans obliczony na podstawie wyników próby *Sastry 2004* wynosi 0,14 (95% CI: 0,00 do 6,82), zatem w grupie syldenafilu szansa wystąpienia zgonu stanowi 14% tej szansy w grupie placebo. Wynik nie jest znamienne statystycznie.

3.4.4.2. Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza dla przewlekłej niewydolności serca (Chronic Heart Failure Questionnaire)

Jakość życia oceniano tylko w jednym z włączonych do analizy badań: *Sastry 2004*. Analizy tego punktu końcowego dokonano na podstawie *Chronic Heart Failure Questionnaire*, złożonego z 16 pytań, z których 5 służyło do oceny duszności, 4 – zmęczenia, zaś 7 funkcjonowania emocjonalnego. Każde z pytań punktowano w skali od 1 (wskazujące na najslabszy wynik w zakresie funkcjonowania) do 7 (wynik najlepszy w zakresie funkcjonowania).

Średnią punktację poszczególnych obszarów jakości życia otrzymaną wyjściowo oraz po 6 tygodniach obserwacji w grupie syldenafilu oraz placebo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 88.

Wyniki oceny jakości życia - *Chronic Heart Failure Questionnaire*; SIL vs PL

Obszar	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Wartość końcowa		Różnica średnich pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
Duszność	SIL	22	21,86	6,47	21,95	6,02	4,33 * p=0,009
	PL	22			17,62	5,68	
Zmęczenie	SIL	22	20,38	5,12	22,33	4,82	1,66 * p=0,04
	PL	22			20,67	5,19	
Funkcjonowanie emocjonalne	SIL	22	34,14	10,38	37,33	9,32	2,62* p=0,06
	PL	22			34,71	10,91	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że po 6 tygodniach leczenia, jakość życia, zarówno w obszarze duszności, zmęczenia, jak i funkcjonowania emocjonalnego jest odpowiednio o 4,33 punktu, 1,66 punktu i 2,62 punktu lepsza w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Obliczona na podstawie danych przedstawionych w badaniu różnica średnich wartości końcowych pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi wynosi 4,33 punktu dla duszności, 1,66 punktu dla zmęczenia i 2,62 punktu w przypadku funkcjonowania emocjonalnego. Niemniej jednak wynik jest znamieny statystycznie jedynie przy ocenie jakości życia w obszarze duszności oraz zmęczenia.

3.4.4.3. Zwiększenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA/WHO (Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA/WHO na niższą)

Wzrost wydolności wysiłkowej według klasyfikacji NYHA lub WHO oceniano w trzech włączonych do analizy badaniach: *Bharani 2003*, *Singh 2006*, SUPER-1. Jakkolwiek sposób przedstawiania wyników różnił się pomiędzy badaniami. Autorzy badania *Singh 2006* przedstawili wartość średnią klasy NYHA otrzymaną po 6-tygodniowym okresie obserwacji, podczas gdy w badaniach *Bharani 2003* i SUPER-1 zaprezentowano odsetki pacjentów, u których wydolność wysiłkowa zwiększyła się przynajmniej o jedną klasę wg NYHA lub WHO w odpowiednio 2 i 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki badania *Singh 2006* umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 89.

Średnia wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Wartość końcowa		Różnica średnich pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Singh 2006</i>	SIL	20	2,65	0,59	1,55	0,51	-0,8 (-1,14 do -0,46) p=0,0001
	PL	20			2,35	0,59	

Różnica średnich wynosi -0,8 (95% CI: -1,14 do -0,46); p=0,0001, zatem wydolność wysiłkowa jest o 0,8 klasy NYHA większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo, a wynik jest istotny statystycznie.

Poniżej przedstawiono odnotowane przez autorów badań *Bharani 2003* i SUPER-1 liczby i odsetki pacjentów, u których wydolność wysiłkowa zwiększyła się co najmniej o jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji NYHA/WHO.

Tabela 90.

Liczby i odsetki pacjentów, u których zwiększyła się wydolność wysiłkowa wg klasyfikacji NYHA/WHO; SIL vs PL

Badanie	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Bharani 2003</i>	9	2	22%*	9	0	0%	n.s.*
SUPER-1	204*†	72*	35%*	69	5*	7%	i.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

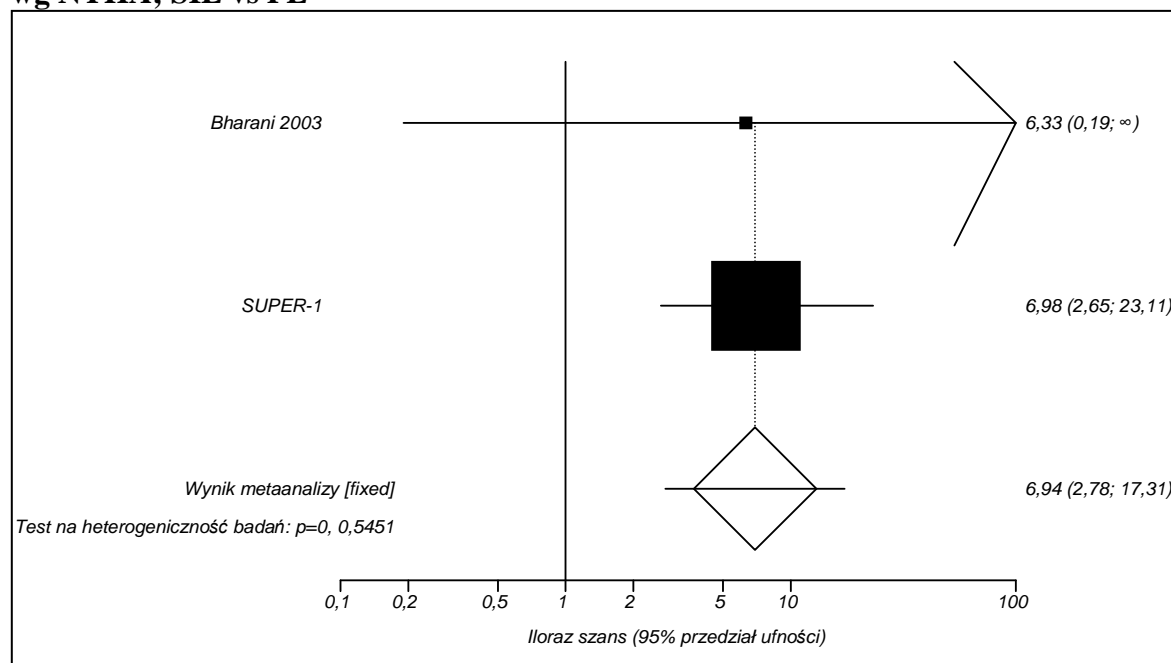
† Autorzy badania przedstawili dane dla 273 pacjentów, nie podając informacji na temat liczebności pacjentów w poszczególnych grupach terapeutycznych, założono, że z analizy wykluczono pacjentów, którzy zmarli.

W badaniu SUPER-1 w 12-tygodniowym okresie obserwacji odsetek pacjentów, u których wystąpił wzrost wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO był znamienne większy w grupie z syldenofilem w porównaniu z placebo. Autorzy badania *Bharani 2003* podali informację, że zwiększenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA odnotowano u dwóch pacjentów z grupy syldenafilu.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy w 2-12-tygodniowym okresie obserwacji umieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 35.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił wzrost wydolności wysiłkowej wg NYHA; SIL vs PL



Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans jest równy 6,94 (95% CI: 2,78 do 17,31). Oznacza to, że szansa zmiany klasy czynnościowej NYHA/WHO na niższą jest prawie siedmiokrotnie większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: względną korzyść (RB), względne zwiększenie korzyści (RBI), bezwzględne zwiększenie korzyści (ABI) oraz liczbę pacjentów, których należy leczyć aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek zwiększenia wydolności wysiłkowej.

Tabela 91.

Wzrost wydolności wysiłkowej – dodatkowe parametry EBM; SIL vs PL

RB (95% CI)	RBI (95% CI)	ABI (95% CI)	NNT (95% CI)
4,88 (2,13 do 11,18)	3,88 (1,13 do 10,18)	0,28 (0,19 do 0,36)	4 (3 do 6)

Korzyść względna jest równa 4,88 (95% CI: 2,13 do 11,18), co oznacza, że prawdopodobieństwo zwiększenia wydolności wysiłkowej co najmniej o jedną klasę czynnościową wg NYHA/WHO jest 4,88 razy większe w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo. Wyniki są istotne statystycznie. Względne zwiększenie korzyści wynosi 3,88 (95% CI: 1,13 do 10,18). Bezwzględne zwiększenie korzyści jest równe 0,28 (95% CI: 0,19 do 0,36), co oznacza, że w grupie SIL w porównaniu z grupą PL prawdopodobieństwo zmiany klasy czynnościowej na niższą zwiększyło się o 28 p.p. Aby uzyskać jeden dodatkowy przypadek wzrostu wydolności wysiłkowej co najmniej o jedną klasę czynnościową wg WHO, należy leczyć sildenafiliem zamiast placebo 4 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym przez okres 2-12 tygodni; NNT=4 (95% CI: 3 do 6).

3.4.4.4. Wynik 6-minutowego testu marszu

Wydolność wysiłkową pacjentów oceniano na podstawie 6-minutowego testu marszu w badaniach *Bharani 2003*, *Singh 2006* i *SUPER-1*. Okres obserwacji pacjentów różnił się w poszczególnych badaniach i wyniósł 2 tygodnie w próbie klinicznej *Bharani 2003*, 6 tygodni w *Singh 2006* i 12 tygodni w badaniu *SUPER-1*.

W tabeli poniżej przedstawiono średnie wyniki 6-minutowego testu marszu odnotowane przez autorów poszczególnych badań wyjściowo i po zakończeniu leczenia, jak również zmiany tego parametru względem wartości wyjściowych w grupach z sildenafiliem oraz placebo.

Tabela 92.

Wynik 6-minutowego testu marszu; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [m]		Wartość końcowa [m]		Zmiana względem wartości wyjściowej [m]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Bharani 2003</i>	SIL	9	163,89	110,73	266,67	131,45	102,78	31,11*	96,67 (38,41 do 154,93)* p<0,005
	PL	9			170,0	105,0	6,11	20,01*	
<i>Singh 2006</i>	SIL	20	262	99	358,9	96,5	96,9	50,5	65,5 (36,7 do 94,4) p=0,0001
	PL	20			293,4	89,4	31,4	41,1	
SUPER-1	SIL	207	344*	bd	bd	bd	bd	41,6 (17,09 do 66,11)* p<0,001	
	PL	70	344	79	bd	bd	bd		

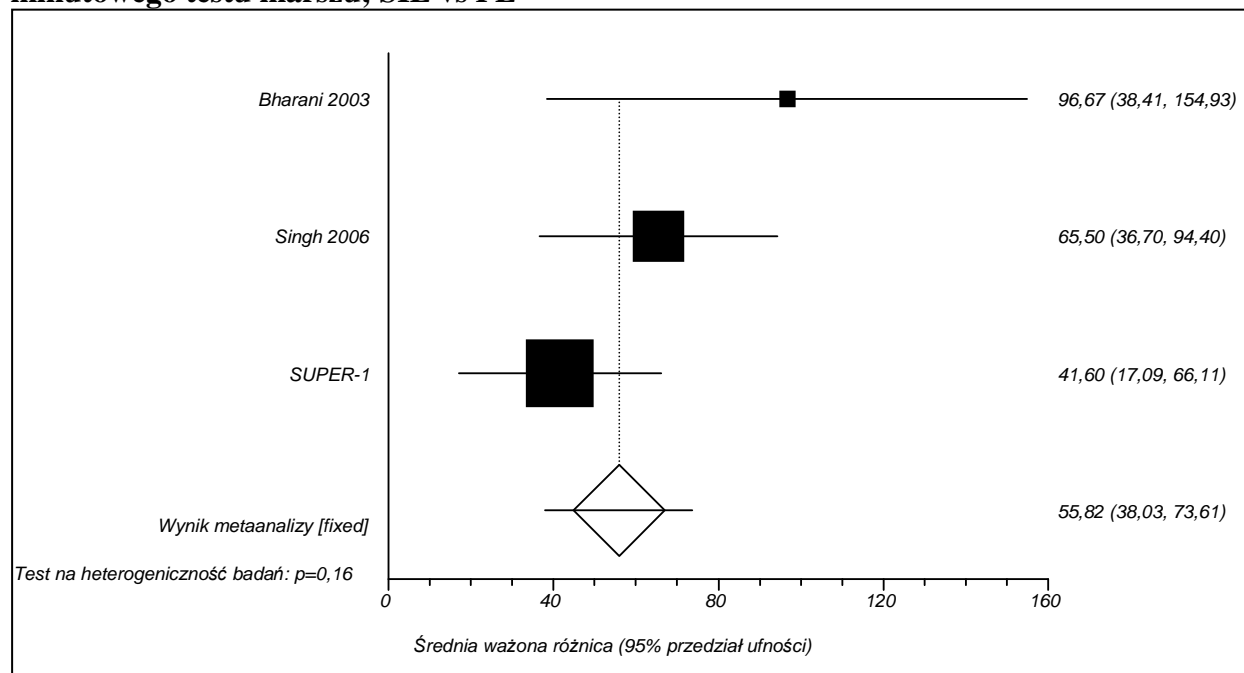
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich próbach klinicznych, w których oceniano ten punkt końcowy wzrost wydolności wysiłkowej ocenianej przy użyciu 6-minutowego testu marszu był statystycznie znacząco większy w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian wydolności wysiłkowej, ocenianej przy użyciu 6-minutowego testu marszu, pomiędzy grupą sildenafilu a placebo w 2-12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 36.

Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie 6-minutowego testu marszu; SIL vs PL



Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie 6-minutowego testu marszu pomiędzy ocenianymi grupami wynosi 55,82 m (95% CI: 38,03 do 73,61; $p<0,0001$). Oznacza to, że wzrost wydolności wysiłkowej jest o 57,25 metrów większy w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

3.4.4.5. Wynik testu bieżni

W badaniach *Sastry 2004* i *Singh 2006* wydolność wysiłkową oceniano na podstawie czasu, w ciągu którego pacjent był w stanie ćwiczyć na bieżni. Okres obserwacji pacjentów w obydwu próbach klinicznych wyniósł 6 tygodni.

Poniżej przedstawiono średnie wyniki testu bieżni odnotowane wyjściowo oraz po 6-tygodniowym leczeniu sildenafilem lub placebo.

Tabela 93.
Wynik testu bieżni; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [s]		Wartość końcowa [s]		Średnia różnica pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
Sastry 2004	SIL	22	440,09	172,17	686,82	224,02	211,77* p<0,0001
	PL	22			475,05	168,02	
Singh 2006	SIL	20	384,9	43,6	612,2	156,5*	196,1 p≤0,001
	PL	20			416,1	189,6*	

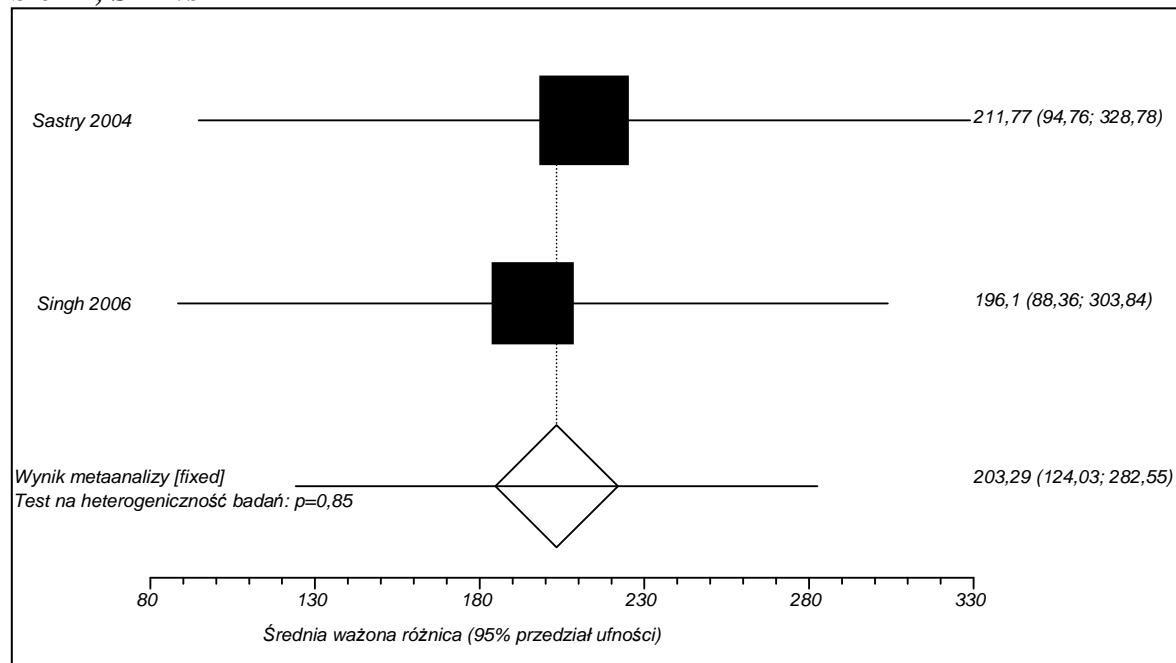
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W obydwu badaniach po 6 tygodniach leczenia, wydolność wysiłkowa pacjentów, oceniana na podstawie testu bieżni była statystycznie istotnie większa w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo.

Na wykresie poniżej przedstawiono średnią ważoną różnicę wydolności wysiłkowej ocenianej przy użyciu testu bieżni pomiędzy grupami terapeutycznymi w 6-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 37.

Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej na podstawie testu bieżni; SIL vs PL



Średnia ważona różnica wartości końcowych czasów ćwiczeń na bieżni, pomiędzy grupą sildenafilu a placebo wynosi 203,29 s (95% CI: 124,03 do 282,55); $p < 0,0001$, zatem po 6 tygodniach leczenia wydolność wysiłkowa jest o 203,29 sekundy większa w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

3.4.4.6. Ocena duszności w skali Borga

W dwóch badaniach klinicznych: *Bharani 2003* i SUPER-1 nasilenie duszności oceniano w 11-stopniowej skali Borga, gdzie 0 oznaczało brak duszności, zaś 10 – maksymalne jej nasilenie. Okres obserwacji wyniósł 2 tygodnie w badaniu *Bharani 2003* i 12 tygodni w próbie SUPER-1.

Szczegółowe wyniki obydwu badań umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 94.
Nasilenie duszności w skali Borga; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Wartość końcowa		Zmiana względem wartości wyjściowej		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami; SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Bharani 2003</i>	SIL	9	5,22	1,64	3,56	1,01	-1,67	0,07*	-1,23* p<0,01
	PL	9			5,11	1,45	-0,44	0,6*	
SUPER-1	SIL	207	bd	bd	bd	bd	bd	bd	-0,68* † n.s.
	PL	70	bd	bd	bd	bd	bd	bd	

* Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych

† Różnica median pomiędzy grupami

W badaniu *Bharani 2003* średnia różnica zmian pomiędzy grupami wyniosła -1,23 punktu, zatem redukcja nasilenia duszności w skali Borga była o 1,23 punktu większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo, zaś wynik był znamieny statystycznie ($p < 0,01$).

Autorzy badania SUPER-1 nie odnotowali istotnych statystycznie różnic pod tym kątem pomiędzy grupami terapeutycznymi. Redukcja mediany punktacji dla nasilenia duszności w skali Borga była większa w grupach syldenafilu w dawkach 20 mg i 80 mg w porównaniu z placebo i wyniosła odpowiednio: -1 punktu (95% CI: -1 do 0) i -1 punktu (95% CI: -1,5 do 0). Natomiast redukcja punktacji w grupie syldenafilu w dawce 40 mg była równa tej redukcji w grupie placebo: 0 punktów (95% CI: -1 do 0).

Obliczona na podstawie danych z badania SUPER-1 dla trzech grup syldenafilu łącznie w porównaniu z placebo różnica median wynosi -0,68 punktu. Oznacza to, że redukcja nasilenia duszności jest o 0,68 punktu większa w grupie SIL w porównaniu z placebo. Niemniej wynik nie jest istotny statystycznie.

3.4.4.7. Pogorszenie stanu klinicznego

Ten punkt końcowy oceniano tylko w jednym z włączonych do analizy badań klinicznych: SUPER-1. Pogorszenie stanu klinicznego pacjenta definiowano jako wystąpienie zgonu, konieczności przeszczepu płuca, konieczności hospitalizacji z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego lub rozpoczęcia dodatkowego leczenia choroby epoprostenolem podawanym dożylnie lub doustnym bozentanem. Okres obserwacji wyniósł w próbie SUPER-1 12 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano pogorszenie kliniczne, jak również osób, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji i dodatkowego leczenia epoprostenolem lub bozentanem.

Tabela 95.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie stanu klinicznego; SIL vs PL

Parametr	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Pogorszenie stanu klinicznego	207*	10*	5%*	70	7	10%	n.s..
Hospitalizacja	207*	6*	3%*	70	7	10%	p=0,02
Dodatkowe leczenie epoprostenolem lub	207*	3*	1,5%*	70	1	1,4%*	n.s.

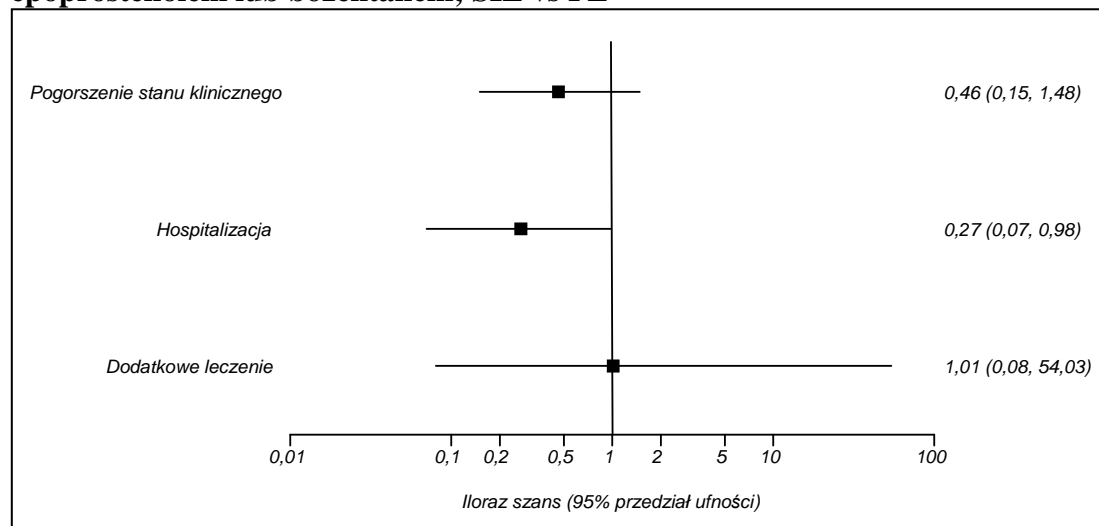
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu SUPER-1 odsetek pacjentów hospitalizowanych w 12-tygodniowym okresie obserwacji był znamienne mniejszy w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo, nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod kątem częstości występowania pogorszenia stanu klinicznego oraz konieczności stosowania dodatkowego leczenia epoprostenolem lub bozentanem.

Poniżej przedstawiono obliczone na podstawie danych z badania SUPER-1 ilorazy szans dla pogorszenia stanu klinicznego, konieczności hospitalizacji oraz zastosowania dodatkowego leczenia epoprostenolem lub bozentanem w 12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 38.

Ilorazy szans dla pogorszenia stanu klinicznego, hospitalizacji i dodatkowego leczenia epoprostenolem lub bozentanem; SIL vs PL



Iloraz szans dla pogorszenia stanu klinicznego wynosi 0,46 (95% CI: 0,15 do 1,48), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest mniejsza w grupie syldenafilu i stanowi 46% tej szansy w grupie placebo. Wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa konieczności dodatkowego leczenia epoprostenolem lub bozentanem w grupie SIL stanowi 101% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Iloraz szans jest równy 1,01 (95% CI: 0,08 do 54,03), a wynik nie jest znamieny statystycznie.

Iloraz szans dla konieczności hospitalizacji wynosi 0,27 (95% CI: 0,07 do 0,98), zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest mniejsza w grupie z syldenafitem i stanowi 27% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Wynik przekroczył granicę istotności statystycznej.

Poniżej przedstawiono obliczone dla konieczności hospitalizacji dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR), względne zmniejszenie ryzyka (RRR), bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR) oraz NNT.

Tabela 96.

Konieczność hospitalizacji – dodatkowe parametry EBM; SIL vs PL

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,29 (0,11 do 0,80)	0,71 (0,20 do 0,89)	0,07 (0,01 do 0,17)	15 (7 do 86)

Ryzyko względne wynosi 0,29 (95% CI: 0,11 do 0,80), co oznacza, że ryzyko konieczności hospitalizacji jest mniejsze w grupie syldenafilu i stanowi 29% tego ryzyka w grupie placebo, a wynik jest istotny statystycznie. Względne zmniejszenie ryzyka jest równe 0,71 (95% CI: 0,20 do 0,89). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosi 0,07 (95% CI: 0,01 do 0,17), co oznacza, że w grupie SIL w porównaniu z grupą PL ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego zmniejszyło się o 7 punktów procentowych. Należy leczyć 15 pacjentów syldenafitem zamiast placebo przez okres 12 tygodni, aby uniknąć jednej dodatkowej hospitalizacji z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego; NNT = 15 (95% CI: 7 do 86).

3.4.4.8. Parametry hemodynamiczne

3.4.4.8.1. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. Okres obserwacji różnił się w poszczególnych próbach klinicznych i wyniósł 2 tygodnie w badaniu *Bharani 2003*, 6 tygodni w próbach *Sastry 2004* i *Singh 2006* i 12 tygodni w badaniu SUPER-1.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 97.

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [mm Hg]		Wartość końcowa [mm Hg]		Zmiana względem wartości wyjściowej [mm Hg]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Bharani 2003</i>	SIL	9	80,78	21,30	55,33	16,52	-25,44	23,16*	-20,00* (bd) p<0,005
	PL	9			75,33	19,75	-5,44	3,93*	
<i>Sastry 2004</i>	SIL	22	107,36	24,98	98,50	24,38	-8,86*	16,61*	-6,73* (bd) p=0,09
	PL	22			105,23	17,82	-2,13*	11,59*	
<i>Singh 2006</i>	SIL	20	98,8	20,5	78,3	15,3	-20,6	13,0*	-16,6 (-22,4 do -10,9) p=0,0001
	PL	20			94,8	16,5	-3,9	8,9*	
SUPER-1	SIL	193*	51,7*	bd	bd	bd	-3,14*	8,03*	-3,74* (bd) p < 0,05
	PL	65	56	16	bd	bd	0,6	5,76*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

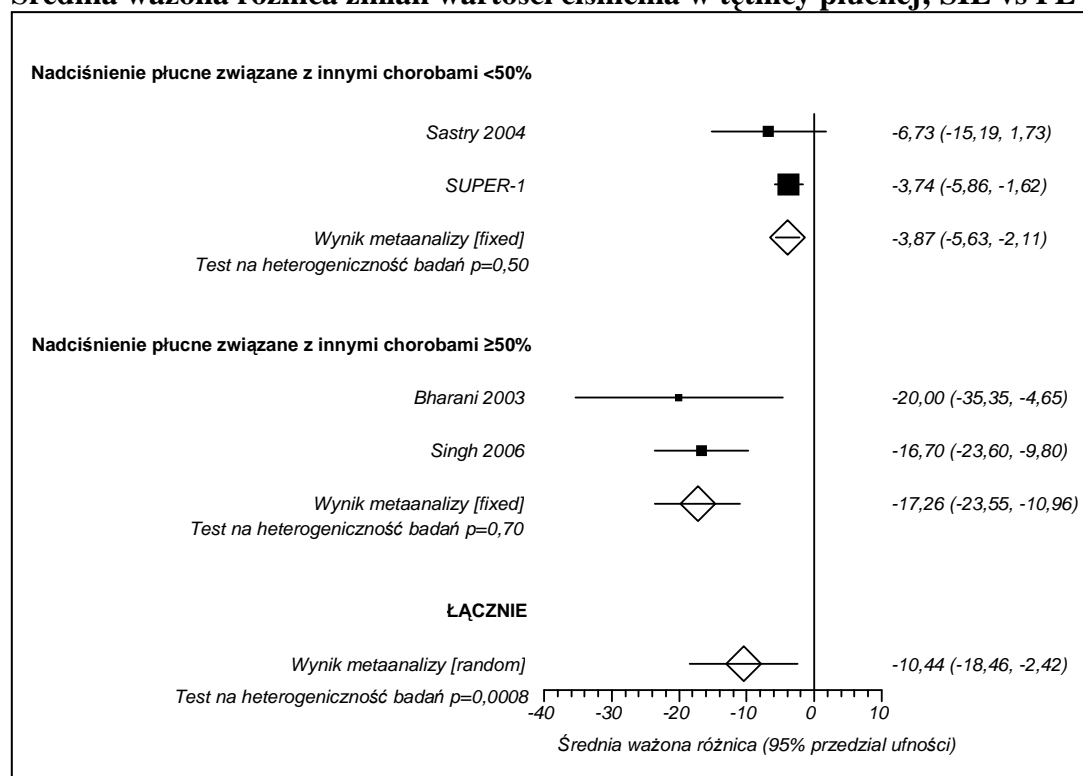
Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, we wszystkich próbach klinicznych była większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. W trzech badaniach (*Bharani 2003*, *Singh 2006*, *SUPER-1*) wynik był statystycznie istotny. Wyjątek stanowiło badanie *Sastry 2004*, w którym nie osiągnął on progu znamienności statystycznej ($p=0,09$).

W badaniach *Sastry 2004* oraz *SUPER-1*, w których większą część ($\geq 50\%$) populacji stanowili pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym średnie różnice zmian ciśnienia w tętnicy płucnej były nieco mniejsze od średnich, jakie uzyskano w próbach klinicznych (*Bharani 2003*, *Singh 2006*), w których większość stanowiły osoby w nadciśnieniu płucnym związanym z innymi chorobami.

W ramach analizy wrażliwości wyniki metaanalizowano oddzielnie dla podgrup pacjentów utworzonych ze względu na odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub związanym z innymi chorobami, jak również wykonano łączną metaanalizę wyników wszystkich badań, bez względu na rodzaj nadciśnienia. Wyniki metaanaliz przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 39.

Średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej; SIL vs PL



Średnia ważona różnica zmian, obliczona na podstawie wyników badań, w których większość stanowiły osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wynosi -3,87 mm Hg (95% CI: -5,63 do -2,11); $p<0,0001$. Oznacza to, że redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej jest o 3,87 mm Hg większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

Średnia ważona różnica zmian obliczona dla populacji, w której większość stanowili pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami jest równa -17,26 mm Hg (95% CI: -23,55 do -10,96); $p<0,0001$, na korzyść grupy z syldenafilem. Niemniej, ze względu na fakt iż jest to analiza post-hoc, jej wyniki powinny być interpretowane z dużą ostrożnością.

Dla łącznej populacji pacjentów, ze względu na dodatni wynik testu na heterogeniczność badań ($p=0,0008$), metaanalizę wykonano metodą efektów losowych. Średnia ważona różnica zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi $-10,44$ mm Hg (95% CI: $-18,46$ do $-2,42$), zatem redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej jest o $10,44$ mm Hg większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest znamieny statystycznie.

3.4.4.8.2. Opór w naczyniach płucnych

Opór w łożysku naczyń płucnych oceniano tylko w jednym spośród włączonych do analizy badań: SUPER-1. Okres obserwacji wyniósł w tej próbie 12 tygodni.

Średnie wartości wyjściowe oraz średnie zmiany względem tych wartości po 12 tygodniach obserwacji, uzyskane dla pacjentów z grupy syldenafilu oraz placebo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 98.

Średni opór w naczyniach płucnych; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [dyn \times s/cm ⁵]		Zmiana względem wartości wyjściowej [dyn \times s/cm ⁵]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	
SUPER-1	SIL	193*	925,14*	bd	-175,67*	377,86*	-224,67 (-334,4 do -114,94)*
	PL	65	1051	512	49	425,74*	

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie wyników przedstawionych przez autorów badania SUPER-1 średnia różnica zmian oporu w naczyniach płucnych pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi $-224,67$ dyn \times s/cm⁵ (95% CI: $-334,4$ do $-114,94$), zatem redukcja tego parametru jest o $224,67$ dyn \times s/cm⁵ większa w grupie syldenafilu (łącznie dla dawek 20, 40 i 80 mg) w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

3.4.4.8.3. Wskaźnik sercowy

Ten parametr oceniano w dwóch badaniach klinicznych: *Sastry 2004* i SUPER-1. Okres obserwacji wyniósł 6-12 tygodni.

Szczegółowe wyniki włączonych do analizy badań umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 99.

Średnie wartości wskaźnika sercowego; SIL vs PL

Badanie	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [l/min/m ²]		Wartość końcowa [l/min/m ²]		Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
			Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Sastry 2004</i>	SIL	22	2,83	1,06	3,45	1,16	0,62	bd	0,65 (0,35 do 0,95)* $p<0,0001$
	PL	22			2,80	0,90	-0,03	bd	
SUPER-1	SIL	193*	2,4*	bd	bd	bd	0,27*	1,09*	0,29 (0,01 do 0,57)*
	PL	65	2,2	0,6	bd	bd	-0,02	0,62*	

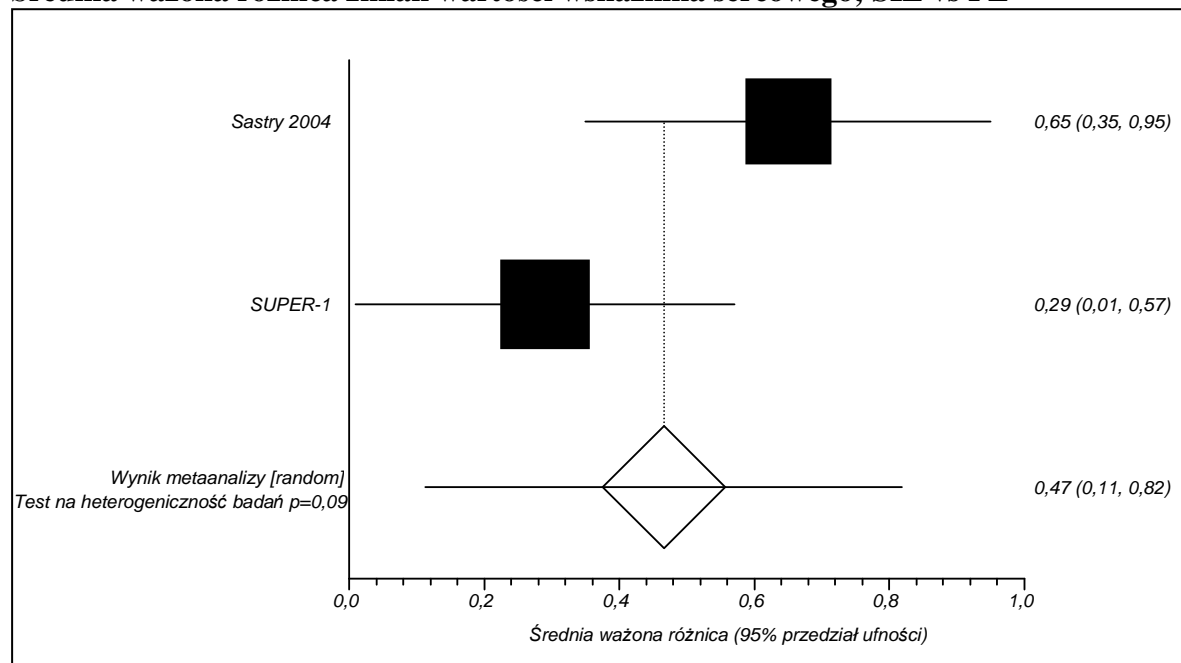
*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W obydwu ocenianych badaniach klinicznych wzrost wartości wskaźnika sercowego był statystycznie istotnie większy w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo.

Poniżej przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian tego parametru dla 6-12-tygodniowego okresu obserwacji.

Wykres 40.

Średnia ważona różnica zmian wartości wskaźnika sercowego; SIL vs PL



Średnia ważona różnica zmian wartości wskaźnika sercowego pomiędzy grupami wynosi 0,47 l/min/m² (95% CI: 0,11 do 0,82), p=0,0096, zatem wzrost tego parametru jest o 0,47 l/min/m² większy w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo, zaś wynik jest znamieny statystycznie.

3.4.5. Ocena bezpieczeństwa

3.4.5.1. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych oceniano we wszystkich włączonych do analizy próbach klinicznych, niemniej szczegółowe liczby lub odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane przedstawiono jedynie w badaniu *Sastry 2004* oraz SUPER-1.

Autorzy badań *Bharani 2003* i *Singh 2006* podali jedynie informację, że w odpowiednio 2 i 6-tygodniowym okresie obserwacji sildenafil był dobrze tolerowany, nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych oraz wpływu tego leku na funkcje seksualne lub libido u mężczyzn biorących udział w próbie klinicznej.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w badaniach *Sastry 2004* i SUPER-1 umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 100.

**Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane;
SIL vs PL**

Działanie niepożądane	Badanie	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
		N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Bóle głowy	Sastry 2004	22	3	14%*	22	1	5%*	n.s.*
	SUPER-1	207*	95*	46%*	70	27	39%	n.s.*
Bóle pleców	Sastry 2004	22	3	14%*	22	1	5%*	n.s.*
	SUPER-1	207*	24*	12%*	70	8	11%	n.s.*
Bóle kończyn	Sastry 2004	22	3	14%*	22	6	27%*	n.s.*
	SUPER-1	207*	21*	10%*	70	4	6%	n.s.*
Bezsenność	Sastry 2004	22	2	9%*	22	3	14%*	n.s.*
	SUPER-1	207*	11*	5%*	70	1	1%	n.s.*
Zaczerwienienie	SUPER-1	207*	24*	12%*	70	3	4%*	n.s.*
Dyspepsja	SUPER-1	207*	24*	12%*	70	5	7%	n.s.*
Biegunka	SUPER-1	207*	21*	10%*	70	4	6%	n.s.*
Bóle mięśni	SUPER-1	207*	19*	9%*	70	3	4%	n.s.*
Kaszel	SUPER-1	207*	14*	7%*	70	4	6%	n.s.*
Krwawienia z nosa	SUPER-1	207*	14*	7%*	70	1	1%	n.s.*
Gorączka	SUPER-1	207*	13*	6%*	70	2	3%	n.s.*
Grypa	SUPER-1	207*	11*	5%*	70	2	3%	n.s.*
Zaburzenia wzroku	SUPER-1	207*	8*	4%*	70	0	0%	n.s.*
Zapalenie żołądka	SUPER-1	207*	7*	3%*	70	0	0%	n.s.*
Bóle ciała	Sastry 2004	22	1	5%*	22	2	9%*	n.s.*
Cierpienie rąk i stóp	Sastry 2004	22	4	18%*	22	1	5%*	n.s.*
Anoreksja	Sastry 2004	22	3	14%*	22	3	14%*	n.s.*
Nudności i wymioty	Sastry 2004	22	1	5%*	22	5	23%*	n.s.*
Dolegliwości w obrębie brzucha	Sastry 2004	22	3	14%*	22	6	27%*	n.s.*
Zatwardzenie	Sastry 2004	22	3	14%*	22	0	0%	n.s.*
Zawroty głowy	Sastry 2004	22	1	5%*	22	4	18%*	n.s.*
Omdlenia	Sastry 2004	22	0	0%	22	1	5%*	n.s.*

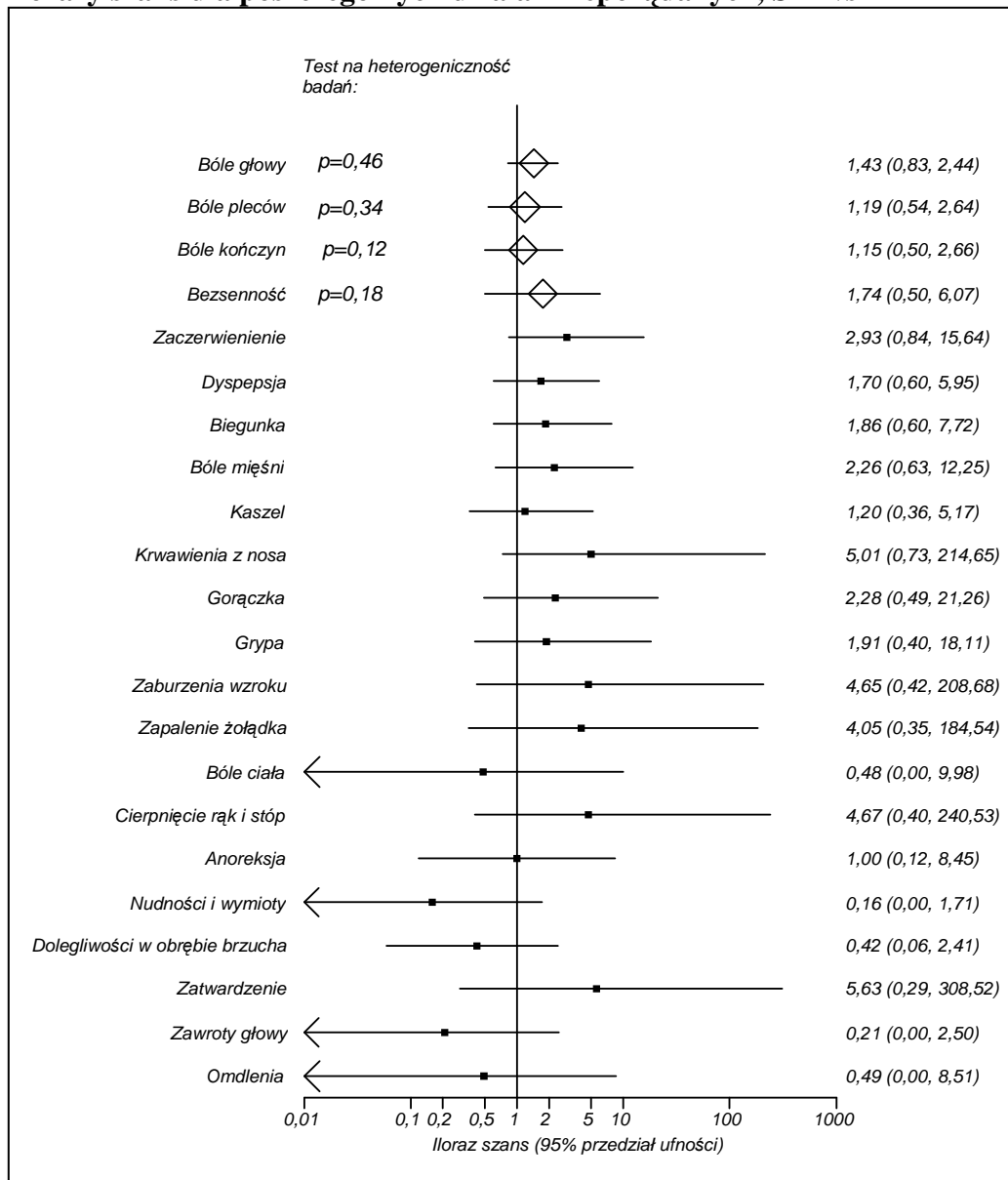
* wartość obliczona na podstawie dostępnych danych

W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą syldenafilu a placebo pod kątem częstości występowania któregośkolwiek z ocenianych działań niepożądanych.

Na poniższym wykresie przedstawiono ilorazy szans wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Parametr ten obliczono w wyniku metaanalizy łącznej liczby pacjentów z badań *Sastry 2004* i *SUPER-1* dla takich działań niepożądanych jak: bóle głowy, bóle pleców, bóle kończyn oraz bezsenność. W przypadku pozostałych działań niepożądanych przedstawiono ilorazy szans obliczone na podstawie wyników pojedynczych prób klinicznych.

Wykres 41.

Ilorazy szans dla poszczególnych działań niepożądanych, SIL vs PL



Obliczone w wyniku metaanaliz ilorazy szans wystąpienia bólów głowy, bólów pleców, bólów kończyn oraz bezsenności wynoszą odpowiednio: 1,43 (95% CI: 0,83 do 2,44), p=0,25; 1,19 (95% CI: 0,54 do 2,64), p=0,82; 1,15 (95% CI: 0,50 do 2,66), p=0,90 i 1,74 (95% CI: 0,50 do 6,07), p=0,57. Oznacza to, że w grupie syldenafilu szansa wystąpienia tych działań niepożądanych stanowi odpowiednio 143%, 119%, 115% i 174% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Niemniej jednak żaden z wyników nie przekroczył granicy istotności statystycznej.

Przy ocenie częstości występowania bólów ciała, nudności i wymiotów, dolegliwości w obrębie brzucha, zawrotów głowy i omdleń mniejszą szansę występowania tego typu zdarzeń stwierdzono w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo. Szansa wystąpienia pozostałych działań niepożądanych (zacerwienienia, dyspepsji, biegunki, bólów mięśni, kaszlu, krwawień z nosa, gorączki, grypy, zaburzeń wzroku, zapalenia żołądka, cierpienia rąk i stóp i zatwardzenia) jest natomiast większa w grupie z sildenafilem w porównaniu z tą szansą w grupie placebo. Jakkolwiek różnice pomiędzy grupami nie są znamienne statystycznie.

3.4.5.2. Wycofanie pacjentów z badania

Na ten punkt końcowy zwrócono uwagę tylko w dwóch włączonych do analizy badaniach klinicznych: *Sastry 2004* w 6-tygodniowym okresie obserwacji i *SUPER-1* w okresie 12-tygodniowym.

W badaniu *Sastry 2004* podano informację, że z powodu wystąpienia działań niepożądanych nie zaprzestano leczenia u żadnego z pacjentów, natomiast z próby *SUPER-1* wycofano łącznie ośmiu pacjentów: 2 osoby z powodu naruszenia protokołu badania, 2 pacjentów z powodu wycofania zgody na udział w próbie klinicznej i 4 osoby z powodu wystąpienia działań niepożądanych (obniżenia czynności nerek, obrzęku podudzia, arytmii serca i bólów głowy). Niemniej autorzy nie przedstawili odsetków pacjentów, u których wystąpiły powyższe zdarzenia w porównywanych grupach terapeutycznych.

3.5. Sildenafil vs placebo – dzieci

3.5.1. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa pierwotne badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem porównujące sildenafil z placebo wśród noworodków i dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym: *Baquero 2006* i *Namachivayam 2006*. Obydwie próby kliniczne przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach terapeutycznych.

W poniższej tabeli umieszczono publikacje opisujące włączone do analizy badania, okres obserwacji pacjentów oraz ocenę poszczególnych badań w skali *Jadad*.

Tabela 101.

Charakterystyka badań włączonych do analizy; SIL vs PL

Badanie	Publikacje	Okres obserwacji	Ocena w skali <i>Jadad</i>
<i>Baquero 2006</i>	<i>Baquero 2006</i>	42 godziny	5
<i>Namachivayam 2006</i>	<i>Namachivayam 2006</i>	4 godziny	4

Okres obserwacji wyniósł 4 godziny w badaniu *Namachivayam 2006* i 42 godziny w próbie *Baquero 2006*.

W pięciostopniowej skali *Jadad* badanie *Baquero 2006* otrzymało 5 punktów, zaś próbę *Namachivayam 2006* oceniono na 4 punkty.

3.5.2. Populacja

Do obydwu prób klinicznych włączano pacjentów z nadciśnieniem płucnym. Badanie *Baquero 2006* objęło noworodki poniżej 3 dnia życia lub płody z przetrwałym nadciśnieniem płucnym, powyżej 35,5 tygodnia ciąży. Kryterium włączenia była ciężka, oporna na leczenie hipoksemia i nadciśnienie płucne w ocenie echokardiograficznej, konieczność wykonywania mechanicznej wentylacji płuc i wskaźnik tlenowy ≥ 40 , wysokie ryzyko zgonu, przeciek lewo-prawy stwierdzony echokardiograficznie oraz ciśnienie w tętnicy płucnej wynoszące co najmniej 40 mm Hg. Z próby klinicznej wykluczano pacjentów z wrodzonymi wadami serca, takimi jak: zwężenie ujścia tętnicy płucnej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, ubytek przegrody międzykomorowej, nieprawidłowy spływ żył płucnych.

Do badania *Namachivayam 2006* włączono noworodki lub dzieci z nadciśnieniem płucnym, leczone wziewnym tlenkiem azotu w dawce wynoszącej co najmniej 10 ppm przez co najmniej 12 godzin, u których wykonywano mechaniczną wentylację płuc. Wśród kryteriów wykluczenia pacjentów z badania autorzy wymienili wcześniejszą nieudaną próbę odstawienia leczenia tlenkiem azotu, stosowanie dożylnych leków rozszerzających naczynia (nitratów), uszkodzenie wątroby, frakcję tlenu w powietrzu wdychanym powyżej 0,6, wrodzone wady serca z nieprawidłowym spływem żył płucnych lub obwodowych oraz brak możliwości dokonania pomiaru ciśnienia w tętnicy płucnej lub w prawej komorze serca.

Tabela 102.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań; SIL vs PL

Badanie	Liczba pacjentów		Średni wiek (SD) [tygodni]		Średnia masa ciała (SD) [kg]		Odsetek noworodków z wrodzonymi wadami serca	
	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL	SIL	PL
<i>Baquero 2006</i>	7	6	38,4 (2,6) ^{**}	37,2 (1,9) ^{**}	2,8 (0,6)	2,7 (0,6)	0%	0%
<i>Namachivayam 2006</i>	15	14	24,4 ^{* †}	14,6 ^{* †}	4,6 [‡]	4,0 [‡]	86,7%*	71,4%*
Łącznie	22	20						

* obliczono na podstawie dostępnych danych

† mediana (zakres międzykwartyłowy)

** dotyczy czasu życia płodu

Do analizy włączono 42 płody lub noworodki, 22 pacjentów przypisano do grupy syldenafilu, zaś 20 do placebo. Charakterystyki pacjentów włączonych do badań różniły się pod kątem średniego wieku oraz masy ciała. W badaniu *Baquero 2006* średnia wieku płodów lub noworodków wyniosła 38 i 37 tygodni zaś do próby *Namachivayam 2006* zakwalifikowano dzieci w wieku 24 i 15 tygodni odpowiednio do grupy SIL i PL. W próbie *Baquero 2006* średnia masa ciała w grupie syldenafilu i placebo wyniosła odpowiednio 2,8 i 2,7 kg, natomiast, mediana masy ciała w badaniu *Namachivayam 2006* była równa 4,6 i 4,0 kg. U większości noworodków włączonych do badania *Namachivayam 2006* zdiagnozowano wrodzoną wadę serca, natomiast z próby *Baquero 2006* wykluczano dzieci z nadciśnieniem płucnym związanym z tego typu chorobą.

3.5.3. Interwencja

Pacjentów zakwalifikowanych do prób klinicznych *Baquero 2006* i *Namachivayam 2006* losowo przypisano do grupy syldenafilu (SIL) lub placebo (PL).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy schemat leczenia.

Tabela 103.
Opis interwencji; SIL vs PL

Badanie	SIL	PL
<i>Baquero 2006</i>	Syldenafil w dawce początkowej wynoszącej 1 mg/kg (0,5 ml/kg), podawany nie później niż 30 minut po randomizacji, a następnie co 6 godzin. Dawkę leku podwajano (2,0 mg/kg lub 1,0 ml/kg) w przypadku braku poprawy wskaźnika tlenowego oraz stabilnego ciśnienia tętniczego krwi po przyjęciu dawki poprzedniej.	Placebo w postaci rozpuszczalnika 0,5 – 1 ml/kg.
<i>Namachivayam 2006</i>	Syldenafil w dawce 0,4 mg/kg (zakres: 0,3 – 0,5 mg/kg) podawany na godzinę przed odstawieniem NO.	Placebo podawane na godzinę przed odstawieniem NO.

Syldenafil podawano w dawce 1 mg/kg w badaniu *Baquero 2006* i 0,4 mg/kg w próbie *Namachivayam 2006*. W badaniu *Baquero 2006* lek w stężeniu 2 mg/ml przygotowywano poprzez rozpuszczenie tabletki 50 mg w 25 ml Orabase i podawano przy użyciu rurki ustno-gardłowej. W przypadku braku poprawy wskaźnika tlenowego oraz pod warunkiem stabilnego ciśnienia tętniczego krwi po przyjęciu dawki poprzedniej, dawkę syldenafilu zwiększano do 2 mg/kg. W próbie *Namachivayam 2006* leki podawano przez sondę nosowo - żołądkową.

W próbie klinicznej *Baquero 2006* leczenie przerywano w przypadku spadku wartości wskaźnika tlenowego poniżej 20 lub po podaniu ośmiu dawek syldenafilu lub placebo.

W badaniu *Namachivayam 2006* przed przystąpieniem do próby wszyscy pacjenci leczenia byli NO w dawce wynoszącej co najmniej 20 ppm przez nie mniej niż 12 godzin. Dawkę NO zmniejszano co 30 min o kolejne 1 ppm. Leczenie syldenafilem lub placebo rozpoczynano gdy dawka NO została zmniejszona 2 ppm, tj. na godzinę przed całkowitym jego odstawieniem.

3.5.4. Analiza skuteczności

3.5.4.1. Śmiertelność

W obydwu włączonych do analizy badaniach klinicznych oceniano śmiertelność wśród noworodków i dzieci. Okres obserwacji wyniósł 42 godziny w badaniu *Baquero 2006* i 4 godziny w próbie *Namachivayam 2006*.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy.

Tabela 104.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli; SIL vs PL

Badanie	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Baquero 2006</i>	7	1	14,3%*	6	5	83,3%*	p<0,02
<i>Namachivayam 2006</i>	15	0	0%	15	1	6,7%*	n.s.

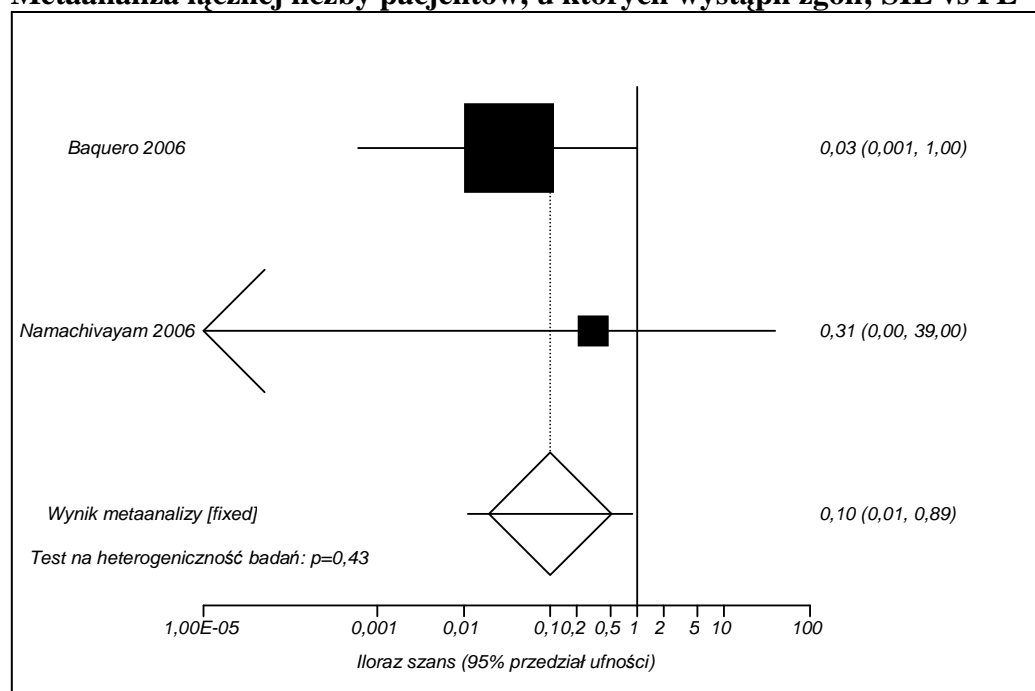
*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Baquero 2006* odsetek dzieci, które zmarły w 42-gdzinnym okresie obserwacji był statystycznie znacząco mniejszy w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. W próbie *Namachivayam 2006* w trakcie 4-godzinnej obserwacji zmarł jeden pacjent przypisany do grupy placebo. Autorzy badania zaznaczyli, że zgon nastąpił jeszcze przed zastosowaniem interwencji i odstawieniem podawania tlenu azotu.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których w 4-42-godzinnym okresie obserwacji wystąpił zgon przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 42.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił zgon; SIL vs PL



Iloraz szans wynosi 0,10 (95% CI: 0,01 do 0,89); p=0,055, zatem szansa wystąpienia zgonu jest mniejsza w grupie syldenafilu i stanowi 10% tej szansy w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

Dla tego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM: ryzyko względne (RR), względne zmniejszenie ryzyka (RRR), bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ARR) oraz NNT.

Tabela 105.
Śmiertelność – dodatkowe parametry EBM; SIL vs PL

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,21 (0,04 do 1,01)	0,79 (-0,01 do 0,96)	0,25 (0,08 do 0,43)	4 (3 do 13)

Ryzyko względne wynosi 0,21 (95% CI: 0,04 do 1,01), co oznacza, że ryzyko zgonu jest mniejsze w grupie syldenafilu i stanowi 21% tego ryzyka w grupie placebo, a wynik jest na granicy istotności statystycznej. Względne zmniejszenie ryzyka jest równe 0,79 (95% CI: -0,01 do 0,96). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosi 0,25 (95% CI: 0,08 do 0,43), co oznacza, że w grupie SIL w porównaniu z grupą PL ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego zmniejszyło się o 25 punktów procentowych. Należy leczyć 4 pacjentów syldenafilem zamiast placebo przez okres 4-42 godzin, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku zgonu z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego; NNT = 4 (95% CI: 3 do 13).

3.5.4.2. Nasilenie objawów nadciśnienia płucnego po odstawieniu tlenu azotu

Ten punkt końcowy oceniano jedynie w próbie klinicznej *Namachivayam 2006*, w której wszyscy pacjenci leczeni byli NO w dawce wynoszącej co najmniej 20 ppm przez nie mniej niż 12 godzin. Dawkę NO zmniejszano co 30 min o kolejne 1 ppm. Okres obserwacji pacjentów wyniósł 4 godziny.

Liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano nasilenie objawów choroby po odstawieniu leczenia NO przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiło nasilenie objawów choroby po odstawieniu NO; SIL vs PL

Badanie	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Namachivayam 2006</i>	15	0	0%	14	10	71,4%*	p<0,001

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Namachivayam 2006* częstość występowania nasilenia objawów nadciśnienia płucnego była statystycznie znamiennej mniejsza w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans jest równy 0,01 (95% CI: 0,00 do 0,15). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie syldenafilu stanowi 1% szansy, jaka istnieje w grupie placebo, a wynik jest istotny statystycznie.

Dodatkowe parametry EBM, obliczone dla tego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107.

Nasilenie objawów choroby po odstawieniu NO – dodatkowe parametry EBM; SIL vs PL

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,04 (0,01 do 0,35)	0,96 (0,65 do 0,99)	0,72 (0,45 do 0,88)	2 (2 do 3)

Ryzyko względne wynosi 0,04 (95% CI: 0,01 do 0,35), co oznacza, że ryzyko nasilenia objawów nadciśnienia płucnego w grupie syldenafilu stanowi 4% tego ryzyka w grupie placebo, a wynik jest istotny statystycznie. Względne zmniejszenie ryzyka jest równe 0,96 (95% CI: 0,65 do 0,99). Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wynosi 0,72 (95% CI: 0,45 do

0,88), co oznacza, że w grupie SIL w porównaniu z grupą PL ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego zmniejszyło się o 72 punkty procentowe. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku nasilenia choroby po odstawieniu NO, należy leczyć 2 pacjentów syldenafilem zamiast placebo przez okres 4 godzin; NNT=2 (95% CI: 2 do 3).

3.5.4.3. Ponowne wdrożenie leczenia tlenkiem azotu

W badaniu *Namachivayam 2006*, w którym przed rozpoczęciem badania wszyscy pacjenci leczeni byli tlenkiem azotu oceniano możliwość całkowitego odstawienia tego typu leczenia w 4-godzinnym okresie obserwacji. Wskazaniami do ponownego wdrożenia leczenia NO były: nasilenie objawów nadciśnienia płucnego z wartościami ciśnienia osiagającymi lub przekraczającymi poziom w naczyniach obwodowych, drastyczna desaturacja lub nasilenie objawów nadciśnienia płucnego z niedociśnieniem tętniczym.

Liczby i odsetki pacjentów, u których ponownie wdrożono leczenie tlenkiem azotu w 4-godzinnym okresie obserwacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108.

Liczby i odsetki pacjentów, u których ponownie wdrożono leczenie NO; SIL vs PL

Badanie	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Namachivayam 2006</i>	15	0	0%	14	4	26,7%*	p=0,042

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Próba odstawienia leczenia NO powiodła się u wszystkich pacjentów z grupy syldenafilu. Leczenia NO nie udało się odstawić u 4 pacjentów z grupy placebo. U jednej nasilenie objawów choroby wystąpiło już przy zmniejszeniu dawki NO do 1 ppm, u dwóch osób po 10 minutach, zaś u 2 osób po 2 godzinach od odstawienia NO tego typu terapię rozpoczęto ponownie.

Obliczony na podstawie powyższych danych iloraz szans wynosi 0,07 (95% CI: 0 do 0,85), co oznacza, że szansa ponownego wdrożenia leczenia NO jest mniejsza w grupie syldenafilu i stanowi 7% tej szansy w grupie placebo, a wynik jest znamieny statystycznie.

Poniżej przedstawiono dodatkowe parametry EBM, obliczone dla tego punktu końcowego.

Tabela 109.

Ponowne wdrożenie leczenia NO – dodatkowe parametry EBM; SIL vs PL

RR (95% CI)	RRR (95% CI)	ARR (95% CI)	NNT (95% CI)
0,1 (0,01 do 0,93)	0,90 (0,07 do 0,99)	0,29 (0,05 do 0,55)	4 (2 do 22)

Ryzyko względne wynosi 0,1 (95% CI: 0,01 do 0,93), co oznacza, że ryzyko konieczności ponownego wdrożenia leczenia NO w grupie syldenafilu stanowi 1% tego ryzyka w grupie placebo, a wynik jest istotny statystycznie; NNT=4 (95% CI: 2 do 22).

3.5.4.4. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oceniano tylko w jednym z włączonych do analizy badań: *Namachivayam 2006*. Ten parametr hemodynamiczny oceniano po 1 godzinie oraz po 4 godzinach obserwacji noworodków i dzieci. Szczegółowe wyniki poszczególnych badań umieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 110.
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; SIL vs PL

Badanie	Okres obserwacji [h]**	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [mm Hg]		Wartość końcowa [mm Hg]		Zmiana względem wartości wyjściowej [mm Hg]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); SIL vs PL
				Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	95% CI	
<i>Namachivayam 2006</i>	1	SIL	15	35,1	13,3	35,8	14,8	1,3	-9,1 do 5,3	-23,7* p<0,001
		PL	14	31,0	9,0	45,2	20,4	25,0	14,2 do 66,7	
	4	SIL	15	35,1	13,3	33,8	11,8	-1,3*	bd	-6,9*
		PL	14	31,0	9,0	36,6	9,9	5,6*	bd	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

** Czas po zaprzestaniu leczenia NO

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że godzinę po odstawieniu leczenia tlenkiem azotu wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej był o 23,7 mm Hg mniejszy w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Wynik był istotny statystycznie.

Średnia różnica zmian tego parametru po 4 godzinach obserwacji wyniosła -6,9 mm Hg, zatem redukcja była o 6,9 mm Hg większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Autorzy badania nie podali informacji na temat istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla tego okresu obserwacji.

3.5.4.5. Wskaźnik tlenowy

Redukcja wartości wskaźnika tlenowego wiąże się z poprawą utlenowania krwi tętniczej. W badaniu *Baquero 2006* przypisane leczenie przerywano w przypadku, gdy następowała poprawa utlenowania oceniana na podstawie wartości wskaźnika tlenowego.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wskaźnik tlenowy wyniósł <20 po podaniu 6 lub 7 dawek syldenafilu lub placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wskaźnik tlenowy spadł do wartości < 20; SIL vs PL

Badanie	Liczba dawek	SIL			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; SIL vs PL
		N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Baquero 2006</i>	6	7	2	28,6%*	6	0	0%	n.s.*
	7	7	5	71,4%*	6	0	0%	i.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie danych z badania *Baquero 2006* iloraz szans uzyskania indeksu tlenowego poniżej 20 po 6 i 7 dawkach przypisanego leku wynosi odpowiednio 6,11 (95% CI: 0,07 do 141,23) i 40,33 (95% CI: 2,1 do nieskończoność), zatem szansa poprawy utlenowania jest odpowiednio 6,11 i 40,33 razy większa w grupie sildenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie jedynie dla 7 dawek leku; NNT=2 (95% CI: 2 do 3).

3.6. Treprostinil vs placebo

3.6.1. Wyniki wyszukiwania badań

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono dwa spełniające kryteria włączenia pierwotne badania kliniczne z randomizacją, w których treprostinil (TRE) w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym porównywano z placebo (PL) i leczeniem konwencjonalnym (LK): *Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003*. Należy zaznaczyć, iż autorzy badania *McLaughlin 2003* nie określili jednoznacznie, czy terapia konwencjonalna była nadal kontynuowana po jego rozpoczęciu. W obydwu badaniach zastosowano podwójne zaślepienie.

W badaniu *McLaughlin 2003* opisano 3 badania pierwotne, niemniej jednak w niniejszej części analizy uwzględniono wyniki próby, w której porównywano treprostinil z placebo.

Szczegółową charakterystykę poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 112.

Charakterystyka badań włączonych do analizy; TRE vs PL

Badanie	Publikacje	Okres obserwacji	Ocena w skali <i>Jadad</i>
<i>Simonneau 2002</i>	<i>Simonneau 2002</i> <i>Oudiz 2004</i>	12 tygodni	4
<i>McLaughlin 2003</i>	<i>McLaughlin 2003</i>	8 tygodni	3

Okres obserwacji wyniósł 8 tygodni w badaniu *McLaughlin 2003* i 12 tygodni w badaniu *Simonneau 2002*. Włączone do analizy badania oceniono odpowiednio na 3 punkty (*McLaughlin 2003*) i 4 punkty (*Simonneau 2002*) w skali *Jadad*.

3.6.2. Opis populacji

W obydwu analizowanych badaniach uczestniczyli pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Do badania *McLaughlin 2003* włączono pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym zdiagnozowanym na podstawie kryteriów *National Institutes of Health* (NIH). Natomiast w badaniu *Simonneau 2002* uczestniczyli pacjenci, u których zdiagnozowano pierwotne nadciśnienie płucne, nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej lub nadciśnienie płucne związane z wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo – prawym.

Do badania *McLaughlin 2003* zakwalifikowano pacjentów z III-IV klasą czynnościową wg NYHA (*New York Heart Association*) pomimo stosowania konwencjonalnej terapii, zaś do próby *Simonneau 2002* osoby z II, III lub IV klasą czynnościową wg NYHA.

Ponadto w obydwu badaniach wśród kryteriów włączenia wymieniono następujące parametry:

- wynik w 6-cio minutowym teście marszu (6MWT) od 50 do 450 m;
- wartość średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP) co najmniej 25 mmHg;
- wartość średniego ciśnienia zaklinowania w kapilarach płucnych lub końcowego rozkurczowego ciśnienia w lewej komorze ≤ 15 mmHg;
- poziom naczyniowego oporu płucnego > 3 jednostek Wooda (w badaniu *McLaughlin 2003*) i > 3 mm Hg/L/min (w badaniu *Simonneau 2002*).

Z badania *Simonneau 2002* wykluczono osoby, u których stwierdzono:

- cechy choroby zakrzepowo – zatorowej na podstawie scyntygrafii wentylacyjno – perfuzyjnej płuc lub angiografii naczyń płucnych;
- nasiloną śródmiąższową chorobę płuc stwierdzoną testami czynnościowymi i tomografią komputerową wysokiej rozdzielczości;
- nadciśnienie płucno – wrotne lub nadciśnienie płucne związane z HIV;
- niekontrolowany bezdech senny;
- chorobę lewego serca w wywiadzie;
- inne choroby związane z nadciśnieniem płucnym (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
- wprowadzenie w ciągu ostatniego miesiąca nowego rodzaju przewlekłej terapii nadciśnienia płucnego;
- przerwanie jakiegokolwiek rodzaju leczenia nadciśnienia płucnego w ciągu ostatniego tygodnia z wyjątkiem stosowania antykoagulantów;
- zastosowanie pochodnych prostaglandyn w ciągu ostatnich 30 dni.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do poszczególnych prób klinicznych.

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

**Tabela 113.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań**

Badanie	Liczba pacjentów		Średni wiek (SD) [lat]		Odsetek mężczyzn		Odsetek pacjentów z pierwotnym/wtórny nadciśnieniem płucnym		Odsetek pacjentów z II/III/IV klasą czynnościową wg NYHA		Odsetek pacjentów przyjmujących doustne leki rozszerzające naczynia		Średni czas od diagnozy (SD) [lat]		Średni wynik 6-minutowego testu marszu (SD) [m]	
	TRE	PL	TRE	PL	TRE	PL	TRE	PL	TRE	PL	TRE	PL	TRE	PL	TRE	PL
<i>Simonneau 2002</i>	233	236	44,6 (16,3)*	44,4 (13,8)*	16%	22%	58%/42%	58%/42%	11%/82%/8%	12%/81%/7%	100%	100%	4,3 (7,65)*	3,3 (7,7)*	326 (7,6)*	327 (92)*
<i>McLaughlin 2003</i>	17	9	37 (17)		19%		100%/0%	100%/0%	0%/96%/4%		bd		bd		373 (25)	384 (27)
Łącznie**	250	245	43,8	43,7	16,3%	21,7%	60,8%/39,2%	60,8%/39,2%	10%/83%/7%	11%/82%/7%	-		-		329,2**	329,1**

* wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

** średnia ważona (z wyjątkiem danych odnoszących się do liczby pacjentów)

Łączna liczba pacjentów włączonych do obydwu ocenianych badań wynosi 495 osób, z których 250 zakwalifikowano do grupy TRE, zaś 245 do grupy PL.

Średnia wieku wyniosła: 43,8 lat w grupie TRE i 43,7 lat w grupie PL, zaś odsetek mężczyzn odpowiednio 16,3% i 21,7%. Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wyniósł w obydwu grupach 60,8%.

Odsetek pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych klas czynnościowych wg NYHA: II, III i IV kształtował się następująco: w grupie TRE wyniósł 10%, 83% i 7%, zaś w grupie PL wyniósł 11%, 82% i 7%.

W badaniu *Simonneau 2002* średni czas trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia wyniósł 4,3 lat w grupie treprostinilu i 3,3 lat w grupie placebo. W badaniu *McLaughlin 2003* nie podano informacji związanej z czasem, jaki minął od momentu ustalenia rozpoznania.

Średni wynik 6-minutowego testu marszu w obydwu grupach był podobny i wyniósł 329,2m w grupie TRE oraz 329,1m w grupie PL.

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wyjściowe charakterystyki pacjentów obydwu badań są stosunkowo zbliżone pod kątem średniego wieku i odsetka mężczyzn, a także odsetka pacjentów z III i IV klasą czynnościową wg NYHA oraz uzyskanych wyników w 6-minutowym teście marszu. Różnią się natomiast przy ocenie odsetka pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym oraz związanym z innymi chorobami.

3.6.3. Opis interwencji

W obydwu włączonych do analizy badaniach pacjentów losowo przypisano do grupy treprostinilu lub do grupy placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali dodatkowo leczenie konwencjonalne.

Szczegółowe dawkowanie oraz sposób podawania treprostinilu, jak również leków stosowanych w leczeniu konwencjonalnym przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 114.

Opis interwencji; TRE vs PL

Badanie	TRE		PL	Leczenie dodatkowe
	Dawka	Sposób podania	Rodzaj leku	
<i>Simonneau 2002</i>	Początkowa dawka treprostinilu wynosiła 1,25 ng/kg/min. i wzrastała w czasie badania; dawka max. w 12. tyg. badania wyniosła 22,5 ng/kg/min.	Ciągły wlew podskórny za pomocą pompy mikroinfuzyjnej (MiniMed, Symar, CA).	Placebo we wlewie ciągłym	LK: doustne leki rozszerzające naczynia, antykoagulanty, diuretyki, ew. glikozydy naparstnicy
<i>McLaughlin 2003</i>	Dawka początkowa treprostinilu wynosiła 2,5 do 5,0 ng/kg/min.; co 24h dawkę zwiększano o 2,5 - 5,0 ng/kg/min do dawki	Ciągły wlew podskórny	Placebo	bd

	max. 20 ng/kg/min.		
--	--------------------	--	--

W badaniu *Simonneau 2002*, przed losowym przydziałem pacjentów do dwóch grup terapeutycznych, zastosowano okres wstępnego (co najmniej 1-miesięcznego) leczenia konwencjonalnego. Terapia konwencjonalna obejmowała: doustne leki rozszerzające naczynia, antykoagulanty, diuretyki, ew. glikozydy naparstnicy. Treprostynil lub placebo podawano we wlewie podskórnym (do tkanki podskórnej powłok brzusznych) przy pomocy pompy mikroinfuzyjnej MiniMed. Treprostynil podawano w początkowej dawce 1,25 ng/kg/min, a następnie zwiększano ją do poziomu 22,5 ng/kg/min (max. tolerowana dawka) w zależności od objawów klinicznych oraz rodzaju i poziomu nasilenia działań niepożądanych. Wszyscy pacjenci, zarówno z grupy TRE, jak i grupy PL leczeni byli konwencjonalnie.

W badaniu *McLaughlin 2003*, po wyjściowej ocenie stanu klinicznego i parametrów hemodynamicznych, pacjenci byli losowo przydzieleni do grupy TRE lub PL. Zarówno treprostynil, jak i placebo, podawano w ciągłym wlewie podskórnym. Początkowo zastosowano treprostynil w dawce 2,5 do 5,0 ng/kg/min, a następnie zwiększano ją co 24h o 2,5 do 5,0 ng/kg/min w zależności od odpowiedzi na leczenie oraz występujących działań niepożądanych. Maksymalna zastosowana dawka wyniosła 20 ng/kg/min. Lek stosowano początkowo w warunkach szpitalnych, a następnie, po obserwacji stanu pacjenta i odpowiednim jego przeszkoleniu, ambulatoryjnie.

3.6.4. Analiza skuteczności

3.6.4.1. Śmiertelność

Śmiertelność pacjentów oceniono tylko w badaniu *Simonneau 2002*. Okres obserwacji wyniósł 12 tygodni.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli przedstawiono poniżej.

Tabela 115.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli; TRE vs PL

Badanie	Populacja	TRE			Placebo			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; TRE vs PL
		N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP związane z chorobami tkanki łącznej	41	1	2,44%*	49	3	6,12%*	n.s
	Łącznie	233	9	3,86%*	236	10	4,24%*	n.s

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu można stwierdzić, że szansa wystąpienia zgonu jest mniejsza w grupie TRE i stanowi 91% szansy, jaka istnieje w grupie leczenia konwencjonalnego, OR=0,91 (95% CI: 0,32 do 2,54). Różnica w śmiertelności pomiędzy obiema grupami jest nieistotna statystycznie. W odniesieniu do populacji pacjentów z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej szansa wystąpienia zgonu wśród pacjentów jest mniejsza w grupie TRE i stanowi 38% szansy, jaka istnieje w grupie leczenia

konwencjonalnego, OR=0,38 (95%CI: 0,01 do 5,04). Różnica w śmiertelności pomiędzy ocenianymi grupami nie jest istotna statystycznie.

3.6.4.2. Jakość życia

Jakość życia oceniono w badaniu *Simonneau 2002* przy użyciu kwestionariusza „*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*”. Kwestionariusz ten służy do oceny objawów niewydolności serca oraz wyników leczenia w czterech obszarach: stanu fizycznego i psychicznego oraz funkcjonowania emocjonalnego i społecznego.

Po 12 tygodniach obserwacji pacjenci leczeni TRE wykazywali istotnie statystycznie większą poprawę w porównaniu z grupą kontrolną w części odnoszącej się do stanu fizycznego (p=0,0064). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla wyniku uzyskanego z oceny całego kwestionariusza (p=0,17).

3.6.4.3. Wydolność wysiłkowa – wynik 6-minutowego testu marszu

W obydwu badaniach wydolność wysiłkową oceniano 6-minutowym testem marszu (6MWT) stwierdzając zmianę długości dystansu w grupach terapeutycznych. Okres obserwacji w badaniu *Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003* wyniósł odpowiednio 12 i 8 tygodni.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 116.

Wynik 6-minutowego testu marszu; TRE vs PL

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [m]		Wartość końcowa [m]		Zmiana względem wartości wyjściowej [m]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); TRE vs PL
				Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z chorobami i tkanki łącznej	TRE	41	280	83,2*	305	76,8*	24	76,8*	21 (-6,49 do 48,49)*
		PL	49	296	91*	303	98*	3	56*	
	Łącznie	TRE	233	326	76*	bd	bd	10**	bd	16 (4,4 do 27,6) **, p=0,006
		PL	236	327	92*	bd	bd	0**	bd	
<i>McLaughlin 2003</i>	TNP pierwotne	TRE	15	373	103*	411	bd	37	65,84*	43 (-17,3 do 103,3)*
		PL	9	384	81*	379	bd	-6	84,00*	

* Wartość obliczona na podstawie dostępnych danych

** Mediana

W badaniu *Simonneau 2002* w grupie TRE stwierdzono wzrost wydolności wysiłkowej względem wartości wyjściowej: mediana zmiany względem wartości wyjściowej wyniosła 10 m (-24 do 47; w przedziale pomiędzy 25. a 75. percentylem), podczas gdy w grupie PL nie

zaobserwowano żadnej zmiany: mediana zmiany względem wartości wyjściowej w tej grupie wyniosła 0 m (-44 do 32; w przedziale pomiędzy 25. a 75. percentylem). Różnica median zmian, liczona metodą *Hodges-Lehmann*, pomiędzy dwiema grupami była istotna statystycznie i wyniosła 16 m (95% CI: 4,4 do 27,6), $p=0,006$ na korzyść grupy TRE. Autorzy badania stwierdzili, że poprawa wydolności wysiłkowej była większa u cięższych chorych pacjentów i nie zależała od etiologii choroby.

W populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej średnia różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej w 6-minutowym teście marszu pomiędzy grupami wyniosła 21m (95%CI: -6,49 do 48,49) na korzyść grupy TRE. Wynik jest nieistotny statystycznie.

W badaniu *McLaughlin 2003*, w którym uczestniczyli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, poprawę wydolności wysiłkowej zaobserwowano jedynie w grupie TRE, tym niemniej nie była ona istotna statystycznie. Średnia zmiana tego parametru względem wartości wyjściowej wyniosła odpowiednio: +37 m w grupie TRE oraz -6 m w grupie PL. Obliczona na podstawie powyższych danych średnia różnica zmian wydolności wysiłkowej wynosi 43 m (95% CI: -17,3 do 103,3), zatem wzrost tego parametru jest o 43 m większy w grupie TRE w porównaniu z placebo. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

3.6.4.4. Ocena duszności

3.6.4.4.1. Ocena duszności w skali Borga (Borg Dyspnea Score)

Ocenę nasilenia duszności w skali *Borga* (*Borg Dyspnea Score*) dokonano w obydwu badaniach. W skali tej spadek punktacji jest równoznaczny ze zmniejszeniem nasilenia duszności.

Zmiany punktacji względem wartości wyjściowych w obu grupach terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117.

Wyniki nasilenia duszności w skali Borga; TRE vs PL

Badanie	Populacja	TRE			PL			Średnia różnica zmian pomiędzy grupami TRE vs PL (95% CI)
		N	Zmiana względem wartości wyjściowej	SD	N	Zmiana względem wartości wyjściowej	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z ch. tk. łącznej	41	-0,6	3,2*	49	0,2	3,5*	-0,8 (-2,2 do 0,6)*
	Łącznie	233	-1,1*	bd	236	-0,2*	bd	-0,9 (-1,35 do -0,45)*
<i>McLaughlin 2003</i>	Pierwotne TNP	15	0	1,55*	9	1,0	2,4*	-1,0 (-2,57 do 0,57)*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Simonneau 2002* w grupie TRE stwierdzono redukcję nasilenia duszności w skali *Borga* względem wartości wyjściowej o 1,1 punktu, zaś w grupie PL o 0,2. Średnia różnica zmian między dwiema grupami była istotna statystycznie i wyniosła -0,9 punktu (95%CI: -1,35 do -0,45), na korzyść grupy TRE.

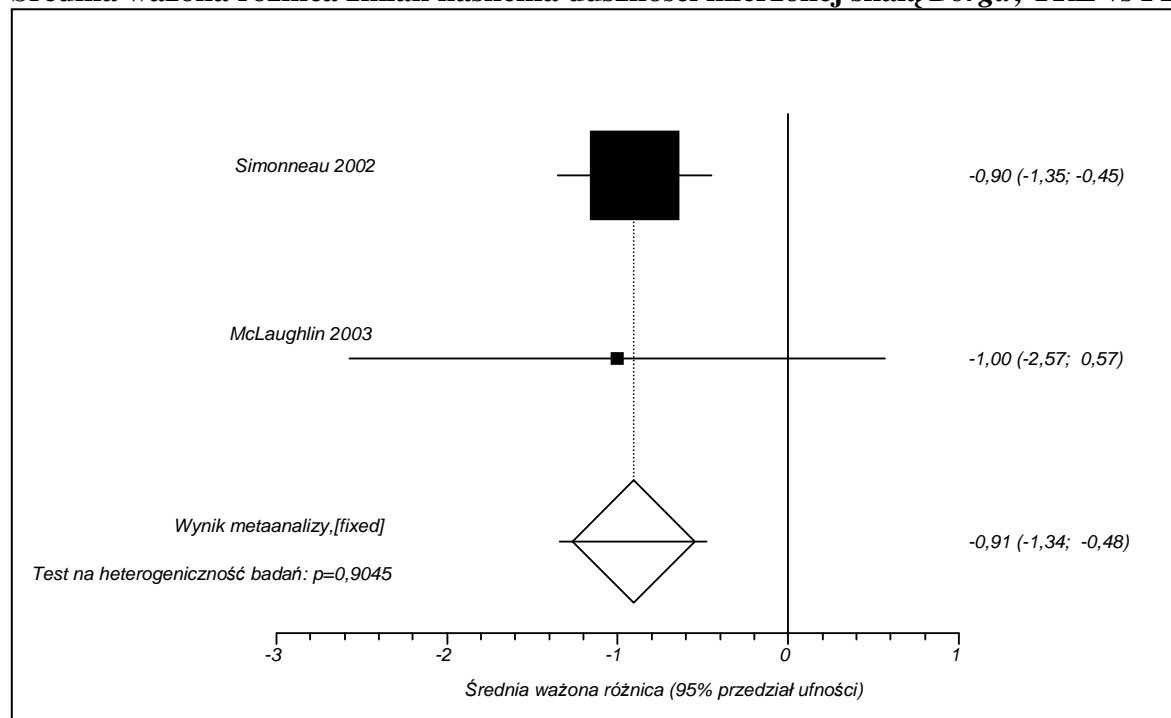
W części badania *Simonneau 2002* odnoszącej się do populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej autorzy nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy pomiędzy wynikami oceny duszności w skali *Borga* w grupie TRE i PL. Średnia różnica zmian redukcji duszności względem wartości wyjściowych wyniosła 0,8 (95%CI: -2,2 do 0,6), $p=0,168$, na korzyść grupy TRE.

W badaniu *McLaughlin 2003* nie zaobserwowano zmiany nasilenia duszności w grupie TRE względem wartości wyjściowych, natomiast w grupie PL stwierdzono wzrost nasilenia duszności o 1 punkt. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami nie jest istotna statystycznie i wynosi -1,0 punkt (95%CI: -2,57 do 0,57), zatem redukcja duszności w skali *Borga* jest o 1 punkt większa w grupie TRE w porównaniu z grupą PL.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian nasilenia duszności w skali *Borga* pomiędzy grupą TRE i PL w 8 -12-tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 43.

Średnia ważona różnica zmian nasilenia duszności mierzonej skalą *Borga*; TRE vs PL



Średnia ważona różnica zmian nasilenia duszności w skali *Borga* pomiędzy grupami wynosi -0,91 punktu (95% CI: -1,34 do -0,48), $p<0,0001$, zatem redukcja nasilenia duszności jest o 0,91 punktu większa w grupie TRE w porównaniu z grupą PL. Wynik jest istotny statystycznie.

3.6.4.4.2. Ocena duszności i zmęczenia (Dyspnea – Fatigue Rating)

W obydwu badaniach do oceny nasilenia duszności i zmęczenia (*Dyspnea – Fatigue Rating*) wykorzystano skalę złożoną z 3 komponentów (każdy z komponentów oceniany w skali od 0 do 4). Uzyskanie niższego wyniku oznacza większe nasilenie objawów.

Ocenę wskaźnika duszności i zmęczenia przedstawiono w obydwu badaniach.

Zmiany punktacji względem wartości wyjściowych w obu grupach terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118.

Wyniki zmiany nasilenia duszności i zmęczenia (*Dyspnea – Fatigue Rating*); TRE vs PL

Badanie	Populacja	TRE			PL			Średnia różnica zmian pomiędzy grupami TRE vs PL (95% CI)
		N	Zmiana względem wartości wyjściowej	SD	N	Zmiana względem wartości wyjściowej	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z ch. tk. łącznej	41	0,9	1,3*	49	0	2,1*	0,9 (0,16 do 1,64)*
	Łącznie	233	1,2*	bd	236	-0,1*	Bd	1,3* (p=0,0001)
<i>McLaughlin 2003</i>	Pierwotne TNP	15	0,8	bd	9	-0,7	bd	1,5* (NS)

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno w badaniu *Simonneau 2002*, jak i *McLaughlin 2003* zaobserwowano zmniejszenie nasilenia duszności i zmęczenia w grupie TRE i jednocześnie pogorszenie w grupie PL. W badaniu *McLaughlin 2003* różnica zmiany wyników między grupami była nieistotna statystycznie, zaś w próbie *Simonneau 2002* przekroczyła granicę istotności statystycznej (p=0,0001).

W podgrupie pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej (badanie *Simonneau 2002*) zaobserwowano zmniejszenie nasilenia duszności i zmęczenia względem wartości wyjściowych w grupie TRE o 0,9 punktu i jednocześnie brak zmiany w odniesieniu do tego parametru w grupie PL. Wynik jest istotny statystycznie.

3.6.4.5. Przeszczep płuc

Przeszczep płuc został opisany w badaniu *Simonneau 2002*. Został on przeprowadzony u 1 pacjenta zakwalifikowanego do grupy PL i po zakończeniu 12-tygodniowego okresu badania pacjent żył.

Tabela 119.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wykonano przeszczep płuc; TRE vs PL

Badanie	TRE			Placebo			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; TRE vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Simonneau 2002</i>	233	0	0	236	1	0,4%*	n.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu można stwierdzić, że szansa wystąpienia przeszczepu płuc jest mniejsza w grupie TRE i stanowi 13% szansy, jaka istnieje w grupie PL. Obliczony metodą *Peto* iloraz szans wynosi 0,13 (95% CI: 0,002 do 6,91). Różnica w odniesieniu do tego punktu końcowego pomiędzy obiema grupami jest nieistotna statystycznie.

3.6.4.6. Pogorszenie stanu klinicznego stanowiące przyczynę wykluczenia pacjenta z badania

Nasilenie objawów klinicznych choroby będące przyczyną wykluczenia pacjenta z badania opisano w badaniu *Simonneau 2002*. W każdej z grup po 6 pacjentów nie ukończyło badania z tego powodu.

Tabela 120.

Liczby i odsetki pacjentów, u których pogorszenie stanu klinicznego stanowiące przyczynę wykluczenia z badania; TRE vs PL

Badanie	TRE			Placebo			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; TRE vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Simonneau 2002</i>	233	6	2,6%*	236	6	2,5%*	n.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu można stwierdzić, że szansa wykluczenia pacjenta z badania z powodu nasilenia objawów chorobowych jest niemal jednakowa w obu grupach; OR=1,01 (95% CI: 0,27 do 3,85). Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.6.4.7. Zgon, przeszczep płuc lub pogorszenie stanu klinicznego stanowiące przyczynę wykluczenia pacjenta z badania

Zgon, przeszczep płuc lub kliniczne pogorszenie wykluczające pacjenta z badania jako złożony punkt końcowy został uwzględniony w badaniu *Simonneau 2002*.

Tabela 121.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zmarli lub w przypadku których miał miejsce przeszczep płuca lub pogorszenie stanu klinicznego wykluczające z badania (złożony punkt końcowy)

Badanie	TRE			Placebo			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; TRE vs PL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
<i>Simonneau 2002</i>	233	13	5,6%*	236	16	6,8%*	n.s.*

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w badaniu można stwierdzić, że szansa wystąpienia zgonu, przeszczepu płuc lub pogorszenia stanu klinicznego stanowiącego przyczynę wykluczenia z badania z badania jest mniejsza w grupie TRE i stanowi 81% szansy, jaka

istnieje w grupie PL; OR = 0,81 (95% CI: 0,35 do 1,85). Różnica w odniesieniu do tego punktu końcowego pomiędzy obiema grupami jest nieistotna statystycznie.

3.6.4.8. Parametry hemodynamiczne

3.6.4.8.1. Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (mPAP)

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej oceniano w obydwu włączonych do analizy próbach klinicznych. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 8 tygodni w badaniu *McLaughlin 2003* i 12 tygodni w próbie *Simonneau 2002*.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 122.

Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej; TRE vs PL

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [mm Hg]		Zmiana względem wartości wyjściowej [mm Hg]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); TRE vs PL
				Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z chorobami tkanki	TRE	41	52	12,8*	-3	6,4*	-2 (-4,79 do 0,79)*
		PL	49	55	14*	-1	7*	
	Łącznie	TRE	233	62	15*	-2,3	7,6*	-3,00 (-4,53 do -1,47)*
		PL	236	60	15*	0,7	9,2*	
<i>McLaughlin 2003</i>	TNP pierwotne	TRE	15	59**	16,5*	0	11,6*	2,00 (-5,79 do 9,79)*
		PL	9	64	18*	-2	3*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wartość dla 17 pacjentów z grupy TRE

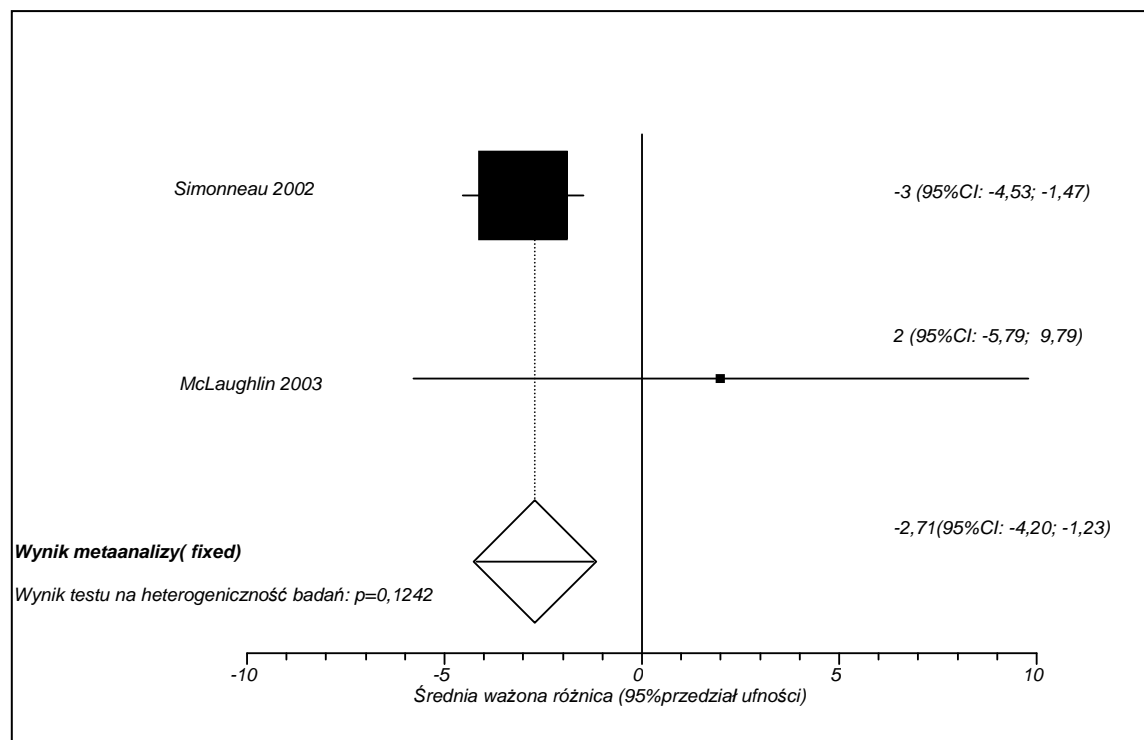
W badaniu *Simonneau 2002* w grupie TRE uzyskano istotnie statystycznie większą redukcję średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w przypadku łącznej populacji pacjentów. W odniesieniu do populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej stwierdzono większą redukcję tego parametru w odniesieniu do wartości wyjściowych w grupie TRE w porównaniu z grupą PL, tym niemniej wynik był nieistotny statystycznie.

W badaniu *McLaughlin 2003* w grupie placebo uzyskano większą redukcję średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w porównaniu z grupą TRE, jednakże wynik był nieistotny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono zmetaanalizowaną różnicę zmian średniego ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupą TRE a PL.

Wykres 44.

Średnia ważona różnica zmian wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej (mPAP); TRE vs PL



Na podstawie wykonanej metaanalizy można stwierdzić, że w 8 – 12-tygodniowym okresie obserwacji redukcja średniego ciśnienia w tętnicy płucnej jest o 2,71 mmHg większa w grupie TRE w porównaniu z grupą PL. Średnia ważona różnica zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi -2,71 mmHg (95% CI: -4,20 do -1,23), $p=0,0003$. Wynik jest istotny statystycznie.

3.6.4.8.2. Wskaźnik naczyniowego oporu o płucnego (PVRI)

Naczyniowy opór płucny był oceniany w obydwu badaniach. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 8 tygodni w badaniu *McLaughlin 2003* i 12 tygodni w próbie *Simonneau 2002*.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 123.

Wskaźnik naczyniowego oporu płucnego; TRE vs PL

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [jednostka/m ²]		Zmiana względem wartości wyjściowej [jednostka/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); TRE vs PL
				Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z chorobami tkanki łącznej	TRE	41	25	19,2*	-4	14*	-5 (-9,46 do -0,54)*
		PL	49	24	6,4*	1	7*	

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

	Łącznie	TRE	233	26	15*	-3,5	9,2*	-4,70 (-6,37 do -3,03)*
		PL	236	25	15	1,2	9,2*	
McLaughlin 2003	TNP pierwotne	TRE	15	24,8**	10,7*	-4,8	5,4*	-5,00 (-9,55 do -0,45)*
		PL	9	24,7	9,0*	0,2	5,7*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wartość dla 17 pacjentów

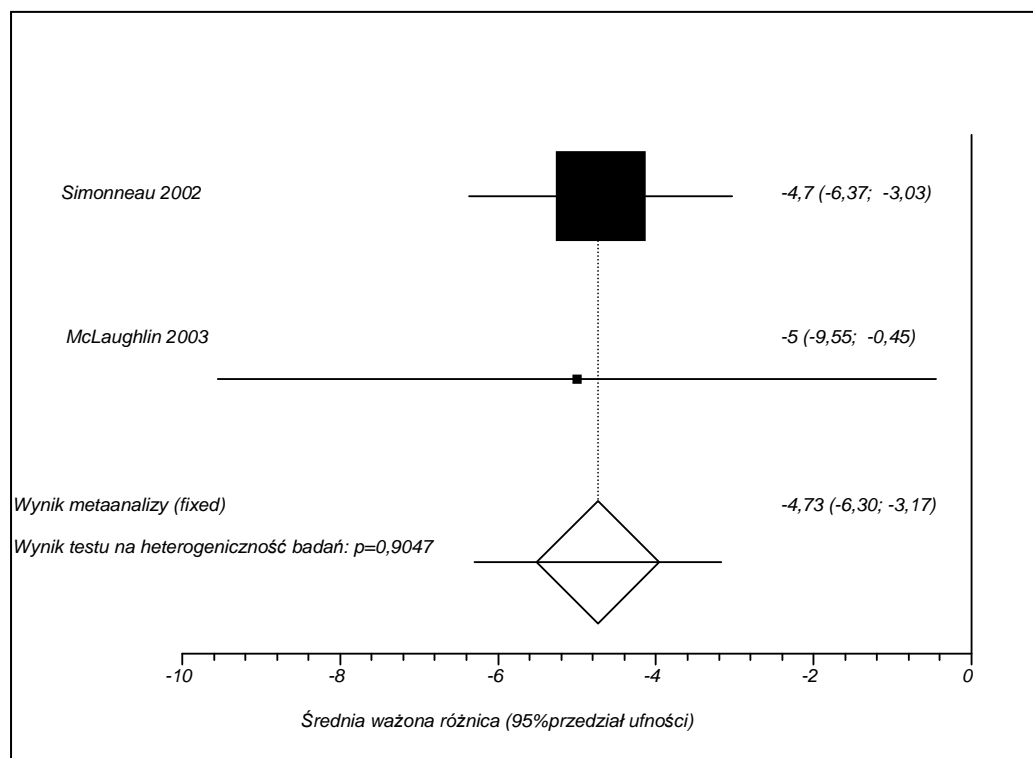
W badaniu *Simonneau 2002* uzyskano istotnie statystycznie większą redukcję naczyniowego oporu płucnego w grupie TRE w porównaniu z grupą kontrolną zarówno w odniesieniu do całej populacji, jak i do populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej. Średnia różnica zmian PVRI obliczona na podstawie powyższych danych wynosi: -4,70 (95%CI: -6,37 do -3,03) w odniesieniu do łącznej populacji i -5 (95%CI: -9,46 do -0,54) w odniesieniu do populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej; w obydwu przypadkach wyniki są istotne statystycznie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów w badaniu *McLaughlin 2003* w grupie TRE uzyskano 20% zmniejszenie PVRI, niemniej różnice pomiędzy ocenianymi grupami były nieistotne statystycznie ($p = 0,065$). Średnia różnica zmian PVRI obliczona na podstawie powyższych danych wynosi -5,00 (95%CI: -9,55 do -0,45), a wynik jest istotny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnią ważoną różnicę zmian wskaźnika naczyniowego oporu płucnego.

Wykres 45.

Średnia ważona różnica zmian wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (PVRI); TRE vs PL



Na podstawie metaanalizy wyników dwóch badań stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję wskaźnika naczyniowego oporu płucnego w grupie TRE w porównaniu z placebo. Średnia ważona różnica zmian tego parametru pomiędzy grupami w 8 – 12-tygodniowym

okresie obserwacji wynosi 4,73 jednostki/m² (95% CI: -6,30 do -3,17), p<0,0001. Wynik jest istotny statystycznie.

3.6.4.8.3. Wskaźnik sercowy (CI)

Wskaźnik sercowy (*cardiac index*) jest wskaźnikiem wyrażającym stosunek pojemności minutowej serca do powierzchni ciała (pojemność minutowa serca w spoczynku przeliczona jest na 1 metr kwadratowy powierzchni ciała).

Wskaźnik sercowy oceniany był w obydwu włączonych do analizy badaniach.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 124.

Wskaźnik sercowy; TRE vs PL

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [l/min/m ²]		Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); TRE vs PL
				Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z chorobami tkanki łącznej	TRE	41	2,1	0,64*	0,2	0,64*	0,3 (0,02 do 0,58)*
		PL	49	2,1	0,7*	-0,1	0,7*	
	Łącznie	TRE	233	2,4	1,53*	0,12	0,61*	0,18 (0,07; 0,29)*
		PL	236	2,3	1,54*	-0,06	0,61*	
<i>McLaughlin 2003</i>	TNP pierwotne	TRE	15	2,3	0,8*	0,4	0,77*	0,4 (-0,19 do 0,99)*
		PL	9	2,4	0,6*	0	0,6*	

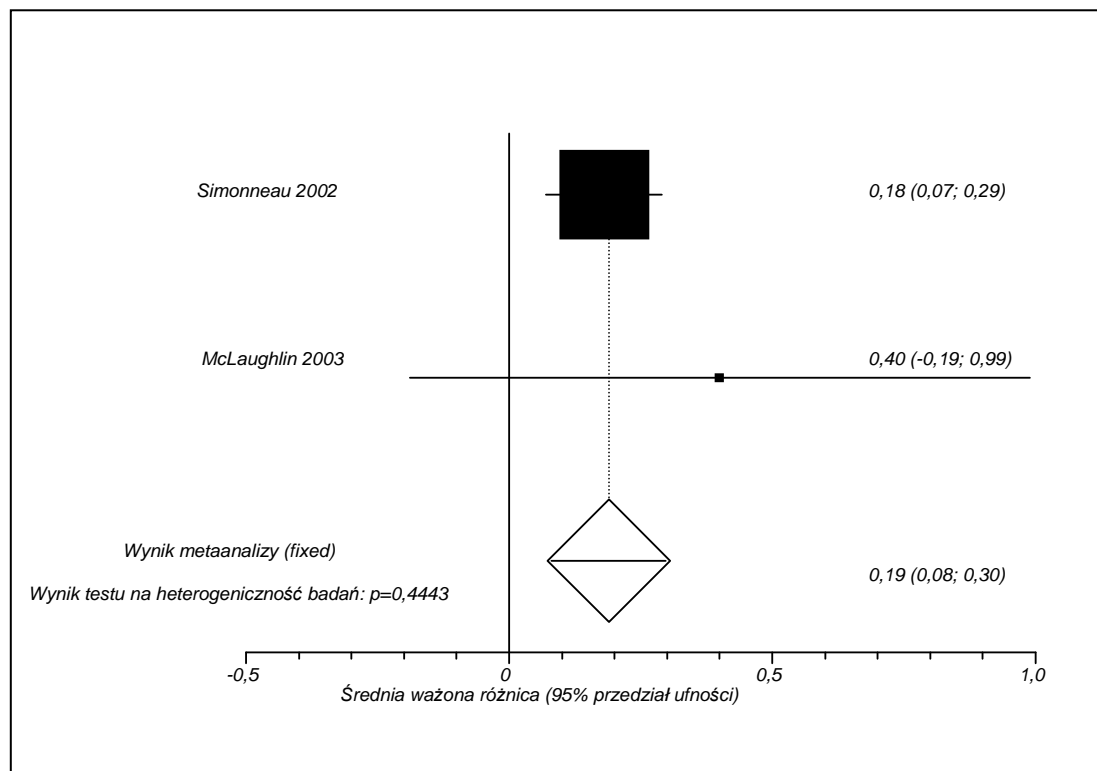
* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W obydwu badaniach wzrost wskaźnika sercowego był większy w grupie TRE w porównaniu z grupą PL zarówno w odniesieniu do całej populacji, jak i do populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej. Niemniej różnica pomiędzy grupami była istotna jedynie w próbie *Simonneau 2002*.

Na poniższym wykresie przedstawiono zmetaanalizowaną różnicę zmian wskaźnika sercowego uzyskaną w 8 – 12- tygodniowym okresie obserwacji.

Wykres 46.

Średnia ważona różnica zmian wskaźnika sercowego (CI); TRE vs PL



Średnia ważona różnica zmian wskaźnika sercowego wynosi 0,19 l/min/m² (95% CI: 0,08 do 0,30), zatem wzrost wskaźnika sercowego jest o 0,19 l/min/m² większy w grupie TRE w porównaniu z grupą PL. Wynik jest znamieny statystycznie.

3.6.4.8.4. Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej

Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej oceniano zarówno w badaniu *Simonneau 2002*, jak i *McLaughlin 2003*.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 125.

Wysycenie tlenem mieszanej krwi żyłnej; TRE vs PL

Badanie	Populacja	Interwencja	N	Wartość wyjściowa [%]		Zmiana względem wartości wyjściowej [%]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); TRE vs PL
				Średnia	SD	Średnia	SD	
<i>Simonneau 2002</i>	TNP zw. z chorobami tkanki łącznej	TRE	41	61	12,8*	0	12,8*	3,00 (-2,59 do 8,89)*
		PL	49	61	14*	-3	14*	
	Łącznie	TRE	233	62	15*	2,0	12,2*	3,4 (1,32 do 5,48)*
		PL	236	60	15*	-1,4	10,8*	
<i>McLaughlin 2003</i>	pierwotne NP	TRE	15	62,1**	12,37*	-2,0	7,75*	0 (-5,32 do 5,32)*
		PL	9	61,7	8,4*	-2,0	3*	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

**Wartość dla 17 pacjentów z grupy TRE

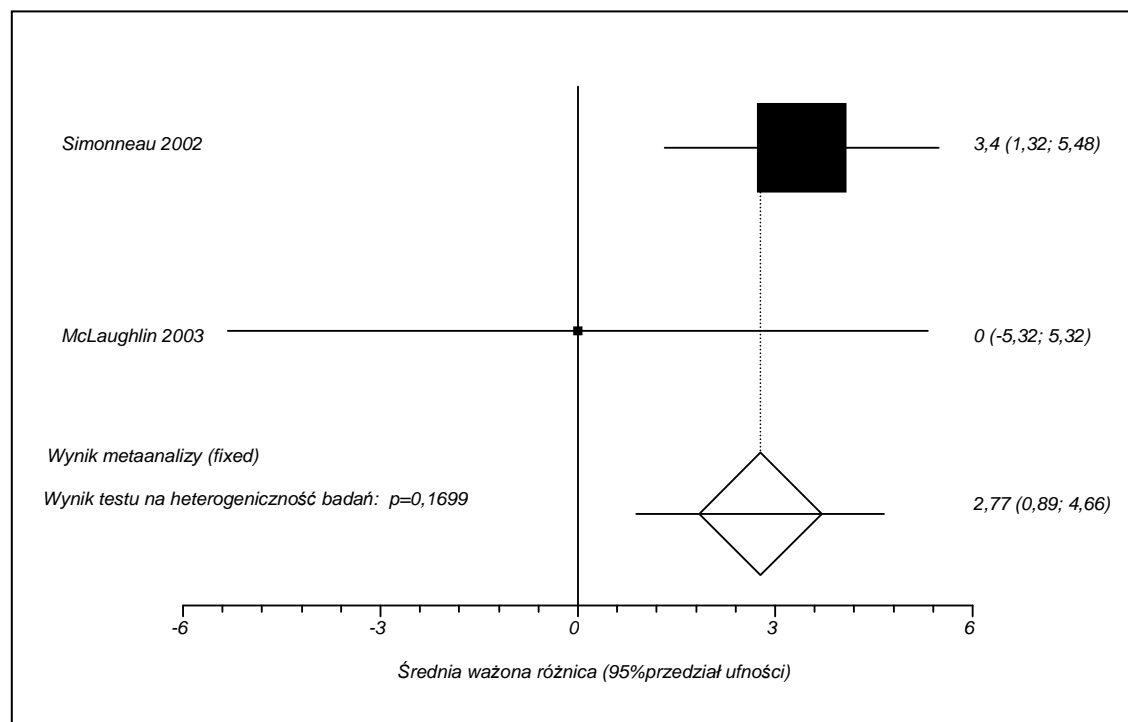
W badaniu *Simonneau 2002* uzyskano istotnie statystycznie większą poprawę wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej grupie TRE w porównaniu a grupą PL. Średnia różnica zmian tego parametru obliczona na podstawie powyższych danych wynosi: 3,4% (95%CI: 1,32 do 5,48) w odniesieniu do całej populacji i 3% (95%CI: -2,59 do 8,89) w odniesieniu do populacji pacjentów z TNP skojarzonym z chorobami tkanki łącznej. Wynik jest istotny statystycznie jedynie w odniesieniu do całej populacji.

W badaniu *McLaughlin 2003* nie odnotowano różnic w zmianach tego parametru pomiędzy ocenianymi grupami.

Na poniższym wykresie przedstawiono zmetaanalizowaną różnicę zmian wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej.

Wykres 47.

Średnia ważona różnica zmian wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej; TRE vs PL



Średnia ważona różnica zmian wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej jest równa 2,77 p.p. (95%CI: 0,89 do 4,66). Oznacza to, że wzrost wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej jest o 2,77 p.p. większy w grupie TRE w porównaniu z PL. Wynik jest istotny statystycznie.

Zarówno w badaniu *Simonneau 2002*, jak i *McLaughlin 2003* nie uwzględniono następujących punktów końcowych:

- zmiana klasy wydolności czynnościowej wg NYHA
- liczba hospitalizacji

Należy zaznaczyć, że śmiertelność oraz konieczność wykonania transplantacji oceniano jedynie w odniesieniu do podgrupy pacjentów z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej w badaniu *Simonneau 2002*.

3.6.5. Ocena bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych dokonano w obydwu włączonych do analizy badaniach. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 12 tygodni w próbie *Simonneau 2002* i 8 tygodni w badaniu *McLaughlin 2003*.

W poniższych tabelach umieszczono liczby i odsetki pacjentów uczestniczących w badaniu *Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003*, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane.

Tabela 126.

Liczby i odsetki pacjentów z badania *Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003*, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; TRE vs PL

Działanie niepożądane	Badanie	TRE			PL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; TRE vs PL
		N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Ból w miejscu iniekcji	<i>Simonneau 2002</i>	233	200	85%	236	62	27%	p < 0,0001
	<i>McLaughlin 2003</i>	16	15	88%	9	2	22%	p = 0,0016
Wymioty	<i>Simonneau 2002</i>	233	12	5%	236	14	6%	n.s.
	<i>McLaughlin 2003</i>	17	4	24%	9	0	0%	n.s.
Reakcja w miejscu iniekcji	<i>Simonneau 2002</i>	233	196	83%	236	62	27%	p < 0,0001
Zasinienie/krwawienie w miejscu iniekcji	<i>Simonneau 2002</i>	233	79	34%	236	102	44%	n.s.
Ból głowy	<i>Simonneau 2002</i>	233	64	27%	236	54	23%	n.s.
Biegunka	<i>Simonneau 2002</i>	233	58	25%	236	36	16%	p < 0,009
Nudności	<i>Simonneau 2002</i>	233	52	22%	236	41	18%	n.s.
Wysypka	<i>Simonneau 2002</i>	233	32	14%	236	26	11%	n.s.
Ból szczęki	<i>Simonneau 2002</i>	233	31	13%	236	11	5%	p < 0,001
Nagłe rozszerzenie naczyń	<i>Simonneau 2002</i>	233	25	11%	236	11	5%	p < 0,01
Zawroty głowy	<i>Simonneau 2002</i>	233	21	9%	236	19	8%	n.s.
Obrzęki	<i>Simonneau 2002</i>	233	21	9%	236	6	3%	p < 0,002
Krwawienia w obrebie przewodu	<i>Simonneau 2002</i>	233	3	1,3%	236	0	0%	bd
Transfuzja krwi	<i>Simonneau 2002</i>	233	2	0,9%	236	0	0%	bd
Niedociśnienie	<i>McLaughlin 2003</i>	16	4	24%	9	0	0%	n.s.
Bradykardia	<i>McLaughlin 2003</i>	17	2	12%	9	0	0%	n.s.
Objawy wazowagalne	<i>McLaughlin 2003</i>	17	0	0%	9	2	22%	n.s.
Omdlenie	<i>McLaughlin 2003</i>	17	1	6%	9	3	33%	n.s.
Bezsenność	<i>McLaughlin 2003</i>	17	1	6%	9	3	33%	n.s.
Krwiak/stwardnienie w miejscu iniekcji	<i>McLaughlin 2003</i>	17	16	94%	9	2	22%	p = 0,0004

W badaniu *Simonneau 2002* w żadnej z grup nie stwierdzono istotnych odchyień od normy wyników badań hematologicznych lub biochemicznych. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w obu grupach był ból w miejscu iniekcji (częściej odnotowywany w grupie leczonej treprostynilem). W przypadku 18 pacjentów z grupy TRE i 1 z grupy PL przerwano podawanie leku z powodu trudnego do zniesienia bólu w miejscu iniekcji w obrębie powłok jamy brzusznej. Inne działania niepożądane przypisywane prostacyklinom, takie jak biegunka, ból szczęki, nagłe zaczerwienienie czy obrzęk kończyn dolnych częściej występował w grupie TRE. Większość pozostałych działań niepożądanych wymienionych w tabeli również występowała częściej w grupie TRE, tym niemniej różnica pomiędzy grupami była istotna w odniesieniu do 6 rodzajów działań niepożądanych: bólu w miejscu iniekcji, reakcji w miejscu iniekcji, biegunki, bólu szczęki, nagłego rozszerzenia naczyń i obrzęków.

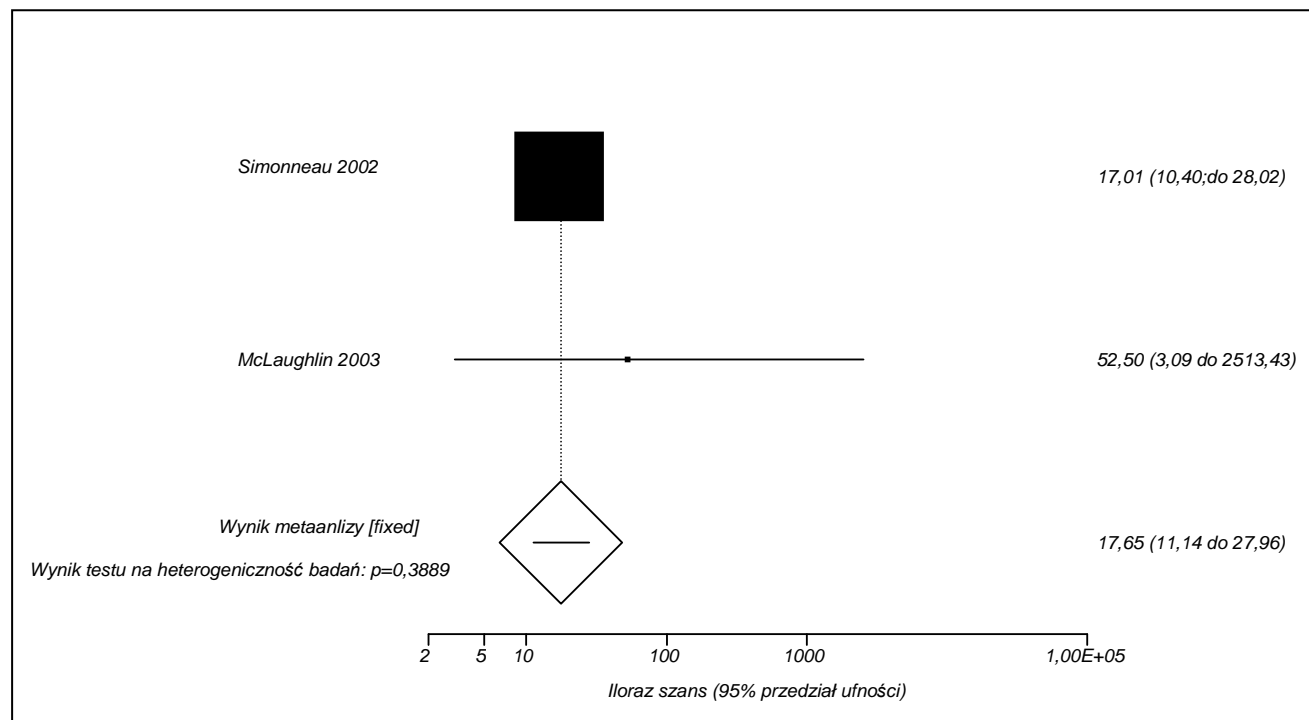
U żadnego pacjenta nie zaobserwowano infekcji w miejscu wkłucia. Ponadto u 3 pacjentów w grupie TRE wystąpiły krwawienia z przewodu pokarmowego (jeden z nich przyjmował naproksen), które ustąpiły samoistnie bez żadnych klinicznych konsekwencji.

W badaniu *McLaughlin 2003* najczęstszymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie TRE były: krwiak lub stwardnienie oraz ból w miejscu iniekcji – różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Częstość trzech innych rodzajów działań niepożądanych (wymiotów, niedociśnienia i bradykardii) również była większa w grupie TRE, ale nie stwierdzono tu istotności statystycznej. Z kolei w grupie kontrolnej częściej występowały: objawy wazowagalne, omdlenia i bezsenność (tym niemniej stwierdzono brak istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami).

Działania niepożądane uwzględnione zarówno w badaniu *Simonneau 2002*, jak i *McLaughlin 2003* to ból w miejscu iniekcji oraz wymioty. Poniżej przedstawiono iloraz szans dla ww. działań niepożądanych obliczony na podstawie wyników metaanalizy obydwu badań.

Wykres 48.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji; TRE vs PL



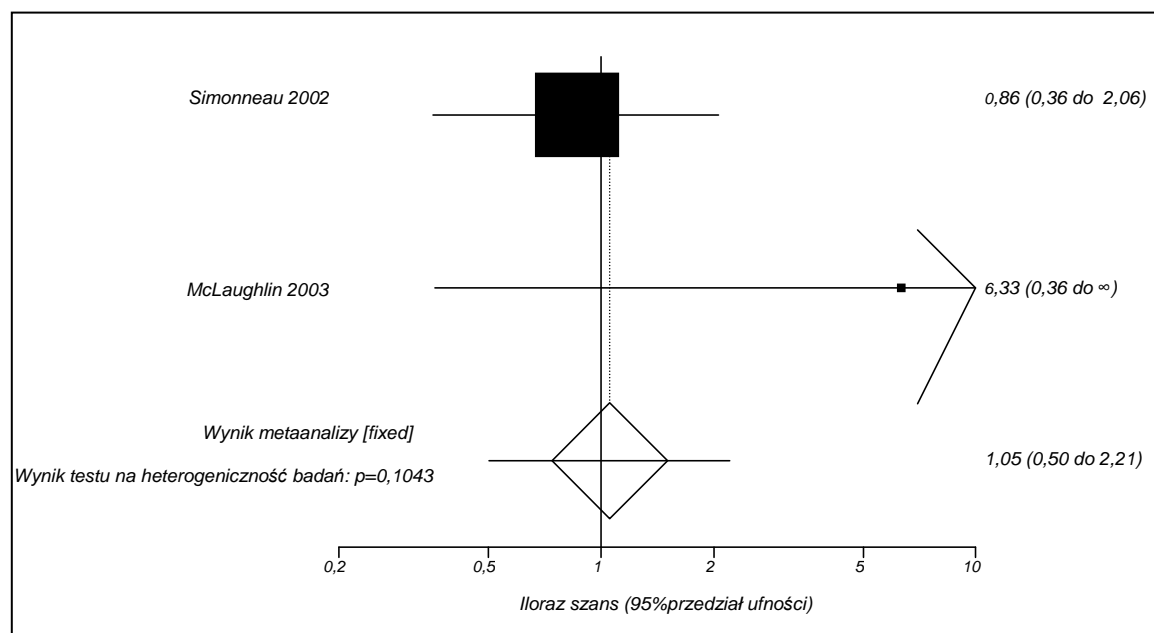
Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia bólu w miejscu iniekcji jest równy 17,65 (95% CI: 11,14 do 27,96), $p < 0,0001$. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego rodzaju działania niepożądanego jest ponad 17-krotnie większa w grupie TRE w porównaniu z grupą PL. Wynik jest istotny statystycznie.

NNH wynosi 2 (95% CI: 2 do 2). Oznacza to, że leczenie treprostynilem zamiast placebo 2 pacjentów przez okres 8 – 12 tygodni wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku bólu w miejscu iniekcji.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których w trakcie 8 – 12-tygodniowego leczenia treprostynilem lub placebo wystąpiły wymioty, przedstawiono poniżej.

Wykres 49.

Metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty; TRE vs PL

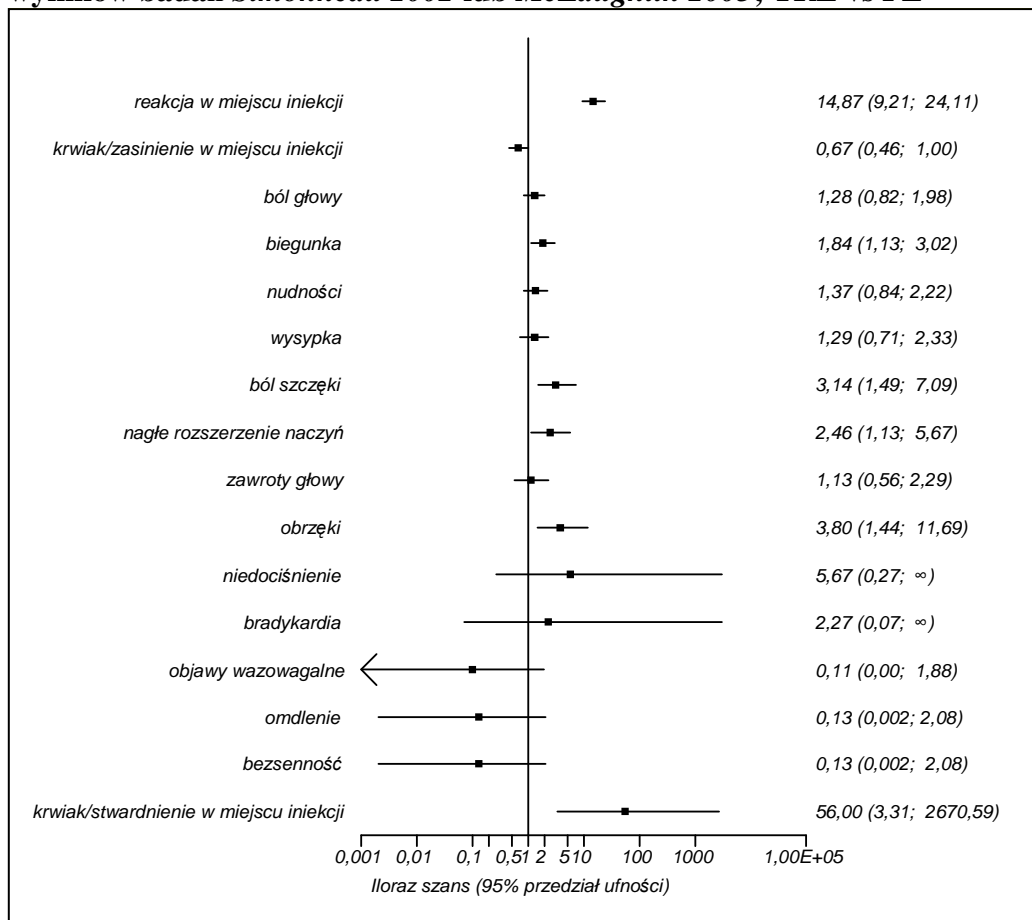


Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans jest równy 1,05 (95% CI: 0,50 do 2,21), $p=0,96$. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie TRE jest zbliżona do szansy, jaka istnieje w grupie PL. Wynik nie jest znamiennej statystycznie.

Poniżej przedstawiono obliczone ilorazy szans dla pozostałych działań niepożądanych.

Wykres 50.

Ilorazy szans dla poszczególnych działań niepożądanych, obliczone na podstawie wyników badań *Simonneau 2002* lub *McLaughlin 2003*; TRE vs PL



Szansa wystąpienia bezsennaści, omdleń, objawów wazowagalnych oraz krwika lub zasinienia w miejscu iniekcji jest mniejsza w grupie leczonej treprostinilem i wynosi odpowiednio: 13%, 13%, 11% i 67% tej szansy w grupie kontrolnej. Iloraz szans dla bezsennaści i omdlenia wynosi: 0,13 (95% CI: 0,00 do 2,08), dla objawów wazowagalnych 0,11 (95% CI: 0,00 do 1,88), dla krwika lub zasinienia w miejscu iniekcji 0,67 (95% CI: 0,46 do 1,00). Poziom istotności osiągnął tylko wyniki dla krwika lub zasinienia w miejscu iniekcji. Aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia krwika lub zasinienia w miejscu iniekcji należy leczyć treprostinilem zamiast placebo 11 pacjentów przez okres 12 tygodni; NNH = 11 (95% CI: 6 do 203).

Szansa wystąpienia pozostałych działań niepożądanych jest większa w grupie TRE w porównaniu z placebo. Próg istotności statystycznej przekroczyły ilorazy szans obliczone dla następujących działań niepożądanych:

- reakcja w miejscu iniekcji: OR=14,84 (95% CI: 9,21 do 24,11), NNH=2 (95% CI: 2 do 2)
- biegunka: OR=1,84 (95% CI: 1,13 do 3,02), NNH=11 (95% CI: 6 do 42)
- ból szczęki: OR=3,14 (95% CI: 1,49 do 7,09), NNH=12 (95% CI: 8 do 28)
- nagłe rozszerzenie naczyń: OR=2,46 (95% CI: 1,13 do 5,67), NNH=17 (95% CI: 9 do 77)
- obrzęki: OR=3,8 (95% CI: 1,44 do 11,69), NNH=16 (95% CI: 9 do 42)
- krwiał/stwardnienie w miejscu iniekcji: OR=56,00 (95% CI: 3,31; 2670,59), NNH=2 (95% CI: 2 do 3)

3.7. Bozentan vs syldenafil

3.7.1. Wyniki wyszukiwania badań

Odnaleziono tylko jedno spełniające kryteria włączenia do analizy, jednoosrodkowe badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym bozentan (BOS) bezpośrednio porównywano z syldenofilem (SIL) wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym: SERAPH. Wiarygodność tej próby klinicznej oceniono na 5 punktów w skali *Jadad*. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni.

3.7.2. Opis populacji

Do badania SERAPH włączono pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub związanym z chorobami tkanki łącznej, takimi jak twardzina lub uogólniony toczeń rumieniowaty, w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO. U wszystkich pacjentów nadciśnienie płucne diagnozowano na podstawie wyników cewnikowania serca i definiowano jako średnie ciśnienie w tętnicy płucnej powyżej 25 mm Hg. Dodatkowo wszyscy pacjenci wykazywali objawy tętniczego nadciśnienia płucnego pomimo leczenia konwencjonalnego diuretykami, digoksyną i antykoagulantami oraz wydolność wysiłkową ocenianą w 6-minutowym teście marszu pomiędzy 150 i 450 m.

Wśród kryteriów wykluczenia pacjentów z próby wymieniano podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (> 3-krotności górnej granicy normy), wcześniejsze leczenie bozentanem lub syldenofilem oraz konieczność leczenia prostanoidami.

Charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania SERAPH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 127.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania SERAPH; BOS vs SIL

Parametr	BOS	SIL
Liczba pacjentów	12	14
Średni wiek (SD) [lat]	41,1 (bd)	44,4 (bd)
Odsetek mężczyzn	16,7%*	21,4%*
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	91,7%*	85,7%*
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem związanym z twardziną	8,3%*	7,1%*
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem związanym z uogólnionym toczniem rumieniowatym	0,0%*	7,1%*
Średni czas od diagnozy (SD) [miesiące]	31 (40)	40 (44)
Odsetek pacjentów leczonych warfaryną	92%	93%
Odsetek pacjentów leczonych diuretykami	50%	71%
Odsetek pacjentów leczonych digoksyną	66%	43%
Odsetek pacjentów leczonych antagonistami wapnia	42%	7%
Średni wynik 6-minutowego testu wysiłkowego (SD) [m]	304,6 (74,1)	290 (88,5)

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

Do badania SERAPH włączono 26 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, z których 12 przypisano do grupy bozentanu, zaś 14 do grupy syldenafilu. W grupie bozentanu i syldenafilu średni wiek pacjentów wyniósł odpowiednio 41 i 44 lat, czas od diagnozy tętniczego nadciśnienia płucnego: 31 i 40 miesięcy, zaś odsetek mężczyzn 17% i 21%. Większość populacji pacjentów stanowiły osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym: 92% w grupie BOS i 86% w grupie SIL, leczone warfaryną: 92% i 93%.

Autorzy badania SERAPH nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów przypisanych do grupy bozentanu i syldenafilu.

3.7.3. Opis interwencji

W badaniu SERAPH pacjentów losowo przypisano do grupy bozentanu (BOS) lub syldenafilu (SIL). W obu grupach terapeutycznych wszyscy pacjenci leczeni byli dodatkowo konwencjonalnie warfaryną, diuretykami, digoksyną lub antagonistami wapnia.

Pacjenci z grupy BOS przyjmowali bozentan dwa razy dziennie w dawce początkowej wynoszącej 62,5 mg przez okres czterech tygodni, po którym dawkę zwiększano do 125 mg dwa razy dziennie. Dawka początkowa syldenafilu wynosiła 50 mg dwa razy dziennie. Po czterech tygodniach dawkę leku zwiększano do 50 mg trzy razy dziennie. W badaniu zastosowano podwójne maskowanie próby.

Okres obserwacji pacjentów wyniósł łącznie 16 tygodni.

3.7.4. Analiza skuteczności

3.7.4.1. Śmiertelność

W próbie klinicznej SERAPH w 16-tygodniowym okresie obserwacji odnotowano jeden przypadek zgonu w grupie syldenafilu. W grupie bozentanu nie odnotowano natomiast żadnych przypadków śmiertelnych.

Obliczony metodą *Peto* iloraz szans wynosi 0,16 (95% CI: 0,003 do 7,96). Oznacza to, że szansa wystąpienia zgonu jest mniejsza w grupie bozentanu i stanowi 16% tej szansy w grupie syldenafilu. Wynik nie jest istotny statystycznie.

3.7.4.2. Jakość życia

W badaniu SERAPH jakość życia oceniano przy użyciu kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Quality-of-Life*, złożonego z ośmiu domen (objawy fizyczne, stabilność objawów, ograniczenia społeczne, samodzielność, jakość życia, status funkcjonowania oraz podsumowanie kliniczne), w obrębie których znalazły się 23 pytania punktowane w 5-stopniowej skali *Liekerta*, gdzie 1 punkt – maksymalne ograniczenia; 5 – brak ograniczeń). Całkowita punktacja wynosiła w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższy wynik był równoznaczny z lepszym statusem zdrowotnym.

Średnie zmiany w punktacji dla jakości życia względem wartości wyjściowych, jak również średnią różnicę tych zmian pomiędzy grupą bozentanu i syldenafilu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 128.
Jakość życia; BOS vs SIL

Interwencja	N	Zmiana punktacji względem wartości wyjściowej		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); BOS vs SIL
		Średnia	(95% CI)	
BOS	12	6	-6 do 17	-22 (-35 do -9)
SIL	13	27	19 do 36	

W badaniu SERAPH w 16-tygodniowym okresie obserwacji jakość życia uległa poprawie zarówno w grupie bozentanu, jak i syldenafilu, niemniej zmiana punktacji względem wartości wyjściowej była istotna statystycznie jedynie w grupie syldenafilu.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że wzrost punktacji dla jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Quality-of-Life* był o 22 punkty mniejszy w grupie bozentanu w porównaniu z grupą syldenafilu. Średnia różnica zmian punktacji pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi wyniosła -22 punkty (95% CI: -35 do -9; p=0,002). Wynik był znamieny statystycznie. Powyższa analiza nie jest analizą ITT (nie uwzględniono jednego pacjenta z grupy sildenafilu, który zmarł w trakcie badania), stąd ostrożnie należy interpretować jej wynik.

3.7.4.3. Wynik 6-minutowego testu marszu

W próbie klinicznej SERAPH wydolność wysiłkową pacjentów oceniano w 6-minutowym teście marszu. Okres obserwacji pacjentów pod tym kątem wyniósł 16 tygodni.

Średnie zmiany wydolności wysiłkowej względem wartości wyjściowych w grupie bozentanu i syldenafilu przedstawiono poniżej.

Tabela 129.
Wynik 6-minutowego testu marszu; BOS vs SIL

Interwencja	N	Wartość wyjściowa [m]		Zmiana względem wartości wyjściowej [m]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); BOS vs SIL
		Średnia	SD	Średnia	95% CI	
BOS	12	304,6	74,1	59	29 do 89	-55 (-108 do -2)
SIL	13	290*	88,5*	114	67 do 160	

* Dane dla 14 pacjentów z grupy sildenafilu

Po 16 tygodniach obserwacji zarówno w grupie bozentanu, jak i syldenafilu odnotowano istotny statystycznie wzrost wydolności wysiłkowej ocenianej w 6-minutowym teście marszu.

Obliczona przez autorów badania SERAPH średnia różnica zmian tego parametru pomiędzy grupami terapeutycznymi wyniosła -55 metrów (95% CI: -108 do -2; p=0,044), zatem wzrost wydolności wysiłkowej był o 55 metrów mniejszy w grupie bozentanu w porównaniu z syldenafilem. Wynik był istotny statystycznie. Powyższy wynik należy interpretować z ostrożnością, ze względu na fakt, iż nie wykonano analizy ITT.

3.7.4.4. Ocena duszności w skali Borga

Nasilenie duszności oceniano w badaniu SERAPH przy użyciu skali *Borga*, w której spadek punktacji równoznaczny jest ze zmniejszeniem tego typu objawów. Pacjentów obserwowano przez okres 16 tygodni.

Punktacje dla nasilenia duszności otrzymane wyjściowo oraz jej zmiany względem wartości wyjściowych w obydwu grupach terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 130.
Nasilenie duszności w skali *Borga*; BOS vs SIL

Interwencja	N	Punktacja wyjściowa		Zmiana punktacji względem wartości wyjściowej		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI); BOS vs SIL
		Średnia	SD	Średnia	95% CI	
BOS	12	3,7	1,6	0,2	-1,4 do 1,7	1,7 (-0,24 do 3,64)**
SIL	13	4,8*	2,4*	-1,5	-3,0 do 0,0	

* Dane dla 14 pacjentów z grupy syldenafilu

** Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W 16-tygodniowym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnej statystycznie zmiany punktacji dla duszności ocenianej w skali *Borga* względem wartości wyjściowych w żadnej z ocenianych grup terapeutycznych.

Obliczona na podstawie danych z badania SERAPH średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosi 1,7 punktu (95% CI: -0,24 do 3,64), na niekorzyść bozentanu. Niemniej jednak wynik nie jest istotny statystycznie, a dodatkowo należy interpretować go ostrożnie, gdyż powyższa analiza nie jest analizą ITT.

3.7.4.5. Wskaźnik sercowy

Wśród poszukiwanych parametrów hemodynamicznych w badaniu SERAPH oceniano jedynie wskaźnik sercowy. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni.

W poniższej tabeli przedstawiono średnie wartości wyjściowe tego parametru, zmiany względem tych wartości oraz różnicę zmian pomiędzy grupą bozentanu i syldenafilu po 16 tygodniach obserwacji.

Tabela 131.
Średnie wartości wskaźnika sercowego; BOS vs SIL

Interwencja	N	Wartość wyjściowa [l/min/m ²]		Zmiana względem wartości wyjściowej [l/min/m ²]		Średnia różnica zmian pomiędzy grupami (95% CI) BOS vs SIL
		Średnia	SD	Średnia	95% CI	
BOS	12	2,2	0,1	0,3	0,1 do 0,4	0 (-0,2 do 0,2)
SIL	13	2,3*	0,1*	0,3	0,1 do 0,4	

* Dane dla 14 pacjentów z grupy syldenafilu

Po 16 tygodniach obserwacji pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym zarówno w grupie bozentanu, jak i syldenafilu wskaźnik sercowy zwiększył się w stosunku do wartości wyjściowej o 0,3 l/min/m², a wynik był istotny statystycznie. Przy ocenie tego parametru nie odnotowano różnic pomiędzy ocenianymi grupami. Średnia różnica zmian wyniosła 0 l/min/m² (95% CI: -0,2 do 0,2).

3.7.5. Ocena bezpieczeństwa

W badaniu SERAPH przy ocenie bezpieczeństwa brano pod uwagę częstość występowania działań niepożądanych, konieczność niezaplanowanych hospitalizacji, przerwania leczenia lub zmiany dawki stosowanych leków.

Liczby i odsetki pacjentów, u których w 16-tygodniowym okresie obserwacji wystąpiły poszczególne zdarzenia przedstawiono poniżej.

Tabela 132.
Ocena bezpieczeństwa; BOS vs SIL

Parametr	BOS			SIL			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; BOS vs SIL
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Działania niepożądane łącznie	12	3*	12%*	14	1*	7%*	n.s.
Uczucie kołatania serca	12	0	0%	14	1*	7%*	n.s.
Krwioplucie	12	1	8%*	14	0	0%	n.s.
Konieczność zwiększenia dawki diuretyków z powodu objawów retencji płynów	12	2	17%*	14	0	0%	n.s.
Zaburzenia czynności wątroby	12	0	0%	14	0	0%	n.s.
Wycofanie pacjentów z badania	12	0	0%	14	0	0%	n.s.
Konieczność hospitalizacji	12	3	12%*	14	0	0%	n.s.
Konieczność zmiany dawki ocenianych leków	12	0	0%	14	0	0%	n.s.

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej SERAPH częstość występowania działań niepożądanych oraz konieczności hospitalizacji była nieco większa w grupie bozentanu w porównaniu z syldenafilem. W żadnej z ocenianych grup terapeutycznych autorzy badania nie odnotowali przypadków zaburzenia czynności wątroby, wycofania pacjentów z badania, jak również konieczności zmiany dawki ocenianych leków.

Iloraz szans dla działań niepożądanych ocenianych łącznie wynosi 4,33 (95% CI: 0,28 do 244,61), zatem w grupie bozentanu szansa ich wystąpienia jest 4,33 razy większa w porównaniu z szansą, jaka istnieje w grupie SIL, niemniej wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia krwioplucia, jak również konieczności zwiększenia dawki diuretyków z powodu objawów retencji płynów jest w grupie bozentanu odpowiednio 8,73 i 9,55 razy większa od tej szansy w grupie syldenafilu; $OR_{Peto}=8,73$ (95% CI: 0,17 do 445,08) w przypadku krwioplucia; $OR_{Peto}=9,55$ (95% CI: 0,56 do 163,09) dla zwiększenia dawki diuretyków. Żaden z wyników nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Obliczony metodą *Peto* iloraz szans dla uczucia kołatania serca wynosi 0,16 (95% CI: 0,003 do 7,96), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie z bozentanem

stanowi 16% szansy, jaka istnieje w grupie sildenafilu. Niemniej jednak wynik nie jest znamieny statystycznie.

W grupie bozentanu szansa konieczności hospitalizacji jest 10,54 razy większa w porównaniu z tą szansą w grupie sildenafilu. *Peto* iloraz szans jest równy 10,54 (95% CI; 0,99 do 112,35), a wynik nie jest istotny statystycznie.

3.8. Epoprostenol vs iloprost

3.8.1. Wyniki wyszukiwania badań

Epoprostenol (EPO) bezpośrednio z iloprostem (ILO) porównywano tylko w jednym spełniającym kryteria włączenia badaniu klinicznym z randomizacją i grupami krzyżowymi: *Scott 1990*. Odnaleziona próba kliniczna została przeprowadzona w jednym ośrodku. W badaniu *Scott 1990* nie zastosowano zaślepienia, zaś jego wiarygodność oceniono w skali *Jadad* na 2 punkty.

3.8.2. Opis populacji

W badaniu *Scott 1990* uczestniczyli pacjenci z ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie środkami rozszerzającymi naczynia i byli kandydatami do przeszczepu płuca i serca. Do badania włączono pacjentów ze znacznym nasileniem objawów takich jak duszność i zmęczenie, z II,III lub IV klasą czynnościową wg kryteriów NYHA (*New York Heart Association*). U wszystkich pacjentów nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami wykluczano na podstawie RTG klatki piersiowej, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej, scyntygrafii płuc i cewnikowania serca. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zamknięcia proksymalnego tętnic płucnych skrzepami w ocenie scyntygraficznej lub angiograficznej płuc.

Poniższej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do badania *Scott 1990*.

Tabela 133.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *Scott 1990*; EPO vs ILO

Parametr	Wartość
Liczba pacjentów	12
Średni wiek (SD) [lat]	37,6 (11,1)
Odsetek mężczyzn	50%*
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	100%*
Średni czas od diagnozy (SD) [miesiące]	33,5 (32,9)
Odsetek pacjentów leczonych środkami rozszerzającymi naczynia	100%

*Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W próbie klinicznej *Scott 1990* uczestniczyło 12 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, zdiagnozowanym średnio 33,5 miesiące przed przystąpieniem do badania, z których 50% stanowili mężczyźni, a średni wiek wyniósł 37,6 lat. Wszyscy pacjenci leczeni byli lekami rozszerzającymi naczynia, a większość osób przyjmowała także diuretyki i doustne antykoagulanty.

3.8.3. Opis interwencji

Uczestników badania *Scott 1990* losowo przypisywano do dwóch grup terapeutycznych: epoprostenolu (EPO) lub iloprostu (ILO). Pacjenci przyjmowali zazwyczaj trzy dawki przepisanej leku, a po 15-minutowej przerwie następowała krzyżowa zamiana grup.

Obydwa leki podawano we wlewie dożylnym. Początkowa dawka epoprostenolu wynosiła 2 ng/kg/min, dawkę leku zwiększano co 15 minut o kolejne 2 ng/kg/min. Iloprost podawano w dawce początkowej wynoszącej 1,5 ng/kg/min. Co 15 minut zwiększano dawkę leku o kolejne 1,5 ng/kg/min. Zarówno epoprostenol, jak i iloprost podawano aż do czasu wystąpienia redukcji ciśnienia tętniczego w naczyniach obwodowych lub oporu w naczyniach płucnych o 20% lub wystąpienia działań niepożądanych. Przed każdym kolejnym wlewem epoprostenolu dokonywano pomiarów hemodynamicznych.

Średnia maksymalna dawka EPO wyniosła 6 (SD=2) ng/kg/min, zaś ILO: 3,4 (SD=1,8) ng/kg/min.

3.8.4. Analiza skuteczności

W badaniu *Scott 1990* oceniano wyłącznie parametry hemodynamiczne, będące drugorzędowymi punktami końcowymi, w tym średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, średni naczyniowy opór płucny, wskaźnik sercowy oraz wysycenie tlenem krwi tętniczej. Oceny skuteczności leków dokonano po zaprzestaniu podawania antykoagulantów. Wszyscy pacjenci byli na czczo przez 8 godzin przed wykonaniem cewnikowania i otrzymali dożylnie diazepam w dawce 5-10 mg. Okres obserwacji wyniósł 45 minut.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 134.

Średnie wartości parametrów hemodynamicznych; EPO vs ILO

Parametr	Interwencja	N	Wartość wyjściowa		Wartość końcowa		Średnia różnica pomiędzy grupami (95% CI); EPO vs ILO
			Średnia	SD	Średnia	SD	
Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej [mm Hg]	EPO	12	67,6	13,8	63,8	18,0	0,8 (-12,07 do 13,67)*
	ILO	12			63,0	13,9	
Naczyniowy opór płucny [mm Hg/min/l]	EPO	12	17,1	6,5	12,5	6,0	-0,7 (-5,5 do 4,1)*
	ILO	12			13,2	6,0	
Wskaźnik sercowy [l/min/m ²]	EPO	12	1,9	0,7	2,8	0,7	0,3 (-0,26 do 0,86)*
	ILO	12			2,5	0,7	
Wysycenie tlenem krwi tętniczej [%]	EPO	12	57,1	8,1	63,3	7,2	-3,2 (-8,1 do 1,7)*
	ILO	12			66,5	4,8	

* Wartość obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu grupach terapeutycznych wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz naczyniowego oporu płucnego po 45 minutach leczenia były mniejsze w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Różnica wartości końcowych średniego ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupami wynosi 0,8 mm Hg (95% CI: -12,07 do 13,67), na niekorzyść grupy epoprostenolu, a wynik nie jest istotny statystycznie.

Średnia różnica naczyniowego oporu płucnego pomiędzy grupą EPO a ILO wynosi -0,7 mm Hg/l/min (95% CI: -5,5 do 4,1), czyli jego wartość jest o 0,7 mm Hg/l/min mniejsza w grupie epoprostenolu w porównaniu z iloprostem, niemniej wynik nie jest istotny statystycznie.

Średnia wartość wskaźnika sercowego jest o 0,3 l/min/m² większa w grupie epoprostenolu w porównaniu z iloprostem. Średnia różnica wynosi 0,3 l/min/m² (95% CI: -0,26 do 0,86), a wynik nie jest znamieny statystycznie.

Po 45 minutach leczenia wysycenie tlenem krwi tętniczej było o 3,2 p.p. mniejsze w grupie EPO w porównaniu z ILO. Średnia różnica wartości końcowych tego parametru wynosi -3,2 p.p. (95% CI: -8,1 do 1,7). Wynik nie przekroczył progu istotności statystycznej.

3.8.5. Ocena bezpieczeństwa

W trakcie trwania leczenia epoprostenolem lub iloprostem autorzy badania *Scott 1990* odnotowywali liczby pacjentów, u których występowały działania niepożądane.

Poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których podczas 45-minutowego leczenia wystąpiły działania niepożądane.

Tabela 135.

Ocena bezpieczeństwa; EPO vs ILO

Parametr	EPO			ILO			Istotność statystyczna różnic pomiędzy grupami; EPO vs ILO
	N	n	Odsetek	N	n	Odsetek	
Bóle głowy	12	3	25%*	12	2	17%*	n.s.*
Bóle brzucha	12	1	8%*	12	0	0%	n.s.*
Wymioty	12	0	0%	12	1	8%*	n.s.*

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Peto iloraz szans dla wystąpienia bólów głowy wynosi 1,62 (0,24 to 11,17), co oznacza, że szansa ich wystąpienia jest większa w grupie epoprostenolu i stanowi 162% szansy, jaka istnieje w grupie iloprostu. Wynik nie jest znamieny statystycznie.

Obliczony metodą *Peto* iloraz szans wystąpienia bólów brzucha wynosi 7,39 (95% CI: 0,15 do 372,38), zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest 7,39 razy większa w grupie epoprostenolu w porównaniu z iloprostem, a wynik nie jest istotny statystycznie.

Szansa wystąpienia wymiotów jest natomiast mniejsza w grupie EPO i stanowi 14% szansy, jaka istnieje w grupie ILO; $OR_{Peto}=0,14$ (95% CI: 0,003 do 6,82). Wynik nie jest istotny statystycznie.

4. DYSKUSJA I OGRANICZENIA

Dostępne dane

Analizę efektywności klinicznej bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego przeprowadzono w oparciu o 19 badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną. Okres obserwacji pacjentów wahał się od 45 min. do 28 tygodni.

Najliczniejszą grupę pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach stanowili pacjenci dorośli z pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym lub tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami (najczęściej z chorobami tkanki łącznej). W trzech porównaniach liczba pacjentów wynosiła od 12 do 42 (epoprostenol vs iloprost, bozentan vs syldenafil, syldenafil vs placebo u dzieci), zaś w pozostałych wahała się pomiędzy 215 a 495. Jedno z badań obejmowało płody w III trymestrze i noworodki do trzeciego dnia życia.

Ocena wiarygodności uwzględnionych w analizie prób klinicznych, dokonywana za pomocą pięciostopniowej skali Jadad, wahała się od 2 do 5 punktów.

Zastosowane metody i uzyskane wyniki

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)”. W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w trzech wiarygodnych przeglądach systematycznych (*Kanthapillai 2004, Paramonthayan 2005, Liu 2006*), a następnie uwzględniono pierwotne badania kliniczne opublikowane po datach ostatnich wyszukiwań publikacji w ww. przeglądach.

Do najważniejszych ocenianych we włączonych do analizy próbach klinicznych efektów zdrowotnych należą: śmiertelność, jakość życia, wpływ zastosowanej terapii na wydolność wysiłkową, zmiana nasilenia duszności oraz ocena bezpieczeństwa.

Wpływ zastosowanej terapii na śmiertelność oceniano w przypadku wszystkich porównań z wyjątkiem porównania epoprostenolu z iloprostem. Na podstawie wykonanych metaanaliz można stwierdzić, iż jedynie przy porównaniu epoprostenolu z placebo u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz syldenafilu stosowanego u dzieci z placebo uzyskano statystycznie znamienne wyniki świadczące o zmniejszeniu śmiertelności przy zastosowaniu ocenianego leku.

Ocenę jakości życia przedstawiono w 5 badaniach w przypadku 5 porównywanych terapii: dwie z nich dotyczyły pacjentów dorosłych z pierwotną postacią nadciśnienia płucnego (epoprostenol vs placebo (*Barst 1996*) oraz syldenafil vs placebo (*Sastry 2004*), zaś pozostałe porównania - pacjentów z nadciśnieniem o różnej etiologii (iloprost vs placebo (*Olschewski 2002*), treprostynil vs placebo (*Simonneau 2002*) oraz bozentan vs syldenafil (*SERAPH*). W badaniach zastosowano 4 różne rodzaje kwestionariuszy oceny jakości życia. W pierwotnej postaci nadciśnienia płucnego w grupach pacjentów leczonych epoprostenolem i syldenafilem wykazano znamienne większą poprawę jakości życia w niektórych ocenianych obszarach takich jak duszność, reakcje emocjonalne, sen i zmęczenie w porównaniu z placebo. Do badań porównujących iloprost bądź treprostynil z placebo, zakwalifikowano pacjentów z różnymi postaciami nadciśnienia. Istotnie statystycznie większą poprawę wykazano przy zastosowaniu terapii treprostynilem w porównaniu z placebo tylko w części dotyczącej oceny

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

stanu fizycznego, zaś biorąc pod uwagę globalny wynik – różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne. W próbie SERAPH, porównującej bozentan z syldenafilem wykazano, iż syldenafil ma większy wpływ na poprawę ocenianego parametru aniżeli bozentan.

Wpływ zastosowanej terapii na wydolność wysiłkową oceniano w przypadku 6 porównań, w 15 badaniach klinicznych. Nie oceniano wydolności wysiłkowej w przypadku porównania syldenafilu z placebo u dzieci oraz epoprostenolu z iloprostem. Powyższa ocena została dokonana w zróżnicowany sposób: w oparciu o kwalifikację do określonej klasy czynnościowej NYHA/WHO (w 11 badaniach), 6-cio minutowy test marszu (w 13 badaniach) oraz test bieżni (w 2 badaniach). Oceniając wydolność wysiłkową łącznej grupy pacjentów z różnymi postaciami TNP istotnie statystycznie większą poprawę wydolności wysiłkowej wykazano przy zastosowaniu bozentanu, iloprostu, syldenafilu i treprostynilu w porównaniu z placebo. W części badań dokonywano także analizy w podgrupach. Wśród pacjentów z pierwotną postacią nadciśnienia płucnego znamienne skuteczniejszymi w porównaniu z placebo okazały się terapie iloprostem i epoprostenolem, natomiast u pacjentów z TNP związanym z chorobami tkanki łącznej – epoprostenolem. Ponadto w badaniu *SERAPH*, również dotyczącym TNP związanego z chorobami tkanki łącznej, wykazano większą skuteczność syldenafilu w porównaniu z bozentanem.

Zmianę nasilenia duszności analizowano w 11 badaniach włączonych do 6 porównań. Tego punktu końcowego nie oceniano tylko w porównaniach: syldenafil vs placebo u dzieci oraz epoprostenol vs iloprost. Ocen duszności dokonywano za pomocą skali Borga, wskaźnika duszności i zmęczenia lub indeksu duszności Mahlera. Wykazano statystycznie znamienne większą redukcję duszności przy leczeniu epoprostenolem, iloprostem oraz treprostynilem, zaś w porównaniu treprostynil vs placebo w podgrupie pacjentów z pierwotnym TNP nie stwierdzono różnic w skuteczności pomiędzy ocenianymi grupami. Przy ocenie redukcji duszności znamienych różnic pomiędzy grupami nie wykazano również w porównaniu bozentan vs placebo, zaś w porównaniu syldenafilu vs placebo u pacjentów dorosłych otrzymano rozbieżne wyniki (w badaniu *Bahrani 2003* uzyskano statystycznie istotnie większą redukcję duszności w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo, w przeciwieństwie do badania *SUPER 1*). Nie wykazano znamiennej różnicy redukcji nasilenia duszności pomiędzy bozentanem i syldenafilem.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich porównań z wyjątkiem syldenafilu vs placebo u dzieci, ze względu na krótki okres obserwacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami bozentanu oraz syldenafilu a placebo u pacjentów dorosłych pod kątem częstości występowania działań niepożądanych, zaś porównując epoprostenol, iloprost i treprostynil z placebo niektóre z działań niepożądanych występowały znamienne częściej w grupach z interwencjami w porównaniu z grupami kontrolnymi. W trakcie obserwacji pacjentów leczonych epoprostenolem odnotowano znamienne częstsze występowanie bólów szczęki, biegunki i nudności w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo. W badaniach porównujących iloprost z placebo, w grupie z interwencją statystycznie istotnie częściej miały miejsce poważne omdlenia, nagłe zaczerwienienie oraz ból szczęki, zaś w przypadku porównania treprostynil vs placebo – biegunka, ból szczęki, nagłe zaczerwienienie, obrzęki oraz miejscowe objawy związane z podawaniem leku, tj. reakcja, krwiak lub stwardnienie w miejscu iniekcji. W badaniach porównujących bozentan z syldenafilem oraz epoprostenol z iloprostem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic przy ocenie częstości występowania działań niepożądanych. Należy zaznaczyć, iż 4 producentów leków (Actelion, GlaxoSmithKline, Pfizer, United Therapeutics Corporation) przedłożyło okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa (*Periodic Safety Update Reports*), tym niemniej dane te mają charakter poufny i nie zostały zamieszczone w niniejszej analizie.

Pełen dostęp do ww. raportów ma Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych przygotowująca rekomendacje dla Ministra Zdrowia.

Zidentyfikowane ograniczenia oraz ich znaczenie dla interpretacji wyników

Najważniejsze ograniczenia odnalezionych dowodów naukowych mogą odnosić się zarówno do charakterystyk wyjściowych i liczby pacjentów włączanych do niektórych z porównań, zastosowanych dawek terapeutycznych ocenianych leków, ocenianych punktów końcowych, zróżnicowanej wiarygodności badań, jak i stosunkowo krótkiego okresu obserwacji.

Do wielu uwzględnionych w analizie badań kwalifikowano pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym o zróżnicowanej etiologii nie przeprowadzając następnie analizy w podgrupach. Ponadto tylko 2 odnalezione badania o bardzo krótkich okresach obserwacji dotyczyły dzieci (łącznie 42 dzieci), zaś do jednego z nich (*Baquero 2006*) włączono także płody.

Trzy porównania (syldenafil vs placebo u dzieci, bozentan vs syldenafil, epoprostenol vs iloprost) wykonano w oparciu o badania przeprowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów (odpowiednio 12, 26 i 42 osoby), co może obniżać wiarygodność zewnętrzną, a tym samym ograniczać możliwość wykazania przewagi jednego z leków lub uogólnienia wniosków wpływających z analizy na całą daną populację (np. dzieci), która potencjalnie może być objęta określonym rodzajem leczenia.

Na uwagę zasługuje także fakt stosowania różnych dawek leków w poszczególnych badaniach (odnosi się to prób klinicznych z zastosowaniem terapii treprostynilem, syldenafilem, iloprostem i epoprostenolem) oraz stosowanie dawek lub postaci leku nieuwzględnionych przy jego rejestracji w EMEA (dotyczy syldenafilu i iloprostu).

Poważne ograniczenie mogą stanowić zróżnicowane i stosunkowo krótkie okresy obserwacji włączonych do analizy badań (od ok. 1 godziny do 28 tygodni), co utrudnia, a w niektórych przypadkach uniemożliwia ocenę jednego z najważniejszych efektów zdrowotnych, jakim jest śmiertelność. Należy zaznaczyć, iż część autorów wymienia poziom wydolności wysiłkowej jako ważny parametr o znaczeniu prognostycznym, zwłaszcza w idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Oceny tego punktu końcowego (za pomocą klasyfikacji NYHA/WHO lub na podstawie wyników sześciominutowego testu marszu) dokonano w przypadku 6 porównywanych opcji terapeutycznych. Jednakże wykazanie związku pomiędzy śmiertelnością a wydolnością wysiłkową wymagałoby przeprowadzenia odrębnej analizy, co nie jest z kolei przedmiotem niniejszego raportu.

Badania włączone do analizy efektywności klinicznej mają zróżnicowaną wiarygodność ocenianą skalą Jadad. Jako główną przyczynę obniżenia wiarygodności badania stwierdzono brak podwójnego zaślepienia, co może mieć wpływ na niedostateczną eliminację potencjalnych czynników zakłócających. Podwójnego zaślepienia nie zastosowano w 6 (na 19) próbach klinicznych (*Barst 2006, Rubin 1990, Barst 1996, Badesch 2000, Olschewski 2002, Scott 1990*). Ponadto w 2 badaniach nie podano informacji o utracie pacjentów z badania (*Singh 2006, Scott 1990*), zaś w 8 badaniach nie opisano metody randomizacji (*Rubin 2002, Barst 1996, Thurm 1991, Olschewski 2002, Bharani 2003, Singh 2006, McLaughlin 2003, Scott 1990*).

W analizie nie rozpatrywano opcji terapeutycznych związanych ze stosowaniem leczenia skojarzonego (terapii dwoma lub więcej lekami). Decyzję taką podjęto w oparciu o wniosek Ministra Zdrowia, który dotyczył tylko monoterapii, jak również „Wytyczne diagnostyki i leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego” z 2005r. Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, w których ocenia się, że tego rodzaju schematy leczenia stanowią stosunkowo nowe rozwiązanie.

Uzyskane wyniki na tle innych analiz dotyczących tego samego problemu

Zidentyfikowano 3 wiarygodne przeglądy systematyczne poruszające problem leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

1. Liu C, Chen J., “*Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension*”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006,
2. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH “*Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults*”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005
3. Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH, “*Sildenafil for pulmonary hypertension*”, Cochrane Database of Systematic Reviews 2004

W przeglądzie systematycznym *Liu 2006* oceniano efektywność kliniczną łącznej grupy leków zaliczanych do antagonistów receptorów endotelinowych, do której należy m.in. bozentan. Zarówno w niniejszej analizie, jak i w ww. przeglądzie wykazano korzystny wpływ leczenia na poprawę wydolności wysiłkowej (w 6-cio minutowym teście marszu oraz kwalifikując do określonej klasy wg NYHA), brak wpływu na zmniejszenie śmiertelności (przede wszystkim ze względu na krótki okres obserwacji), nie stwierdzono także znamienne częstszego występowania działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Rozbieżne wyniki otrzymano przy ocenie redukcji nasilenia duszności mierzonej skalą Borga: w przeglądzie *Liu 2006* stwierdzono istotnie statystycznie większą redukcję tego parametru w wyniku terapii bozentanem w porównaniu z placebo, tym niemniej wynik ten odnosi się do całej grupy pacjentów leczonych dawką zarówno 125, jak i 250 mg 2 razy dziennie. Natomiast w niniejszej analizie przede wszystkim oceniano efekty terapeutyczne dla dawki zarejestrowanej (2 razy 125 mg), które okazały się nieistotne statystycznie.

W przeglądzie systematycznym *Paramothayan 2005* oceniano leki zaliczane do grupy prostacyklin: epoprostenol, iloprost, treprostynil oraz beraprost, przy czym beraprost nie został uwzględniony w niniejszej analizie. W odniesieniu do trzech pozostałych leków w obydwu opracowaniach uwzględniono jednakowe badania oraz oceniano podobne punkty końcowe. W obydwu opracowaniach nie stwierdzono istotnego wpływu terapii epoprostenolem, iloprostem bądź treprostynilem na redukcję śmiertelności, uzyskano natomiast znamienne większą w porównaniu z placebo poprawę wydolności wysiłkowej oraz zmniejszenie nasilenia duszności ocenianych w mieszanej grupie pacjentów, zwłaszcza w wyniku terapii epoprostenolem i iloprostem w postaci wziewnej. W wyniku analiz przeprowadzonych w przeglądzie *Paramothayan 2005* stwierdzono, że leczenie treprostynilem pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym nie powoduje istotnej statystycznie zmiany zarówno wydolności wysiłkowej, jak i nasilenia duszności, podobnie jak w niniejszej analizie. W obydwu przeglądach istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia stwierdzono jedynie w wyniku terapii epoprostenolem i iloprostem w porównaniu z placebo. Dla grupy leczonej treprostynilem nie wykazano znamiennej poprawy tego parametru w porównaniu z grupą kontrolną.

Do przeglądu *Kanthapillai 2004* oceniającego m.in. skuteczność syldenafilu w porównaniu z placebo włączono 2 badania z niewielką liczbą uczestników i krótkim okresem obserwacji (dwa pozostałe badania zostały uwzględnione przy ocenie innych porównań). W powyższym opracowaniu odnotowano znamienne statystycznie większą poprawę jakości życia w dwóch obszarach (duszności i zmęczenia), wydolności wysiłkowej mierzonej 6-cio minutowym testem marszu oraz redukcję duszności w grupie leczonej syldenafilem w porównaniu z grupą kontrolną. Nie stwierdzono skuteczności syldenafilu pod kątem zmiany klasy NYHA na niższą oraz poprawy funkcjonowania emocjonalnego (jedna z domen uwzględnianych przy ocenie jakości życia). W niniejszej analizie uwzględniono dodatkowo 2 późniejsze badania, w

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

tym jedno duże badanie wielośrodkowe z podwójnym zaślepieniem (SUPER 1). W przeciwieństwie do wniosków wypływających z przeglądu *Kanthapillai 2004* w tej analizie odnotowano istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy sildenafiliem a placebo przy ocenie zwiększenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA/WHO, a także brak skuteczności pod kątem redukcji duszności.

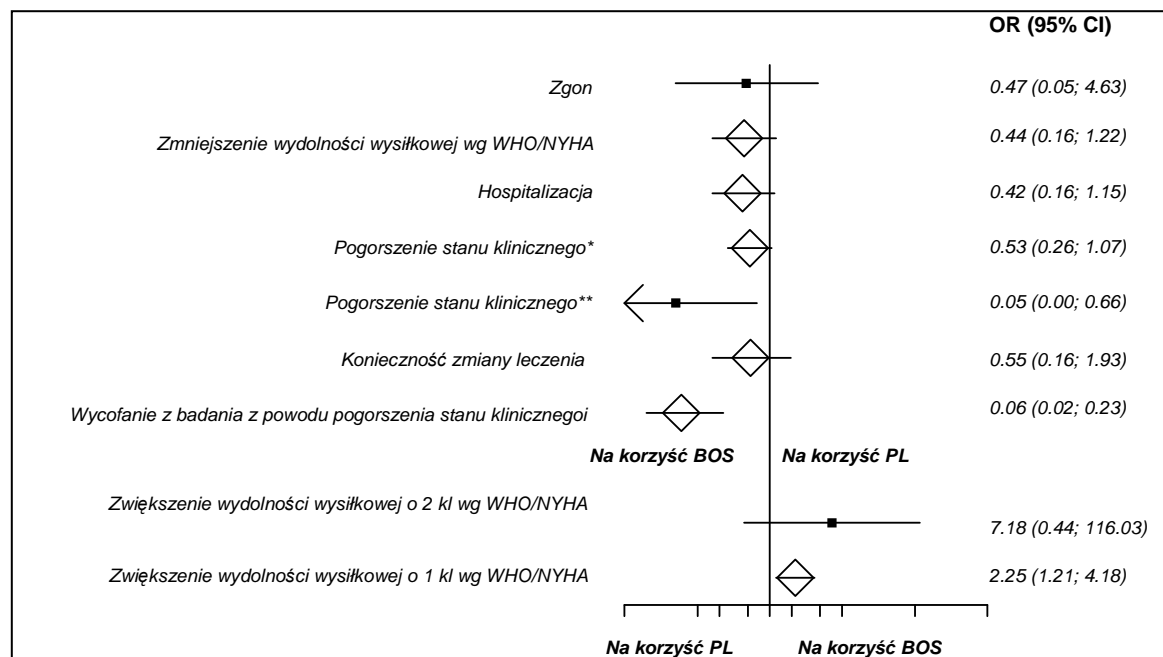
Pod wagę należy również wziąć przegląd systematyczny Shah PS, Ohlsson A. „*Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates*” *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007*, opublikowany w lipcu 2007r. Do przeglądu włączono 2 małe badania z randomizacją o krótkich okresach obserwacji (42 i 72 godziny): *Baquero 2006* i *Herrea 2006*, przy czym ostatnie badanie było dostępne jedynie w formie abstraktu. Podobnie jak w niniejszej analizie, w przeglądzie wykazano większą skuteczność sildenafilu w porównaniu z grupą kontrolną przy ocenie redukcji śmiertelności oraz poprawy utlenowania krwi tętniczej. Tym niemniej konieczne są dalsze badania w celu ustalenia optymalnych dawek leku i bezpieczeństwa oraz porównania z innymi lekami o działaniu wazodylatacyjnym na płucne łożysko naczyniowe, a także długoterminowa obserwacja dzieci pod kątem rozwoju neurologicznego.

Należy także zaznaczyć, iż *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* jest w trakcie opracowywania raportu „*Drugs for the treatment of pulmonary arterial hypertension*”, tym niemniej planowany termin publikacji przewidziany jest na kwiecień 2008r.

5. WNIOSKI KOŃCOWE

Bozentan vs placebo

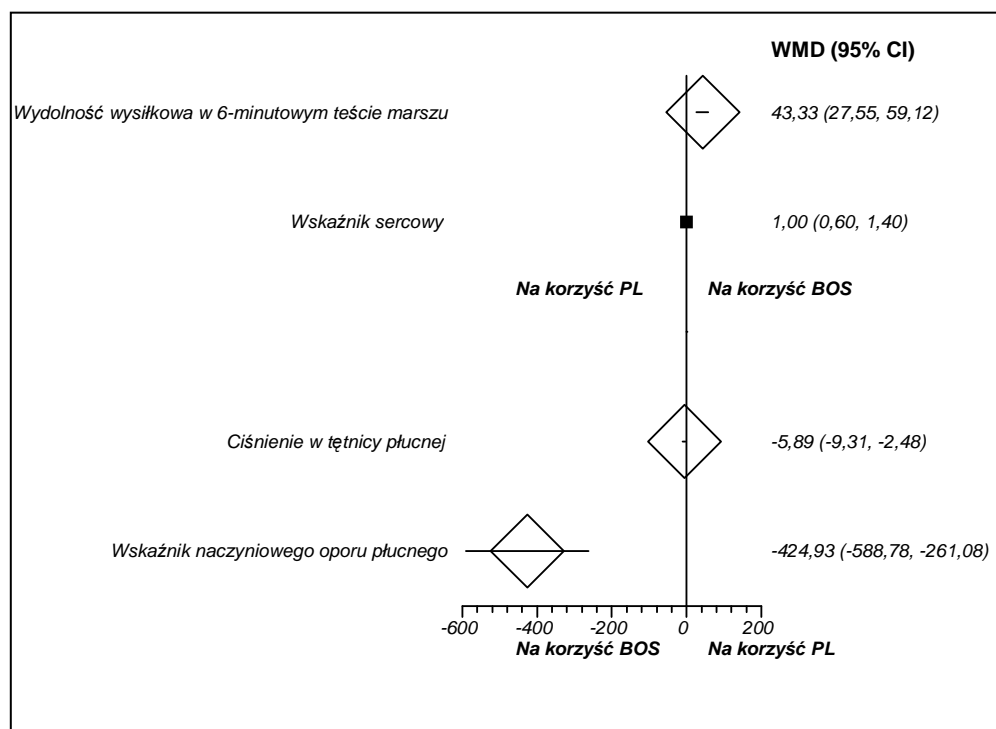
Analizę kliniczną bozentanu w porównaniu z placebo oparto na 4 wieloośrodkowych badaniach z randomizacją, do których zakwalifikowano łącznie 408 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, przy czym do grupy bozentanu losowo przypisano 249 pacjentów, zaś do placebo: 159 osób.



* Pogorszenie stanu klinicznego definiowane jako wystąpienie zgonu, konieczności przeszczepienia płuca, hospitalizacji z powodu TNP, konieczności rozpoczęcia dodatkowego leczenia i/albo brak poprawy klinicznej, zaostrzenie objawów prowadzące do wycofania pacjenta z badania oraz wystąpienie septostomii przedślonkowej;

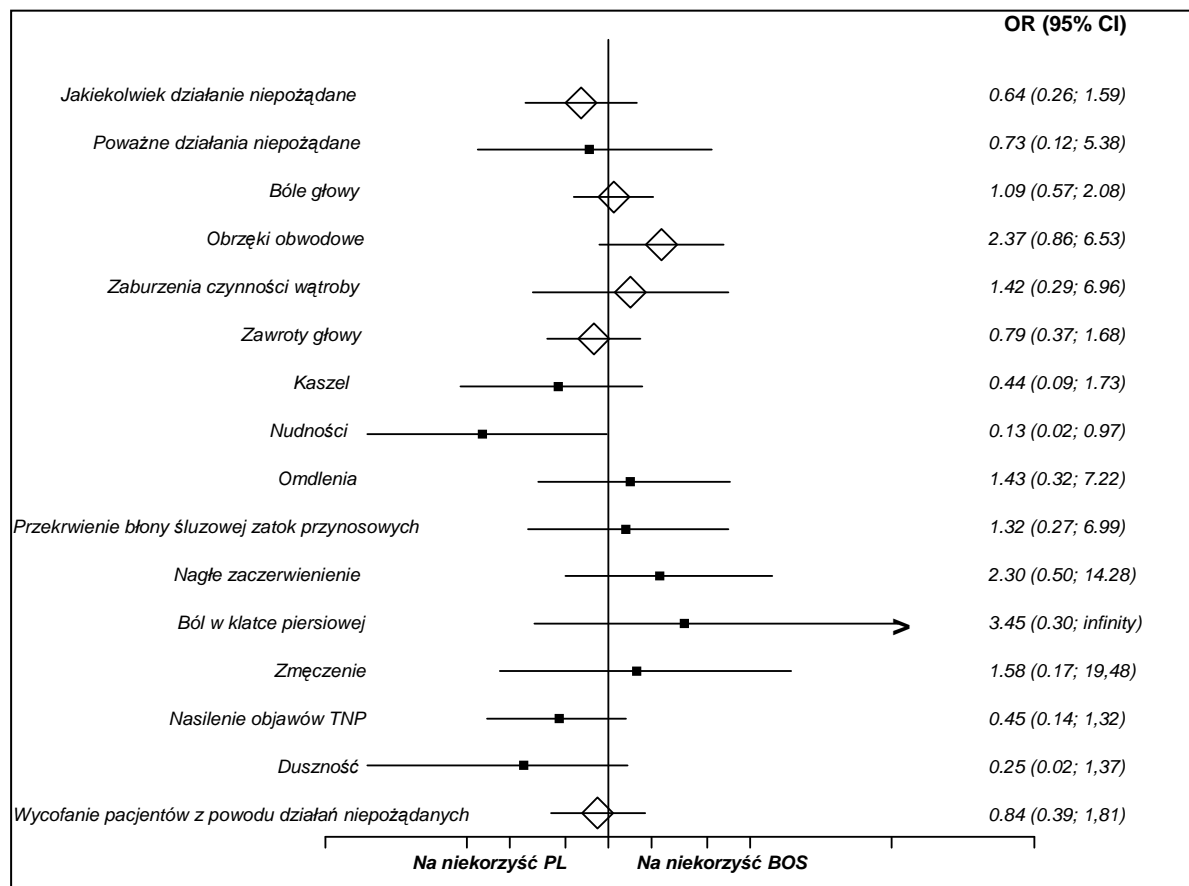
** Pogorszenie stanu klinicznego definiowane jako wystąpienie niewydolności prawokomorowej serca lub zaostrzenie objawów tętniczego nadciśnienia płucnego.

W wyniku przeprowadzonej analizy, w 12-18-tygodniowym okresie obserwacji, odnotowano statystycznie istotnie różnice pomiędzy grupą bozentanu a placebo przy ocenie wzrostu wydolności wysiłkowej o jedną klasę wg klasyfikacji WHO/NYHA, definiowanego jako przejście pacjenta z III klasy czynnościowej do klasy II. Szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest 2,25 razy większa w grupie bozentanu w porównaniu z tą szansą w grupie placebo. Iloraz szans wynosi 2,25 (95% CI: 1,21 do 4,18), zaś NNT jest równe 7 (95% CI: 4 do 21). Pomiedzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie wykazano natomiast znamienych różnic pod kątem zwiększenia wydolności wysiłkowej o dwie klasy czynnościowe oraz zmniejszenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji WHO//NYHA, jak również przy ocenie częstości występowania zgonów, hospitalizacji, pogorszenia stanu klinicznego (definiowanego jako zgon, konieczność przeszczepu płuca, hospitalizacja z powodu TNP, konieczność rozpoczęcia dodatkowego leczenia i/albo brak poprawy klinicznej, zaostrzenie objawów choroby prowadzące do wycofania pacjenta z badania lub septostomia przedślonkowa) i konieczności zmiany leczenia.



Średnia różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej w 6-minutowym teście marszu wynosi 43,33 metrów (95% CI: 27,55 do 59,12) w 16-28-tygodniowym okresie obserwacji. Zatem wzrost wydolności wysiłkowej jest większy o 43,33 metrów wśród pacjentów leczonych bozentanem w porównaniu z osobami, którym podawano placebo. Wynik jest istotny statystycznie. Pomiedzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano natomiast znamienych różnic pod kątem nasilenia duszności, ocenianej we włączonych badaniach przy użyciu skali Borga.

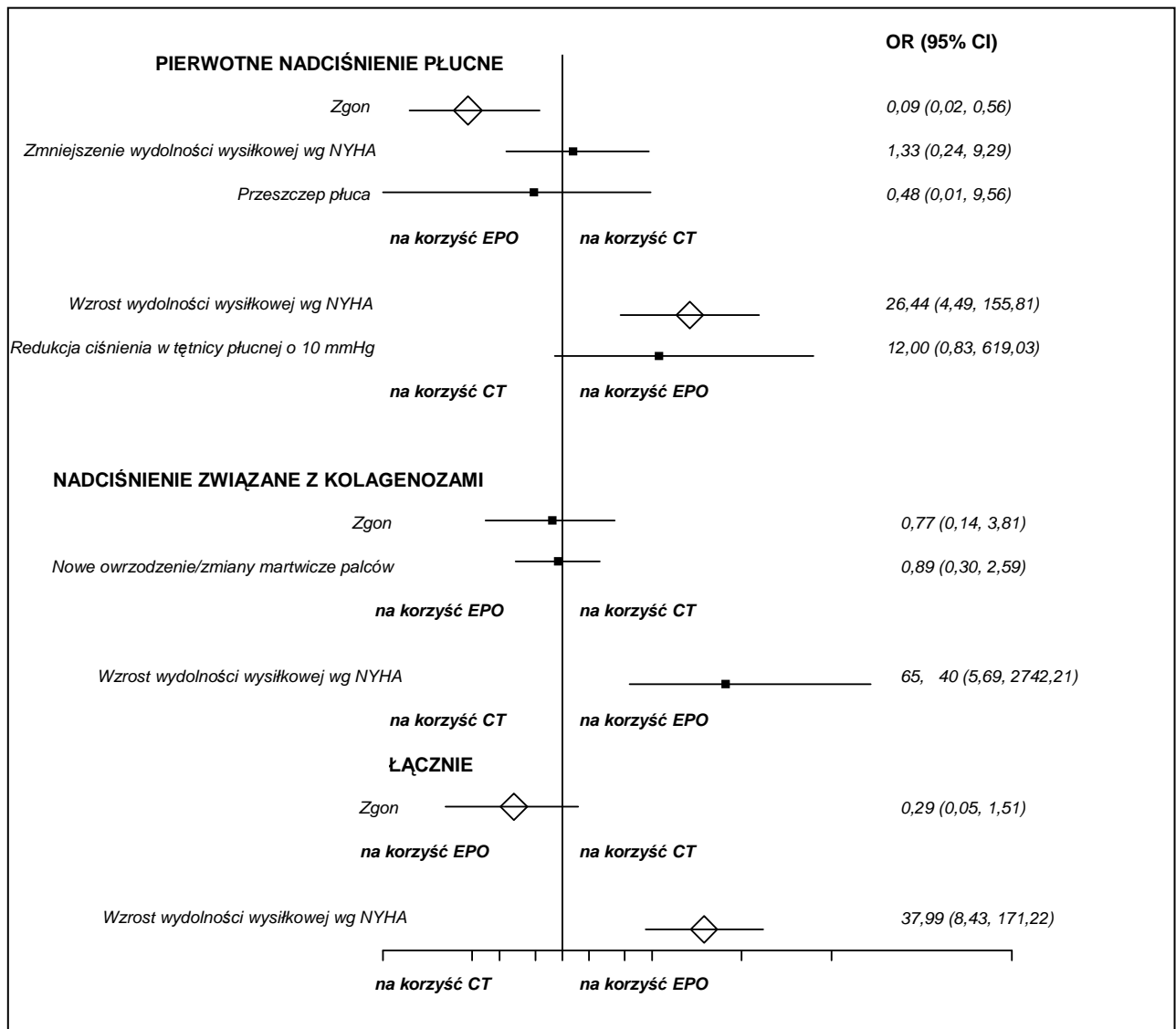
Na korzyść bozentanu przemawia natomiast statystycznie istotna różnica pomiędzy ocenianymi grupami we wpływie na parametry hemodynamiczne. Średnia ważona różnica zmian ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupą bozentanu a placebo jest równa 5,89 mm Hg (95% CI: -9,31 do -2,48), zaś wskaźnika naczyniowego oporu płucnego wynosi 424,93 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ (95% CI: -588,78 do -261,08). Obliczona na podstawie wyników pojedynczej próby klinicznej średnia różnica zmian wskaźnika sercowego wynosi 1,00 (95% CI: 0,60 do 1,40), na korzyść grupy z bozentanem.



W ocenie bezpieczeństwa bozentanu w porównaniu z placebo nie wykazano statystycznie znamiennych różnic przy analizie poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych łącznie, w tym zawrotów głowy, kaszlu, nudności, omdleń, przekrwienia błony śluzowej zatok przynosowych, nagłego zaczerwienienia, bólów w klatce piersiowej, znużenia, nasilenia objawów tętniczego nadciśnienia płucnego, duszności oraz wycofywania pacjentów z badania z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Szansa wystąpienia nudności jest mniejsza w grupie BOS i stanowi 13% tej szansy w grupie placebo, a wynik jest znamienny statystycznie.

Epoprostenol vs placebo

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono trzy spełniające kryteria włączenia pierwotne badania kliniczne z randomizacją, w których epoprostenol i leczenie konwencjonalne (EPO) porównywano z samym leczeniem konwencjonalnym (LK) wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (N=215). W ramach analizy wrażliwości przedstawiono zarówno wyniki metaanaliz dla łącznej populacji pacjentów, jak i oddzielne dla osób z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (2 badania; N=104) i nadciśnieniem związanym z kolagenozami (1 badanie; N=111).



Na podstawie wykonanej metaanalizy można stwierdzić, że wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym szansa wystąpienia zgonu w 8-12-tygodniowym okresie obserwacji jest mniejsza w grupie epoprostenolu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym i stanowi 9% tej szansy w grupie samego leczenia konwencjonalnego. Wynik jest istotny statystycznie; OR=0,09 (95% CI: 0,02 do 0,56); NNT=5 (95% CI: 4 do 13). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie tego punktu końcowego zarówno w populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej, jak i dla łącznej populacji pacjentów.

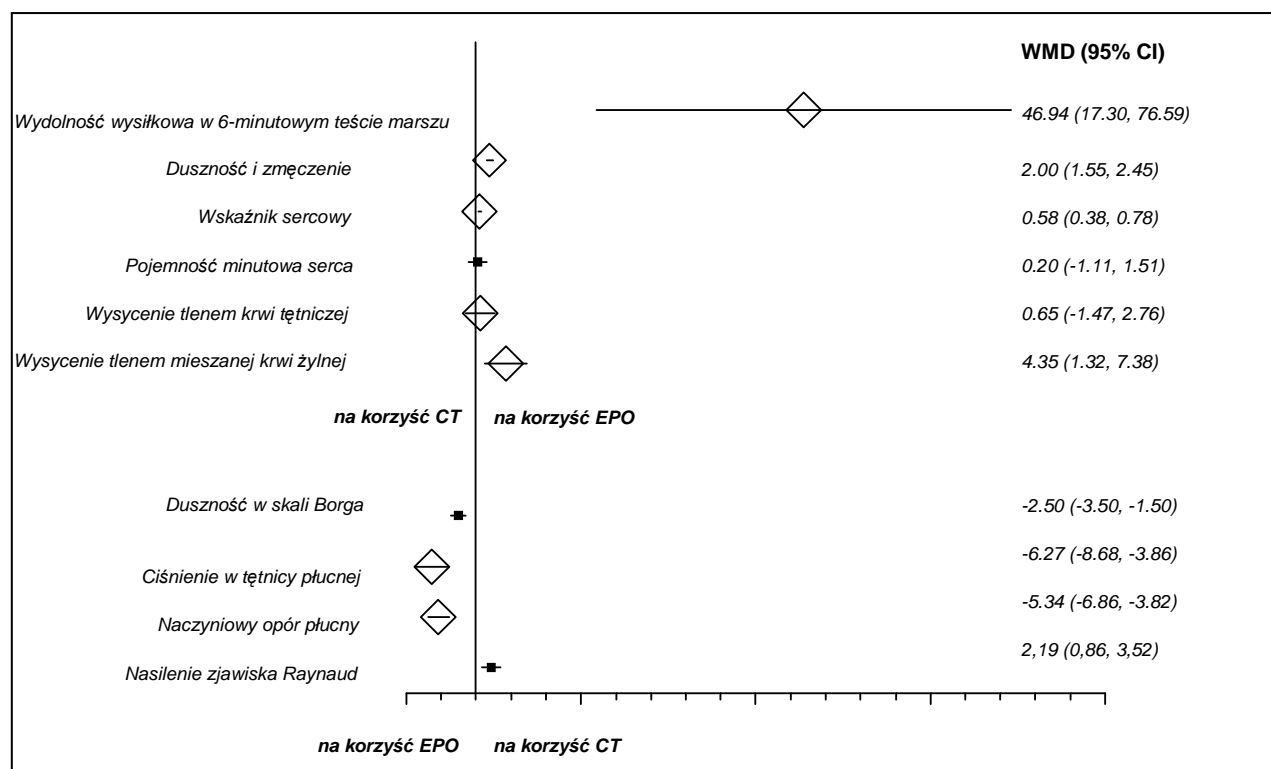
W jednej z prób klinicznych, wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym stwierdzono istotną statystycznie poprawę jakości życia ocenianą na podstawie kwestionariusza *Chronic Heart Failure Questionnaire*, w którym wzrost punktacji oznaczał poprawę jakości życia. W 12-tygodniowym okresie obserwacji różnica median pomiędzy ocenianymi grupami wynosi 7,0 punktów (95% CI: 4,0 do 10,0) dla duszności, 5,0 punktów (95% CI: 3,0 do 7,0) dla zmęczenia, 7,0 punktów (95% CI: 3,0 do 10,0) dla funkcjonowania emocjonalnego i 2,5 punkty (95% CI: 1,0 do 4,0) dla kontroli objawów choroby, w 12-tygodniowym okresie obserwacji, na korzyść grupy epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego. Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza *Nottingham Health Profile*, gdzie spadek punktacji równoznaczny był z poprawą jakości życia, uległa istotnej statystycznie poprawie w dwóch z sześciu obszarów. Różnica median zmian pomiędzy

grupami wynosi -14,7 punktów (95% CI: -24,5 do -4,9) w przypadku reakcji emocjonalnych i -21,7 punktów (95% CI: -34,3 do -9,1) przy ocenie snu, na korzyść grupy EPO.

Przy ocenie wydolności wysiłkowej wg kryteriów NYHA (*New York Heart Association*) szansa wzrostu tego parametru (tj. zmiany klasy czynnościowej NYHA na niższą) w łącznej populacji pacjentów jest prawie 38 razy większa w grupie, w której oprócz leczenia konwencjonalnego stosowano epoprostenol w porównaniu z grupą samego leczenia konwencjonalnego; OR=37,99 (95% CI: 8,43; 171,22); NNT=3 (95% CI: 2 do 4). U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym iloraz szans wynosi 26,44 (95% CI: 4,49 do 155,81); NNT=3 (95% CI: 2 do 4), zaś wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami: OR=65,40 (95% CI: 5,69 do 2742,21); NNT=3 (95% CI: 2 do 4). Oznacza to, że w grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego szansa poprawy wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA jest odpowiednio 26,44 i 65,40 razy większa od tej szansy w grupie samego leczenia konwencjonalnego. Wyniki są istotne statystycznie.

Częstość występowania braku zmian wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA, oceniona na podstawie wyników pojedynczego badania, w którym uczestniczyli pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, jest mniejsza w grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego w porównaniu z grupą samego leczenia konwencjonalnego; OR=0,13 (95% CI: 0,03 do 0,50); NNT=3 (95% CI: 2 do 6). Wynik jest znamieny statystycznie. Pomędzy ocenianymi grupami nie odnotowano natomiast istotnych różnic pod kątem częstości występowania zmniejszenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA (zmiany klasy czynnościowej wg NYHA na wyższą).

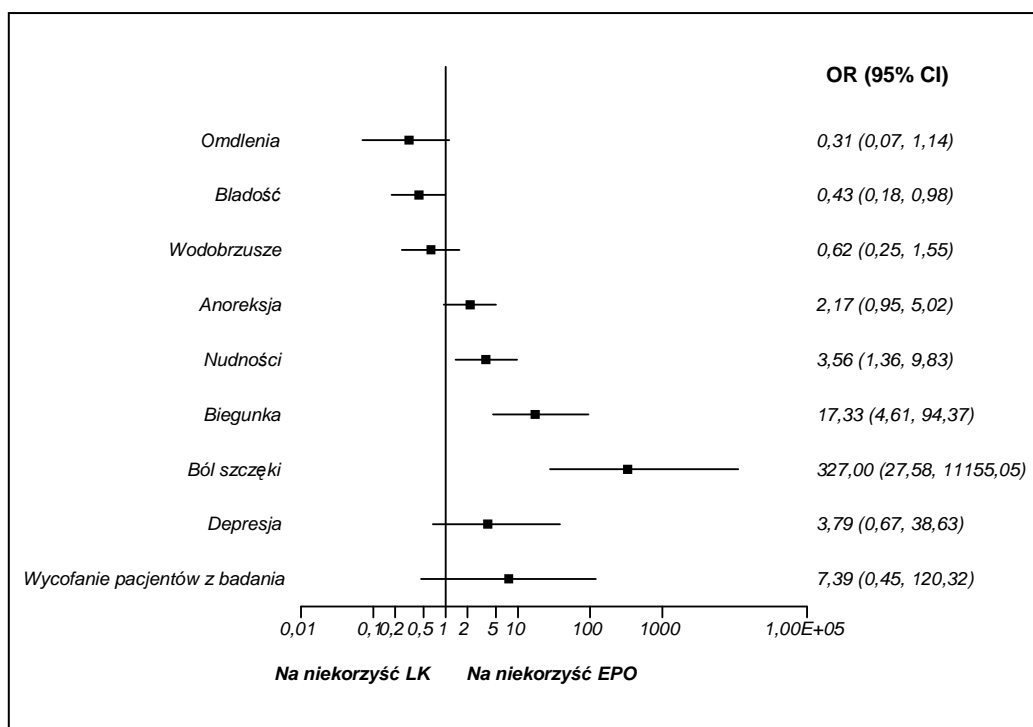
Pomędzy ocenianymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości wykonywania przeszczepów płuca, jak również występowania nowych owrzodzeń palców lub zmian martwiczych na tle niedokrwienia. Na podstawie wyników pojedynczego badania oceniono natomiast, że wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami nasilenie zjawiska *Raynaud* jest o 2,19 punktów (95% CI: 0,86 do 3,52) większe w grupie z epoprostenolem w porównaniu z grupą leczenia konwencjonalnego. Wynik jest znamieny statystycznie.



Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym wynosi 46,94 m (95% CI: 17,30 do 76,59), na korzyść grupy epoprostenolu z leczeniem konwencjonalnym. Wynik był istotny statystycznie. U pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej różnica median wartości końcowych tego parametru jest równa 108 m (95% CI: 55,2 do 180,0), zatem po 12 tygodniach obserwacji dystans przebyty przez pacjentów w ciągu 6 minut jest o 108 m większy w grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego w porównaniu z samym leczeniem konwencjonalnym.

Na korzyść grupy z epoprostenolem przemawia również znamienne statystycznie większa redukcja nasilenia duszności i zmęczenia ocenianego w dwóch próbach klinicznych oraz ocenionej na podstawie wyników pojedynczego badania duszności w skali *Borga*. Średnia ważona różnica zmian punktacji wynosi odpowiednio 2,00 punkty (95% CI: 1,55 do 2,45) i 2,5 punktu (95% CI: -3,5 do -1,5), na korzyść grupy epoprostenolu w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym.

Na podstawie wykonanej analizy w grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego stwierdzono statystycznie znamienne większą poprawę parametrów hemodynamicznych, takich jak ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny i wskaźnik sercowy. Dla łącznej populacji pacjentów, średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej wynosi -6,27 mm Hg (95% CI: -8,68 do -3,86), naczyniowego oporu płucnego: -5,34 mm Hg/l/min (95% CI: -6,86 do -3,82), zaś wskaźnika sercowego: 0,58 l/min/m² (95% CI: 0,38 do 0,78). W przypadku wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej wynik przekroczył próg istotności statystycznej dla łącznej populacji pacjentów: WMD=4,35 p.p. (95% CI: 1,32 do 7,38) oraz dla populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z kolagenozami: WMD=4,69 p.p. (95% CI: 0,94 do 8,30). Średnia ważona różnica zmian tego parametru wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym nie jest znamieną statystycznie, podobnie jak oceniana na podstawie pojedynczego badania średnia różnica zmian pojemności minutowej serca u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz wysycenie tlenem krwi tętniczej, bez względu na populację pacjentów.



W ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod kątem częstości wycofywania pacjentów z badania oraz takich działań niepożądanych, jak: omdlenia, wodobrzusze, anoreksja i depresja. Szansa wystąpienia bladości powłok skórnych była mniejsza w grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego i stanowiła 43% tej szansy w grupie samego leczenia konwencjonalnego; OR=0,43 (95% CI: 0,18 do 0,98), NNT=5 (95% CI: 3 do 48).

W grupie epoprostenolu i leczenia konwencjonalnego stwierdzono większą w porównaniu z samym leczeniem konwencjonalnym szansę występowania nudności, biegunki i bólów szczęki; OR=3,56 (95% CI: 1,36 do 9,83); NNH=5 (95% CI: 3 do 13) w przypadku nudności, OR=17,33 (95% CI: 4,61 do 94,37); NNH=3 (95% CI: 2 do 4) dla biegunki i OR=327,00 (95% CI: 27,58 do 11155,05), NNH=2 (95% CI: 2 do 2) dla bólów szczęki. Wyniki są istotne statystycznie.

Iloprost vs placebo

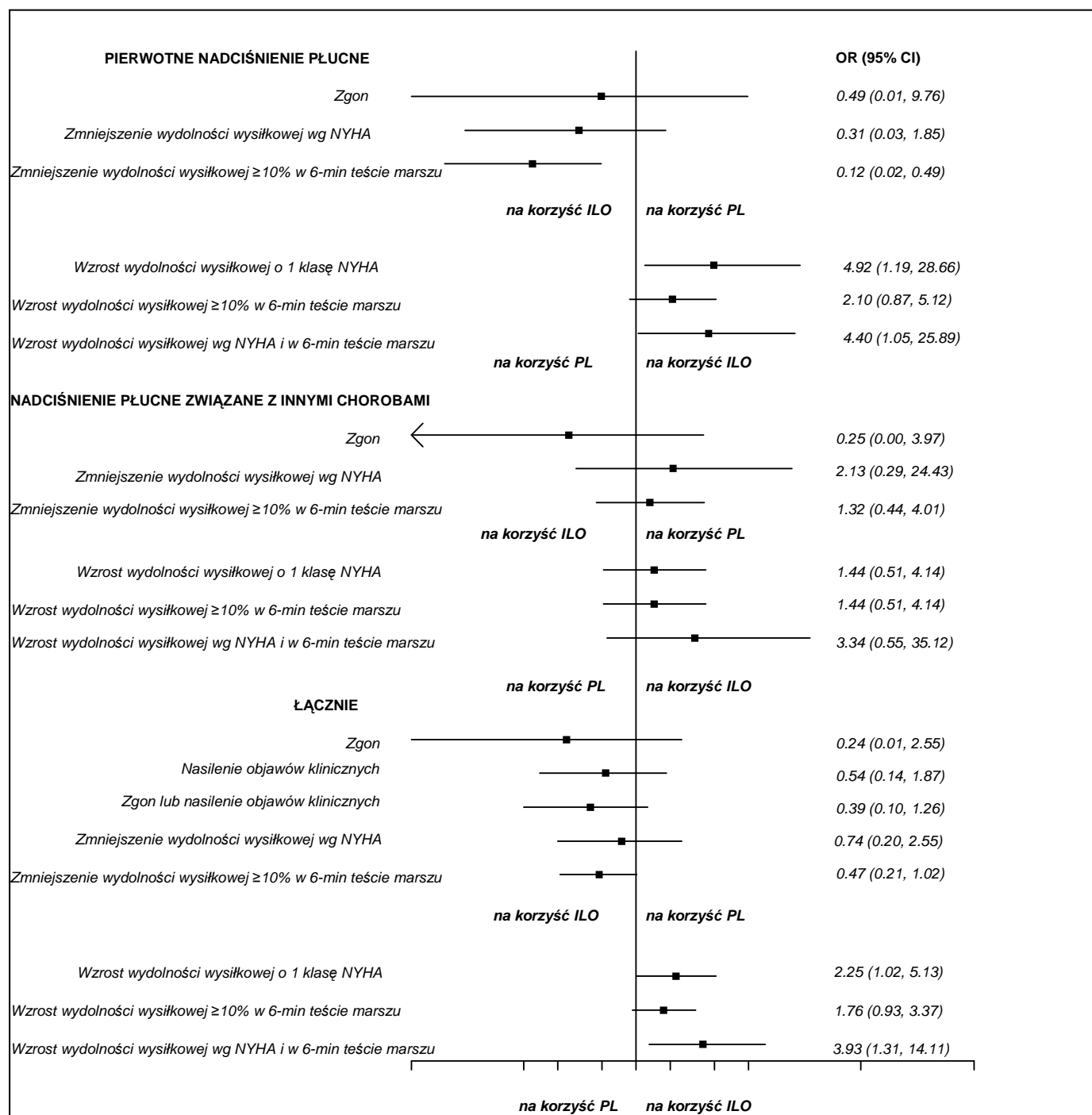
Do porównawczej analizy efektywności klinicznej iloprostu i placebo wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym włączono tylko dwie próby kliniczne z randomizacją, przy czym oceny pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano jedynie na podstawie wyników jednego badania, w którym wszyscy pacjenci oprócz przypisanego leczenia przyjmowali również doustne leki rozszerzające naczynia. W analizie uwzględniono łącznie 216 pacjentów: 107 przypisanych do grupy iloprostu i 109 z grupy placebo.

Na podstawie wykonanej analizy skuteczności klinicznej, po 12 tygodniach obserwacji, w grupie iloprostu stwierdzono statystycznie istotnie większy wzrost wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg NYHA w porównaniu z placebo, zarówno wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, OR=4,92 (95% CI: 1,19 do 28,66), NNT=6 (95% CI: 4 do 24), jak i dla łącznej populacji pacjentów; OR=2,25 (95% CI: 1,02 do 5,13), NNT=9 (95% CI: 5 do 79). Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod tym kątem wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami.

W 12-tygodniowym okresie obserwacji, w grupie iloprostu szansa redukcji wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu co najmniej o 10%, wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym stanowiła 12% tej szansy w grupie placebo; OR=0,12 (95% CI: 0,02 do 0,49); NNT=4 (95% CI: 3 do 8), a wynik był znamieny statystycznie. Wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami, jak również dla łącznej populacji pacjentów nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupą iloprostu a placebo w częstości występowania co najmniej 10% redukcji wydolności wysiłkowej ocenianej w 6-minutowym teście marszu.

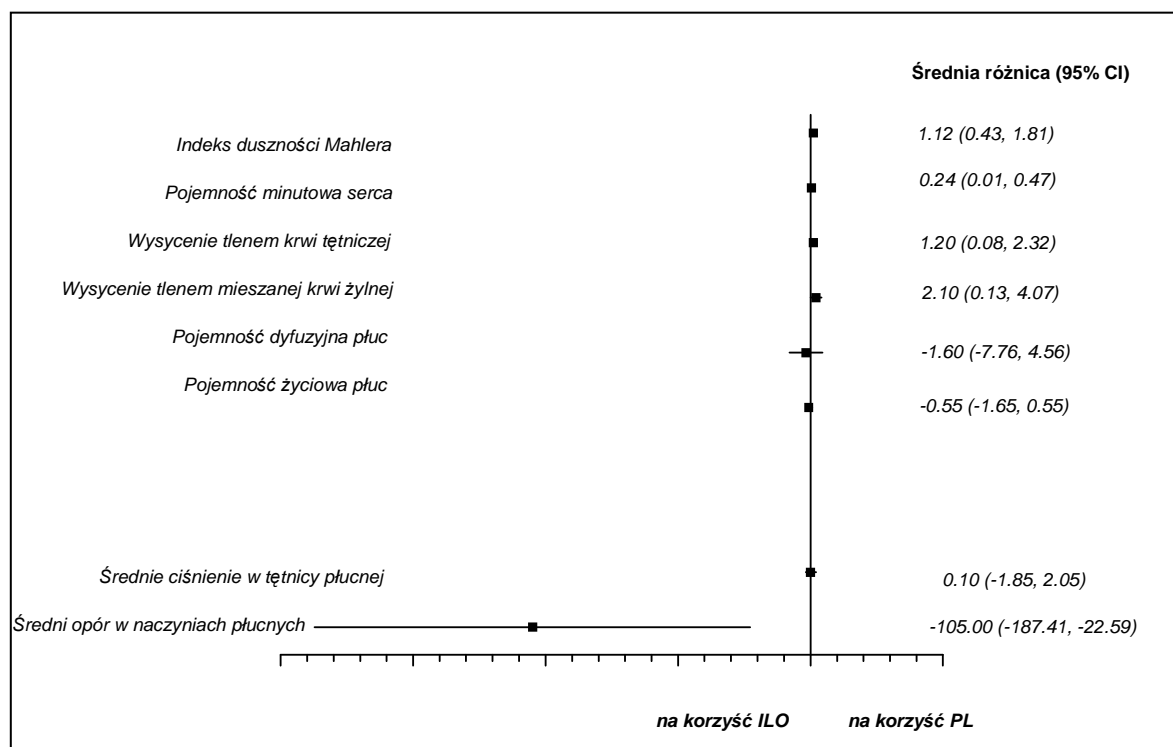
Przy ocenie wzrostu wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA oraz w 6-minutowym teście marszu stwierdzono, że w grupie iloprostu szansa wystąpienia tego złożonego punktu końcowego po 12 tygodniach obserwacji pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym jest 4,40 razy większa, zaś w przypadku łącznej populacji pacjentów 3,93 razy większa w porównaniu z placebo. Dla pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym OR=4,40 (95% CI: 1,05 do 25,89), NNT=7 (95% CI: 4 do 41), zaś dla łącznej populacji pacjentów OR=3,93 (95% CI: 1,31 do 14,11), NNT=9 (95% CI: 5 do 28). Wyniki były istotne statystycznie. Dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi.

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.



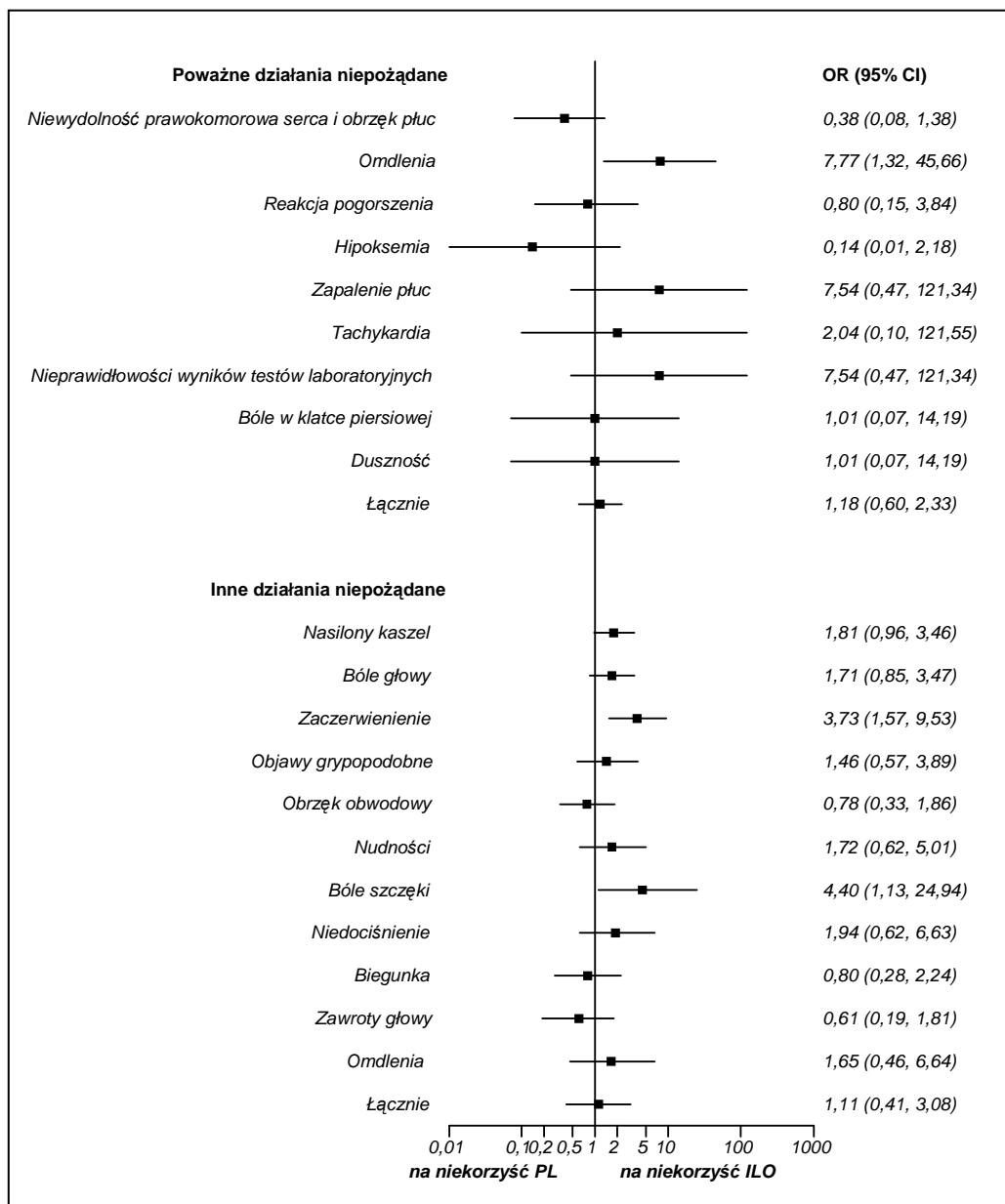
Średnia różnica zmian punktacji dla duszności, ocenianej przy użyciu indeksu Mahlera, dla populacji pacjentów ocenianej łącznie wyniosła 1,12 punktu (95% CI: 0,43 do 1,81), na korzyść grupy z iloprostem. Wynik był istotny statystycznie.

Pomiędzy ocenianymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic przy ocenie takich punktów końcowych, jak zgon, nasilenie objawów klinicznych choroby, jakość życia (przy użyciu kwestionariusza i skali VAS *EuroQol* oraz formularza *Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey*), poprawa wydolności wysiłkowej wg NYHA o dwie klasy czynnościowe oraz pogorszenie wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA, jak również wzrost wydolności wysiłkowej co najmniej o 10%. W analizowanej próbie klinicznej, w ciągu 12 tygodni obserwacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym nie stwierdzono przypadków konieczności wykonywania przeszczepów płuca.



Dla łącznej populacji pacjentów odnotowano także statystycznie znaczącą poprawę parametrów hemodynamicznych, mierzonych przed inhalacją (takich jak średnia różnica zmian naczyniowego oporu płucnego, pojemność minutowa serca oraz wysycenie tlenem krwi tętniczej oraz mieszanej krwi żyłnej). Średnia różnica zmian wynosi $-105,0 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ (95% CI: $-187,41$ do $-22,59$) dla naczyniowego oporu płucnego, $0,24 \text{ l/min}$ (95% CI: $0,01$ do $0,47$) dla pojemności minutowej serca, 120 p.p. (95% CI: 8 ; 232) dla wysycenia tlenem krwi tętniczej i 210 p.p. (95% CI: 13 do 407) dla wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej. Przy ocenie średniej różnicy zmian ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupą iloprostu a placebo nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi nie były również znaczące pod kątem takich parametrów jak pojemność życiowa i pojemność dyfuzyjna płuc.

Oceniana przy użyciu kwestionariusza EuroQol jakość życia, po 12 tygodniach obserwacji pacjentów z TNP uległa poprawie w grupie iloprostu i pozostała bez zmian w grupie placebo. Pomiędzy grupami nie odnotowano znaczących różnic ($p = 0.11$). Średnia jakość życia w skali VAS kwestionariusza EuroQol uległa znaczącej poprawie wśród pacjentów leczonych iloprostem oraz nieznacznemu pogorszeniu w grupie placebo. Autorzy badania *Olschewski 2002* odnotowali istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi grupami ($p = 0.026$).



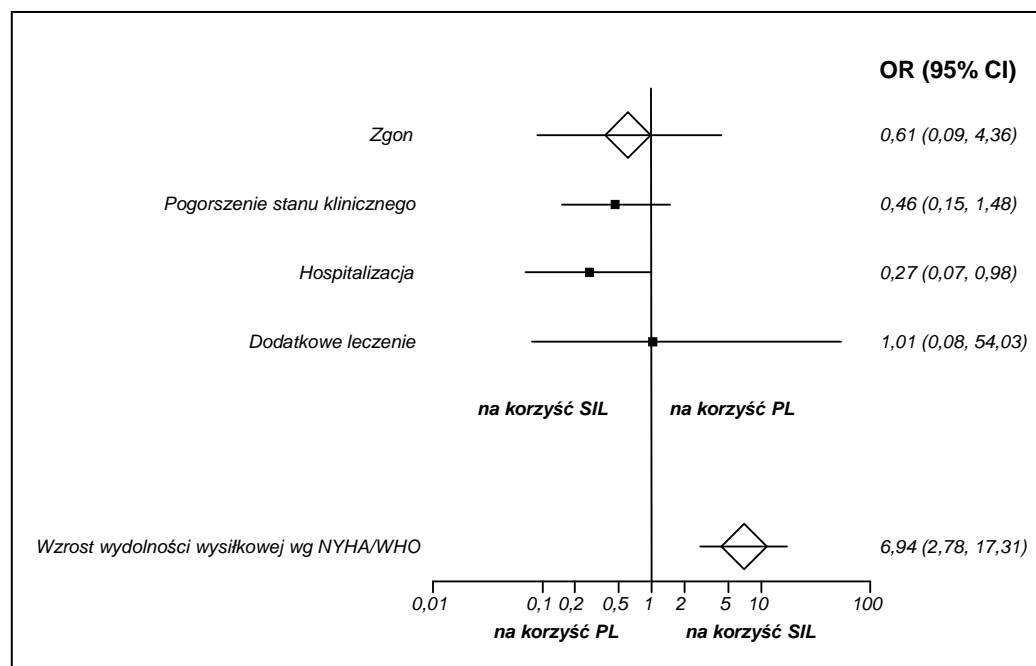
W ocenie bezpieczeństwa porównywanych interwencji odnotowano istotnie statystycznie częstsze wstępowanie poważnych omdleń w grupie iloprostu w porównaniu z grupą placebo. Iloraz szans wyniósł 7,77 (95% CI: 1,32 do 45,66), zatem szansa wystąpienia tego punktu końcowego była 7,77 razy większa w grupie iloprostu w porównaniu z placebo; NNH=23 (95% CI: 10 do 83). W 12-tygodniowym okresie obserwacji nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic przy ocenie pozostałych poważnych działań niepożądanych, w tym niewydolności prawokomorowej serca, reakcji pogorszenia, definiowanej jako zdarzenie powodujące troskę o możliwe nasilenie objawów choroby, jak również hipoksemii, zapalenia płuc, tachykardii, nieprawidłowości wyników testów laboratoryjnych, bólów w klatce piersiowej, duszności oraz poważnych działań niepożądanych ocenianych łącznie.

Przy ocenie innych działań niepożądanych odnotowano 3,73 i 4,40 razy większą szansę wystąpienia odpowiednio zaczerwienienia oraz bólów szczęki w grupie iloprostu w porównaniu z placebo. Iloraz szans wystąpienia zaczerwienienia wyniósł 3,73 (95% CI: 1,57 do 9,53), zaś bólów szczęki 4,40 (95% CI: 1,13 do 24,94). Wyniki były istotne statystycznie. Wartość NNH dla zaczerwienienia wyniosła 6 (95% CI: 4 do 14), zaś dla bólów szczęki: 12 (95% CI: 6 do 54). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy

ocenie innych działań niepożądanych, takich jak nasilony kaszel, bóle głowy, objawy grypopodobne, obrzęki obwodowe, nudności, niedociśnienie, biegunka, zawroty głowy, omdlenia oraz działania niepożądane oceniane łącznie.

Syldenafil vs placebo – dorośli

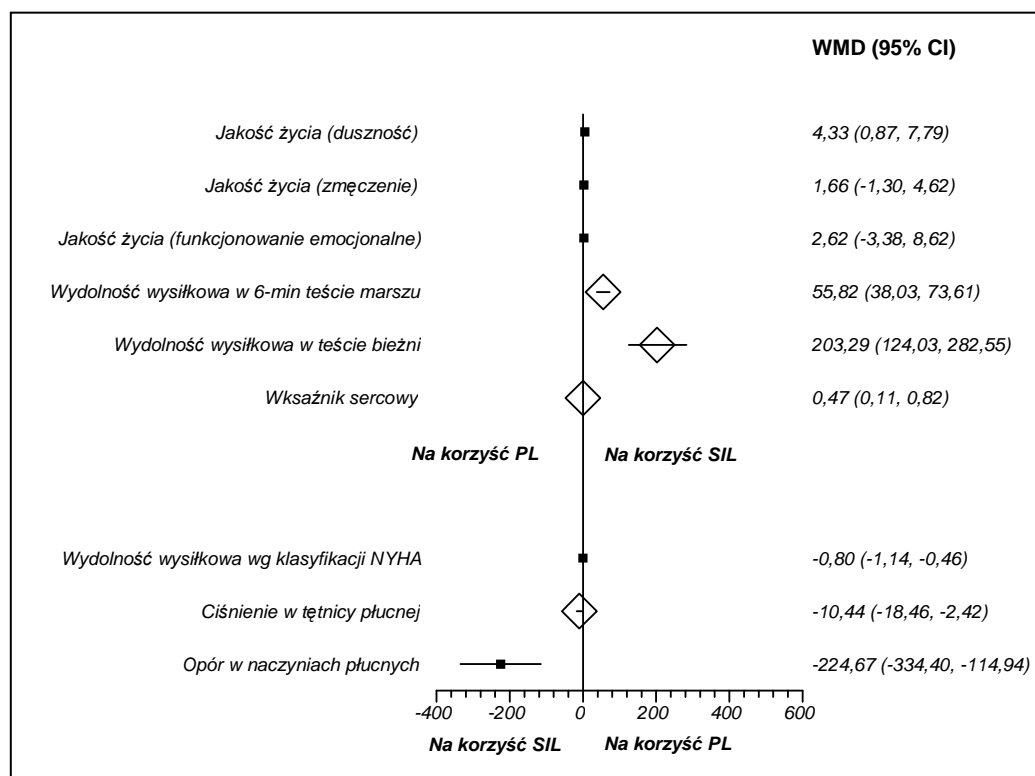
Odnaleziono cztery badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, porównujące syldenafil z placebo w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u osób dorosłych. W analizie uwzględniono łącznie 379 pacjentów, z których 258 przypisano do grupy syldenafilu, zaś 121 otrzymywało placebo. W większości badań oprócz ocenianych leków, w obu grupach terapeutycznych stosowano dodatkowo leczenie konwencjonalne.



Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w skuteczności klinicznej pomiędzy interwencjami przy ocenie zwiększenia wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA/WHO tj. zmiany klasy czynnościowej NYHA/WHO na niższą. Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans wynosi 6,94 (95% CI: 2,78 do 17,31), zatem w 6-12-tygodniowym okresie obserwacji szansa wystąpienia tego punktu końcowego jest prawie siedmiokrotnie większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo; NNT=4 (95% CI: 3 do 6). Obliczona na podstawie wyników pojedynczej próby klinicznej różnica średnich wydolności wysiłkowych wg klasyfikacji NYHA pomiędzy grupami w 6-tygodniowym okresie obserwacji wynosi -0,8 klasy (95% CI: -1,14 do -0,46), na korzyść grupy z syldenafilem.

Stwierdzono również, że syldenafil w porównaniu z placebo zmniejsza o 73% ryzyko konieczności hospitalizacji pacjentów z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego w 12-tygodniowym okresie obserwacji; OR=0,27 (95% CI: 0,07 do 0,98); NNT=15 (95% CI: 7 do 86).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą syldenafilu a placebo pod kątem częstości występowania zgonów, pogorszenia stanu klinicznego (definiowanego jako wystąpienie zgonu, konieczność hospitalizacji, konieczność przeszczepu płuca z powodu tętniczego nadciśnienia płucnego lub rozpoczęcie dodatkowego leczenia epoprostenolem lub bozentanem) oraz konieczności rozpoczęcia dodatkowego leczenia bozentanem lub epoprostenolem.



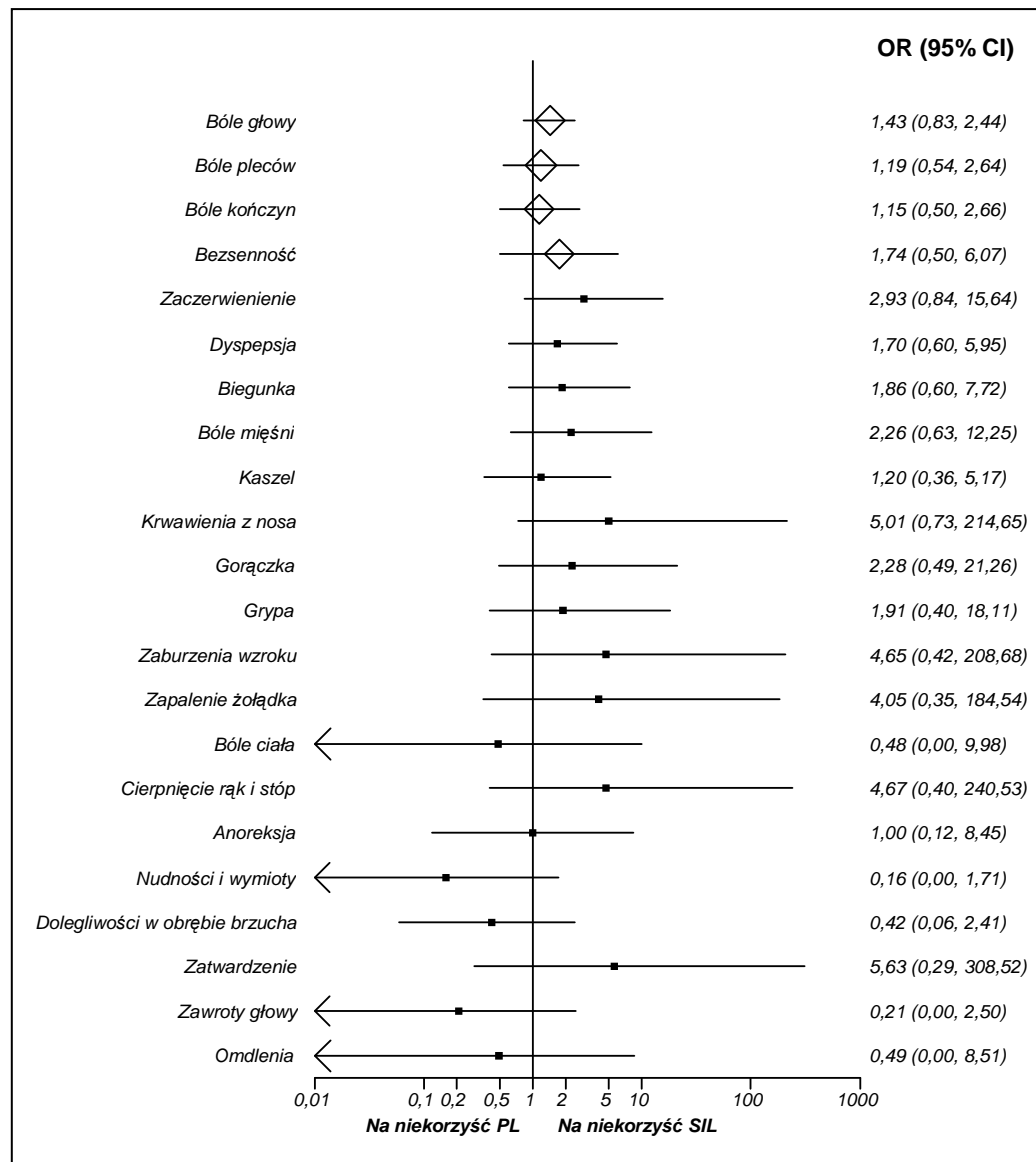
W wyniku przeprowadzonej analizy odnotowano natomiast statystycznie różnice pomiędzy grupą syldenafilu a placebo pod kątem wydolności wysiłkowej ocenianej w 6-minutowym teście marszu oraz w teście bieżni. Średnia ważona różnica zmian wydolności wysiłkowej ocenianej w 2-12-tygodniowym okresie obserwacji w 6-minutowym teście marszu (względem wartości wyjściowych) pomiędzy grupami jest równa 55,82 m (95% CI: 38,03 do 73,61), zaś w 6-tygodniowym okresie obserwacji w teście bieżni dla okresu 6-tygodniowego wynosi 203,29 s (95% CI: 124,03 do 282,55), na korzyść syldenafilu.

Syldenafil statystycznie istotnie poprawia jakość życia w obszarze duszności, ocenianą przy użyciu kwestionariusza *Chronic Heart Failure Questionnaire* w porównaniu z grupą placebo. Różnica średnich pomiędzy grupami wynosi 4,33 punktu (95% CI: 0,87 do 7,79), na korzyść grupy syldenafilu. Nie wykazano natomiast statystycznie znaczących różnic pomiędzy grupami pod kątem jakości życia w obszarze zmęczenia oraz funkcjonowania emocjonalnego.

Na podstawie wyników pojedynczego badania stwierdzono również, że redukcja nasilenia duszności ocenianej w skali Borga jest o 1,23 punktu większa w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Średnia różnica zmian wynosi -1,23 punktu ($p < 0,01$). Jakkolwiek w innej próbie klinicznej pomiędzy ocenianymi interwencjami nie odnotowano statystycznie znaczących różnic pod tym kątem.

Na podstawie wykonanej analizy, w grupie syldenafilu stwierdzono znacząco większą poprawę parametrów hemodynamicznych w porównaniu z grupą placebo. Średnia ważona różnica zmian wartości ciśnienia w tętnicy płucnej wśród pacjentów, z których większość stanowiły osoby z pierwotnym nadciśnieniem płucnym, nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami oraz dla populacji pacjentów ocenianej łącznie jest równa odpowiednio -3,87 mm Hg (95% CI: -5,63 do -2,11); -17,26 mm Hg (95% CI: -23,55 do -10,96) i -10,44 mm Hg (95% CI: -18,46 do -2,42), na korzyść syldenafilu. Wzrost wartości wskaźnika sercowego jest o 0,47 l/min/m² większy w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Średnia ważona różnica zmian tego parametru pomiędzy ocenianymi interwencjami wynosi 0,47 l/min/m² (95% CI: 0,11 do 0,82). Obliczona na podstawie wyników pojedynczego

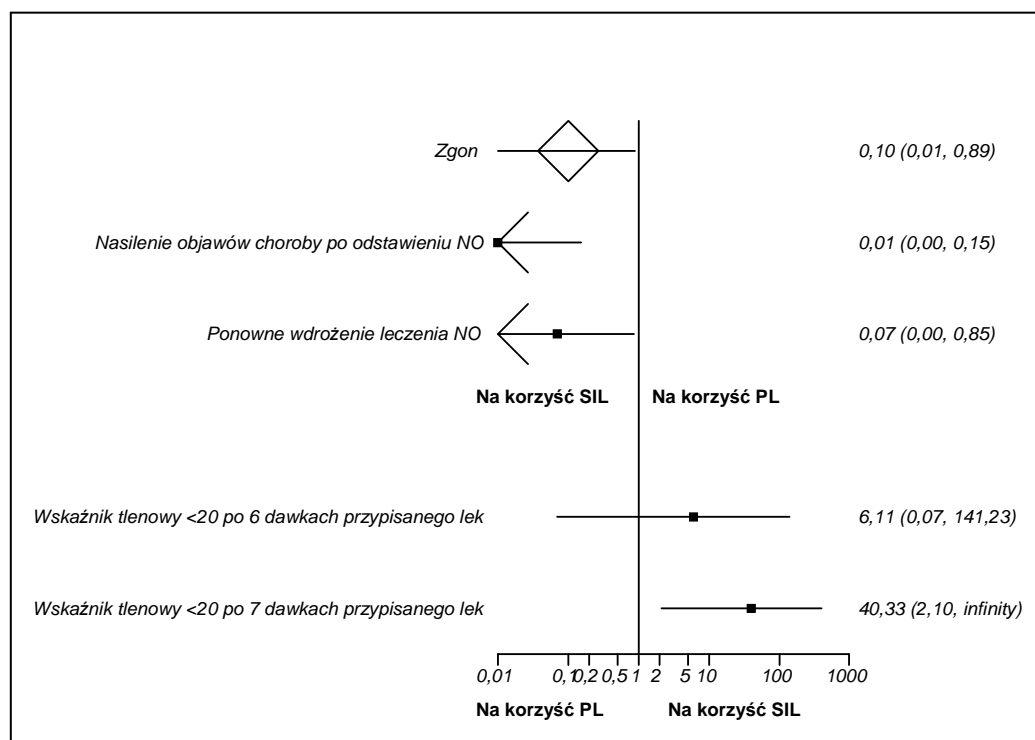
badania średnia różnica zmian oporu w naczyniach płucnych jest równa $-224,67 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ (95% CI: $-334,4$ do $-114,94$), czyli redukcja tego parametru jest o $224,67 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$ większa w grupie z syldenafilem w porównaniu z placebo.



Na podstawie wykonanej analizy bezpieczeństwa syldenafilu w porównaniu z placebo nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami przy ocenie częstości występowania takich działań niepożądanych, jak: bóle głowy, bóle pleców, bóle kończyn, bezsenność, zaczerwienienia, dyspepsja, biegunka, bóle mięśni, kaszel, krwawienia z nosa, gorączka, grypa, zaburzenia wzroku, zapalenie żołądka, bóle ciała, cierpięcie rąk i stóp, anoreksja, nudności i wymioty, dolegliwości w obrębie brzucha, zatwardzenia, zawroty głowy i omdlenia.

Syldenafil vs placebo – dzieci

Odnaleziono dwa spełniające kryteria włączenia do analizy pierwotne badania kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których syldenafil porównywano z placebo u dzieci, noworodków, lub płodów powyżej 35,5 tygodnia ciąży z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Łącznie w analizie uwzględniono 44 pacjentów, z których 22 przypisano do grupy syldenafilu, zaś 20 do placebo. Okres obserwacji wyniósł 4-42 godziny.



Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono, że w 4-42-godzinnym okresie obserwacji szansa wystąpienia zgonu jest statystycznie istotnie mniejsza w grupie syldenafilu i stanowi 10% tej szansy w grupie placebo; OR=0,10 (95% CI: 0,01 do 0,89); NNT=4 (95% CI: 3 do 13).

Na podstawie wyników pojedynczej próby klinicznej, w której pacjenci leczeni byli wcześniej tlenkiem azotu, oceniono, że w 4-godzinnym okresie obserwacji szansa wystąpienia nasilenia objawów nadciśnienia płucnego po odstawieniu NO jest mniejsza w grupie syldenafilu i stanowi 1% szansy, jaka istnieje w grupie placebo. Iloraz szans dla nasilenia objawów choroby wynosi 0,1 (95% CI: 0,00 do 0,15); NNT=2 (95% CI: 2 do 3). Wynik jest istotny statystycznie. Odnotowano także znamienne różnice pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi pod kątem konieczności ponownego wdrożenia leczenia tlenkiem azotu; OR=0,07 (95% CI: 0,00 do 0,85); NNT= 4 (2 do 22) oraz spadku wskaźnika tlenowego do wartości poniżej 20 po podaniu 7 dawek przypisanego leku; OR=40,33 (95% CI: 2,10 do nieskończoność); NNT=2 (95% CI: 2 do 3). Przy ocenie spadku wskaźnika tlenowego do wartości poniżej 20, analizowanego po podaniu 6 dawek przypisanego leku różnice pomiędzy grupą syldenafilu a placebo nie są istotne statystycznie.

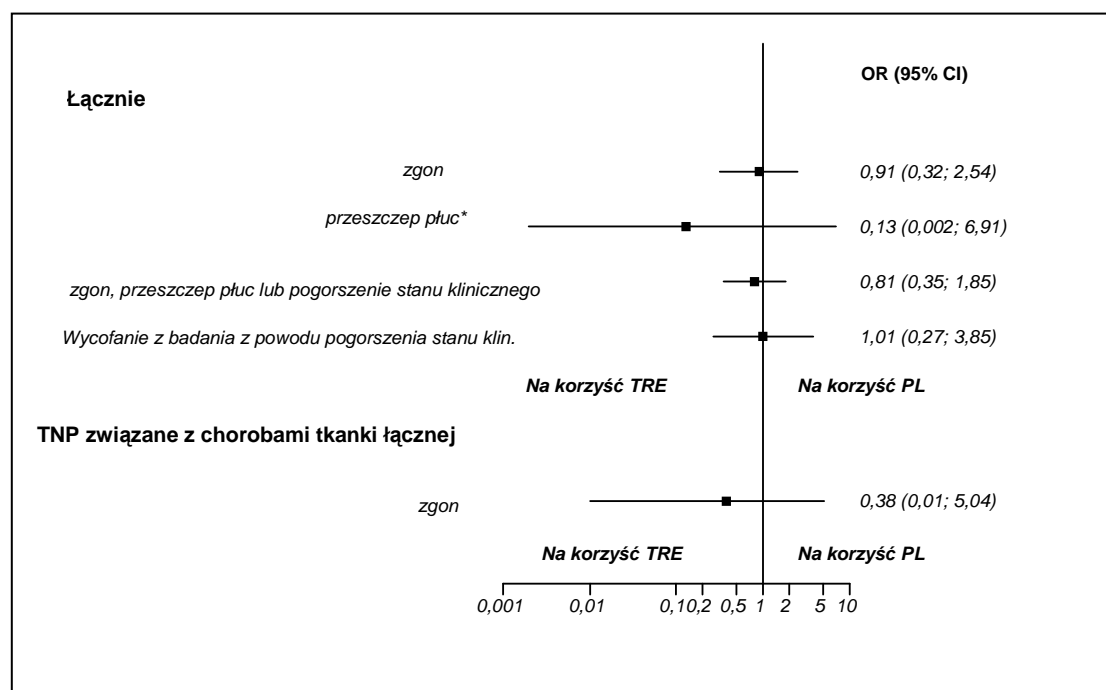
Wśród pacjentów leczonych tlenkiem azotu średnia różnica zmian ciśnienia w tętnicy płucnej pomiędzy grupą syldenafilu a placebo w 1-godzinnym okresie obserwacji wynosi -23,7 mm Hg ($p<0,001$), zatem wzrost średniego ciśnienia w tętnicy płucnej jest o 23,7 mm Hg mniejszy w grupie syldenafilu w porównaniu z placebo. Wynik jest istotny statystycznie.

Reasumując, do powyższej analizy włączono tylko dwa badania kliniczne o bardzo krótkich okresach obserwacji (4 i 42 godziny), przeprowadzone na małej populacji dzieci i noworodków (łącznie 44 pacjentów) z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono znamienne różnice pomiędzy grupami terapeutycznymi, na korzyść grupy z syldenafilem, przy ocenie częstości występowania zgonów, nasilenia objawów nadciśnienia płucnego po odstawieniu dotychczasowego leczenia tlenkiem azotu, konieczności ponownego wdrożenia leczenia tlenkiem azotu, uzyskania wskaźnika tlenowego < 20 po podaniu siedmiu dawek leku oraz średniego ciśnienia w tętnicy płucnej. W

odnalezionych badaniach, ze względu na krótki okres obserwacji, nie dokonano analizy bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych.

Treprostinil vs placebo

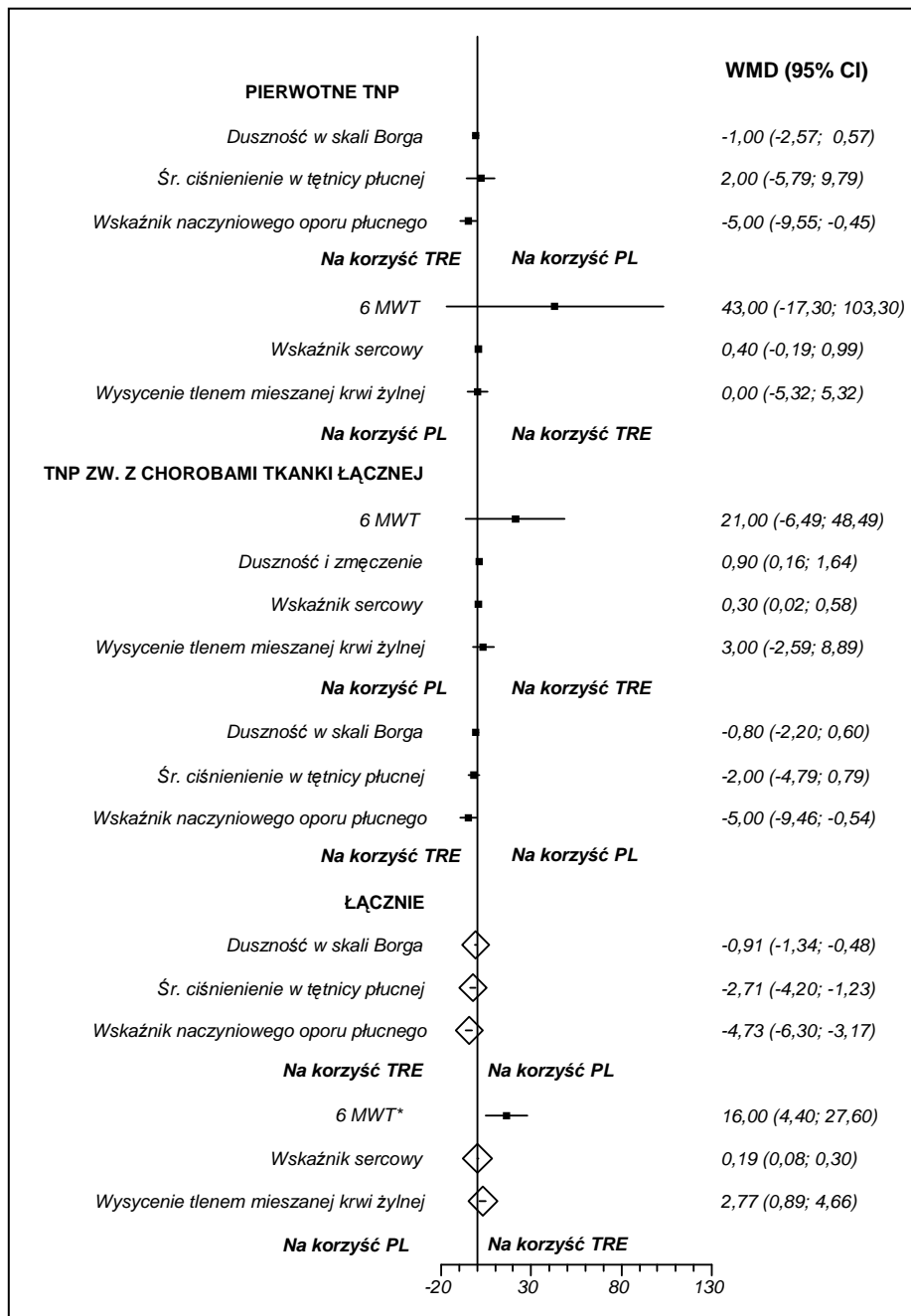
Do porównawczej analizy efektywności klinicznej treprostinilu i placebo w leczeniu pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym włączono dwie próby kliniczne z randomizacją (*Simonneau 2002* i *McLaughlin 2003*). W analizie uwzględniono łącznie 495 pacjentów: 250 przypisanych do grupy treprostinilu i 245 z grupy placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali także leczenie konwencjonalne. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono zarówno wyniki metaanaliz dla łącznej populacji pacjentów, jak i oddzielne dla osób z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej (podgrupa pacjentów w badaniu *Simonneau 2002*; N = 90).



* iloraz szans obliczony metodą *Peto*

Na podstawie analizy skuteczności klinicznej wykonanej w oparciu o badanie *Simonneau 2002* w 12-tygodniowym okresie obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą treprostinilu a placebo przy ocenie częstości zgonu (zarówno dla łącznej populacji pacjentów, jak i osób z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej), przeszczepu płuc, złożonego punktu końcowego w postaci zgonu, przeszczepu płuc lub pogorszenia stanu klinicznego, jak również wycofania pacjentów z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego. Nie wykazano skuteczności treprostinilu w porównaniu do placebo w zmniejszeniu śmiertelności - różnica w śmiertelności pomiędzy grupami jest nieistotna statystycznie.

Jakość życia oceniono na podstawie wyników jednego badania, w którym do tego celu wykorzystano kwestionariusza „*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*” oceniającego stan fizyczny i psychiczny oraz funkcjonowanie emocjonalne i społeczne. Po 12-tygodniowym okresie leczenia w grupie z treprostinilem wykazano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w porównaniu z grupą kontrolną w części odnoszącej się do stanu fizycznego (p=0,0064). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami dla wyniku uzyskanego z oceny całego kwestionariusza (p = 0,17).



*wynik w postaci mediany podano w odniesieniu do populacji pacjentów określonej w badaniu *Simonneau 2002*

Wydolność wysiłkową oceniono w obydwu badaniach na podstawie sześciominutowego testu marszu (6MWT). Na podstawie wyników pojedynczego badania *Simonneau 2002* stwierdzono, że po 12 tygodniach obserwacji wzrost dystansu przebytego w ciągu 6 minut przez pacjentów z grupy treprostinilu jest o 16 m większy w porównaniu z tym wzrostem w grupie placebo. Średnia różnica median zmian wynosi 16m (95% CI: 4,4m; 27,6m), $p=0,006$, a wynik jest istotny statystycznie.

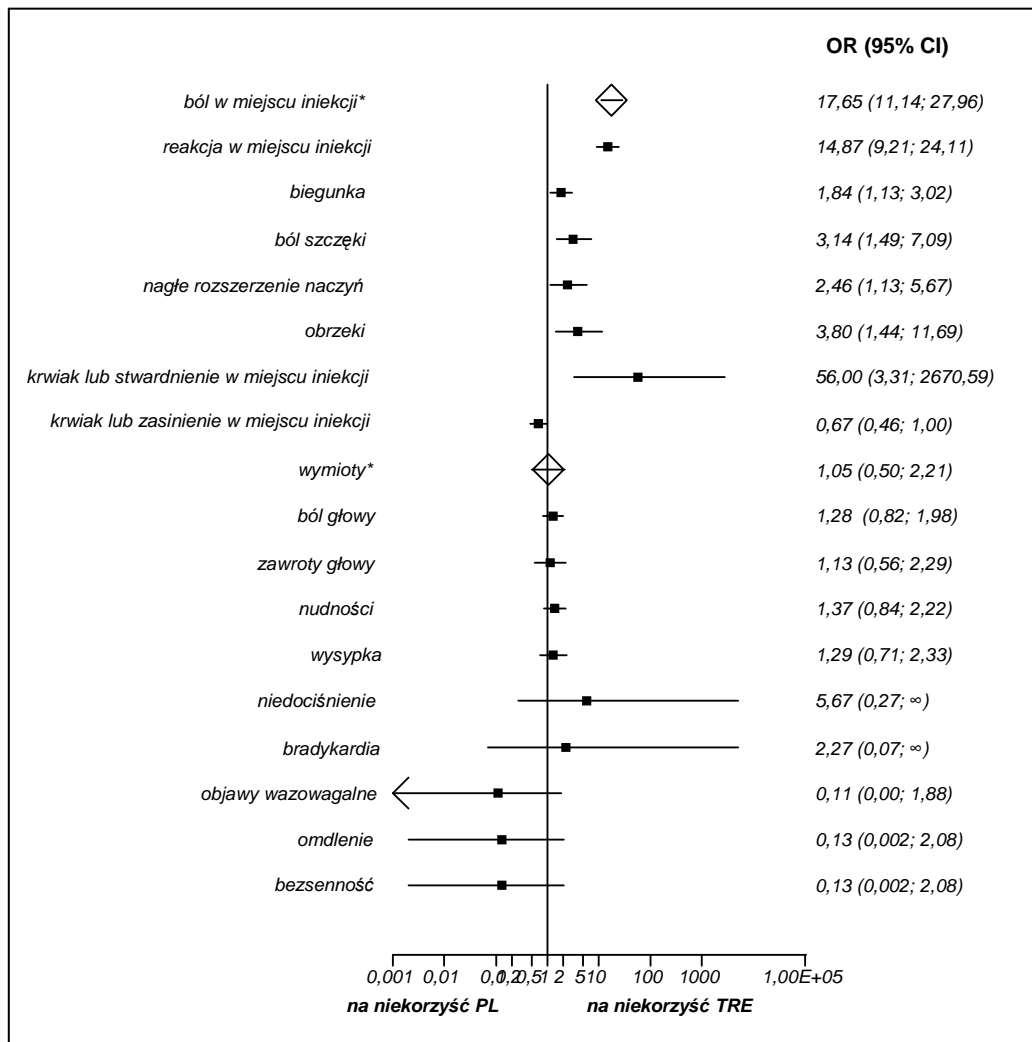
Nasilenie duszności oceniano za pomocą skali *Borga* (*Borg Dyspnea Scale*) oraz wskaźnika duszności i zmęczenia (*Dyspnea – Fatigue Rating*). Dla populacji pacjentów ocenianej łącznie średnia ważona różnica zmian nasilenia duszności w skali *Borga* wynosi $-0,91$ punktu (95% CI: $-1,34$ do $-0,48$) na korzyść grupy treprostinilu, a wynik jest istotny statystycznie. Dla subpopulacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym i związanym z chorobami tkanki łącznej różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie.

Na podstawie wyników pojedynczego badania stwierdzono także znamienne statystycznie większą redukcję nasilenia duszności i zmęczenia (*Dyspnea – Fatigue Rating*) w grupie treprostynilu w porównaniu z placebo, zarówno dla łącznej populacji pacjentów jak i osób z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosi odpowiednio 1,3 punktu ($p=0,0001$) i 0,9 (95 % CI: 0,16 do 1,64). Pomędzy grupami nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pod tym kątem dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

W wyniku przeprowadzonej analizy odnotowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupą treprostynilu a placebo przy ocenie wszystkich parametrów hemodynamicznych dla łącznej populacji pacjentów. Średnia ważona różnica zmian wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosi $-2,7$ mmHg (95 % CI: $-4,20$ do $-1,23$), wskaźnika naczyniowego oporu płucnego $-4,73$ jednostek/ m^2 (95 % CI: $-6,30$ do $-3,17$), wskaźnika sercowego $0,19$ l/min/ m^2 (95 % CI: $0,08$ do $0,30$), zaś wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej $2,77$ % (95 % CI: $0,89$ do $4,66$); we wszystkich przypadkach na korzyść grupy z treprostynilem.

Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym średnia różnica zmian wskaźnika naczyniowego oporu płucnego pomiędzy grupami jest równa -5 jednostek/ m^2 (95 % CI: $-9,55$ do $-0,45$) na korzyść treprostynilu. Nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami przy ocenie pozostałych parametrów hemodynamicznych (średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, wskaźnika sercowego i wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej).

Przy ocenie parametrów hemodynamicznych wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z chorobami tkanki łącznej różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie w przypadku wskaźnika naczyniowego oporu płucnego (średnia różnica zmian wynosi $-5,00$ jednostek/ m^2 (95 % CI: $-9,46$ do $-0,54$) na korzyść treprostynilu) oraz wskaźnika sercowego (średnia różnica zmian: $0,30$ l/min/ m^2 (95 % CI: $0,02$ do $0,58$) na korzyść treprostynilu). Dla tej subpopulacji pacjentów nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą treprostynilu a placebo pod względem średniego ciśnienia w tętnicy płucnej oraz wysycenia tlenem mieszanej krwi żyłnej.

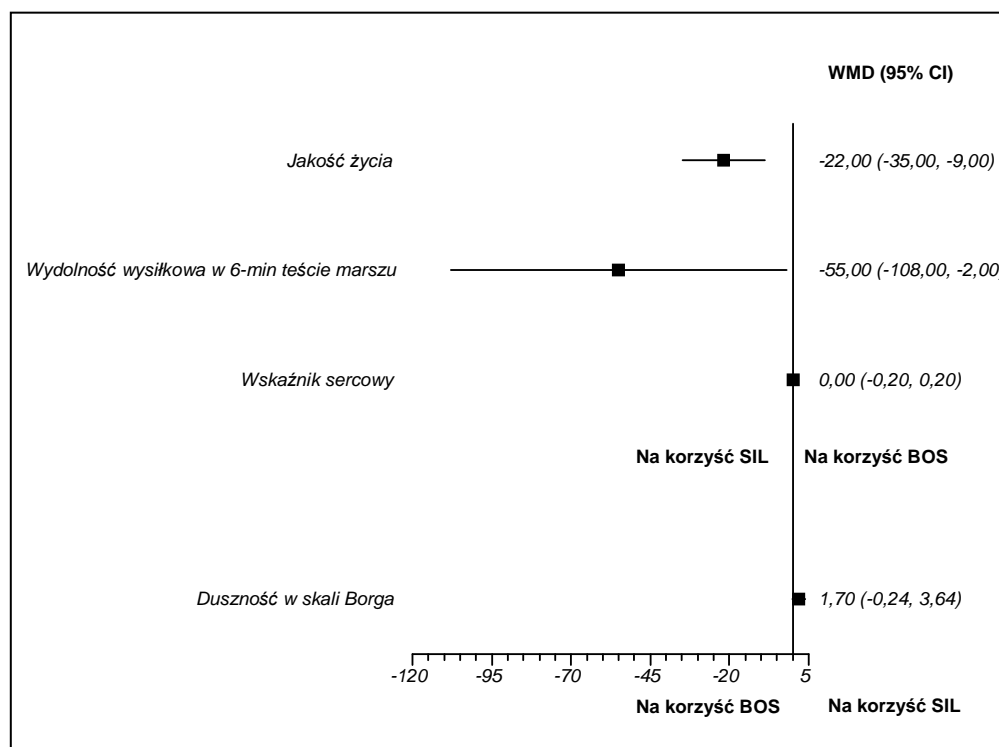


*przedstawiony na wykresie wynik uzyskano z metaanalizy 2 badań

W ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod kątem częstości występowania takich działań niepożądanych jak: krwiak lub zasinienie w miejscu iniekcji, wymioty, bóle lub zawroty głowy, nudności, wysypka, niedociśnienie, bradykardia, objawy wazowagalne, omdlenia oraz bezsenność. W grupie leczonej treprostinilem stwierdzono większą w porównaniu z grupą kontrolną szansę wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji, biegunki, bólu szczęki, nagłego rozszerzenia naczyń, obrzęków oraz krwiaka lub stwardnienia w miejscu iniekcji. OR=14,87 (95 % CI: 9,21 do 24,11), NNH=2 (95 % CI: 2 do 2) dla reakcji w miejscu iniekcji; OR = 1,84 (95% CI: 1,13 do 3,02), NNH=11 (95% CI: 6 do 42) dla biegunki; OR=3,14 (95% CI: 1,49 do 7,09), NNH=12 (95% CI: 8 do 28) dla bólu szczęki; OR=2,46 (95% CI: 1,13 do 5,67), NNH=17 (95% CI: 9 do 77) dla nagłego rozszerzenia naczyń; OR=3,8 (95% CI: 1,44 do 11,69), NNH=16 (95% CI: 9 do 42) dla obrzęków; OR=56,00 (95% CI: 3,31; 2670,59), NNH=2 (95% CI: 2 do 3) dla krwiaka lub stwardnienia w miejscu iniekcji. Wyniki są istotne statystycznie.

Bozentan vs syldenafil

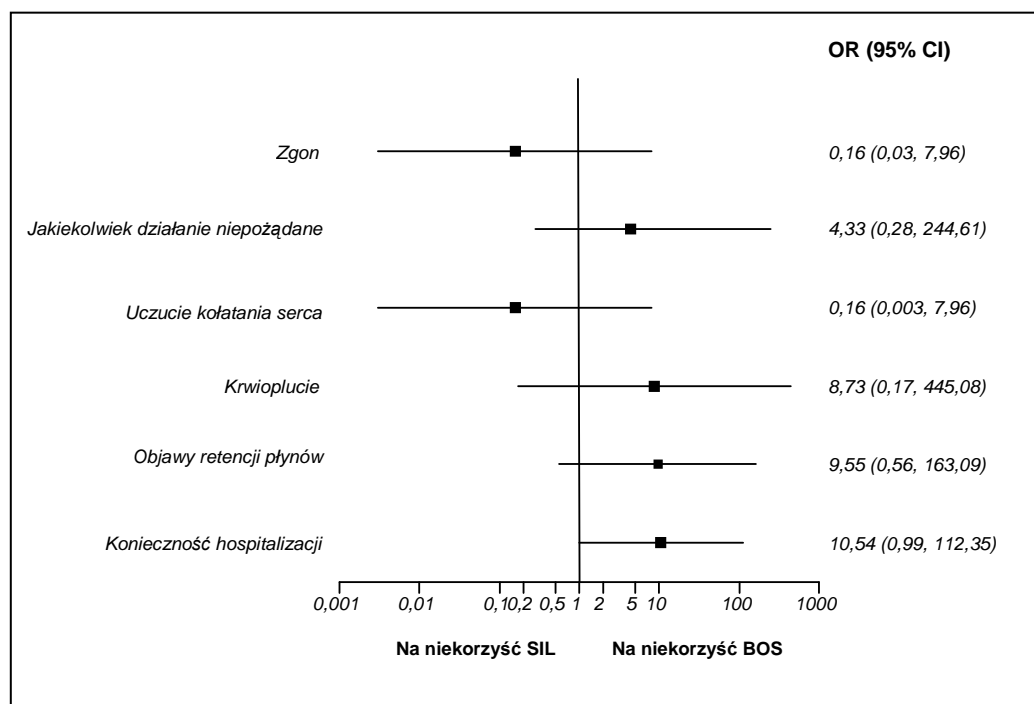
Odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, w którym bozentan bezpośrednio porównywano z syldenafilem. Do analizy włączono 26 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, z których 12 osób przypisano do grupy z bozentanem, zaś 14 do grupy syldenafilu. Wszyscy pacjenci leczeni byli dodatkowo konwencjonalnie warfaryną, diuretykami, digoksyną lub antagonistami wapnia. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni.



Na podstawie analizy skuteczności klinicznej, stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Quality-of-Life* w grupie sildenafilu w porównaniu z bozentanem. W 16-tygodniowym okresie obserwacji średnia różnica zmian punktacji pomiędzy grupą bozentanu i sildenafilu wyniosła -22 punkty (95% CI: -35 do -9).

Średnia różnica zmian wydolności wysiłkowej w 6-minutowym teście marszu pomiędzy grupą bozentanu a sildenafilu była równa -55 metrów (95% CI: -108 do -2), na niekorzyść grupy z bozentanem, a wynik przekroczył próg istotności statystycznej.

Pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pod kątem częstości występowania zgonów, jak również nasilenia duszności w skali *Borga* oraz wskaźnika sercowego. Powyższe wyniki należy interpretować ostrożnie, ze względu na fakt iż autorzy badania nie wykonali analizy ITT (jednego pacjenta, który zmarł wykluczono z grupy sildenafilu).



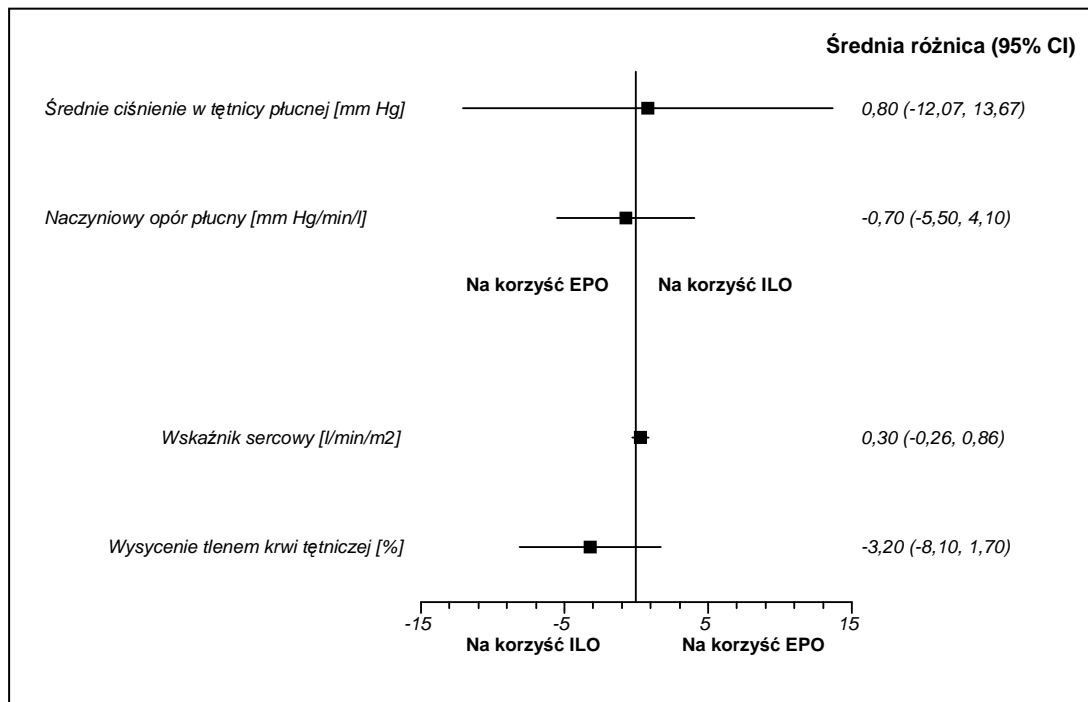
W ocenie bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą bozentanu a syldenafilu przy ocenie częstości występowania uczucia kołatania serca, krwioplucia, konieczności zwiększenia dawki diuretyków z powodu objawów retencji płynów oraz działań niepożądanych ocenianych łącznie i konieczności hospitalizacji pacjentów.

Epoprostenol vs iloprost

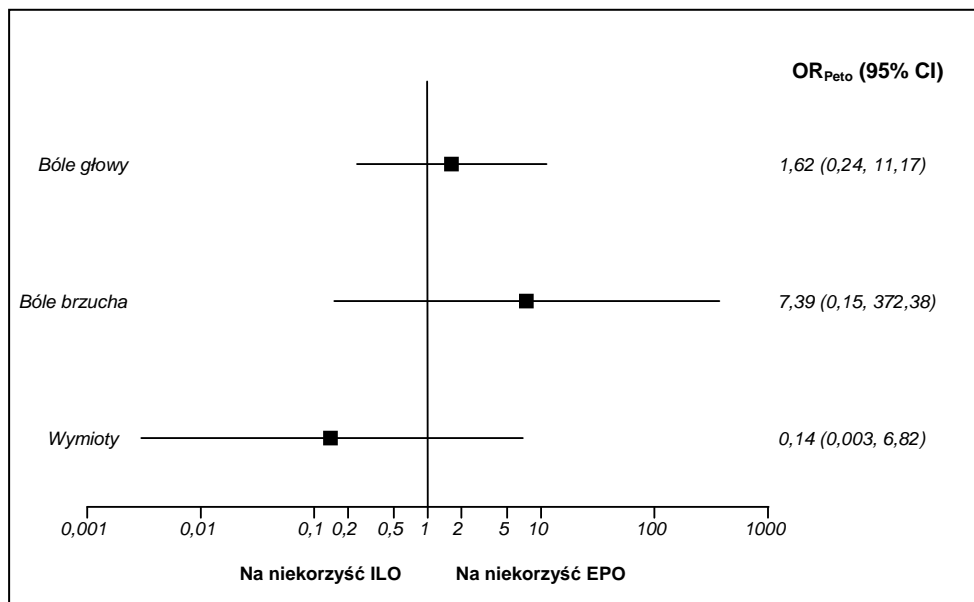
Epoprostenol porównywano bezpośrednio z iloprostem tylko w jednym badaniu klinicznym z randomizacją i grupami krzyżowymi. W odnalezionej próbie klinicznej nie zastosowano zaślepienia. W badaniu uczestniczyło 12 osób z ciężkim pierwotnym tętniczym nadciśnieniem płucnym, które nie odpowiedziały na wcześniejsze leczenie środkami rozszerzającymi naczynia i były kandydatami do przeszczepu płuca i serca. Okres obserwacji wyniósł 45 minut.

W analizie skuteczności nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą epoprostenolu a grupą iloprostu przy ocenie parametrów hemodynamicznych: średniego ciśnienia w tętnicy płucnej, naczyniowego oporu płucnego, wskaźnika sercowego oraz wysycenia tlenem krwi tętniczej.

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.



W ocenie bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania takich działań niepożądanych, jak: bóle głowy, bóle brzucha i wymioty.



Podsumowując, na podstawie wykonanej analizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą epoprostenolu a iloprostu zarówno przy ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że wiarygodność powyższej analizy może być ograniczona, ze względu na bardzo małą populację pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym (12 osób), krótki okres obserwacji (45 minut), jak również dość niską wiarygodność włączonej do analizy próby klinicznej (2 punkty w skali *Jadad*).

Podsumowanie

Do przeglądu systematycznego włączono 19 badań klinicznych z randomizacją, w których uczestniczyło łącznie 1795 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Podsumowanie

dowodów naukowych (*evidence summary*) przedstawione w oparciu o propozycję GRADE umieszczono w załącznikach.

Na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego i metaanalizy można stwierdzić, że dwa leki spośród pięciu ocenianych interwencji (bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil) są znamienne skuteczniejsze w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym lub placebo przy ocenie częstości występowania zgonów w krótkich okresach obserwacji. Dla porównania epoprostenol vs leczenie konwencjonalne wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym w okresie obserwacji wynoszącym 8-12-tygodni iloraz szans wynosi 0,09 (95% CI: 0,02 do 0,56), NNT=5 (4 do 13), zaś dla porównania syldenafil vs placebo wśród populacji dzieci i płodów w 4-42-godzinnym okresie obserwacji OR=0,10 (95% CI: 0,01 do 0,89), NNT=4 (95% CI: 3 do 13). Należy mieć na uwadze, że pełna ocena przeżywalności pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym wymaga przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją o dłuższych okresach obserwacji (powyżej 6 miesięcy).

Jakość życia oceniano dla wszystkich porównań na podstawie wyników pojedynczych badań, różniących się pod względem zastosowanych skal. Przy ocenie tego punktu końcowego istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianych leków odnotowano dla porównań: epoprostenol vs leczenie konwencjonalne (w skali *Chronic Heart Failure Questionnaire*) i w obszarze reakcji emocjonalnych oraz snu (w skali *Nottingham Health Profile*); syldenafil vs placebo (w skali *Chronic Heart Failure Questionnaire*) w obszarze duszności oraz treprostynil vs placebo w obszarze stanu fizycznego (w skali *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*).

W czterech porównaniach: (bozentan vs placebo, epoprostenol vs placebo, iloprost vs placebo i syldenafil vs placebo) oceniano wydolność wysiłkową pacjentów wg klasyfikacji NYHA lub WHO. Na podstawie wyników uzyskanych w oparciu o analizę od 1 do 3 badań klinicznych z randomizacją, można stwierdzić, że wszystkie cztery leki skutecznie zwiększają wydolność wysiłkową wg tej klasyfikacji w łącznej populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym pierwotnym i związanym z innymi chorobami (bozentan vs placebo: OR=2,25 (95% CI: 1,21 do 4,18), NNT=7 (95% CI: 4 do 21); epoprostenol vs placebo: 37,99 (95% CI: 8,43 do 171,22), NNT=3 (95% CI: 2 do 4); iloprost vs placebo: OR=2,25 (95% CI: 1,02 do 5,13), NNT=9 (95% CI: 5 do 79), syldenafil vs placebo: OR=6,94 (95% CI: 2,78 do 17,31), NNT=4 (95% CI: 3 do 6). Na podstawie metaanalizy łącznej liczby pacjentów z 2 badań porównujących epoprostenol z leczeniem konwencjonalnym oraz podgrupy pacjentów z pojedynczej próby klinicznej, w której iloprost porównywano z placebo, można również stwierdzić, że wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym częstość występowania wzrostu wydolności wysiłkowej wg klasyfikacji NYHA/WHO jest znamienne większa zarówno w grupie epoprostenolu, jak i iloprostu w porównaniu z placebo (epoprostenol vs placebo: OR=26,44 (95% CI: 4,49 do 155,81), NNT=3 (95% CI: 2 do 4); iloprost vs placebo: 4,92 (95% CI: 1,19 do 28,66)). Dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami wydolność wysiłkową wg NYHA/WHO oceniano w dwóch porównaniach: epoprostenol vs placebo, na podstawie jednego badania oraz iloprost vs placebo w podgrupie pacjentów z pojedynczej próby klinicznej. Niemniej istotne statystycznie różnice pod tym kątem pomiędzy grupami terapeutycznymi odnotowano jedynie pomiędzy grupą epoprostenolu i placebo, na korzyść epoprostenolu (OR = 65,40 (95% CI: 5,69 do 2742,21), NNT=3 (95% CI: 2 do 4)).

Wydolność wysiłkową w 6-minutowym teście marszu oceniano w 4 badaniach z randomizacją porównujących bozentan vs placebo, 2 badaniach porównujących epoprostenol z leczeniem konwencjonalnym, pojedynczej próbie klinicznej, w której iloprost porównywano z placebo, 1 badaniu oceniającym syldenafil vs placebo oraz 2 próbach porównujących treprostynil z placebo. Na podstawie wykonanych analiz w czterech grupach z interwencją (bozentan, iloprost, syldenafil, treprostynil) stwierdzono znamienne większą

poprawę tego parametru w porównaniu z grupami placebo w ocenianych łącznie populacjach pacjentów z pierwotnym oraz związanym z innymi chorobami nadciśnieniem płucnym. Średnia ważona różnica zmian wynosi 43,33 m (95% CI: 27,55 do 59,12) pomiędzy grupą bozentanu a placebo; 36,4 m ($p=0,004$) pomiędzy iloprostem vs placebo; 55,82 m (95% CI: 38,03 do 73,61) pomiędzy syldenafilem a placebo i 16,00 m (95% CI: 4,40 do 27,60) pomiędzy treprostynilem a placebo. Dla pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami odnotowano jedynie w przypadku porównania epoprostenol vs leczenie konwencjonalne, na korzyść grupy z epoprostenolem: WMD=46,94 m (95% CI: 17,30 do 76,59). W dwóch pozostałych porównaniach (iloprost vs placebo i treprostynil vs placebo) różnice pomiędzy ocenianymi grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej. Ten punkt końcowy wśród pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami oceniano w trzech porównaniach: epoprostenol vs placebo - na podstawie pojedynczego badania, iloprost vs placebo i treprostynil vs placebo- na podstawie podgrup pacjentów z pojedynczych badań klinicznych. Niemniej w żadnym z porównań nie wykazano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Nasilenie duszności oceniano we wszystkich porównaniach, niemniej do tego celu wykorzystywano różne rodzaje skal. W czterech porównaniach zastosowano skalę duszności *Borga* (bozentan vs placebo, epoprostenol vs placebo, syldenafil vs placebo i treprostynil vs placebo), zaś w dwóch porównaniach wykorzystano dodatkowo skalę duszności i zmęczenia, zaś porównaniu iloprost vs placebo nasilenie duszności oceniano przy użyciu skali *Mahlera*. Na podstawie wykonanej analizy stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami, przy ocenie nasilenia duszności w skali *Borga* w porównaniach: epoprostenol vs leczenie konwencjonalne – dla populacji pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami: (średnia różnica zmian: -2,5 (95% CI: -3,5 do -1,5)) i treprostynil vs placebo – dla łącznej populacji pacjentów (WMD=-0,91 (95% CI: -1,34 do -0,48)). W porównaniu syldenafil vs placebo ten punkt końcowy oceniano w dwóch próbach klinicznych. W jednym z badań, przeprowadzonym na małej liczbie pacjentów (łącznie 18 osób) w grupie syldenafilu odnotowano znamienne statystycznie większą redukcję nasilenia duszności w porównaniu z placebo (średnia różnica zmian wynosi -1,23 ($p<0,01$), podczas gdy wynik uzyskany na podstawie większej próby klinicznej (łącznie 277 pacjentów) nie przekroczył progu statystycznej istotności. Redukcja nasilenia duszności i zmęczenia jest znamienne większa w grupach epoprostenolem oraz treprostynilem w porównaniu z grupami kontrolnymi. Średnia ważona różnica zmian tego parametru pomiędzy epoprostenolem a grupą kontrolną wynosi 2,00 (95% CI: 1,55 do 2,45) dla łącznej populacji pacjentów, 2,00 (95% CI: 1,00 do 3,00) dla osób z pierwotnym nadciśnieniem płucnym i 2,00 (95% CI: 2,00 do 3,00) dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami, zaś pomiędzy grupą treprostynilu a placebo: 1,3 ($p=0,0001$) dla łącznej populacji pacjentów, 0,9 (95% CI: 0,16 do 1,64) dla pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z innymi chorobami. Wśród pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym nie odnotowano znamienych różnic pod tym kątem pomiędzy grupą treprostynilu a placebo. Średnia różnica zmian nasilenia duszności oceniana przy użyciu indeksu *Mahlera*, pomiędzy grupą iloprostu a placebo wynosi natomiast 1,12 (95% CI: 0,43 do 1,81), na korzyść iloprostu, a wynik jest znamieny statystycznie.

W ocenie bezpieczeństwa nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą bozentanu a placebo, jak również syldenafilu a placebo pod kątem częstości występowania któregośkolwiek z ocenianych działań niepożądanych. Przy ocenie częstości występowania bólów szczęki odnotowano znamienne różnice pomiędzy epoprostenolem, iloprostem i treprostynilem a grupami kontrolnymi, na niekorzyść ocenianych leków. Szansa wystąpienia bólów szczęki w grupach epoprostenolu, iloprostu i treprostynilu jest odpowiednio 327,00,

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

4,40 i 3,14 razy większa w porównaniu z tą szansą w grupach kontrolnych (epoprostenol vs leczenie konwencjonalne: OR=327,00 (95% CI: 27,58 do 11155,05), NNH=2 (95% CI: 2 do 2); iloprost vs placebo: OR=4,40 (95% CI: 1,13 do 24,94), NNH=12 (6 do 54); treprostynil vs placebo: OR=3,14 (95% CI: 1,49 do 7,09), NNH=12 (8 do 28). Leczenie epoprostenolem wiąże się dodatkowo ze statystycznie istotnie większą w porównaniu z grupą leczenia konwencjonalnego szansą wystąpienia nudności (OR=3,56(95% CI: 1,36 do 9,83), NNH=5 (95% CI: 3 do 13)) i biegunka (OR=17,33 (95% CI: 4,62 do 94,37), NNH=3 (95% CI: 2 do 4). Z kolei szansa wystąpienia poważnych omdleń oraz zaczerwienienia jest większa wśród pacjentów leczonych iloprestem w porównaniu z placebo; iloraz szans wynosi odpowiednio: OR=7,77 (95% CI: 1,32 do 45,66), NNH=23 (95% CI: 10 do 83) dla poważnych omdleń i 3,73 (95% CI: 1,57 do 9,53), NNH=6 (95% CI: 4 do 14) dla zaczerwienienia. Stosowanie treprostynilu wiąże się natomiast ze znamienne częstszym w porównaniu z grupą placebo występowaniem takich działań niepożądanych, jak: obrzęki (OR=3,80 (95% CI: 1,44 do 11,69), NNH=16 (95% CI: 9 do 42)), bóle w miejscu iniekcji (OR=17,65 (95% CI: 11,14 do 27,96), NNH=2 (95% CI: 2 do 2), reakcja w miejscu iniekcji (OR=14,87 (95% CI: 9,21 do 24,11), NNH=2 (95% CI: 2 do 2), krwiak lub stwardnienie w miejscu iniekcji (OR=56,00 (95% CI: 3,31 do 2670,59), NNH=2 (95% CI: 2 do 3) oraz nagłe rozszerzenie naczyń (OR=2,46 (95% CI: 1,13 do 5,67), NNH=17 (95% CI: 9 do 77)). Należy mieć na uwadze, że ocenę bezpieczeństwa ocenianych leków oparto na małej liczbie badań klinicznych z randomizacją, o stosunkowo krótkich okresach obserwacji. Celem pełnej analizy bezpieczeństwa należałoby przeprowadzić spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy badania RCT o dłuższych okresach obserwacji (co najmniej 6 miesięcy). Analiza badań obserwacyjnych, bez grupy kontrolnej, o dłuższych okresach obserwacji nie była przedmiotem niniejszego opracowania.

6. SPIS WYKORZYSTANYCH SKRÓTÓW

ABI	bezwzględne zwiększenie korzyści (ang. <i>absolute benefit increase</i>)
ARR	bezwzględne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>absolute risk reduction</i>)
b.d.	brak danych
BOS	bozentan
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DL _{CO}	pojemność dyfuzyjna płuc
EBM	medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EPO	epoprostenol
FVC	nasiloną pojemność życiowa
FEV ₁	nasiloną objętość wydechu pierwszosekundowa
ILO	iloprost
LK	leczenie konwencjonalne
n.a.	nieosiągalne obliczenie wyniku
NNH	liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego działania niepożądanego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, która musi zostać poddana danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego dodatkowego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt u jednego z nich (z ang. <i>number needed to treat</i>)
n.s.	nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PL	placebo
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RBI	zwiększenie korzyści względnej (ang. <i>relative benefit increase</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRR	zmniejszenie ryzyka względnego (ang. <i>relative risk reduction</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIL	sildenafil
TNP	tętnicze nadciśnienie płucne
TRE	treprostinil
VAS	skala wizualno-analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
VC	pojemność życiowa (ang. <i>vital capacity</i>)
vs	kontra (ang. <i>versus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

7. PIŚMIENNICTWO

Introduction and Methods:

1. AGENCJA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH. WYTYCZNE PRZEPROWADZANIA OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH (HTA); DOKUMENT DOSTĘPNY NA STRONIE: [HTTP://WWW.AOTM.GOV.PL/PLIKI/EDU/WYTYCZNE%20HTA%20W%20AOTM.PDF](http://www.aotm.gov.pl/pliki/edu/wytyczne%20hta%20w%20aotm.pdf).
2. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION: DRUGS DESIGNATED AS ORPHAN DRUGS; [WWW.TGA.GOV.AU/DOCS/HTML/ORPHAND2.HTM](http://www.tga.gov.au/docs/html/orphand2.htm)
3. FDA: LIST OF ORPHAN DESIGNATIONS AND APPROVALS: [WWW.FDA.GOV/ORPHAN/DESIGNAT/LIST.HTM](http://www.fda.gov/orphan/designat/list.htm)
4. THE PORTAL FOR RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS: [WWW.ORPHANET.NET](http://www.orphanet.net)
5. BRADBURN MJ, DEEKS JJ, BERLIN JA, RUSSELL LOCALIO A. MUCH ADO ABOUT NOTHING: A COMPARISON OF THE PERFORMANCE OF META-ANALYTICAL METHODS WITH RARE EVENTS. *STAT MED.* 2007, 26 (1): 53-77.
6. URZĄD REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH: CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO FLOLAN 0,5 I 1,5 MG (19.04.2006R.), CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REMODULIN 5 MG/ML (26.04.2007)
7. GALIÈ N, TORBICKI A, BARST R I WSP. ESC GUIDELINES. GUIDELINES ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. THE TASK FORCE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY; *EUROPEAN HEART JOURNAL*; 2004; 25; 2243-2278
8. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM I WSP. SURVIVAL IN PATIENTS WITH PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. RESULTS FROM A NATIONAL PROSPECTIVE REGISTRY. *ANN INTERN MED* 1991; 115: 343-349
9. EUROPEAN MEDICINES AGENCY EMEA, CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH: REVATIO, TRACLEEAR, VENTAVIS
10. FDA, CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH, PRODUCT INFORMATION – FLOLAN (NDA 20-444/S-003), REMODULIN (NDA 21-272/S-005), BOZENTAN (NDA 21-290)
11. HUMBERT M, SITBON O, CHAOUAT A I WSP. PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN FRANCE RESULTS FROM A NATIONAL REGISTRY. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* VOL 173. PP 1023–1030, 2006
12. JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJ, GAVAGHAN DJ, MCQUAY HJ. ASSESSING THE QUALITY OF REPORTS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS: IS BLINDING NECESSARY? *CONTROL CLIN TRIALS.* 1996, VOL 17, 1, PP 1-12.
13. MCGOON M, GUTTERMAN D, STEEN V I WSP. SCREENING, EARLY DETECTION, AND DIAGNOSIS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. ACCP EVIDENCE-BASED CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. *CHEST* 2004;126;14-34
14. MOHER D, COOK DJ, EASTWOOD S, OLKIN I, RENNIE D, STROUP DF. IMPROVING THE QUALITY OF REPORTS OF METAANALYSES OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS: THE QUOROM STATEMENT. QUALITY OF REPORTING OF META-ANALYSES. *LANCET.* 1999, 354, 9193, 1896-900.
15. NHS REGIONAL DRUG AND THERAPEUTICS CENTRE AN UPDATE ON NEWER AGENTS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION, 2004
16. RICH S, DANTZKER AR, AYRES AM I WSP. PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION: A NATIONAL PROSPECTIVE STUDY. *ANNALS OF INTERNAL MEDICINE,* 1987; 107: 216 – 223
17. THE COCHRANE COLLABORATION. COCHRANE HANDBOOK FOR SYSTEMATIC REVIEWS OF INTERVENTIONS. WERSJA 4.2.6, DOKUMENT DOSTĘPNY NA STRONIE: [HTTP://WWW.COCHRANE.ORG/RESOURCES/HANDBOOK/HANDBOOK4.2.6SEP2006.PDF](http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook4.2.6sep2006.pdf).

Systematic Reviews:

18. KANTHAPILLAI P, LASSERSON TJ, WALTERS EH, “SYLDENAFIL FOR PULMONARY HYPERTENSION”, COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2004
19. LIU C, CHEN J., “ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION”, COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2006,

20. PARAMOTHAYAN NS, LASSERSON TJ, WELLS AU, WALTERS EH "PROSTACYCLIN FOR PULMONARY HYPERTENSION IN ADULTS", COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2005
21. SHAH PS, OHLSSON A. „SYLDENAFIL FOR PULMONARY HYPERTENSION IN NEONATES" COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS 2007

Clinical Trials included into the Analysis:

22. BADESCH D, BURGESS G, PARPIA T, TORBICKI A; SYLDENAFIL CITRATE IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) RESULTS OF A MULTICENTER MULTINATIONAL RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO CONTROLLED TRIAL BY WHO FUNCTIONAL CLASS (FC) [ABSTRACT]; AMERICAN THORACIC SOCIETY 2005 INTERNATIONAL CONFERENCE; MAY 20-25; SAN DIEGO, CALIFORNIA YR: 2005 PG: [A57] [POSTER: K39]
23. BADESCH DB, BODIN F, CHANNICK RN ET AL; COMPLETE RESULTS OF THE FIRST RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF BOZENTAN, A DUAL ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST, IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION; CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH 63[4], 227-246. 2002.
24. BADESCH DB, TAPSON VF, MCGOON MD ET AL CONTINUOUS INTRAVENOUS EPOPROSTENOL FOR PULMONARY HYPERTENSION DUE TO THE SCLERODERMA SPECTRUM OF DISEASE. A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL; ANN INTERN MED 2000; 132(6):425-434.
25. BAQUERO H, SOLIZ A, NEIRA F, VENEGAS ME, SOLA A; ORAL SYLDENAFIL IN INFANTS WITH PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN: A PILOT RANDOMIZED BLINDED STUDY.; PEDIATRICS. 2006 APR;117(4):1077-83.
26. BARST RJ, LANGLEBEN D, BADESCH D ET AL; TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION WITH THE SELECTIVE ENDOTHELIN-A RECEPTOR ANTAGONIST SITAXSENTAN; J AM COLL CARDIOL 2006; 47(10):2049-2056.
27. BARST RJ, RUBIN LJ, LONG WA ET AL.; A COMPARISON OF CONTINUOUS INTRAVENOUS EPOPROSTENOL (PROSTACYCLIN) WITH CONVENTIONAL THERAPY FOR PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. THE PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION STUDY GROUP.; N ENGL J MED 1996; 334(5):296-302.
28. BHARANI A, MATHEW V, SAHU A, LUNIA B; THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF SYLDENAFIL IN PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE PULMONARY HYPERTENSION.; INDIAN HEART J 2003; 55(1):55-59.
29. CHANNICK RN, SIMONNEAU G, SITBON O ET AL; EFFECTS OF THE DUAL ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONIST BOZENTAN IN PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION: A RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED STUDY; LANCET 2001; 358(9288):1119-1123.
30. DENTON CP, HUMBERT M, RUBIN L, BLACK CM; BOZENTAN TREATMENT FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION RELATED TO CONNECTIVE TISSUE DISEASE: A SUBGROUP ANALYSIS OF THE PIVOTAL CLINICAL TRIALS AND THEIR OPEN-LABEL EXTENSIONS.; ANN RHEUM DIS 2006; 65(10):1336-1340.
31. GALIE N, BEGHETTI M, GATZOULIS MA ET AL; BOZENTAN THERAPY IN PATIENTS WITH EISENMENGER SYNDROME: A MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY; CIRCULATION 2006; 114(1):48-54.
32. GALIE N, BURGESS G, PARPIA T, BARST R; EFFECTS OF SYLDENAFIL ON 1 YEAR SURVIVAL OF PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) [ABSTRACT]; AMERICAN THORACIC SOCIETY 2005 INTERNATIONAL CONFERENCE; MAY 20-25; SAN DIEGO, CALIFORNIA YR: 2005 PG: [C88]
33. GALIE N, GHOFrani HA, TORBICKI A, BARST RJ, RUBIN LJ, BADESCH D, FLEMING T, PARPIA T, BURGESS G, BRANZI A, GRIMMINGER F, KURZYNA M, SIMONNEAU G; SYLDENAFIL USE IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (SUPER) STUDY GROUP. SYLDENAFIL CITRATE THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION; N ENGL J MED. 2005 NOV 17;353(20):2148-57.
34. GALIE N, HINDERLITER AL, TORBICKI A ET AL; EFFECTS OF THE ORAL ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONIST BOZENTAN ON ECHOCARDIOGRAPHIC AND DOPPLER MEASURES IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. J AM COLL CARDIOL 2003; 41(8):1380-1386.
35. GATZOULIS MA, BEGHETTI M, GALIE N ET AL.; BOZENTAN SHOWS PERSISTENT BENEFIT IN FUNCTIONAL CLASS AND EXERCISE CAPACITY AMONGST EISENMENGER PATIENTS IN THE BREATHE-5 OPEN LABEL EXTENSION STUDY. WORLD CONGRESS OF CARDIOLOGY [ABSTRACT]. 2006.
36. HINDERLITER AL, WILLIS PW, BARST RJ ET AL.; EFFECTS OF LONG-TERM INFUSION OF PROSTACYCLIN (EPOPROSTENOL) ON ECHOCARDIOGRAPHIC MEASURES OF RIGHT VENTRICULAR

- STRUCTURE AND FUNCTION IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION STUDY GROUP. CIRCULATION 1997; 95(6):1479-1486.
37. LANGLEBEN D, BARST RJ, BADESCH D ET AL.; CONTINUOUS INFUSION OF EPOPROSTENOL IMPROVES THE NET BALANCE BETWEEN PULMONARY ENDOTHELIN-1 CLEARANCE AND RELEASE IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. CIRCULATION 1999; 99(25):3266-3271.
 38. MCLAUGHLIN VV, SITBON O, BADESCH DB ET AL. SURVIVAL WITH FIRST-LINE BOZENTAN IN PATIENTS WITH PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. EUR RESPIR J 2005; 25(2):244-249.
 39. MCLAUGHLIN VALLERIE V.; GAINE SEAN P. ; BARST ROBYN J. ; OUDIZ RONALD J. ; BOURGE ROBERT C. ; FROST ADAANI ; ET AL.; EFFICACY AND SAFETY OF TREPROSTINIL: AN EPOPROSTENOL ANALOG FOR PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION.; J CARDIOVASC PHARMACOL. 2003 FEB;41(2):293-9.
 40. NAMACHIVAYAM P, THEILEN U, BUTT WW, COOPER SM, PENNY DJ, SHEKERDEMIAN LS.; SYLDENAFIL PREVENTS REBOUND PULMONARY HYPERTENSION AFTER WITHDRAWAL OF NITRIC OXIDE IN CHILDREN.; AM J RESPIR CRIT CARE MED. 2006 NOV 1;174(9):1042-7. EPUB 2006 AUG 17.
 41. OLSCHIEWSKI H, SIMONNEAU G, GALIE N ET AL.; INHALED ILOPROST FOR SEVERE PULMONARY HYPERTENSION. N ENGL J MED 2002; 347(5):322-329.
 42. OUDIZ RJ, SCHILZ RJ, BARST RJ, GALIE N, RICH S, RUBIN LJ, ET AL. TREPROSTINIL, A PROSTACYCLIN ANALOGUE, IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH COLLAGEN VASCULAR DISEASE; CHEST 2004; 126 (2): 420-7.
 43. PEPKE-ZABA J, BROWN MCJ, PARPIA T, GILBERT C, BURGESS G THE IMPACT OF SYLDENAFIL CITRATE ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (PAH) RESULTS OF A MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED TRIAL [ABSTRACT]; AMERICAN THORACIC SOCIETY 2005 INTERNATIONAL CONFERENCE; MAY 20-25; SAN DIEGO, CALIFORNIA YR: 2005 PG: [B16]
 44. RAYMOND RJ, HINDERLITER AL, WILLIS PW ET AL. ECHOCARDIOGRAPHIC PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOMES IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION. J AM COLL CARDIOL 2002; 39(7):1214-1219.
 45. RUBIN L, BURGESS G, PARPIA T, SIMONEAU G; EFFECTS OF SYLDENAFIL ON 6 MINUTE WALK DISTANCE (6MWD) AND WHO FUNCTIONAL CLASS (FC) AFTER 1 YEAR OF TREATMENT [ABSTRACT]; AMERICAN THORACIC SOCIETY 2005 INTERNATIONAL CONFERENCE; MAY 20-25; SAN DIEGO, CALIFORNIA YR: 2005 PG: [B16]
 46. RUBIN LJ, BADESCH DB, BARST RJ ET AL.; BOZENTAN THERAPY FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION. N ENGL J MED 2002; 346(12):896-903.
 47. RUBIN LJ, MENDOZA J, HOOD M ET AL.; TREATMENT OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION WITH CONTINUOUS INTRAVENOUS PROSTACYCLIN (EPOPROSTENOL). RESULTS OF A RANDOMIZED TRIAL. ANN INTERN MED 1990; 112(7):485-491.
 48. SASTRY BKS, NARASIMHAN C, REDDY K, RAJU S. CLINICAL EFFICACY OF SYLDENAFIL IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION; JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2004;43(7):1149-53.
 49. SCOTT JP, HIGENBOTTAM T, WALLWORK J; THE ACUTE EFFECT OF THE SYNTHETIC PROSTACYCLIN ANALOGUE ILOPROST IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION; BR J CLIN PRACT 1990; 44: 220-6.
 50. SIMONNEAU G, BARST R, GALIE N, NAEJIE R, RICH S, BOURGE RC, ET. AL.; CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INFUSION OF TREPROSTINIL, A PROSTACYCLIN ANALOGUE, IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION.; AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CRITICAL CARE MEDICINE 2002;165(3):800-4.
 51. SINGH TP, ROHIT M, GROVER A, MALHOTRA S, VIJAYVERGIYA R. A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF ORAL SYLDENAFIL THERAPY IN SEVERE PULMONARY ARTERY HYPERTENSION; AM HEART J. 2006 APR;151(4):851.E1-5.
 52. SITBON O, BADESCH DB, CHANNICK RN ET AL. EFFECTS OF THE DUAL ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST BOZENTAN IN PATIENTS WITH PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: A 1-YEAR FOLLOW-UP STUDY. CHEST 2003; 124(1):247-254.
 53. THURM CA, WIGLEY FM, DOLE WP, WISE RA.; FAILURE OF VASODILATOR INFUSION TO ALTER PULMONARY DIFFUSING CAPACITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS. AM J MED 1991; 90(5):547-552.
 54. WILKINS MR, PAUL GA, STRANGE JW., TUNARIU N, GIN-SING W, BANYA WA SYLDENAFIL VERSUS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONIST FOR PULMONARY HYPERTENSION (SERAPH) STUDY; AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 2005; 171(11):1292-7.

8. ANEKSY

8.1. Charakterystyki wykorzystanych przeglądów systematycznych

Tabela 136.

Charakterystyka przeglądu Liu 2006

Tytuł	Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension
Autorzy	Liu C, Chen J
Czasopismo/ baza	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2006, Issue 3. Art.No.:CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.pub3.
Data aktualizacji	22 maja 2006
Data ostatniego wyszukiwania	1 sierpnia 2005 (data ostatniego odszukania nowych badań; brak daty ostatniego wyszukiwania)
Cel	Zbadanie efektywności antagonistów receptorów endoteliny (<i>ang. endothelin receptor antagonists</i>) w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
Kryteria włączenia badań	Randomizowane lub quasi-randomizowane badania kliniczne.
Populacja	Dorośli i dzieci ze zdiagnozowanym tętnicznym nadciśnieniem płucnym wymagający leczenia, którym podano antykoagulanty.
Interwencja	Antagoniści receptorów endoteliny w porównaniu z dowolną inną interwencją.
Punkty końcowe (wg protokołu)	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ odległość przebyta w ciągu 6 minut ○ klasa funkcjonalna WHO lub New York Heart Association (NYHA) – poprawa w klasyfikacji ○ skala duszności Borga, skala duszności i zmęczenia ○ śmiertelność Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Parametry hemodynamiczne (ciśnienie w tętnicy płucnej i in.) ○ Badania funkcji płucnej ○ Działania niepożądane
Włączone badania	<p>Barst 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ sitaxsentan vs. placebo ○ RCT; podwójnie zaślepione ○ 12 tygodni ○ N = 178 <p>Barst 2004a</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jak powyżej (?) <p>Barst 2004b</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Jak powyżej (?) <p>Channick 2001</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bozentan vs. placebo ○ RCT; potrójnie zaślepione ○ 12 tygodni ○ N = 32 <p>Galiè 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bozentan vs. placebo ○ RCT; potrójnie zaślepione ○ 16 tygodni ○ N = 85 <p>Humbert 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bozentan + dożylny epoprostenol vs. placebo + dożylny epoprostenol ○ RCT; podwójnie zaślepione ○ 16 tygodni ○ N = 33 <p>Rubin 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bozentan vs. placebo

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ RCT; potrójnie zaślepienie ○ 16 tygodni ○ N = 213 <p>Wilkins 2005</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ bozentan vs. sildenafil ○ Randomizowane badanie; podwójnie zaślepienie ○ 16 tygodni ○ N = 26 		
Wyniki	Punkt końcowy	Względna miara wyniku	Wynik (95% CI)
	Antagoniści receptorów endoteliny vs. placebo		
	Pierwszorzędowe:		
	Wydolność wysiłkowa – test 6-minutowego marszu - na korzyść ERA	WMD (metry)	37,08 [22,37; 51,08]
	Poprawa w klasyfikacji NYHA – na korzyść ERA	RR	1,60 [1,17; 2,19];
	Zmiana według skali duszności Borga – na korzyść ERA	WMD	-0,83 [-1,65; -0,01]
	Śmiertelność – na korzyść placebo	RR	1,32 [0,36; 4,86]; ns.
	Drugorzędowe:		
	Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej w stosunku do wartości bazowej – na korzyść ERA	WMD	-4,36 [-6,77; -1,94]
	Zmiana płucnego oporu naczyniowego w stosunku do wartości bazowej – na korzyść ERA	WMD	-286,73 [-369,1; -204,36]
	Zmiana wskaźnika sercowego w stosunku do wartości bazowej – na korzyść ERA	WMD	0,51 [0,22; 0,81]
	Toksyczność wątrobowa – na korzyść placebo	OR	1,44 [0,57; 3,66]; ns.
	ERA vs. sildenafil		
	Pierwszorzędowe:		
	Wydolność wysiłkowa – test 6-minutowego marszu - na korzyść sildenafilu	WMD	-55,00 [-109,92; -0,08]
	Śmiertelność – na korzyść bozentanu	OR	0,36 [0,01; 9,68]; ns.
	Drugorzędowe:		
Symptomy PAH	WMD	1,70 [-0,42; 3,82]; ns.	
Zmiana wskaźnika sercowego w stosunku do wartości bazowej	WMD	0,00 [-0,14; 0,14]; ns.	
Wnioski autorów uwagi	<p>Tętnicze nadciśnienie płucne związane jest z dużą śmiertelnością. Badania pokazały, że jedynie podawanie antykoagulantów obniża śmiertelność (w perspektywie trwających dłużej badań obserwacyjnych). Efekt ten odnosi się jednak wyłącznie do pierwotnego tętniczego nadciśnienia płucnego – autorzy przeglądu nie odnaleźli badań, które wskazywałyby na skuteczność podawania antykoagulantów przy wtórnym tętnicznym nadciśnieniu płucnym. Najbardziej skuteczna – jeśli chodzi o obniżanie śmiertelności pozostaje transplantacja. Istotnym odnotowanym działaniem niepożądanym (odnotowanym w badaniu Krum 1999) było podwyższenie poziomu wątrobowej transaminazy u 16,5% pacjentów, którzy otrzymywali 500 mg bozentanu 2 razy dziennie. Jednak przy niższych dawkach (125 i 250 mg 2 razy dziennie) bozentanu nie odnotowano znacznego wzrostu tego enzymu.</p>		

Tabela 137.

Charakterystyka przeglądu *Paramothayan 2005*

Tytuł	Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults
Autorzy	Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH
Czasopismo/baza	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2005, Issue 2. Art.No.:CD002994. DOI: 10.1002/14651858.CD002994.pub2.
Data aktualizacji	11 lipca 2005
Data ostatniego wyszukiwania	11 lipca 2005 (data ostatniego odszukania nowych badań; brak daty ostatniego wyszukiwania)

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Cel	Określenie efektywności klinicznej prostacykliny i jej analogów w pierwotnym tętniczym nadciśnieniu płucnym oraz we wtórnym nadciśnieniu płucnym związanym z naczyniowymi chorobami z grupy kolagenoz, w szczególności z twardziną układową i zespołem CREST
Kryteria włączenia badań	Podwójnie lub pojedynczo zaślepienie badania z grupą kontrolną (równoległą lub typu cross-over) oceniające efektywność kliniczną prostacykliny (lub jej analogów) w nadciśnieniu płucnym pierwotnym lub wtórnym, związanym z naczyniowymi chorobami z grupy kolagenoz;
Populacja	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub wtórnym, związanym z naczyniowymi chorobami z grupy kolagenoz;
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • dożylny epoprostenol + terapia konwencjonalna vs. terapia konwencjonalna • dożylny iloprost + terapia konwencjonalna vs. terapia konwencjonalna • doustne, inhalowane lub podskórne analogi prostacykliny vs. placebo
Punkty końcowe (wg protokołu)	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wydolność wysiłkowa – test 6-minutowego marszu ○ Poprawa w klasyfikacji NYHA • Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Parametry hemodynamiczne (poziom CO³, ciśnienie w tętnicy płucnej i in.) ○ Badania funkcji płucnej ○ Objawy i symptomy nadciśnienia tętniczego płucnego ○ Dusznosc (skala Borga i in.) ○ Śmiertelność ○ Działania niepożądane
Włączone badania	<p>Badesch 2000:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ dożylny epoprostenol + terapia konwencjonalna vs. terapia konwencjonalna ○ randomizowane, kontrolowane badanie open-label; zaślepienie badaczy ○ 12 tygodni ○ N = 111 <p>Barst 1996</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ dożylny epoprostenol + terapia konwencjonalna vs. terapia konwencjonalna ○ randomizowane, kontrolowane badanie open-label; zaślepienie badaczy ○ 12 tygodni ○ N = 81 <p>Barst 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ beraprost + terapia konwencjonalna vs. placebo + terapia konwencjonalna ○ RCT; podwójnie zaślepienie ○ 52 tygodnie ○ N = 116 <p>Galiè 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ beraprost + terapia konwencjonalna vs. placebo + terapia konwencjonalna ○ RCT; podwójnie zaślepienie ○ 12 tygodni ○ N = 130 <p>McLaughlin 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ podskórny treprostynil vs. placebo ○ RCT; podwójnie zaślepienie ○ 8 tygodni ○ N = 26 <p>Olschewski 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ inhalowany iloprost + terapia konwencjonalna vs. placebo + terapia konwencjonalna

³ tlenek węgla

	<ul style="list-style-type: none"> ○ RCT; podwójnie zaślepienie ○ 12 tygodni ○ N = 203 <p>Rubin 1990</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ dożylna prostacyklina vs. terapia konwencjonalna ○ RCT; ○ 8 tygodni (faza z randomizacją), 18 miesięcy (faza bez randomizacji) ○ N = 23 <p>Simonneau 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Podskórny treprostynil + terapia konwencjonalna vs. placebo + terapia konwencjonalna ○ RCT; podwójnie zaślepienie ○ 12 tygodni ○ N = 470 <p>Thurm 1991</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ IV iloprost vs. placebo ○ RCT; podwójnie zaślepienie ○ 3 dni ○ N = 14 		
Wyniki	Punkt końcowy	Względna miara wyniku	Wynik + 95% CI
	<u>Dożylna prostacyklina vs terapia konwencjonalna</u>		
	Pierwszorzędowe:		
	Wydolność wysiłkowa – test 6-minutowego marszu - na korzyść prostacykliny	SMD (metry)	0,69 [0,40; 0,97] (ok. 90 m)
	Poprawa w klasyfikacji NYHA – na korzyść prostacykliny	OR	37,99 [8,43; 171,22];
	Drugorzędowe:		
	Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej – na korzyść prostacykliny	WMD (mmHg)	-6,30 [-8,68; -3,92]
	Zmiana płucnego oporu naczyniowego – na korzyść prostacykliny	WMD (mmHg/l/min)	-5,32 [-6,83; -3,82]
	Zmiana wskaźnika sercowego – na korzyść prostacykliny	WMD (l/min/m ²)	0,58 [0,38; 0,78]
	Zmiana pojemności minutowej serca - na korzyść prostacykliny	WMD (l/min)	0,22 [-0,71; 1,15]; ns.
	(Systemic arterial oxygen saturation) – na korzyść prostacykliny	WMD (%)	0,64 [-1,40; 2,69]; ns.
	Zmiana układowego transportu tlenu – na korzyść prostacykliny	WMD (ml/min)	63,94 [-110,02; 237,9]; ns.
	Śmiertelność – na korzyść prostacykliny	OR	0,32 [0,06; 1,58]; ns.
	<u>Dożylny iloprost vs terapia konwencjonalna</u>		
	Pierwszorzędowe: brak wyników		
	Drugorzędowe:		

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Pojemność dyfuzyjna tlenu węgla – na korzyść terapii konwencjonalnej	WMD (ml/min/ml/Hg)	-1,58 [-7,67; 4,51]; ns.
Spokojna pojemność życiowa (vital capacity) – na korzyść terapii konwencjonalnej	WMD (l)	-0,55 [-1,63; 0,53] ns.
<u>Inhalowany iloprost vs placebo</u>		
Pierwszorzędowe:		
Wydolność wysiłkowa – test 6-minutowego marszu - zmiana w stosunku do wartości bazowej – na korzyść iloprostu	m	36,40 [12,04; 60,76]
Poprawa w klasyfikacji NYHA – na korzyść iloprostu	OR	2,13 [1,02; 4,48]
Drugorzędowe:		
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej w stosunku do wartości bazowej – na korzyść iloprostu	WMD	-4,40 [-6,65; -2,15]; ns.
Zmiana płucnego oporu naczyniowego w stosunku do wartości bazowej – na korzyść iloprostu	WMD	-335 [-417,86; -252,14]
Zmiana pojemności minutowej serca - na korzyść iloprostu	WMD	0,74 [0,48; 1,00]
Duszność (skala Mahlera) – na korzyść iloprostu	WMD	1,12 [0,43; 1,81]
Śmiertelność – na korzyść iloprostu	OR	0,19 [0,02; 1,69]; ns.
Pogorszenie stanu klinicznego - na korzyść iloprostu	OR	0,54 [0,17; 1,69]; ns.
Działania niepożądane – na korzyść placebo	OR	1,18 [0,63; 2,21]; ns.
<u>Podskórny treprostynil vs placebo</u>		
Pierwszorzędowe:		
Wydolność wysiłkowa – test 6-minutowego marszu	WMD (m)	n.a.
Drugorzędowe:		
Duszność	WMD	n.a.
Zmiana ciśnienia w tętnicy płucnej w stosunku do wartości bazowej – na korzyść treprostynilu	WMD	-2,71 [-4,20; -1,23]
Zmiana płucnego oporu naczyniowego w stosunku do wartości bazowej – na korzyść treprostynilu	WMD	-4,73 [-6,31; -3,15]
Zmiana wskaźnika sercowego w stosunku do wartości bazowej – na korzyść treprostynilu	WMD	0,19 [0,08; 0,30]
Śmiertelność	OR	1,01 [0,35; 2,94]; ns.
Jakość życia	WMD	n.a.
Duszność	WMD	n.a.
Odejścia z badania z powodu pogorszenia stanu klinicznego	OR	1,02 [0,32; 3,20]; ns.
Odejścia z badania z powodu działań niepożądanych leków – na korzyść placebo	OR	13,47 [2,57; 70,48]
Działania niepożądane	OR	1,05 [0,50; 2,21]; ns.
<u>Doustny beraprost vs placebo</u>		
Wnioski	Jakkolwiek względne efekty zdrowotne w odniesieniu do wydolności wysiłkowej wydają się znaczne, ulegają	

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

autorów/uwagi	<p>one zmniejszeniu w badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Poprawa wydolności wysiłkowej jest większa w podgrupach pacjentów z pierwotnym TNP, niż z wtórnym. Pomimo pozytywnego efektu w tym zakresie, w badaniu Barst 2003 (dotyczącego beraprostu, nie będącego przedmiotem analizy) pokazało, że po 12 miesiącach efekt nie był już istotny statystycznie. Jeśli chodzi o śmiertelność, dla żadnej z analizowanych interwencji nie uzyskano wyniku statystycznie istotnego. Dlatego też nie ma podstaw do traktowania prostacykliny jako alternatywy w stosunku do transplantacji. Prostacykliny lub jej analogów przyczyniają się do poprawy klasy NYHA, jednak istnieją duże wątpliwości, czy taki wynik traktować można jako ocenę jakości życia (co do której nie ma najczęściej danych).</p> <p>Poważne działania niepożądane prostacykliny oraz jej analogów (oparte nie tylko na RCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększone prawdopodobieństwo sepsy, ○ zakrzepica związana z cewnikiem (TNP związane z chorobami tkanki łącznej), ○ obrzęk spowodowany zwężaniem naczyń żylnych. <p>Mniej dotkliwe działania niepożądane to m.in. ból szczęki, biegunka, ból głowy.</p> <p>Dla lepszej oceny działań niepożądanych należałoby przeprowadzić badania o dłuższym czasie obserwacji.</p>
---------------	---

Tabela 138.
Charakterystyka przeglądu *Kanthapillai 2004*

Tytuł	Sildenafil for pulmonary hypertension
Autorzy	Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH
Czasopismo / baza	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2004, Issue 4. Art. No.: CD003562. DOI: 10.1002/14651858.CD003562.pub2.
Data aktualizacji	1 sierpnia 2004
Data ostatniego wyszukiwania	13 październik 2005 (data ostatniego odszukania nowych badań; brak daty ostatniego wyszukiwania)
Cel	Określenie efektywności klinicznej sylденаfilu podawanego w dowolnej formie pacjentom z pierwotnym lub wtórnym nadciśnieniem płucnym
Kryteria włączenia badań	Podwójnie lub pojedynczo zaślepione RCT oceniające efektywność kliniczną syldenafilu w nadciśnieniu płucnym pierwotnym lub wtórnym;
Populacja	Antykoagulowani pacjenci (dorośli i dzieci) ze zdiagnozowanym nadciśnieniem płucnym; uwzględniono badania w których przeciętne ciśnienie w tętnicy płucnej przekraczało 25 mm Hg; nie uwzględniano badań, w których pacjenci dodatkowo cierpieli na inne, poważne choroby;
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • syldenafil vs. Placebo • syldenafil vs. prostacykliny • syldenafil + prostacykliny vs. prostacykliny • syldenafil + inhalowany NO⁴ vs. NO • wysoka dawka syldenafilu vs. niska dawka
Punkty końcowe (wg protokołu)	<ul style="list-style-type: none"> • Pierwszorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ poprawa w klasyfikacji NYHA • Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ Parametry hemodynamiczne (poziom CO⁵, ciśnienie w tętnicy płucnej i in.)

⁴ tlenek azotu

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pomiar gazu krwi tętniczej (ABG) ○ Wydolność wysiłkowa ○ Jakość życia/status zdrowotny ○ Duszność ○ Śmiertelność ○ Hospitalizacje/ konieczność interwencji ○ Działania niepożądane 																					
<p>Włączone badania</p>	<p>Bharani 2003:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ sildenafil vs. placebo ○ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie cross-over ○ 2 x 2 tygodnie ○ N = 9 <p>Gofrani 2002</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ NO + sildenafil (12,5 lub 50 mg), NO + sildenafil (12,5 lub 50 mg) + iloprost <p>randomizowane badanie open-label; brak zaślepiania</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 120 minut w grupach samego sildenafilu i 180 w grupach sildenafil + iloprost ○ N = 30 <p>Ghofrani 2002a</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ iloprost vs. Sildenafil ○ randomizowane równoległe badanie open-label bez zaślepiania ○ 60 minut ○ N = 16 <p>Sastry 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ sildenafil vs. Placebo ○ randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie cross-over ○ 6 tygodni (bez fazy wash-out) ○ N = 22 																					
<p>Wyniki</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 1393 1098 1503">Punkt końcowy</th> <th data-bbox="1098 1393 1225 1503">Względna miara wyniku</th> <th data-bbox="1225 1393 1402 1503">Wynik + 95% CI/SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="338 1503 1402 1563">Pierwszorzędowe:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1563 1098 1653">poprawa w klasyfikacji NYHA – na korzyść sildenafilu (cross-over)</td> <td data-bbox="1098 1563 1225 1653">OR</td> <td data-bbox="1225 1563 1402 1653">6,33 [0,26; 152,86]; ns.</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="338 1653 1402 1713">Drugorzędowe:</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1713 1098 1803">Parametry hemodynamiczne – w porównaniu z placebo: wskaźnik sercowy (cross-over),</td> <td data-bbox="1098 1713 1225 1803">L/m²</td> <td data-bbox="1225 1713 1402 1803">0,65 [0,41; 0,89]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1803 1098 1870">ciśnienie w tętnicy płucnej (cross-over)</td> <td data-bbox="1098 1803 1225 1870">mmHg</td> <td data-bbox="1225 1803 1402 1870">-11,14 [-17,56; -4,72]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1870 1098 1939">płuczny opór naczyniowy – w porównaniu z prostacyklinami (cross-over)</td> <td data-bbox="1098 1870 1225 1939">WMD</td> <td data-bbox="1225 1870 1402 1939">4,40 [-23,72; 32,52]; ns.</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Względna miara wyniku	Wynik + 95% CI/SD	Pierwszorzędowe:			poprawa w klasyfikacji NYHA – na korzyść sildenafilu (cross-over)	OR	6,33 [0,26; 152,86]; ns.	Drugorzędowe:			Parametry hemodynamiczne – w porównaniu z placebo: wskaźnik sercowy (cross-over),	L/m ²	0,65 [0,41; 0,89]	ciśnienie w tętnicy płucnej (cross-over)	mmHg	-11,14 [-17,56; -4,72]	płuczny opór naczyniowy – w porównaniu z prostacyklinami (cross-over)	WMD	4,40 [-23,72; 32,52]; ns.
Punkt końcowy	Względna miara wyniku	Wynik + 95% CI/SD																				
Pierwszorzędowe:																						
poprawa w klasyfikacji NYHA – na korzyść sildenafilu (cross-over)	OR	6,33 [0,26; 152,86]; ns.																				
Drugorzędowe:																						
Parametry hemodynamiczne – w porównaniu z placebo: wskaźnik sercowy (cross-over),	L/m ²	0,65 [0,41; 0,89]																				
ciśnienie w tętnicy płucnej (cross-over)	mmHg	-11,14 [-17,56; -4,72]																				
płuczny opór naczyniowy – w porównaniu z prostacyklinami (cross-over)	WMD	4,40 [-23,72; 32,52]; ns.																				

⁵ tlenek węgla

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i tadalafil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

	Wydolność wysiłkowa – na korzyść sildenafilu w porównaniu z placebo: bieżnia (badanie cross-over)	sekundy	211,70 [153,78; 269,62]
	bieżnia (badanie równoległe)		246,00 [52,64; 439,36]
	6-minutowy marsz – na korzyść sildenafilu w porównaniu z placebo	metry	93,37 (26,54)
	Duszność (CHFQ) (cross-over) – na korzyść placebo	CHFQ	4,33 [1,21; 7,45]
	Duszność – (skala Borga: 0-10) w porównaniu z placebo po teście 6-minutowego marszu – na korzyść sildenafilu (cross-over)	skala Borga	-1,55 [-2,51; -0,59]
	Zmęczenie (cross-over) – na korzyść sildenafilu	CHFQ	1,66 [0,08; 3,24]
	Funkcja emocjonalna (cross-over) - na korzyść sildenafilu	CHFQ	2,62 [-0,12; 5,36]; ns.
Wnioski autorów uwagi	Przegląd oparto na 4 niewielkich badaniach o krótkim czasie trwania, dlatego też wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. Nie uzyskano w nim wyniku statystycznie istotnego dla pierwszorzędowego punktu końcowego.		
Uwagi AOTM	Wbrew założeniom protokołu, włączono badania nie zaślepione. Ze względu na okres wyszukiwania doniesień w przeglądzie nie uwzględniono badania SUPER-1 (RCT, N=277, 12 tygodni).		

8.2. Ocena wykorzystanych przeglądów w oparciu o formularz QUOROM

Tabela 139.

QUOROM – ocena przeglądu „Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension (Review)”

Kategoria	Podkategoria	Opis	Zawarte w tekście? (Tak/Nie)	Numer strony
Tytuł		Identyfikacja raportu jako metaanalizy (lub przeglądu systematycznego) randomizowanych prób klinicznych	Tak	1
Abstrakt	Cel	Użyto ustrukturyzowanego formatu	Tak	1
		Pytanie kliniczne zostało jasno opisane	Tak	1
	Źródła danych	Podana została baza danych lub inne źródła informacji	Tak	1
	Metodyka przeglądu	Kryteria włączenia (populacja, interwencja, punkty końcowe i typ badania), metody oceny wiarygodności, ekstrakowania danych, charakterystyka badań oraz synteza ilościowa zostały przedstawione wystarczająco dokładnie, aby możliwe było odtworzenie analizy	Nie	
	Wyniki	Zawarto charakterystyki randomizowanych prób klinicznych włączonych i wykluczonych z przeglądu, jakościowe i ilościowe wyniki (np. oszacowania punktowe i przedziały ufności) oraz analizę podgrup	Nie	
	Wnioski/Zakończenie	Zawarto najważniejsze wyniki	Tak	1
Wstęp		Dokładnie opisany problem kliniczny, biologiczne uzasadnienie dla interwencji oraz uzasadnienie przeglądu	Tak	
Metody	Wyszukiwanie	Dokładne podanie źródeł informacji (np. bazy danych, rejestry, osobiste dokumenty, eksperci, agencje, wyszukiwanie ręczne), oraz zastosowanych ograniczeń (daty, typu i języka publikacji)	Tak	3
	Selekcja badań	Opisane zostały kryteria włączenia i wyłączenia (populacja, interwencja, podstawowe punkty końcowe i typ badania)	Tak	3
	Ocena wiarygodności	Podano kryteria i sposób oceny, które zastosowano (np. zaślepienie, ocena jakości oraz ich wyniki) przy ocenie wiarygodności badań	Tak	3

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

	Ekstrakcja danych	Zastosowano odpowiedni sposób lub sposoby ekstrakcji danych (np. całkowicie niezależne, przeprowadzone przez dwóch analityków)	Nie	
	Charakterystyka badań	Zawarto wystarczający opis typu badań, charakterystyki uczestników, szczegółów dotyczących interwencji, definicje punktów końcowych oraz sposób oceny heterogeniczności klinicznej	Tak	4
	Ilościowa synteza danych	Uwzględniono podstawowe miary efektów (np. ryzyko względne), metody syntezy wyników (testy statystyczne i przedziały ufności), sposoby postępowania przy braku danych, ocenę heterogeniczności; podano uzasadnienie dla każdej analizy wrażliwości i analizy podgrup a-priori oraz oceny błędu systematycznego	Tak	4
Wyniki	Przebieg metaanalizy	Podano przyczyny wykluczania publikacji z metaanalizy w poszczególnych etapach selekcji	Tak	4
	Charakterystyka badań	Zamieszczono opisowe charakterystyki wszystkich badań (np. wiek, wielkość próby, interwencja, dawka, czas trwania, okres obserwacji)	Tak	10, 11,12,13,14
	Ilościowa synteza danych	Zgodność dotycząca selekcji oraz oceny wiarygodności; zaprezentowano krótkie streszczenie wyników (dla każdej grupy terapeutycznej w każdym badaniu, dla każdego pierwszorzędowego punktu końcowego); przedstawiono dane niezbędne dla obliczenia wielkości efektu i przedziałów ufności w analizie ITT (np. tabela 2×2 z liczebnością pacjentów, średnią wartością z SD, odsetkami pacjentów)	Tak	4, 5, 6, 16-22
Dyskusja		Streszczono najważniejsze wyniki; omówiono wnioski kliniczne w powiązaniu z wewnętrzną i zewnętrzną wiarygodnością; wyniki zostały zinterpretowane w świetle całości dostępnych dowodów naukowych; opisano potencjalne błędy systematyczne przy przeprowadzaniu przeglądu (np. błąd publikacji); zasugerowano przyszłe obszary badawcze	Tak	6, 7

Tabela 140.
QUOROM – ocena przeglądu “Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults (Review)”

Kategoria	Podkategoria	Opis	Zawarte w tekście? (T/N)	Numer strony
Tytuł		Identyfikacja raportu jako metaanalizy (lub przeglądu systematycznego) randomizowanych prób klinicznych	<input checked="" type="checkbox"/>	1
Abstrakt		Użyto ustrukturyzowanego formatu	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Cel	Pytanie kliniczne zostało jasno opisane	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Źródła danych	Podana została baza danych lub inne źródła informacji	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Metodyka przeglądu	Kryteria włączenia (populacja, interwencja, punkty końcowe i typ badania), metody oceny wiarygodności, ekstrakowania danych, charakterystyka badań oraz synteza ilościowa zostały przedstawione wystarczająco dokładnie, aby możliwe było odtworzenie analizy	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Wyniki	Zawarto charakterystyki randomizowanych prób klinicznych włączonych i wykluczonych z przeglądu, jakościowe i ilościowe wyniki (oszacowania punktowe i przedziały ufności) oraz analizę podgrup	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Wnioski	Zawarto najważniejsze wyniki	<input checked="" type="checkbox"/>	1
Wstęp		Dokładnie opisany problem kliniczny, biologiczne uzasadnienie dla interwencji oraz uzasadnienie przeglądu	<input checked="" type="checkbox"/>	2-3
Metody	Wyszukiwanie	Dokładne podanie źródeł informacji (np. bazy danych, rejestry, osobiste dokumenty, eksperci, agencje, wyszukiwanie ręczne), oraz zastosowanych ograniczeń (daty, typu i języka publikacji)	<input checked="" type="checkbox"/>	3-4
	Selekcja badań	Opisane zostały kryteria włączenia i wyłączenia (populacja, interwencja, podstawowe punkty końcowe i typ badania)	<input checked="" type="checkbox"/>	3
	Ocena wiarygodności	Podano kryteria i sposób oceny, które zastosowano (np. zaślepienie, ocena jakości oraz ich wyniki) przy ocenie wiarygodności badań	<input checked="" type="checkbox"/>	4
	Ekstrakcja danych	Zastosowano odpowiedni sposób lub sposoby ekstrakcji danych (np. całkowicie niezależne, przeprowadzone przez dwóch analityków)	<input checked="" type="checkbox"/>	4
	Charakterystyka badań	Zawarto wystarczający opis typu badań, charakterystyki uczestników, szczegółów dotyczących interwencji, zdefiniowane punkty końcowe oraz sposób oceny heterogeniczności klinicznej	<input checked="" type="checkbox"/>	4
	Ilościowa synteza danych	Uwzględniono podstawowe miary efektów (np. ryzyko względne), metody syntezy wyników (testy statystyczne i przedziały ufności), sposoby postępowania przy braku danych, ocenę heterogeniczności; podano uzasadnienie dla każdej analizy wrażliwości i analizy podgrup a-priori oraz oceny błędu systematycznego	<input checked="" type="checkbox"/>	27-61
Wyniki	Przebieg metaanalizy	Podano przyczyny wykluczania publikacji z metaanalizy w poszczególnych etapach selekcji	<input checked="" type="checkbox"/>	4, 22-24
	Charakterystyka badań	Zamieszczono opisowe charakterystyki wszystkich badań (np. wiek, wielkość próby, interwencja,	<input checked="" type="checkbox"/>	4, 18-24

		dawka, czas trwania, okres obserwacji)		
	Ilościowa synteza danych	Zgodność dotycząca selekcji oraz oceny wiarygodności; zaprezentowano krótkie streszczenie wyników (dla każdej grupy badanych w każdym badaniu, dla każdego pierwszorzędowego punktu końcowego); przedstawiono dane niezbędne dla obliczenia wielkości efektu i przedziałów ufności w analizie ITT (np. tabela 2×2 z liczebnością pacjentów, średnią wartością z SD, odsetkami pacjentów)	<input checked="" type="checkbox"/>	5-10, 18-22
Dyskusja		Streszczono najważniejsze wyniki; omówiono wnioski kliniczne w powiązaniu z wewnętrzną i zewnętrzną wiarygodnością; wyniki zostały zinterpretowane w świetle całości dostępnych dowodów naukowych; opisano potencjalne błędy systematyczne przy przeprowadzaniu przeglądu (np. błąd publikacji); zasugerowano przyszłe obszary badawcze	<input checked="" type="checkbox"/>	10-13

Tabela 141.

QUOROM – ocena przeglądu “Syldenafil for pulmonary hypertension (Review)”

Kategoria	Podkategoria	Opis	Zawarte w tekście? (T/N)	Numer strony
Tytuł		Identyfikacja raportu jako metaanalizy (lub przeglądu systematycznego) randomizowanych prób klinicznych	<input checked="" type="checkbox"/>	1
Abstrakt		Użyto ustrukturyzowanego formatu	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Cel	Pytanie kliniczne zostało jasno opisane	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Źródła danych	Podana została baza danych lub inne źródła informacji	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Metodyka przeglądu	Kryteria włączenia (populacja, interwencja, punkty końcowe i typ badania), metody oceny wiarygodności, ekstrakowania danych, charakterystyka badań oraz synteza ilościowa zostały przedstawione wystarczająco dokładnie, aby możliwe było odtworzenie analizy	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Wyniki	Zawarto charakterystyki randomizowanych prób klinicznych włączonych i wykluczonych z przeglądu, jakościowe i ilościowe wyniki (oszacowania punktowe i przedziały ufności) oraz analizę podgrup	<input checked="" type="checkbox"/>	1
	Wnioski	Zawarto najważniejsze wyniki	<input checked="" type="checkbox"/>	1
Wstęp		Dokładnie opisany problem kliniczny, biologiczne uzasadnienie dla interwencji oraz uzasadnienie przeglądu	<input checked="" type="checkbox"/>	2
Metody	Wyszukiwanie	Dokładne podanie źródeł informacji (np. bazy danych, rejestry, osobiste dokumenty, eksperci, agencje, wyszukiwanie ręczne), oraz zastosowanych ograniczeń (daty, typu i języka publikacji)	<input checked="" type="checkbox"/>	3
	Selekcja badań	Opisane zostały kryteria włączenia i wyłączenia (populacja, interwencja, podstawowe punkty końcowe i typ badania)	<input checked="" type="checkbox"/>	2-3
	Ocena wiarygodności	Podano kryteria i sposób oceny, które zastosowano (np. zaślepienie, ocena jakości oraz	<input checked="" type="checkbox"/>	3

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

		ich wyniki) przy ocenie wiarygodności badań		
	Ekstrakcja danych	Zastosowano odpowiedni sposób lub sposoby ekstrakcji danych (np. całościwie niezależne, przeprowadzone przez dwóch analityków)	<input checked="" type="checkbox"/>	3
	Charakterystyka badań	Zawarto wystarczający opis typu badań, charakterystyki uczestników, szczegółów dotyczących interwencji, zdefiniowane punkty końcowe oraz sposób oceny heterogeniczności klinicznej	<input checked="" type="checkbox"/>	4, 9-12
	Ilościowa synteza danych	Uwzględniono podstawowe miary efektów (np. ryzyko względne), metody syntezy wyników (testy statystyczne i przedziały ufności), sposoby postępowania przy braku danych, ocenę heterogeniczności; podano uzasadnienie dla każdej analizy wrażliwości i analizy podgrup a-priori oraz oceny błędu systematycznego	<input checked="" type="checkbox"/>	3-4, 15-19
Wyniki	Przebieg metaanalizy	Podano przyczyny wykluczania publikacji z metaanalizy w poszczególnych etapach selekcji	<input type="checkbox"/>	-
	Charakterystyka badań	Zamieszczono opisowe charakterystyki wszystkich badań (np. wiek, wielkość próby, interwencja, dawka, czas trwania, okres obserwacji)	<input checked="" type="checkbox"/>	9-12
	Ilościowa synteza danych	Zgodność dotycząca selekcji oraz oceny wiarygodności; zaprezentowano krótkie streszczenie wyników (dla każdej grupy badanych w każdym badaniu, dla każdego pierwszorzędowego punktu końcowego); przedstawiono dane niezbędne dla obliczenia wielkości efektu i przedziałów ufności w analizie ITT (np. tabela 2×2 z liczebnością pacjentów, średnią wartością z SD, odsetkami pacjentów)	<input checked="" type="checkbox"/>	15-19
Dyskusja		Streszczono najważniejsze wyniki; omówiono wnioski kliniczne w powiązaniu z wewnętrzną i zewnętrzną wiarygodnością; wyniki zostały zinterpretowane w świetle całości dostępnych dowodów naukowych; opisano potencjalne błędy systematyczne przy przeprowadzaniu przeglądu (np. błąd publikacji); zasugerowano przyszłe obszary badawcze	<input checked="" type="checkbox"/>	6

8.3. Szczegółowe wyniki wyszukiwania badań

Tabela 142.

Wyniki wyszukiwania w bazie PubMed

Wyszukiwanie: 29 stycznia 2007		
Wskazanie		
#1	pulmonary hypertension	22384
Interwencja I: sildenafil		
#2	Sildenafil	2896
#3	Sildenafil	1
#4	Acetildenafil	2487
#5	Desmethylsildenafil	2485
#6	Homosildenafil	2486
#7	Hydroxyhomosildenafil	2487
#8	UK 92480-10	2485
#9	UK-92,480-10	2485
#10	Viagra	2611
#11	Revatio	2485
#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	2982
#13	#12 AND #1	339
Interwencja II: treprostynil		
#14	Treprostynil	118
#15	Remodulin	83
#16	UT15	0
#17	UT-15	85
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	124
#19	#18 AND #1	82
Interwencja III: iloprost		
#20	Iloprost	1843
#21	Ciloprost	1423
#22	Ventavis	1423
#23	ZK-36374	1428
#24	ZK 36374	1428
#25	ZK36374	1423
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	1850
#27	#26 AND #1	224

Interwencja IV: bozentan		
#28	Bozentan	1084
#29	Tracleer	814
#30	Ro 47-0203	821
#31	Ro-47-0203	821
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	1091
#33	#32 AND #1	299
Interwencja V: epoprostenol		
#34	Epoprostenol	11055
#35	Epoprostanol	10830
#36	PGI2	12682
#37	Prostaglandin	102131
#38	Prostacyclin	15476
#39	PGX	38
#40	Flolan	10834
#41	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	104518
#42	#41 AND #1	1789
Określenia zbiorcze		
#43	phosphodiesterase inhibitors	67167
#44	#43 and #1	626
#45	vasodilator agents	266511
#46	#45 AND #1	2606
#47	endothelin receptor antagonists	3620
#48	endothelin receptor antagonist	2856
#49	#47 OR #48	4141
#50	#49 AND #1	417
Wszystkie interwencje		
#51	#50 OR #46 OR #44 OR #42 OR #33 OR #27 OR #19 OR #13	4098
#52	#51 Limits: English, French, German, Spanish, Polish, published in the last 2 years, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans	75

Tabela 143.
Wyniki wyszukiwania w bazie EmBase

Wyszukiwanie: 30 stycznia 2007		
Wskazanie		
#1	pulmonary hypertension	29283
Interwencja I: sildenafil		
#2	Sildenafil	6282
#3	Sildenafil	1
#4	Acetildenafil	5
#5	Desmethylosildenafil	2
#6	Homosildenafil	6
#7	Hydroxyhomosildenafil	6
#8	UK 92480-10	2
#9	UK-92,480-10	0
#10	Viagra	6339
#11	Revatio	6282
#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6341
#13	#12 AND #1	842
Interwencja II: treprostynil		
#14	Treprostynil	408
#15	Remodulin	413
#16	UT15	451
#17	UT-15	451
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	454
#19	#18 AND #1	378
Interwencja III: iloprost		
#20	Iloprost	3295
#21	Ciloprost	3295
#22	Ventavis	3295
#23	ZK-36374	3299
#24	ZK 36374	205
#25	ZK36374	3299
#26	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	3299
#27	#26 AND #1	754
Interwencja IV: bozentan		
#28	Bozentan	2085
#29	Tracleer	2085

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

#30	Ro 47-0203	145
#31	Ro-47-0203	2089
#32	#28 OR #29 OR #30 OR #31	2089
#33	#32 AND #1	899
Interwencja V: epoprostenol		
#34	Epoprostenol	18124
#35	Epoprostanol	2
#36	PGI2	18855
#37	Prostaglandin	133224
#38	Prostacyclin	22108
#39	PGX	18167
#40	Flolan	18127
#41	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	154263
#42	#41 AND #1	2927
Określenia zbiorcze		
#43	phosphodiesterase inhibitors	4664
#44	#43 and #1	179
#45	vasodilator agents	24888
#46	#45 AND #1	378
#47	endothelin receptor antagonists	1764
#48	endothelin receptor antagonist	6041
#49	#47 OR #48	6414
#50	#49 AND #1	909
Wszystkie interwencje		
#51	#50 OR #46 OR #44 OR #42 OR #33 OR #27 OR #19 OR #13	4136
#52	#51 Limits: English, French, German, Spanish, Polish, published in the last 2 years, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Humans	206

Tabela 144.

Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Wyszukiwanie: 30 stycznia 2007		
Wskazanie		
#1	pulmonary hypertension	1209
Interwencja I: sildenafil		
#2	Sildenafil OR Syildenafil OR Acetildenafil OR Desmethylsildenafil OR Homosildenafil OR Hydroxyhomosildenafil OR UK 92480-10	412

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

	OR UK-92,480-10 OR Viagra OR Revatio	
Interwencja II: treprostynil		
#3	Treprostynil OR Remodulin OR UT15 OR UT-15	15
Interwencja III: iloprost		
#4	Iloprost OR Ciloprost OR Ventavis OR ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374	223
Interwencja IV: bozentan		
#5	Bozentan OR Tracleer OR Ro 47-0203 OR Ro-47-0203	58
Interwencja V: epoprostenol		
#6	Epoprostenol OR Epoprostanol OR PGI2 OR Prostaglandyn OR Prostacyclin OR PGX OR Flolan	943
Określenia zbiorcze		
#7	phosphodiesterase inhibitors OR vasodilator agents OR endothelin receptor antagonists OR endothelin receptor antagonist	3706
Wszystkie interwencje		
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4768
#9	#1 AND #8	248
#10	#9 Limits: published in the last 2 years	44

Tabela 145.

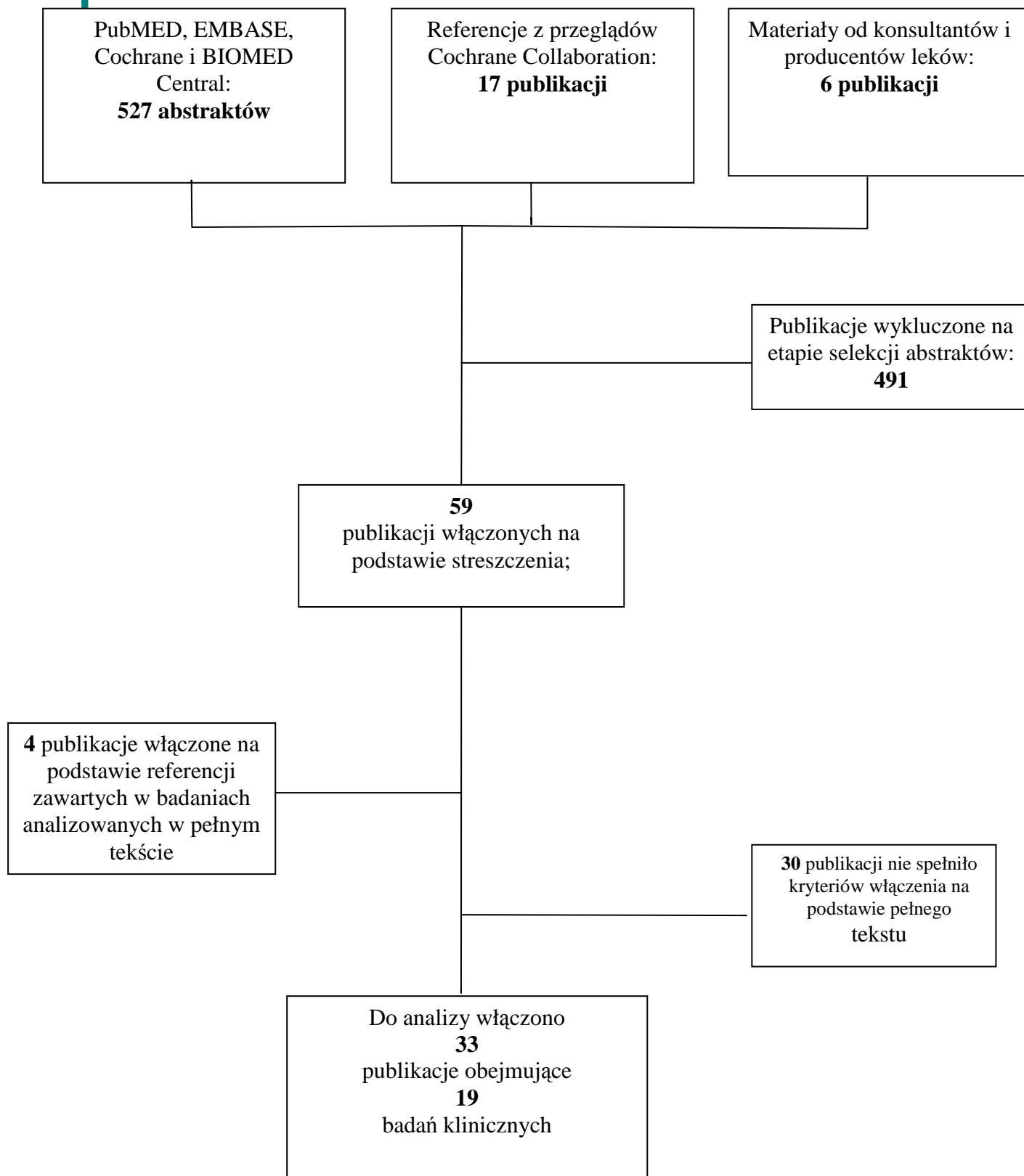
Wyniki wyszukiwania w bazie Biomed Central

Wyszukiwanie: 29 stycznia 2007		
Wskazanie		
#1	pulmonary hypertension (all words) in <i>all fields</i>	1025
Interwencja I: sildenafil		
#2	sildenafil OR sildenafil OR acetildenafil OR desmethylsildenafil OR UK 92480-10 OR UK-92,480-10 OR viagra OR revatio	200
#3	#1 AND #2	54
Interwencja II: treprostynil		
#4	treprostynil OR remodulin OR UT15 OR UT-15	10
#5	#1 AND #4	8
Interwencja III: iloprost		

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

#6	iloprost OR ciloprost OR ventavis OR ZK-36374 OR ZK 36374 OR ZK36374	40
#7	#1 AND #5	24
Interwencja IV: bozentan		
#8	bozentan OR Tracleer OR Ro 47-0203 OR Ro-47-0203	75
#9	#1 AND #9	49
Interwencja V: epoprostenol		
#10	epoprostenol OR epoprostanol OR PGI2 OR prostaglandin OR prostacyclin OR PGX OR flolan	1263
#11	#1 AND #10	151
Wszystkie interwencje		
#51	#3 OR #5 OR #7 OR #9 OR#11	202

8.4. Opis procesu wyszukiwania badań pierwotnych



8.5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

8.5.1. Bozentan vs placebo

Tabela 146.

Charakterystyka badania *Channick 2001*

Nazwa badania	<i>Channick 2001</i>
Typ badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami równoległymi
Ocena badania w skali Jadad	4
Kryteria włączenia pacjentów do badania	<p>Poważne, objawowe, nadciśnienie płucne pierwotne lub występujące wtórnie, w wyniku twardziny skóry (sklerodermy);</p> <p>III-IV klasa czynnościowa zgodnie z klasyfikacją WHO;</p> <p>Wcześniejsze leczenie środkami rozszerzającymi naczynia, lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub tlenem;</p> <p>Wynik 6-minutowego testu wysiłkowego w zakresie pomiędzy 150 – 500 m;</p> <p>Średnie płucne ciśnienie tętnicze powyżej 25 mm Hg;</p> <p>Płucne włóscinkowe ciśnienie zaklinowane poniżej 15 mm Hg;</p> <p>Opór naczyń płucnych powyżej 240 dyn/s/cm⁵.</p>

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	<p>IV klasa czynnościowa;</p> <p>Rozpoczęcie lub zaprzestanie leczenia lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub tlenem w ciągu ostatniego miesiąca ;</p> <p>Przewlekłe leczenie epoprostenolem;</p> <p>Leczenie glibenklamidem lub cyklosporyną w ciągu ostatniego miesiąca (w celu uniknięcia potencjalnych interakcji leków).</p>	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Bozentan	Placebo
Łączna liczba pacjentów	21	11
Średni wiek (SD) [lat]	52,2 (12,2)	47,4 (14,0)
Odsetek mężczyzn	19%	0%
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	81%	91%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do twardziny skóry	19%	9%
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO	100%	100%
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg WHO	0%	0%
Opis interwencji	<p>Bozentan w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie do czasu wystąpienia związanych z leczeniem działań niepożądanych</p>	Placebo
Punkty końcowe	<p>Zdolność wysiłkowa w 12 tygodniu leczenia definiowana jako pokonana przez pacjenta odległość w ciągu 6 minut;</p> <p>Sercowo-naczyniowe parametry hemodynamiczne (opór naczyń płucnych, indeks sercowy, średnie ciśnienie płucne, płucne włóściwkowe ciśnienie zaklinowane, średnie ciśnienie w prawej tętnicy) mierzone podczas cewnikowania prawej komory serca;</p> <p>Indeks duszności Borg'a;</p>	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

	Zmiana klasy czynnościowej wg WHO; Wycofanie pacjentów z badania z powodu pogorszenia objawów klinicznych.
Okres obserwacji	28 tygodni
Informacja o utracie pacjentów z badania	Z badania utracono 25 pacjentów, 15 z grupy bozentanu i 10 z grupy placebo
Opis metody randomizacji	Komputerowa, przy użyciu systemu znakowania leków Almedica
Opis metody zaślepienia	Zaślepienie podwójne, brak szczegółowego opisu
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	brak

Tabela 147.
Charakterystyka badania Rubin 2002

Nazwa badania	<i>Rubin 2002</i>
Typ badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i trzema grupami równoległymi
Ocena badania w skali Jadad	3
Kryteria włączenia pacjentów do badania	<p>Poważne, objawowe, nadciśnienie płucne pierwotne lub występujące wtórnie w wyniku choroby tkanki łącznej (twardziny lub układowego liszaja rumieniowatego);</p> <p>III-IV klasa czynnościowa zgodnie z klasyfikacją WHO (w przypadku pacjentów z klasą IV wymagano stabilnego stanu klinicznego);</p> <p>Wcześniejsze leczenie środkami rozszerzającymi naczynia, lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, lub tlenem;</p> <p>Wynik 6-minutowego testu wysiłkowego w zakresie pomiędzy 150 – 450 m;</p> <p>Średnie płucne ciśnienie tętnicze krwi w spoczynku powyżej 25 mm Hg;</p> <p>Płucne włóśniakowe ciśnienie zaklinowane poniżej 15 mm Hg;</p> <p>Opór naczyń płucnych powyżej 240 dyn/s/cm⁵.</p>

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Rozpoczęcie lub zaprzestanie jakiegokolwiek leczenia nadciśnienia płucnego w ciągu ostatniego miesiąca; Leczenie epoprostenolem w ciągu ostatnich 3 miesięcy; Leczenie glibenklamidem lub cyklosporyną (w celu uniknięcia potencjalnych interakcji leków).		
Charakterystyka wyjściowa populacji			
Parametr	Bozentan 125 mg	Bozentan 250 mg	Placebo
Łączna liczba pacjentów	74	70	69
Średni wiek (SD) [lat]	50,4 (15,9)	47,0 (15,6)	47,2 (16,2)
Odsetek mężczyzn	23%	19%	22%
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	77%	64%	70%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do twardziny skóry	18%	29%	20%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do układowego liszaja rumieniowatego	5%	7%	10%
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO	89%	92%	94%
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg WHO	11%	8%	6%
Opis interwencji	Bozentan (Tracleer) w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy dziennie przez 12 tygodni.	Bozentan (Tracleer) w dawce 62,5 mg, dwa razy dziennie przez pierwsze cztery tygodnie, a następnie w dawce 250 mg dwa razy dziennie przez 12 tygodni.	Placebo
Punkty końcowe	Zdolność wysiłkowa w 16 tygodniu leczenia definiowana jako pokonana przez pacjenta odległość w ciągu 6 minut; Indeks duszności Borg'a definiowany jako pomiar braku oddechu w skali od 0 do 10, gdzie 10 oznacza największe nasilenie duszności; Zmiana klasy czynnościowej wg WHO; Czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia objawów choroby definiowanego jako zgon, przeszczep		

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

	płuca, hospitalizacja z powodu nadciśnienia płucnego, brak poprawy, lub pogorszenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania, konieczność włączenia leczenia epoprostenolem lub septostomia przedsionkowa; Bezpieczeństwo (działania niepożądane)
Okres obserwacji	16 tygodni + dodatkowe 12 tygodni (łącznie 28 tygodni)
Informacja o utracie pacjentów z badania	Z powodu wystąpienia działań niepożądanych z badania utracono 6% pacjentów z grup bozentanu i 7% z grupy placebo.
Opis metody randomizacji	Brak opisu
Opis metody zaślepienia	Brak opisu
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Badanie finansowane przez firmę Actelion (Allschwil, Szwajcaria). Wszyscy autorzy byli finansowo związani z firmą Actelion.

Tabela 148.
Charakterystyka badania *Barst 2006*

Nazwa badania	<i>Barst 2006</i>
Typ badania	W odniesieniu do bozentanu – randomizowane, badanie open-label; wieloośrodkowe, międzynarodowe
Ocena badania w skali Jadad	3
Kryteria włączenia pacjentów do badania	<ol style="list-style-type: none"> 1. PAH idiopatyczne, związane z chorobami tkanki łącznej, związane z wrodzonymi chorobami serca (operowanym defektem przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej serca lub co najmniej rok wcześniej operowanym przetwórzalnym przewodem tętniczym Botalla, lub PAH skojarzone z nieoperownym wtórnym otworem w przegrodzie międzyprzedsionkowej (przy saturacji $\geq 88\%$)) 2. śr. tętnicze ciśnienie płucne ≥ 25 mmHg w spoczynku, ciśnienie włóścikowe zaklinowane lub lewokomorowe ciśnienie końcoworozkurczowe ≤ 15 mmHg, i płucny opór naczyniowy ≥ 3 jednostek Wooda 3. wyjściowy wynik 6 MWD ≥ 150m i ≤ 450m 4. dla pacjentów < 18rż. waga ciała ≥ 50 kg

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Znacząca choroba śródmiąższowa płuc, nadciśnienie wrotne, przewlekła choroba wątroby, infekcja HIV, dysfunkcja wątroby (poziom transaminaz >1,5 x górnego prawidłowego poziomu), niewydolność nerek, w wywiadzie choroba lewego serca, w wywiadzie obturacyjny bezdech senny, uprzednie niepowodzenie w leczeniu bozentanem, stosowanie inhibitora PD5 lub antagonisty receptorów ET lub nowego typu leczenia PAH w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Bozentan	Placebo
Łączna liczba pacjentów	60	62
Średni wiek (SD) [lat]	49 ± 16 (przedział 18 – 77)	53 ± 15 (przedział 22-77)
Liczba kobiet	47 (78%)	47 (76%)
II klasa NYHA	22 (37%)	23 (37%)
III klasa NYHA	37 (62%)	35 (57%)
IV klasa NYHA	1 (2%)	4 (6%)
Opis interwencji	Bozentan (podawany doustnie): 4 tygodnie: 2 x dz. 62,5 mg, potem zwiększono dawkę do 2 x dz. 125 mg.	placebo
Punkty końcowe	I-rzędowy p.k.:zmiana wyniku 6 MWD w 18. tyg. Badania II-rzędowe p.k.: zmiana klasy czynnościowej WHO, czas do klinicznego pogorszenia, zmiana wskaźnika duszności Borga Ocena bezpieczeństwa – na podstawie działań niepożądanych i wyników laboratoryjnych (ocena wskaźników wątrobowych)	
Okres obserwacji	18 tyg.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	8 pacjentów	

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Opis metody randomizacji	Randomizacja komputerowa
Opis metody zaślepienia	<u>Brak</u> ze względu na fakt, iż lek był dostępny jedynie dla konkretnego pacjenta; Zaślepienie było przy ocenie niektórych parametrów (np. ocena 6MW test, klasa czynnościowa WHO, wskaźnik duszności Borga)
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Autorzy badania pracują jako konsultanci dla sponsora – Encysive Pharmaceuticals

Tabela 149.
Charakterystyka badania BREATHE-5

Nazwa badania	BREATHE-5	
Typ badania	Podwójnie zaślepiena, wieloośrodkowa randomizowana próba kliniczna	
Ocena badania w skali Jadad	5	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Pacjenci powyżej 12 roku życia z III klasą funkcjonalną WHO zespołu Eisenmengera. Wysycenie krwi tętniczej tlenem pomiędzy 70 a 90%. 6MWD pomiędzy 150 a 450 metrów.	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Drożny przewód tętniczy (ze względu na komplikacje przy pomiarze parametrów hemodynamicznych), złożona wrodzona wada serca, niewydolność lewokomorowa serca (lewokomorowa frakcja wyrzutowa serca < 40%); restrykcyjna choroba płuc (całkowita pojemność płuc < 70% przewidywanej); ograniczająca choroba płuc (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa [FEV ₁] < 70% przewidywanej; przy FEV ₁ / natężona pojemność życiowa < 60%); niedawno zdiagnozowana choroba tętnicy wieńcowej	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Grupa z interwencją	Grupa kontrolna
Łączna liczba pacjentów	37	17
Średni wiek (SD) [lat]	37,2 [SD 12]	44,2 [SD 8,5]
Odsetek mężczyzn	38%	41%
Ubytki przegrody międzykomorowej	65%	71%

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Ubytki przegrody międzyprzedsionkowej	22%	29%
Ubytki przegrody międzykomorowej i międzyprzedsionkowej	14%	0%
Opis interwencji	Terapia konwencjonalna + bozentan (62,5 mg dwa razy dziennie przez 4 tygodnie; 125 mg dwa razy dziennie w okresie późniejszym)	Terapia konwencjonalna + placebo
Punkty końcowe	Parametry hemodynamiczne; wynik testu 6-minutowego marszu	
Okres obserwacji	16 tygodni	
Informacja o utracie pacjentów z badania	4 pacjentów zostało utraconych z badania; postępowanie w ich przypadku było następujące: założono, że w przypadku śmierci, konieczności transplantacji, utracie z badania przyjmuje się dla tego pacjenta najgorsze wyniki (np. 0 m w teście 6-minutowego marszu); w przypadku pacjentów utraconych z badania nie spowodowanej pogorszeniem stanu zdrowia, ostatnie odnotowane wyniki były uwzględniane w kolejnych pomiarach)	
Opis metody randomizacji	Randomizację kontrolowano poprzez pakowanie leków do badania. Pacjentów randomizowano kolejno, zaczynając od najniższego numeru leków.	
Opis metody zaślepienia	Użyto placebo wyglądającego jak bozentan. Pacjenci, lekarze, monitorzy i personel sponsora pozostali zaślepieni do zamknięcia klinicznej bazy danych.	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	7 z 8 autorów zadeklarowało konflikt interesu; Badanie było dofinansowane przez firmę Actelion Pharmaceuticals Ltd. Poszczególni badacze otrzymali granty od firm: Actelion, Pfizer, Schering, Encysive, Myogen, GlaxoSmithKline, Lilly, NITROX, NMT Medical i AGA Medical.	

8.5.2. Epoprostenol vs placebo

Tabela 150.
Charakterystyka badania Rubin 1990

Nazwa badania	Rubin 1990	
Typ badania	Badanie niezaślepienie, składające się z części randomizowanej i nierandomizowanej	
Ocena badania w skali Jadad	3	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym, głównie nie odpowiadający lub nie tolerujący innej terapii rozszerzającej naczynia.	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	-	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Grupa z interwencją	Grupa kontrolna
Łączna liczba pacjentów	11	12
Średni wiek (SD) [lat]	37,45 [12,65]	35,00 [15,49]
Odsetek mężczyzn	36%	25%
Odsetek pacjentów z II klasą funkcjonalną NYHA	9%	8%
Odsetek pacjentów z III klasą funkcjonalną NYHA	82%	50%
Odsetek pacjentów z IV klasą funkcjonalną NYHA	9%	42%
Opis interwencji	Dożylny epoprostenol podawany ciągle + terapia konwencjonalna	Terapia konwencjonalna
Punkty końcowe	Parametry hemodynamiczne, test 6-minutowego marszu	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Okres obserwacji	8 tygodni (okres z randomizacją) i do 18 miesięcy (bez randomizacji)
Informacja o utracie pacjentów z badania	4 zmarło, 1 został utracony z badania ze względu na działania niepożądane (obrzęk płuc)
Opis metody randomizacji	Badacz dzwonił na centralny numer telefonu, tam otwierano kolejną kopertę wskazującą na umieszczenie pacjenta w grupie eksperymentalnej lub kontrolnej;
Opis metody zaślepienia	Brak zaślepienia
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Brak danych o konflikcie interesu i źródle finansowania

**Tabela 151.
Charakterystyka badania *Barst 1996***

Nazwa badania	<i>Barst 1996</i>	
Typ badania	Randomizowana próba kliniczna; open-label	
Ocena badania w skali Jadad	3	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Symptomatyczne TNP	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	-	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Grupa z interwencją	Grupa kontrolna
Łączna liczba pacjentów	41	40
Średni wiek (SD) [lat]	40 (3)	40 (2)
Odsetek mężczyzn	24%	30%
III klasa NYHA	76%	73%
IV klasa NYHA	24%	27%

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Opis interwencji	Terapia konwencjonalna + prostacyklina	Terapia konwencjonalna
Punkty końcowe	Wydolność wysiłkowa, parametry hemodynamiczne, jakość życia	
Okres obserwacji	12 tygodni	
Informacja o utracie pacjentów z badania	3 pacjentów poddano przeszczepowi płuc (zostali wykluczeni z badania); 8 pacjentom, którzy zmarli przypisano możliwie najgorsze wyniki w pierwszym wariantcie analizy oraz nie wzięto ich pod uwagę – w drugim;	
Opis metody randomizacji	Brak opisu	
Opis metody zaślepienia	Brak zaślepienia	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Badanie częściowo sponsorowane przez Glaxo Wellcome Inc.; brak informacji o konflikcie interesu	

Tabela 152.

Charakterystyka badania *Badesch 2000*

Nazwa badania	<i>Badesch 2000</i>
Typ badania	Randomizowane badanie kontrolowane typu open-label
Ocena badania w skali Jadad	3
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Tętnicze nadciśnienie płucne wtórne do twardziny skóry; wiek co najmniej 16 lat, zdolność do przejścia co najmniej 50 m w ciągu 6 minut; średnio zaawansowane do silnego nadciśnienia płucnego; bez zdiagnozowanej choroby zatorowo-zakrzepowej, bez zdiagnozowanej choroby tkanki śródmiąższowej płuc
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Jakakolwiek inna długoterminowa terapia na nadciśnienie płucne lub twardzinę skórną dodana w ostatnim miesiącu; jakiegokolwiek inne lekarstwo na nadciśnienie płucne lub twardzinę skóry, którego podawania zaprzestano w przeciągu ostatniego tygodnia, za wyjątkiem antykoagulantów; podleganie jakiegokolwiek formie terapii prostaglandynami.
Charakterystyka wyjściowa populacji	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Parametr	Grupa z interwencją	Grupa kontrolna
Łączna liczba pacjentów	56	55
Średni wiek (SD) [lat]	53,00 [13,1]	57,3 [10,3]
Odsetek mężczyzn	9%	18%
Odsetek pacjentów z II klasą NYHA	2%	7%
Odsetek pacjentów z III klasą NYHA	75%	82%
Odsetek pacjentów z IV klasą NYHA	23%	11%
Opis interwencji	Epoprostenol + terapia konwencjonalna	Terapia konwencjonalna
Punkty końcowe	Wydolność wysiłkowa, parametry hemodynamiczne, przeżywalność	
Okres obserwacji	12 tygodni	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Opis przyczyn śmierci w obu grupach.	
Opis metody randomizacji	Badacze kontaktowali się z centralą celem przypisania pacjenta do określonej grupy; użyto stratyfikowanej randomizacji blokowej.	
Opis metody zaślepienia	Brak zaślepienia	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Badanie finansowane przez Glaxo Wellcome Inc. (udział w zbieraniu i analizie danych); niektórzy z autorów zadeklarowali konflikt interesu;	

8.5.3. Iloprost vs placebo

Tabela 153.
Charakterystyka badania *Thurm 1991*

Nazwa badania	<i>Thurm 1991</i>	
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami równoległymi	
Ocena badania w skali Jadad	3	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Wtórne nadciśnienie płucne z powodu twardziny układowej spełniającej kryteria American College of Rheumatology; Zjawisko Taynauda (przynajmniej 8 epizodów na tydzień).	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Palenie papierosów	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Iloprost	Placebo
Łączna liczba pacjentów	6	7
Średni wiek (SD) [lat]	55,2 (14,5)	45,7 (8,7)
Odsetek mężczyzn	17%	29%
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	0%	0%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do twardziny układowej	100%	100%
Opis interwencji	Iloprost we wlewie dożylnym w dawce od 0,5 do 2,0 ng/kg/min przez 6 godzin każdego z 3 dni leczenia	Placebo we wlewie dożylnym przez 6 godzin każdego z 3 dni leczenia

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Punkty końcowe	Pomiary spirometryczne i pojemność dyfuzyjna DL _{CO} metodą jednego oddechu (mierzona dwa razy w ciągu 5 minut w pozycji siedzącej, po zmianie przez pacjenta pozycji na leżącą, po 20 minutach wykonywano kolejne dwa pomiary, wynik końcowy stanowił średnią z dwóch pomiarów). Objętość pęcherzykowa obliczana przy użyciu roztworu helu w czasie 10-sekundowego zatrzymania oddechu.
Okres obserwacji	3 dni
Informacja o utracie pacjentów z badania	Z badania utracono jednego pacjenta z grupy iloprostu z powodów technicznych
Opis metody randomizacji	Brak
Opis metody zaślepienia	Brak
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Brak

Tabela 154.
Charakterystyka badania *Olschewski 2002*

Nazwa badania	<i>Olschewski 2002</i>
Typ badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i grupami równoległymi
Ocena badania w skali Jadad	2
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Nadciśnienie płucne pierwotne lub występujące wtórnie, w wyniku przyjmowania leków obniżających apetyt, twardziny lub przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej; III-IV klasa czynnościowa zgodnie z klasyfikacją NYHA; Zdolność przejścia 50 -500 m bez zachęcania w 6-minutowym teście wysiłkowym; Średnie płucne ciśnienie tętnicze powyżej 30 mm Hg; Wcześniejsze leczenie lekami przeciwzakrzepowymi, diuretykami, glikozydami nasercowymi, blokerami kanałów wapniowych (w stałej dawce przynajmniej 6 tygodni przed przystąpieniem do badania) lub tlenem;

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Przyjmowanie leków ocenianych w badaniu, prostanoidów lub beta-blokerów; Płucne włóscikowe ciśnienie zaklinowane w spoczynku powyżej 15 mm Hg; Indeks sercowy w spoczynku poniżej 1,5 lub powyżej 4 l/min/m ² powierzchni ciała; Schorzenia naczyniowe; Stężenie bilirubiny powyżej 3 mg/dl; Klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min; Nasilona pojemność życiowa (FVC) poniżej 50%; Nasilona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV ₁) poniżej średniej wartości normy minus dwukrotność odchylenia standardowego; Niestabilność kliniczna.	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Iloprost	Placebo
Łączna liczba pacjentów	101	102
Średni wiek (SD) [lat]	51,2 (13,2)	52,8 (12,0)
Odsetek mężczyzn	31,7%	33,3%
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	50,5%	50,0%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do przyjmowania leków obniżających apetyt	4,0%	4,9%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do kolagenozy naczyniowej	12,9%	21,6%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do przewlekłej choroby zakrzepowo-zatorowej	32,7%	23,5%
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg NYHA	59,4%	57,8%
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg NYHA	40,6%	42,2%

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Opis interwencji	Iloprost (Ilomedin) podawany wziewnie w dawce 2,5 lub 5,0 µg/ml na jedną inhalację (w zależności od tolerancji pierwszej dawki) przez nebulizator 10 µg/ml (HaloLite, MedicAid). Po każdej inhalacji objętość pozostałą w nebulizatorze wyrzucano. Manewr ten powtarzano 6-9 razy dziennie. Częstość inhalacji i dawkę leku ustalano indywidualnie w ciągu pierwszych 8 dni leczenia zgodnie z wcześniej określonym algorytmem dawkowania.	Placebo podawane wziewnie przez nebulizator
Punkty końcowe	<p>Wzrost o 10% przebytej odległości w ciągu 6 minut;</p> <p>Poprawa czynnościowa wg klasyfikacji NYHA przy jednoczesnym braku pogorszenia stanu klinicznego lub zgonu w ciągu 12 tygodni leczenia;</p> <p>Zmiana wartości 6-minutowego testu wysiłkowego;</p> <p>Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA;</p> <p>Zmiana Indeksu duszności Mahlera;</p> <p>Parametry hemodynamiczne;</p> <p>Jakość życia;</p> <p>Pogorszenie stanu klinicznego;</p> <p>Zgon;</p> <p>Konieczność wykonania transplantacji;</p> <p>Działania niepożądane.</p>	
Okres obserwacji	12 tygodni	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Z badania utracono 4,0% pacjentów z grupy iloprostu i 13,7% osób z grupy placebo.	
Opis metody randomizacji	Brak	
Opis metody zaślepienia	Brak	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Badanie finansowane przez firmę Schering (Berlin, Niemcy). Wszyscy autorzy byli finansowo związani z firmą Schering.	

8.5.4. Sildenafil vs placebo – dorośli

Tabela 155.

Charakterystyka badania *Bharani 2003*

Nazwa badania	<i>Barani 2003</i>
Typ badania	Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z kontrolną grupą placebo, cross-over
Ocena badania w skali Jadad	4
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Klasa czynnościowa NYHA \geq II Skurczowe ciśnienie płucne \geq 35 mmHg z prawidłową funkcją lewej komory (ocena badaniem Dopplera) Pacjenci z TNP o różnej etiologii
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Przeciwwskazania do terapii sildenafiliem; Odwracalna przyczyna nadciśnienia płucnego np. patologia zastawek serca
Charakterystyka wyjściowa populacji	
Parametr	
Łączna liczba pacjentów	9
Średni wiek (SD) [lat]	32,11 (18 – 60)
Odsetek mężczyzn	44%
Odsetek pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym	33,3% (3)
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym towarzyszącym śródmiąższowej chorobie płuc	22,2% (2)
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym towarzyszącym ch. zakrzepowo - zatorowej	11,1% (1)

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym towarzyszącym z. Eisenmengera	33,3% (3)
Odsetek pacjentów z II klasą czynnościową wg WHO	33,3% (3)
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO	55,6% (5)
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg WHO	11,1% (1)
Opis interwencji	Pacjenci otrzymywali sildenafil w dawce 25mg co 8h lub placebo przez 2 tygodnie; następnie była przerwa 2-tygodniowa i kolejne podanie placebo lub sildenafilu (badanie cross-over). Oprócz tego pacjenci byli leczeni konwencjonalną terapią (warfaryna, nifedypina, diuretyki, digoxyna).
Punkty końcowe	I_rzędowy: Wydolność wysiłkowa oceniana 6 MWD II_rzędowe oznaki skuteczności terapii: Zmiana charakteru objawów, klasy NYHA, zmodyfikowanego indeksu duszności Borga, wartości spoczynkowego skurczowego tętniczego ciśnienia płucnego
Okres obserwacji	Pacjenci przyjmowali lek 2 tygodnie w grupach krzyżowych
Informacja o utracie pacjentów z badania	Brak utraty z badania
Opis metody randomizacji	Brak
Opis metody zaślepienia	Brak
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Brak informacji

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

**Tabela 156.
Charakterystyka badania *Sastry 2004***

Nazwa badania	<i>Sastry 2004</i>	
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami krzyżowymi	
Ocena badania w skali Jadad	4	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Pierwotne nadciśnienie płucne; Pacjenci w wieku 12 – 65 lat; II lub III klasa czynnościowa zgodnie z klasyfikacją NYHA; Średnie płucne ciśnienie tętnicze powyżej 30 mm Hg; Zdolność do brania udziału w testach wysiłkowych.	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	IV klasa czynnościowa zgodnie z klasyfikacją NYHA; Znaczący przeciek lewo-prawy; Wada zastawkowa serca; Skurczowa niewydolność lewokomorowa; Nadciśnienie układowe; Wtóre nadciśnienie płucne; Inne choroby współistniejące.	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Sildenafil	Placebo
Łączna liczba pacjentów	22	
Zakres wieku [lat]	16 - 55	
Odsetek mężczyzn	45,5%	
Odsetek pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym	100%	

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Odsetek pacjentów z wtórnym nadciśnieniem płucnym	0%	
Odsetek pacjentów z II klasą czynnościową wg NYHA	82%	
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg NYHA	18%	
Opis interwencji	<p>Syldenafile w dawce dostosowywane do masy ciała: pacjenci o masie ciała do 25 kg otrzymywali syldenafile w dawce 25 mg 3 razy dziennie, ważący 26-50 kg – syldenafile w dawce 50 mg 3 razy dziennie, zaś ważący powyżej 51 kg – syldenafile w dawce 100 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Stosowanie dodatkowego leczenia, w tym digoksyn, diuretyków oraz doustnych leków przeciwzakrzepowych pozostawiano do decyzji lekarza.</p>	Placebo
Punkty końcowe	<p>Czas ćwiczenia na bieżni; Indeks sercowy; Ciśnienie płucne skurczowe; Jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza dla przewlekłej niewydolności serca, złożonego z 16 pytań, z których 5 dotyczy duszności, cztery – zmęczenia, zaś siedem stan emocjonalny pacjentów; Działania niepożądane.</p>	
Okres obserwacji	6 tygodni	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Utracono 2 pacjentów - jednego z grupy sylденаfile i jednego z grupy placebo	
Opis metody randomizacji	Komputerowa	
Opis metody zaślepienia	Zarówno pacjenci, lekarze, osoby wykonujące badanie echokardiograficzne, jak i osoba nadzorująca wykonywanie ćwiczeń nie byli poinformowani, do której grupy terapeutycznej przypisani zostali pacjenci.	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Brak	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Tabela 157.
Charakterystyka badania Singh 2006

Nazwa badania	<i>Singh 2006</i>	
Typ badania	Jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami krzyżowymi	
Ocena badania w skali Jadad	3	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Nadciśnienie płucne idiopatyczne lub występujące wtórnie do zespołu Eisenmengera	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Choroba niedokrwienna serca; Znaczne uszkodzenie nerek i wątroby; Przeciwwskazania do leczenia sildenafilem; Nadciśnienie płucne z przyczyn innych niż wyżej wymienione.	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Pacjenci z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym	Pacjenci z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zespołu Eisenmengera
Łączna liczba pacjentów	10	10
Mediana wieku (zakres) [lat]	35 (3 – 45)	15 (4 – 35)
Odsetek mężczyzn	10%	40%
Odsetek pacjentów z II klasą czynnościową wg NYHA	50%	30%
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg NYHA	50%	60%
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg NYHA	0%	10%
Opis interwencji	Sildenafil	Placebo

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

	<p>Dorośli: sildenafil w dawce 25 mg od pierwszego dnia leczenia. Podawanie leku powtarzano co 6 godzin. W przypadku braku niedociśnienia stosowano lek w dawce 100 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Dzieci ważące mniej niż 30 kg: dawka początkowa 3,125 mg a następnie 25 mg 3 razy dziennie.</p> <p>Dzieci starsze ważące > 30 kg: dawka początkowa 6,25 a następnie 50 mg 3 razy dziennie mg.</p> <p>W trakcie leczenia dopuszczano stosowanie dodatkowych leków: glikozydów naporstnicy, diuretyków oraz doustnych środków przeciwzakrzepowych</p>	<p>Placebo.</p> <p>W trakcie leczenia dopuszczano stosowanie dodatkowych leków: glikozydów naporstnicy, diuretyków oraz doustnych środków przeciwzakrzepowych</p>
Punkty końcowe	<p>Zdolność wysiłkowa oceniana na podstawie 6-minutowego testu wysiłkowego;</p> <p>Poprawa stanu klinicznego;</p> <p>Zmiana klasy czynnościowej wg NYHA względem klasy wyjściowej;</p> <p>Czas wykonywania ćwiczeń;</p> <p>Jednostka ekwiwalentu metabolicznego (metabolic equivalent unit), zgodnie z protokołem Bruce;</p> <p>Redukcja płucnego ciśnienia tętniczego w pomiarze echokardiograficznym.</p>	
Okres obserwacji	6 tygodni. Krzyżowa zamiana grup następowała po 2-tygodniowym okresie wmywania leków (washout).	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Brak	
Opis metody randomizacji	Randomizacja wykonywana w Wydziale Farmakologii. Brak szczegółowego opisu.	
Opis metody zaślepienia	Zaślepienie wykonywane w Wydziale Farmakologii. Brak szczegółowego opisu.	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Brak.	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

**Tabela 158.
Charakterystyka badania SUPER-1**

Nazwa badania	SUPER-1			
Typ badania	Wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami równoległymi			
Ocena badania w skali Jadad	4			
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Nadciśnienie płucne idiopatyczne, związane z chorobami tkanki łącznej lub powstałe w wyniku zabiegu chirurgicznego z powodu wrodzonego przecieku układowego do płuc wykonanego w ciągu ostatnich 5 lat; Średnie płucne ciśnienie tętnicze powyżej 25 mm Hg; Płucne włóscinkowe ciśnienie zaklinowane w spoczynku poniżej 15 mm Hg Leczenie metodami konwencjonalnymi.			
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Leczenie dożylnym epoprostenolem, doustnym bozentanem, dożylnym lub wziewnym iloprostem, podawanym podskórnie treprostinilem lub przyjmowanie L-argininy. Niezdolność do przejścia w ciągu 6 minut 100-450 m			
Charakterystyka wyjściowa populacji				
Parametr	Sildenafil 20 mg	Sildenafil 40 mg	Sildenafil 80 mg	Placebo
Łączna liczba pacjentów	69	67	71	70
Średni wiek (SD) [lat]	47 (14)	51 (15)	48 (15)	49 (17)
Odsetek mężczyzn	29%	30%	21%	19%
Odsetek pacjentów z idiopatycznym nadciśnieniem płucnym	64%	64%	65%	60%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do twardziny	13%	16%	14%	11%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do układowego liszaja rumieniowatego	9%	4%	8%	6%
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do innych chorób tkanki łącznej	9%	9%	7%	14%
Odsetek pacjentów z I klasą czynnościową wg WHO	0%	0%	0%	1%

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Odsetek pacjentów z II klasą czynnościową wg WHO	35%	34%	39%	46%
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg WHO	58%	66%	59%	49%
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg WHO	7%	0%	1%	4%
Opis interwencji	Sildenafil w dawce 20 mg 3 razy dziennie przez 12 tygodni, następnie przez 6 tygodni sildenafil w dawce 40 mg i 80 mg przez pozostały okres leczenia	Sildenafil w dawce 40 mg 3 razy dziennie przez 12 tygodni, jak również przez kolejnych 6 tygodni i 80 mg przez pozostały okres leczenia	Sildenafil w dawce 80 mg 3 razy dziennie od drugiego tygodnia leczenia. Przez pierwsze 7 dni pacjenci otrzymywali 3 razy dziennie sildenafil w dawce 40 mg.	Placebo
Punkty końcowe	<p>Zdolność wysiłkowa definiowana jako odległość pokonana przez pacjenta w ciągu 6 minut;</p> <p>Średnia zmiana płucnego ciśnienia tętniczego względem wartości wyjściowej;</p> <p>Duszność w skali Borg'a (0- brak duszności, 10 największe nasilenie);</p> <p>Klasyfikacja czynnościowa płucnego nadciśnienia tętniczego wg WHO;</p> <p>Czas od randomizacji do wystąpienia pogorszenia choroby, definiowanego jako zgon, przeszczep, hospitalizacja z powodu płucnego nadciśnienia tętniczego lub rozpoczęcie dodatkowego leczenia z powodu płucnego nadciśnienia tętniczego dożylnym epoprostenolem lub doustnym bozentanem;</p> <p>Działania niepożądane.</p>			
Okres obserwacji	12 tygodni. Badanie przedłużono do 1 roku.			
Informacja o utracie pacjentów z badania	Z 12-tygodniowego okresu obserwacji utracono 13 pacjentów, 6 osób odmówiło udziału w badaniu o przedłużonym okresie obserwacji. W ciągu 1 roku obserwacji utracono łącznie 56 osób.			
Opis metody randomizacji	Centralna ze stratyfikacją pod kątem przebytej odległości (< 325 m lub ≥ 325 m) oraz przyczyny płucnego nadciśnienia tętniczego.			
Opis metody zaślepienia	Zastosowano technikę podwójnego maskowania			
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Badanie finansowane przez firmęPhizer Global Research and Development (Kent, Wielka Brytania)			

8.5.5. Sildenafil vs placebo – dzieci

Tabela 159.
Charakterystyka badania *Baquero 2006*

Nazwa badania	<i>Baquero 2006</i>	
Typ badania	Jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupami równoległymi	
Ocena badania w skali Jadad	5	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	<p>Noworodki lub płody powyżej 35,5 tygodnia ciąży;</p> <p>Ciężka hypoksemia i nadciśnienie płucne potwierdzone echokardiogramem;</p> <p>Koniczność wykonywania mechanicznej wentylacji płuc i indeks natlenowania ≥ 40;</p> <p>Kliniczne objawy ciężkiej, odpornej na leczenie hypoksemii;</p> <p>Przeciek lewo-prawy stwierdzony na podstawie echokardiogramu;</p> <p>Tętnicze ciśnienie płucne ≥ 40 mm Hg;</p>	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	<p>Wady wrodzone;</p> <p>Jakakolwiek wrodzona wada serca, w tym zwężenie naczyń płucnych, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, nieprawidłowy drenaż żył płucnych, ubytek przegrody międzykomorowej;</p>	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Sildenafil	Placebo
Łączna liczba pacjentów	7	6
Średni wiek płodu (SD) [tygodni]	38,4 (2,6)	37,2 (1,9)
Odsetek noworodków płci męskiej	57%	50%
Masa ciała po urodzeniu (SD) [g]	2803 (617)	2710 (554)
Odsetek noworodków urodzonych w wyniku cesarskiego cięcia	71%	83%

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Odsetek noworodków z aspiracją smółki	57%	33%
Odsetek pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej	43%	67%
Opis interwencji	<p>Sildenafil w stężeniu 2 mg/ml. Tabletkę 50 mg rozpuszczano w 25 ml Orabase. W przypadku zamrażania składników, traciły one ważność po 1 miesiącu. Lek podawano przez rurkę ustno-gardłową. Lek w dawce 1 mg/kg (0,5 ml/kg) podawano nie więcej niż 30 minut po randomizacji, a następnie co 6 godzin. Dawkę leku podwajano (2,0 mg/kg lub 1,0 ml/kg) w przypadku braku poprawy indeksu natlenowania oraz stabilnego ciśnienia tętniczego krwi po przyjęciu dawki poprzedniej</p>	<p>Placebo w postaci rozpuszczalnika (0,5 – 1 ml/kg) podawano przez rurkę ustno-gardłową. Placebo (1 mg/kg lub 0,5 ml/kg) podawano nie więcej niż 30 minut po randomizacji, a następnie co 6 godzin. Dawkę leku podwajano w przypadku braku poprawy indeksu natlenowania oraz stabilnego ciśnienia tętniczego krwi po przyjęciu dawki poprzedniej.</p>
Punkty końcowe	<p>Polepszenie indeksu natlenowania definiowane jako spadek o co najmniej 6 w stosunku do obliczonej poprzednio wartości. Za znaczący uznawano spadek tego parametru o ponad 10%;</p> <p>Tolerancja żołądkowa;</p> <p>Ciśnienie tętnicze krwi;</p> <p>Parametry wentylacyjne płuc (saturacja i ciśnienie parcjalne tlenu w powietrzu pęcherzykowym);</p> <p>Przeżycie.</p>	
Okres obserwacji	42 godziny od czasu przyjęcia pierwszej dawki leku.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Utracono 1 noworodka z grupy sildenafilu i 5 z grupy placebo. Przyczyną utraty był zgon.	
Opis metody randomizacji	Przy użyciu wcześniej zapieczętowanych numerów.	
Opis metody zaślepienia	Lekarze nie byli poinformowani o rodzaju podawanych noworodkom leków. Zastosowano technikę maskowania przy użyciu przygotowanych w aptece pojemników dla preparatów doustnych, takich samych dla sildenafilu i placebo oraz zapieczętowanym kodem identyfikacyjnym.	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Jeden z autorów bierze udział w innym, sponsorowanym przez firmę Pfizer badaniu klinicznym dla sildenafilu.	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Tabela 160.
Charakterystyka badania *Namachivayam 2006*

Nazwa badania	<i>Namachivayam 2006</i>	
Typ badania	Randomizowana kontrolowana, podwójnie zaślepią próba kliniczna	
Ocena badania w skali Jadad	4	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Dzieci, którym mechanicznie utleniało krew na pediatrycznym oddziale intensywnej terapii i które otrzymywały inhalowany NO w dawce 10 ppm lub większej przez co najmniej 12 godzin.	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Wcześniejsze nieudane odłączenie od no, używanie dożylnych środków rozszerzających naczynia z grupy nitratów, niewydolność wątrobowa, wdechowa frakcja tlenu wyższa niż 0,6 w czasie rekrutacji do badania, wrodzona choroba serca z tamowanym płucnym lub systemowym krążeniem, brak mierzalnego ciśnienia płucnego lub prawokomorowego.	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Sildenafil	Placebo
Łączna liczba pacjentów	15	14 (15)
Średni wiek (rozstęp między kwartylem 1 i 3)	0,47 (0,13-1,31)	0,28 (0,1-0,81)
Masa ciała (rozstęp między kwartylem 1 i 3) [kg]	4,6 (3,1-8,8)	4,0 (3,6-8,8)
Odsetek dzieci z wrodzoną wadą serca	0,87	0,71
Czas, w którym mechanicznie utleniało krew przed rozpoczęciem badania [h] (rozstęp między kwartylem 1 i 3)	94 (54-122)	70 (36-175)
Opis interwencji	0,4 mg/kg sildenafilu na godzinę przed odłączeniem NO	Placebo na godzinę przed odłączeniem NO
Punkty końcowe	Nawrót nadciśnienia płucnego, parametry hemodynamiczne, długość pobytu na oddziale intensywnej terapii.	

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Okres obserwacji	4 godziny
Informacja o utracie pacjentów z badania	1 dziecko zmarło zaraz po randomizacji do grupy kontrolnej (randomizowano 15 dzieci do tej grupy)
Opis metody randomizacji	Randomizacja w blokach po 10 dzieci.
Opis metody zaślepienia	Pacjenci, rodzice, badacze i analitycy byli zaślepieni. Departament farmaceutyczny szpitala, w którym przeprowadzono badanie przygotował leki do badania.
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesu; brak informacji o źródle finansowania

8.5.6. Treprostinil vs placebo

Tabela 161.
Charakterystyka badania *Simonneau 2002*

Nazwa badania	<i>Simonneau 2002</i>
Typ badania	Badanie kliniczne z randomizacją (randomizacja permutowanych bloków), z podwójnym zaślepieniem
Ocena badania w skali Jadad	4
Kryteria włączenia pacjentów do badania	<p>Pierwotne nadciśnienie płucne lub PH związane z chorobami tkanki łącznej lub PH związane z wrodzonymi przeciekami systemowo - płucnymi;</p> <p>Pacjenci w wieku 8 - 75 lat;</p> <p>II, III lub IV klasa czynnościowa zgodnie z klasyfikacją NYHA;</p> <p>Cechy nadciśnienia płucnego :</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnie płucne ciśnienie tętnicze ≥ 25 mm Hg; • średnie płucne ciśnienie włóścikowe zaklinowane ≤ 15 mm Hg • naczyniowy opór płucny > 3 mm Hg/L/min <p>Brak cech choroby zakrzepowo - zatorowej</p>

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	<p>Znaczna śródmiąższowa choroba płuc</p> <p>PH płucno – wrotne lub związane z HIV</p> <p>Niekontrolowany bezdech senny</p> <p>W wywiadzie – choroba lewego serca</p> <p>Inne choroby związane z PH (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa)</p> <p>Wyściowa wydolność wysiłkowa poniżej 50 m lub powyżej 450 m w 6MWD</p> <p>Nowy rodzaj przewlekłej terapii PH wprowadzony w ciągu ostatnich miesięcy</p> <p>Jakiegolwiek rodzaj leczenia PH przerwany w ciągu ostatnich tygodni z wyjątkiem antykoagulantów</p> <p>Jakiegolwiek zastosowanie pochodnych prostaglandyn w ciągu ostatnich 30 dni</p>	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Treprostynil (plus konwencjonalna terapia)	Placebo (plus konwencjonalna terapia)
Łączna liczba pacjentów	469 (233 – grupa Treprostynil, 236 – grupa placebo)	
Zakres wieku [lat]	44,6 ±1,0	44,4 ±0,9
Odsetek mężczyzn, n (%)	36 (16)	51 (22)
Odsetek kobiet, n (%)	197 (85)	185 (78)
Grupy etniczne, n (%):		
czarni	13 (6)	8 (3)
biali	198 (85)	198 (84)
inni	22 (9)	30 (13)
Odsetek pacjentów z II klasą czynnościową wg NYHA n (%)	25 (11)	28 (12)
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg NYHA n (%)	190 (82)	192 (81)
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg NYHA n (%)	18 (8)	16 (7)

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Wynik 6MWD (m)	326 ± 5	327 ± 6
Pacjenci z pierwotnym nadciśnieniem płucnym n (%)	134 (58)	136 (58)
Odsetek pacjentów z PH współistniejącym z chorobami tkanki łącznej n (%)	41 (17)	49 (20)
Odsetek pacjentów z PH współistniejącym z wrodzonymi przeciekami systemowo - płucnymi n (%)	58 (25)	51 (22)
Liczba lat, które upłynęły od postawienia rozpoznania PH	4,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5
Opis interwencji	<p>Treprostinil plus konwencjonalna terapia (doustne wazodilatatory, doustne antykoagulanty, diuretyki i/lub preparaty naparstnicy.</p> <p>Treprostinil podawano podskórnie przy pomocy pompy mikroinfuzyjnej.</p> <p>Początkowa dawka – 1,25 ng/kg/min</p> <p>Max. dawka w 12. tyg. – 22,5 ng/kg/min. – w zależności od poprawy wskaźników PH oraz nasilenia działań ubocznych</p>	<p>Placebo plus konwencjonalna terapia (doustne wazodilatatory, doustne antykoagulanty, diuretyki i/lub preparaty naparstnicy</p>
Punkty końcowe pierwszorzędowe	<p>Wydolność wysiłkowa (test 6MWD)</p> <p>Objawy PH (złożony wskaźnik z wyników 16 parametrów)</p> <p>Dyspnea – Fatigue Rating</p> <p>Śmiertelność, transplantacja lub pogorszenie kliniczne</p>	
Punkty końcowe drugorzędowe	<p>Wynik nasilenia duszności (Borg Dyspnea Score)</p> <p>Wskaźniki hemodynamiczne</p> <p>Jakość życia</p> <p>Działania niepożądane</p>	
Okres obserwacji	12 tygodni	
Informacja o utracie pacjentów z badania	5-ciu pacjentom otrzymującym podskórnie treprostinil zmieniono terapię na iv epoprostenol z powodu	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

	pogorszenia
Opis metody randomizacji	Permutowanych bloków
Opis metody zaślepienia	brak
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Badanie sfinansowane przez United Therapeutics Corporation

Tabela 162.
Charakterystyka badania *McLaughlin 2003*

Nazwa badania	<i>McLaughlin 2003</i>		
Typ badania	Badanie I Wieloośrodkowe, open-label „ostre” (krótkotrwałe) badanie	Badanie II Wieloośrodkowe, open-label „ostre” badanie	Badanie III Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo
Ocena badania w skali Jadad	3		
Kryteria włączenia pacjentów do badania	III lub IV klasa czynnościowa NYHA; śr. tętnicze ciśnienie płucne ≥ 25 mmHg; płucne ciśnienie włośniczkowe zaklinowane lub końcoworozkurczowe ciśnienie lewokomorowe ≤ 15 mmHg płucny opór naczyniowy >3 jednostek Wooda w badaniu III – wynik 6 MWT: 50 – 450m		
Charakterystyka wyjściowa populacji			
Parametr	Epoprostenol iv. vs treprostinil iv.	Treprostinil iv. vs treprostinil sc.	Treprostinil sc. vs placebo
Łączna liczba pacjentów	14	25	26
Zakres wieku [lat]	35 \pm 12	42 \pm 11	37 \pm 17
Przedział wiekowy	12-57	22-71	12-73
Odsetek mężczyzn, n (%)	4(29)	2(20)	5(19)

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Odsetek kobiet, n (%)	10(71)	20 (80)	21(81)
Odsetek pacjentów z III klasą czynnościową wg NYHA n (%)	13(93)	19(76)	25(96)
Odsetek pacjentów z IV klasą czynnościową wg NYHA n (%)	1(7)	6(24)	1(4)
Opis interwencji	<p>Epoprostenol iv.: rozpoczynając od dawki 2ng/kg/min. do max. tolerowalnej dawki przy osiągnięciu efektów hemodynamicznych (6,4±0,8 ng/kg/min)</p> <p>Treprostynil iv.: od początkowej dawki 5 do końcowej 60ng/kg/min – max. Tolerowana dawka wynosiła 24,6±4,0 ng/kg/min.</p> <p>Po podaniu leków obserwowano pacjentów przez 24h</p>	<p>Treprostynil :</p> <p>I podanie: iv. 10ng/kg/min, potem 150 min. przerwy</p> <p>II podanie: lek podany sc. w dawkach: 5, 10 i 20 ng/kg/min (3 kohorty)</p> <p>Po podaniu leków obserwowano pacjentów przez 24h</p>	<p>Dawka tereprostynilu: od początkowej 2,5 ng/kg/min. do max. 20 ng/kg/min.</p>
Punkty końcowe pierwszorzędowe	Nie opisano	Nie opisano	Nie opisano
Punkty końcowe drugorzędowe	Nie opisano	Nie opisano	Nie opisano
Okres obserwacji	Ok. 1,5 doby	Ok. 1,5 doby	8 tygodni
Informacja o utracie pacjentów z badania	1	5	4
Opis metody randomizacji			Nie opisano
Opis metody zaślepienia			Nie opisano
Uwagi	<p>w badaniu przeprowadzono pomiar wskaźników hemodynamicznych oraz ocenę działań niepożądanych</p>	<p>w badaniu przeprowadzono pomiar wskaźników hemodynamicznych oraz ocenę działań niepożądanych</p>	<p>w badaniu przeprowadzono pomiar wskaźników hemodynamicznych, wydolności wysiłkowej, nasilenie duszności oraz ocenę działań niepożądanych</p>
konflikt interesów, źródła finansowania badania	Finansowane przez United Therapeutic Corporation		

8.5.7. Bozentan vs syldenafil

**Tabela 163.
Charakterystyka badania SERAPH 2005**

Nazwa badania	SERAPH 2005	
Typ badania	Podwójnie zaślepiona randomizowana próba kliniczna	
Ocena badania w skali Jadad	5	
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Pacjenci z III klasą WHO TNP - idiopatycznym lub wtórnym do chorób tkanki łącznej, nadający się do terapii bozentanem;	
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Zwiększony poziom enzymów wątrobowych, wcześniejsze leczenie bozentanem lub syldenafilem, istotna potrzeba terapii prostanoidami oparta na podstawie klinicznej;	
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Parametr	Bozentan	Syldenafil
Łączna liczba pacjentów	14	12
Średni wiek (rozstęp) [lat]	44,4 (28-62)	41,1 (27-55)
Odsetek mężczyzn	21%	17%
Pierwotne TNP	86%	92%
Wtórne TNP	14%	8%
BMI (SD)	26,5 (4,5)	26,7 (10,1)
Opis interwencji	Syldenafil (50 mg 2 razy dziennie przez 4 tygodnie i 50 mg 3 razy dziennie w okresie późniejszym)	Bozentan (62,5 mg 2 razy dziennie przez 4 tygodnie i 125 mg 2 razy dziennie w okresie późniejszym)

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Punkty końcowe	Test 6-minutowego marszu, parametry hemodynamiczne, duszność (skala Borga)
Okres obserwacji	16 tygodni
Informacja o utracie pacjentów z badania	Informacja o śmierci jednego pacjenta, który nie ukończył badania.
Opis metody randomizacji	Generowana komputerowo lista randomizacyjna.
Opis metody zaślepienia	Identycznie wyglądające żelatynowe kapsułki.
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	Grant projektowy British Heart Foundation; 5 z 13 autorów zgłosiło konflikt interesu

8.5.8. Epoprostenol vs iloprost

Tabela 164.
Charakterystyka badania *Scott 1990*

Nazwa badania	<i>Scott 1990</i>
Typ badania	Pierwotne, jednośrodkowe badanie kliniczne z grupami krzyżowymi, randomizacją, bez zaślepienia
Ocena badania w skali Jadad	2
Kryteria włączenia pacjentów do badania	Pacjenci z ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie środkami rozszerzającymi naczynia i byli kandydatami do przeszczepu płuca i serca; Znaczne nasilenie objawów takich jak duszność i zmęczenie, II,III lub IV klasą czynnościową wg kryteriów NYHA (New York Heart Association).
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania	Nadciśnienie płucne związane z innymi chorobami wykluczane na podstawie RTG klatki piersiowej, scyntygrafii wentylacyjno-perfuzyjnej, scyntygrafii płuc i cewnikowania serca; Zamknięcie proksymalnego tętnic płucnych skrzepami w ocenie scyntygraficznej lub angiograficznej płuc.
Charakterystyka wyjściowa populacji	

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

Parametr	Epoprostenol	Iloprost
Łączna liczba pacjentów	12	
Średni wiek (SD) [lat]	37,6 (11,1)	
Odsetek mężczyzn	50%	
Pierwotne TNP	100%	
Średni czas od diagnozy (SD) [miesiące]	33,5 (32,9)	
Opis interwencji	Epoprostenol we wlewiew dawce początkowej 2 ng/kg/min, dawkę leku zwiększano co 15 minut o kolejne 2 ng/kg/min.	Iloprost we wlewiew dawce początkowej 1,5 ng/kg/min. Co 15 minut zwiększano dawkę leku o kolejne 1,5 ng/kg/min.
Punkty końcowe	Parametry hemodynamiczne (średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, naczyniowy opór płucny, wskaźnik sercowy, wysycenie tlenem krwi tętnicznej; Bezpieczeństwo (działania niepożądane)	
Okres obserwacji	45 minut	
Informacja o utracie pacjentów z badania	-	
Opis metody randomizacji	brak	
Opis metody zaślepienia	brak zaślepienia	
Uwagi (konflikt interesów, źródła finansowania badania)	brak	

8.6. Skala Jadad

Tabela 165.
Skala Jadad

Ocena jakościowa badania RCT wg skali JADAD		Punktacja
Badanie		
Oceniający		
Czy badanie było randomizowane?	tak/nie (1/0)	
Czy badanie było "podwójnie zaślepienie"?	tak/nie (1/0)	
Czy jest opis metody randomizacji i randomizacja była przeprowadzona w prawidłowy sposób	tak/nie (1/-1)	
Czy jest opis sposobu przeprowadzenia "podwójnego zaślepienia" i sposób ten jest prawidłowy	tak/nie (1/-1)	
Czy w artykule pojawił się opis utraty lub wykluczenia uczestników z badania?	tak/nie (1/0)	
SUMA		

8.7. Charakterystyka badań wykluczonych

Tabela 166.
Charakterystyka badań wykluczonych

Badanie	Przyczyna wykluczenia
<i>Barbaro 2006</i>	Badanie typu open-label, obserwacyjne
<i>Barst 1994</i>	Badanie bez randomizacji (otwarte, niekontrolowane badanie)
<i>Barst 1997</i>	artykuł typu "editorial"
<i>Barst 2003</i>	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Fattouch 2005</i>	Badanie dotyczyło okresu okołoperacyjnego; populacja pacjentów nie odpowiadająca kryteriom włączenia (pacjenci z nadciśnieniem płucnym związanym ze stenozą mitralną poddani zabiegowi kardiochirurgicznemu); nie określono rodzaju stosowanej prostacykliny; jako komparator przyjęto nitroprusydek sodu.
<i>Fattouch 2006</i>	Badanie śródoperacyjne; populacja pacjentów nie odpowiadająca kryteriom włączenia
<i>Gatzoulis 2004</i>	Badanie typu open-label, bez grupy kontrolnej dotyczące pacjentów
<i>Gessler 2001</i>	Celem badania było porównanie efektów hemodynamicznych po podaniu iloprostu za pomocą różnych rodzajów nebulizatora; w badaniu nie uwzględniono komparatorów przyjętych na potrzeby analizy
<i>Ghofrani 2002</i>	Brak poszukiwanego komparatora. Sildenafil porównywano z syldenafilem sotoswanym w skojarzeniu z iloprostem.
<i>Ghofrani 2002a</i>	Krótkotrwałe (60 min) badanie związane wyłącznie z oceną parametrów hemodynamicznych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do zwłóknienia płuc (populacja pacjentów nie odpowiadająca kryteriom włączenia). Czas badania nie pozwala na ocenę pierwszorzędowych punktów końcowych.
<i>Hoeper 2004</i>	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Humbert 2004</i>	Brak poszukiwanego komparatora. Epoprostenol porównywano z epoprostenolem w skojarzeniu z bozentanem.
<i>Humbert 2005</i>	artykuł poglądowy
<i>Kramm 2005</i>	Krótkotrwałe badanie przeprowadzone w okresie pooperacyjnym związane z leczeniem nadciśnienia płucnego u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu przewlekłej choroby zakrzepowo - zatorowej, którzy przebyli zabieg płucnej endarterektomii (populacja pacjentów nie odpowiadająca kryteriom włączenia).
<i>McLaughlin 2006</i>	Nieadekwatna populacja pacjentów. Do badania włączano osoby leczone bozentanem

**Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil
w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.**

<i>Ocal 2005</i>	Badanie obejmuje okres okołoperacyjny; w badaniu nie określono rodzaju stosowanej prostacykliny
<i>Olszewski 2003</i>	Celem badania było porównanie efektów hemodynamicznych po podaniu iloprostu za pomocą różnych rodzajów nebulizatora; w badaniu nie uwzględniono komparatorów oraz punktów końcowych przyjętych na potrzeby analizy
<i>Provencher 2005</i>	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Provencher 2006</i>	badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Radovancevic 2005</i>	Brak uwzględnionej w analizie interwencji (w badaniu uwzględniono prostaglandynę E1 i tlenek azotu)
<i>Rosenzweig 2005</i>	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Saygili 2004</i>	Opis przypadku
<i>Schulze-Neick 2005</i>	Badanie bez randomizacji i grupy kontrolnej
<i>Sitbon 2004</i>	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Sitbon 2005</i>	Badanie kliniczne z historyczną grupą kontrolną
<i>Shim 2006</i>	Nieadekwatna populacja pacjentów – wg wytycznych weneckich nie kwalifikuje się do tętniczego nadciśnienia płucnego.
<i>von Scheidt 2006</i>	Badanie bez randomizacji; brak uwzględnionej w analizie interwencji (w badaniu uwzględniono prostaglandynę E1), brak komparatora
<i>Voswinckel 2006</i>	Krótkotrwałe (60 - 180 min) badania typu open-label przeprowadzone z wziewną postacią treprostinilu.
<i>Wensel 2000</i>	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej
<i>Williams 2005</i>	Badanie bez randomizacji, z historyczną grupą kontrolną

8.8. Zestawienie dowodów naukowych wg GRADE

Tabela 167.

Zestawienie dowodów naukowych dotyczących bozentanu, epoprostenolu, iloprostu, sydenafilu i treprostynilu w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym wśród pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w oparciu o propozycję GRADE

Interwencja	Populacja	Liczba badań	Projekt badań	Jakość badań w skali <i>Jadad</i> (zakres)	Okres obserwacji	Liczba pacjentów		Efekt terapeutyczny [†]	
						Interwencja	Kontrola	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
								WMD (95% CI)	
Śmiertelność									
Bozentan	Łącznie	4	RCT	3-5 punktów	16–28 tygodni	249	159	0,47 (0,05 do 4,63)*	-
Epoprostenol	Łącznie	3	RCT	3	8–12 tygodni	106	95	0,25 (0,04 do 1,57)	-
	Pierwotne TNP	2	RCT	3	8–12 tygodni	50	40	0,08 (0,01 do 0,47)	4 (3 do 10)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	0,77 (0,14 do 3,81)	-
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	0,24 (0,01 do 2,55)	-
	Pierwotne TNP	1	RCT (podgrupa)	2	12 tygodni	51	51	0,49 (0,01 do 9,76)	-
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT (podgrupa)	2	12 tygodni	50	51	0,25 (0,00 do 3,97)	-
Sydenafil	Łącznie - dorośli	3	RCT	4	2-12 tygodni	238	101	0,61 (0,09 do 4,36)**	-
	Pierwotne TNP - dorośli	1	RCT	4	6 tygodni	22	22	0,14 (0,00 do 6,82)	-
	Łącznie – dzieci i płody	2	RCT	4 - 5	4–42 godziny	22	21	0,10 (0,01 do 0,89)	4 (3 do 13)
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	0,91 (0,32 do 2,54)	-
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT (podgrupa)	4	12 tygodni	41	49	0,38 (0,01 do 5,04)	-
Jakość życia									

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostinil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Epoprostenol	Pierwotne TNP	1	RCT	3	12 tygodni	35-39	26-31	<u>Chronic Heart Failure Questionnaire:</u> Duszność: 7,0 (4,0 do 10,0) Zmęczenie: 5,0 (3,0 do 7,0) Funkcjonowanie emocjonalne: 7,0 (3,0 do 10,0) Kontrola objawów choroby: 2,5 (1,0 do 4,0) <u>Nottingham Health Profile:</u> Reakcje emocjonalne: -14,7 (-24,5 do -4,9) Energia: -36,8 (-60,8 do 0,0) Ból: 0,0 (-5,8 do 0,0) Mobilność fizyczna: -9,2 (-19,9 do 2,0) Sen: -21,7 (-34,3 do -9,1) Izolacja od społeczeństwa: 0,0 (-20,1 do 0,0)	
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	<u>EuroQoL:</u> Kwestionariusz: 0,02 (-0,06 do 0,1) VAS: 5,4 (-0,14 do 10,94)	
Sildenafil	Pierwotne TNP - dorośli	1	RCT	4	6 tygodni	22	22	<u>Chronic Heart Failure Questionnaire:</u> Duszność: 4,33 (0,87 do 7,79) Zmęczenie: 1,66 (-1,3 do 4,62) Funkcjonowanie emocjonalne: 2,62 (-3,38 do 8,62)	
Treprostinil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	<u>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire:</u> Stan fizyczny: bd (p=0,0064) Łącznie: bd (p=0,17)	
Zwiększenie wydolności wysiłkowej o jedną klasę czynnościową wg klasyfikacji WHO/NYHA									
Bozentan	Łącznie	3	RCT	3-4	16-28 tygodni	149	138	2,25 (1,21 do 4,18)	7 (4 do 21)
Epoprostenol	Łącznie	3	RCT	3	8-12 tygodni	106	95	37,99 (8,43 do 171,22)	3 (2 do 4)
	Pierwotne TNP	2	RCT	3	8-12 tygodni	50	40	26,44 (4,49 do 155,81)	3 (2 do 4)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	65,40 (5,69 do 2742,21)	3 (2 do 4)
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	2,25 (1,02 do 5,13)	9 (5 do 79)
	Pierwotne TNP	1	RCT (podgrupa)	2	12 tygodni	51	51	4,92 (1,19 do 28,66)	6 (4 do 24)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT (podgrupa)	2	12 tygodni	50	51	1,44 (0,51 do 4,14)	-
Sildenafil	Łącznie	2	RCT	4	2-12 tygodni	213	78	6,94 (2,78 do 17,31)	4 (3 do 6)

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sylденаfil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Zwiększenie wydolności wysiłkowej na podstawie 6-minutowego testu marszu								
Bozentan	Łącznie	4	RCT	3-5	16-28 tygodni	292	159	43,33 m (27,55 do 59,12)
Epoprostenol	Pierwotne TNP	2	RCT	3	8-12 tygodni	51	49	46,90 m (17,60 do 76,19)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	99,5 m (bd)
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	36,4 m (p=0,004)
	Pierwotne TNP	1	RCT (podgrupa)	2	12 tygodni	51	51	58,8 m (NS)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT (podgrupa)	2	12 tygodni	50	51	12,0 m (NS)
Sydenafil	Łącznie	3	RCT	3-4	2-12 tygodni	236	99	55,82 m (38,03 do 73,61)
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	16 m (4,4 do 27,6)
	Pierwotne TNP	1	RCT	3	8 tygodni	15	9	43 (-17,3 do 103,3)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT (podgrupa)	4	12 tygodni	41	49	21 (-6,49 do 48,49)
Duszność								
Bozentan	Łącznie	1	RCT	3	16 tygodni	74	69	Skala Borga: -0,4 (-0,95 do 0,15)
Epoprostenol	Łącznie	2	RCT	3	12 tygodni	97	86	Skala duszności i zmęczenia: 2,00 (1,55 do 2,45)
	Pierwotne TNP	1	RCT	3	12 tygodni	41	31	Skala duszności i zmęczenia: 2,00 (1,00 do 3,00)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	Skala duszności i zmęczenia: 2,00 (2,00 do 3,00) Skala Borga: -2,5 (-3,5 do -1,5)
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	Indeks Mahlera: 1,12 (0,43 do 1,81)
Sydenafil	Łącznie	2	RCT	4	2-12 tygodni	216	79	Skala Borga: -1,23 (p<0,01) – <i>Bharani 2003</i> -0,68 (n.s.) – <i>SUPER-1</i>
Treprostynil	Łącznie	2	RCT	3-4	8-12 tygodni	248	245	Skala duszności i zmęczenia: 1,3 (p=0,0001) Skala Borga: -0,91 (-1,34 do -0,48)
	Pierwotne TNP	1	RCT	3	8 tygodni	15	9	Skala duszności i zmęczenia: 1,5 (n.s.) Skala Borga: -1,0 (-2,57 do 0,57)
	TNP związane z innymi chorobami	1	RCT	4	12 tygodni	41	49	Skala duszności i zmęczenia: 0,9 (0,16 do 1,64) Skala Borga: -0,8 (-2,2 do 0,6)

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Działania niepożądane ogółem									
Bozentan	Łącznie	2	RCT	3-4	18-28 tygodni	81	73	0,64 (0,26 do 1,59)	-
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	101	1,11 (0,41; 3,08)	-
Poważne działania niepożądane									
Bozentan	Łącznie	1	RCT	5	16 tygodni	37	17	0,73 (0,12 do 5,38)	-
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	1,18 (0,60 do 2,33)	-
Omdlenia									
Bozentan	Łącznie	1	RCT	3	16 tygodni	74	69	1,43 (0,32 do 7,22)	-
Epoprostenol	Łącznie	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	0,31 (0,07 do 1,14)	-
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	102	Omdlenia: 1,65 (0,46 do 6,64)	-
Syldenafil	Łącznie	1	RCT	4	6 tygodni	22	22	0,49 (0,00 do 8,51)	-
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	3	8 tygodni	17	9	0,13 (0,002 do 2,8)	-
Nudności									
Bozentan	Łącznie	1	RCT	3	18 tygodni	60	62	0,13 (0,02 do 0,97)	16 (7 do 28547)
Epoprostenol	Łącznie	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	3,56 (1,36 do 9,83)	5 (3 do 13)
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	101	1,72 (0,62 do 5,01)	-
Syldenafil	Łącznie	1	RCT	4	6 tygodni	22	22	Nudności i wymioty: 0,16 (0,00 do 1,71)	-
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	1,37 (0,84 do 2,22)	-
Biegunka									
Epoprostenol	Łącznie	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	17,33 (4,61 do 94,37)	3 (2 do 4)
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	101	0,80 (0,28 do 2,24)	-
Syldenafil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	207	70	1,86 (0,60 do 7,72)	-

Bozentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	1,84 (1,13 do 5,67)	11 (6 do 42)
Bóle szczęki									
Epoprostenol	Łącznie	1	RCT	3	12 tygodni	56	55	327,00 (27,58 do 11155,05)	2 (2 do 2)
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	101	4,40 (1,13 do 24,94)	12 (6 do 54)
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	3,14 (1,49 do 7,09)	12 (8 do 28)
Zaczerwienienie									
Bozentan	Łącznie	1	RCT	3	16 tygodni	74	69	2,30 (0,50 do 14,28)	-
Iloprost	Łącznie	1	RCT	2	12 tygodni	101	101	3,73 (1,57 do 9,53)	6 (4 do 14)
Sildenafil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	207	70	2,93 (0,84 do 15,64)	-
Obrzęki									
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	3,80 (1,44 do 11,69)	16 (9 do 42)
Ból w miejscu iniekcji									
Treprostynil	Łącznie	2	RCT	3-4	8-12 tygodni	249	245	17,65 (11,14 do 27,96)	2 (2 do 2)
Reakcja w miejscu iniekcji									
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	233	236	14,87 (9,21 do 24,11)	2 (2 do 2)
Krwiak lub stwardnienie w miejscu iniekcji									
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	3	8 tygodni	17	9	56,00 (3,31 do 2670,59)	2 (2 do 3)
Nagłe rozszerzenie naczyń									
Treprostynil	Łącznie	1	RCT	4	12 tygodni	249	245	2,46 (1,13 do 5,67)	17 (9 do 77)

*OR obliczony na podstawie wyników pojedynczego badania (74 pacjentów w grupie BOS i 69 w grupie PL), w 3 pozostałych próbach klinicznych nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w analizowanym okresie obserwacji

** OR obliczony na podstawie wyników dwóch badań (229 pacjentów w grupie SIL i 92 pacjentów w grupie PL), w 1 badaniu nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w analizowanym okresie obserwacji

† Dla parametrów dichotomicznych podawano OR i NNT/NNH; dla parametrów ciągłych – WMD

8.9. Recenzja ostateczna raportu

Final review of the report (17.12.2008)

“Clinical effectiveness analysis of bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil and treprostinil in treatment of pulmonary arterial hypertension. Systematic review of randomised controlled trials”

Reviewers: Dr Yen-Fu Chen and Dr David Moore

The report is clearly written, well structured and the findings of the review readily accessible. Considering when this review was undertaken, no relevant but available studies appear to have been omitted and comprehensive analyses of all relevant data have been undertaken. The authors have appropriately addressed our comments in the final version where comments were related to the remit of the report.

This is a complex and detailed topic, with limited availability of data and what data is accessible is often difficult to interpret due to multiple factors relating to heterogeneous patient populations, outcome measures and the design and conduct of studies. We wish to congratulate the authors for undertaking a thorough review in the face of such complexity.

9. SPIS TABEL

TABELA 1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA	26
TABELA 2. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY; BOS VS PL.....	33
TABELA 3. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ; BOS VS PL	35
TABELA 4. OPIS INTERWENCJI; BOS VS. PL.....	37
TABELA 5. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; BOS VS PL.....	38
TABELA 6. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA ZWIĘKSZYŁA SIĘ O DWIE KLASY CZYNNOSCIOWE WG WHO/NYHA; BOS VS PL.....	38
TABELA 7. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA ZWIĘKSZYŁA SIĘ O 1 KLASĘ CZYNNOSCIOWĄ WG WHO/NYHA; BOS VS PL	39
TABELA 8. WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG KLASYFIKACJI WHO/NYHA – DODATKOWE PARAMETRY EBM; BOS VS PL.....	40
TABELA 9. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA REDUKCJA WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG KLASYFIKACJI WHO/NYHA; BOS VS PL	41
TABELA 10. WYNIKI 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; BOS VS PL.....	43
TABELA 11. OCENA DUSZNOŚCI W SKALI BORGA; BOS VS PL.....	44
TABELA 12. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH ZASZŁA KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI; BOS VS PL	45
TABELA 13. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO; BOS VS PL.....	47
TABELA 14. POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO – DODATKOWE PARAMETRY EBM; BOS 250 MG VS PL.....	48
TABELA 15. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH KONIECZNA BYŁA ZMIANA LECZENIA; BOS VS PL	48
TABELA 16. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRYCH WYCOFANO Z BADANIA Z POWODU POGORSZENIA STANU KLINICZNEGO; BOS VS PL.....	50
TABELA 17. ŚREDNIE CIŚNIENIE W TĘTNICY PŁUCNEJ; BOS VS PL	51
TABELA 18. ZMIANA WSKAŹNIKA NACZYNIOWEGO OPORU PŁUCNEGO; BOS VS PL.....	52
TABELA 19. ŚREDNIE WARTOŚCI WSKAŹNIKA SERCOWEGO; BOS VS PL.....	53
TABELA 20. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY JAKIEKOLWIEK DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; BOS VS PL.....	53
TABELA 21. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POWAŻNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; BOS VS PL.....	54
TABELA 22. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ BÓL GŁOWY; BOS VS PL	55
TABELA 23. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ KASZEL; BOS VS PL.....	56
TABELA 24. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO KOŁATANIE SERCA; BOS VS PL	57
TABELA 25. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY NUDNOŚCI; BOS VS PL.....	57
TABELA 26. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ OBRZĘK; BOS VS PL	58
TABELA 27. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO OMDLENIE; BOS VS PL	59
TABELA 28. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO PRZEKRWIENIE BŁONY ŚLUZOWEJ ZATOK; BOS VS PL.....	59

Bozentan, epoprostenol, iloprost, syldenafil i treprostynil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. Analiza efektywności klinicznej.

TABELA 29. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY ZABURZENIA CZYNNOŚCI WĄTROBY; BOS VS PL.....	59
TABELA 30. ZABURZENIA CZYNNOŚCI WĄTROBY – DODATKOWE PARAMETRY EBM; BOS 250 MG VS PL.....	60
TABELA 31. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO NAGŁE ZACZERWIENIENIE; BOS VS PL.....	61
TABELA 32. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY ZAWROTY GŁOWY; BOS VS PL.....	61
TABELA 33. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ BÓL W KLATCE PIERSIOWEJ; BOS VS PL.....	62
TABELA 34. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO ZNUŻENIE; BOS VS PL.....	63
TABELA 35. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO NASILENIE OBJAWÓW TNP; BOS VS PL.....	63
TABELA 36. PARAMETRY EBM DLA NASILENIA OBJAWÓW TNP; BOS 250 MG VS PL.....	63
TABELA 37. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA DUSZNOŚĆ; BOS VS PL.....	64
TABELA 38. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRYCH WYCOFANO Z BADANIA Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH; BOS VS PL.....	64
TABELA 39. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY; EPO VS LK.....	65
TABELA 40. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ; EPO VS LK.....	67
TABELA 41. OPIS INTERWENCJI; EPO VS LK.....	68
TABELA 42. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; EPO VS LK.....	69
TABELA 43. ŚMIERTELNOŚĆ – DODATKOWE PARAMETRY EBM; EPO VS LK.....	71
TABELA 44. WYNIKI OCENY JAKOŚCI ŻYCIA - CHRONIC HEART FAILURE QUESTIONNAIRE; EPO VS LK.....	71
TABELA 45. WYNIKI OCENY JAKOŚCI ŻYCIA - NOTTINGHAM HEALTH PROFILE; EPO VS LK.....	72
TABELA 46. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH ZWIĘKSZYŁA SIĘ WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA WG KLASYFIKACJI NYHA; EPO VS LK.....	73
TABELA 47. WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ – DODATKOWE PARAMETRY EBM; EPO VS LK.....	74
TABELA 48. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH ZMNIĘSZYŁA SIĘ WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA WG KLASYFIKACJI NYHA; EPO VS LK.....	75
TABELA 49. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH NIE ZMIENIŁA SIĘ WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA WG KLASYFIKACJI NYHA; EPO VS LK.....	76
TABELA 50. WYNIK 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; EPO VS LK.....	76
TABELA 51. WYNIKI OCENY NASILENIA DUSZNOŚCI I ZMĘCZENIA; EPO VS LK.....	78
TABELA 52. WYNIKI NASILENIA DUSZNOŚCI W SKALI BORGA; EPO VS LK.....	79
TABELA 53. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYKONANO PRZESZCZEP PŁUCA; EPO VS LK.....	79
TABELA 54. ŚREDNIE ZMIANY PUNKTACJI DLA NASILENIA ZJAWISKA RAYNAUD WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWYCH; EPO VS LK.....	80
TABELA 55. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO NOWE OWRZODZENIE PALCÓW LUB ZMIANY MARTWICZE NA TLE NIEDOKRWIENIA; EPO VS LK.....	80
TABELA 56. ŚREDNIE CIŚNIENIE W TĘTNICY PŁUCNEJ; EPO VS LK.....	81
TABELA 57. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ SPADEK WARTOŚCI CIŚNIENIA W TĘTNICY PŁUCNEJ POWYŻEJ 10 MM HG; EPO VS LK.....	82
TABELA 58. ŚREDNI NACZYNIOWY OPÓR PŁUCNY; EPO VS LK.....	83
TABELA 59. ŚREDNIE WARTOŚCI WSKAŹNIKA SERCOWEGO; EPO VS LK.....	84
TABELA 60. ŚREDNIE WARTOŚCI POJEMNOŚCI MINUTOWEJ SERCA; EPO VS LK.....	86
TABELA 61. ŚREDNIE WYSYCENIE TLENEM KRWI TĘTNICZEJ; EPO VS LK.....	86
TABELA 62. ŚREDNIE WYSYCENIE TLENEM MIESZANEJ KRWI ŻYLNEJ; EPO VS LK.....	87

TABELA 63. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW Z BADANIA BADESCH 2000, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POSZCZEGÓLNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; EPO VS LK.....	89
TABELA 64. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRYCH WYCOFANO Z BADANIA; EPO VS LK.....	91
TABELA 65. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY; ILO + PL VS PL.....	92
TABELA 66. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ; ILO VS PL.....	94
TABELA 67.....	95
TABELA 68. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; ILO VS PL.....	96
TABELA 69. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO NASILENIE OBJAWÓW KLINICZNYCH CHOROBY; ILO VS PL.....	97
TABELA 70. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ ZGON LUB NASILENIE OBJAWÓW KLINICZNYCH CHOROBY; ILO VS PL.....	97
TABELA 71. JAKOŚĆ ŻYCIA – EUROQOL; ILO VS PL.....	98
TABELA 72. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA ZMIANA WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG KLASYFIKACJI NYHA; ILO VS PL.....	99
TABELA 73. WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ O JEDNĄ KLASĘ WG NYHA – DODATKOWE PARAMETRY EBM; ILO VS PL.....	101
TABELA 74. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH NASTĄPIŁA ZMIANA WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ W 6-MINUTOWYM TEŚCIE MARSZU; ILO VS PL.....	102
TABELA 75. REDUKCJA WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ CO NAJMNIEJ O 10% – DODATKOWE PARAMETRY EBM; ILO VS PL.....	104
TABELA 76. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ ZARÓWNO W 6-MINUTOWYM TEŚCIE MARSZU ORAZ WG KLASYFIKACJI NYHA; ILO VS PL.....	104
TABELA 77. WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ W 6-MINUTOWYM TEŚCIE MARSZU I WG NYHA – DODATKOWE PARAMETRY EBM; ILO VS PL.....	105
TABELA 78. INDEKS DUSZNOŚCI MAHLERA; ILO VS PL.....	106
TABELA 79. ŚREDNIE WARTOŚCI PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH; ILO VS PL.....	107
TABELA 80. ŚREDNIE WARTOŚCI PARAMETRÓW DLCO I VC; ILO VS PL.....	109
TABELA 81. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POWAŻNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; ILO VS PL.....	110
TABELA 82. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; ILO VS PL.....	112
TABELA 83. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRYCH WYCOFANO Z BADANIA; ILO VS PL.....	114
TABELA 84. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY; SIL VS PL.....	115
TABELA 85. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ; SIL VS PL.....	117
TABELA 86. OPIS INTERWENCJI; SIL VS PL.....	118
TABELA 87. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; SIL VS PL.....	120
TABELA 88. WYNIKI OCENY JAKOŚCI ŻYCIA - CHRONIC HEART FAILURE QUESTIONNAIRE; SIL VS PL.....	122
TABELA 89. ŚREDNIA WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA WG KLASYFIKACJI NYHA; SIL VS PL.....	122
TABELA 90. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH ZWIĘKSZYŁA SIĘ WYDOLNOŚĆ WYSIŁKOWA WG KLASYFIKACJI NYHA/WHO; SIL VS PL.....	123
TABELA 91. WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ – DODATKOWE PARAMETRY EBM; SIL VS PL.....	124
TABELA 92. WYNIK 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; SIL VS PL.....	124
TABELA 93. WYNIK TESTU BIEŻNI; SIL VS PL.....	126
TABELA 94. NASILENIE DUSZNOŚCI W SKALI BORGA; SIL VS PL.....	127
TABELA 95. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO; SIL VS PL.....	128

TABELA 96. KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI – DODATKOWE PARAMETRY EBM; SIL VS PL.....	129
TABELA 97. ŚREDNIE CIŚNIENIE W TĘTNICY PŁUCNEJ; SIL VS PL.....	129
TABELA 98. ŚREDNI OPÓR W NACZYNIACH PŁUCNYCH; SIL VS PL	131
TABELA 99. ŚREDNIE WARTOŚCI WSKAŹNIKA SERCOWEGO; SIL VS PL.....	131
TABELA 100. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POSZCZEGÓLNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; SIL VS PL	133
TABELA 101. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY; SIL VS PL.....	135
TABELA 102. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ; SIL VS PL	136
TABELA 103. OPIS INTERWENCJI; SIL VS PL.....	137
TABELA 104. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; SIL VS PL	138
TABELA 105. ŚMIERTELNOŚĆ – DODATKOWE PARAMETRY EBM; SIL VS PL.....	138
TABELA 106. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO NASILENIE OBJAWÓW CHOROBY PO ODSTAWIENIU NO; SIL VS PL.....	139
TABELA 107. NASILENIE OBJAWÓW CHOROBY PO ODSTAWIENIU NO – DODATKOWE PARAMETRY EBM; SIL VS PL	139
TABELA 108. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH PONOWNIE WDROŻONO LECZENIE NO; SIL VS PL	140
TABELA 109. PONOWNE WDROŻENIE LECZENIA NO – DODATKOWE PARAMETRY EBM; SIL VS PL.....	140
TABELA 110. ŚREDNIE CIŚNIENIE W TĘTNICY PŁUCNEJ; SIL VS PL.....	141
TABELA 111. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WSKAŹNIK TLENOWY SPADŁ DO WARTOŚCI < 20; SIL VS PL	141
TABELA 112. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY; TRE VS PL	142
TABELA 113. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ.....	144
TABELA 114. OPIS INTERWENCJI; TRE VS PL	145
TABELA 115. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; TRE VS PL.....	146
TABELA 116. WYNIK 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; TRE VS PL.....	147
TABELA 117. WYNIKI NASILENIA DUSZNOŚCI W SKALI BORG; TRE VS PL.....	148
TABELA 118. WYNIKI ZMIANY NASILENIA DUSZNOŚCI I ZMĘCZENIA (DYSPNEA – FATIGUE RATING); TRE VS PL	150
TABELA 119. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYKONANO PRZESZCZEP PŁUC; TRE VS PL	150
TABELA 120. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, U KTÓRYCH POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO STANOWIĄCE PRZYCZYNĘ WYKLUCZENIA Z BADANIA; TRE VS PL.....	151
TABELA 121. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI LUB W PRZYPADKU KTÓRYCH MIAŁ MIEJSCE PRZESZCZEP PŁUCA LUB POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO WYKLUCZAJĄCE Z BADANIA (ZŁOŻONY PUNKT KOŃCOWY).....	151
TABELA 122. ŚREDNIE CIŚNIENIE W TĘTNICY PŁUCNEJ; TRE VS PL	152
TABELA 123. WSKAŹNIK NACZYNIOWEGO OPORU PŁUCNEGO; TRE VS PL.....	153
TABELA 124. WSKAŹNIK SERCOWY; TRE VS PL	155
TABELA 125. WYSYCENIE TLENEM MIESZANEJ KRWI ŻYLNIEJ; TRE VS PL.....	156
TABELA 126. LICZBY I ODSETKI PACJENTÓW Z BADANIA SIMONNEAU 2002 I MCLAUGHLIN 2003, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY POSZCZEGÓLNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE; TRE VS PL.....	158
TABELA 127. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO BADANIA SERAPH; BOS VS SIL.....	162
TABELA 128. JAKOŚĆ ŻYCIA; BOS VS SIL	164
TABELA 129. WYNIK 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; BOS VS SIL.....	164

TABELA 130. NASILENIE DUSZNOŚCI W SKALI BORGA; BOS VS SIL	165
TABELA 131. ŚREDNIE WARTOŚCI WSKAŹNIKA SERCOWEGO; BOS VS SIL.....	165
TABELA 132. OCENA BEZPIECZEŃSTWA; BOS VS SIL.....	166
TABELA 133. CHARAKTERYSTYKA WYJŚCIOWA PACJENTÓW WŁĄCZONYCH DO BADANIA SCOTT 1990; EPO VS ILO.....	167
TABELA 134. ŚREDNIE WARTOŚCI PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH; EPO VS ILO	168
TABELA 135. OCENA BEZPIECZEŃSTWA; EPO VS ILO	169
TABELA 136. CHARAKTERYSTYKA PRZEGLĄDU LIU 2006.....	203
TABELA 137. CHARAKTERYSTYKA PRZEGLĄDU PARAMOTHAYAN 2005.....	204
TABELA 138. CHARAKTERYSTYKA PRZEGLĄDU KANTHAPILLAI 2004	208
TABELA 139. QUOROM – OCENA PRZEGLĄDU „ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS FOR PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (REVIEW)”	211
TABELA 140. QUOROM – OCENA PRZEGLĄDU “PROSTACYCLIN FOR PULMONARY HYPERTENSION IN ADULTS (REVIEW)”.....	213
TABELA 141. QUOROM – OCENA PRZEGLĄDU “SYLDENAFIL FOR PULMONARY HYPERTENSION (REVIEW)” ..	214
TABELA 142. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZIE PUBMED.....	216
TABELA 143. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZIE EMBASE.....	218
TABELA 144. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZIE COCHRANE	219
TABELA 145. WYNIKI WYSZUKIWANIA W BAZIE BIOMED CENTRAL	220
TABELA 146. CHARAKTERYSTYKA BADANIA CHANNICK 2001	223
TABELA 147. CHARAKTERYSTYKA BADANIA RUBIN 2002	225
TABELA 148. CHARAKTERYSTYKA BADANIA BARST 2006.....	227
TABELA 149. CHARAKTERYSTYKA BADANIA BREATHE-5	229
TABELA 150. CHARAKTERYSTYKA BADANIA RUBIN 1990	231
TABELA 151. CHARAKTERYSTYKA BADANIA BARST 1996.....	232
TABELA 152. CHARAKTERYSTYKA BADANIA BADESCH 2000	233
TABELA 153. CHARAKTERYSTYKA BADANIA THURM 1991	235
TABELA 154. CHARAKTERYSTYKA BADANIA OLSCHIEWSKI 2002	236
TABELA 155. CHARAKTERYSTYKA BADANIA BHARANI 2003.....	239
TABELA 156. CHARAKTERYSTYKA BADANIA SASTRY 2004.....	241
TABELA 157. CHARAKTERYSTYKA BADANIA SINGH 2006.....	243
TABELA 158. CHARAKTERYSTYKA BADANIA SUPER-1	245
TABELA 159. CHARAKTERYSTYKA BADANIA BAQUERO 2006.....	247
TABELA 160. CHARAKTERYSTYKA BADANIA NAMACHIVAYAM 2006.....	249
TABELA 161. CHARAKTERYSTYKA BADANIA SIMONNEAU 2002	250
TABELA 162. CHARAKTERYSTYKA BADANIA MCLAUGHIN 2003.....	253
TABELA 163. CHARAKTERYSTYKA BADANIA SERAPH 2005.....	255
TABELA 164. CHARAKTERYSTYKA BADANIA SCOTT 1990	256
TABELA 165. SKALA JADAD.....	258
TABELA 166. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WYKLUCZONYCH.....	259
TABELA 167. ZESTAWIENIE DOWODÓW NAUKOWYCH DOTYCZĄCYCH BOZENTANU, EPOPROSTENOLU, ILOPROSTU, SYLDENAFILU I TREPROSTYNILU W PORÓWNIANIU Z LECZENIEM KONWENCJONALNYM WŚRÓD PACJENTÓW Z TĘTNICZYM NADCIŚNIENIEM PŁUCNYM W OPARCIU O PROPOZYCJĘ GRADE ...	261

10. SPIS WYKRESÓW

WYKRES 1. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ O JEDNĄ KLASĘ WG WHO/NYHA; BOS VS PL	40
WYKRES 2. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁA REDUKCJA WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG KLASYFIKACJI WHO/NYHA; BOS VS PL	42
WYKRES 3. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ OCENIANEJ NA PODSTAWIE 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; BOS VS PL	44
WYKRES 4. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH ZASZŁA KONIECZNOŚĆ HOSPITALIZACJI; BOS VS PL	46
WYKRES 5. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO POGORSZENIE STANU KLINICZNEGO; BOS VS PL	47
WYKRES 6. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH KONIECZNA BYŁA ZMIANA LECZENIA; BOS VS PL	49
WYKRES 7. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, KTÓRYCH WYCOFANO Z BADANIA Z POWODU POGORSZENIA STANU KLINICZNEGO; BOS VS PL	50
WYKRES 8. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI CIŚNIENIA W TĘTNICY PŁUCNEJ; BOS VS PL	51
WYKRES 9. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI WSKAŹNIKA NACZYNIOWEGO OPORU PŁUCNEGO; BOS VS PL	52
WYKRES 10. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁO JAKIEKOLWIEK DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE; BOS VS PL	54
WYKRES 11. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ BÓL GŁOWY; BOS VS. PL	56
WYKRES 12. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY OBRZĘKI OBWODOWE; BOS VS PL	58
WYKRES 13. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY ZABURZENIA CZYNNOŚCI WĄTROBY; BOS VS PL	60
WYKRES 14. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY ZAWROTY GŁOWY; BOS VS PL	62
WYKRES 15. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, KTÓRYCH WYCOFANO Z BADANIA Z POWODU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH; BOS VS PL	65
WYKRES 16. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; EPO VS LK	70
WYKRES 17. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG NYHA; EPO VS LK	74
WYKRES 18. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ OCENIANEJ NA PODSTAWIE 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; EPO VS LK	77
WYKRES 19. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA MEDIAN ZMIAN PUNKTACJI W SKALI OCENY DUSZNOŚCI – ZMĘCZENIA W 12-TYGODNIOWYM OKRESIE OBSERWACJI; EPO VS LK	78
WYKRES 20. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI CIŚNIENIA W TĘTNICY PŁUCNEJ; EPO VS LK	82
WYKRES 21. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI NACZYNIOWEGO OPORU PŁUCNEGO; EPO VS LK	84
WYKRES 22. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI WSKAŹNIKA SERCOWEGO; EPO VS LK	85
WYKRES 23. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYSYCENIA TLNEM KRWI TĘTNICZEJ; EPO VS LK	87
WYKRES 24. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYSYCENIA TLNEM MIESZANEJ KRWI ŻYLNEJ; EPO VS LK	88
WYKRES 25. ILORAZY SZANS DLA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH, OBLICZONE NA PODSTAWIE WYNIKÓW BADANIA BADESCH 2000; EPO VS LK	90
WYKRES 26. ILORAZY SZANS DLA ZMIAN WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG NYHA; ILO VS PL	100

WYKRES 27. ILORAZY SZANS DLA ZMIAN WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ W 6-MINUTOWYM TEŚCIE WYSIŁKOWYM; ILO VS PL	103
WYKRES 28. ILORAZY SZANS DLA WZROSTU WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ W 6-MINUTOWYM TEŚCIE WYSIŁKOWYM I WG NYHA; ILO VS PL	105
WYKRES 29. ŚREDNIE RÓŻNICE ZMIAN POSZCZEGÓLNYCH PARAMETRÓW HEMODYNAMICZNYCH; ILO VS PL	108
WYKRES 30. ŚREDNIE RÓŻNICE PARAMETRÓW DLCO I VC; ILO VS PL	109
WYKRES 31. ILORAZY SZANS DLA POWAŻNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH, ILO VS PL	111
WYKRES 32. ILORAZY SZANS DLA INNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH; ILO VS PL	113
WYKRES 33. ILORAZY SZANS DLA WYCOFYWANIA PACJENTÓW Z BADANIA; ILO VS PL	114
WYKRES 34. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, KTÓRZY ZMARLI; SIL VS PL	121
WYKRES 35. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ WZROST WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ WG NYHA; SIL VS PL	123
WYKRES 36. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ OCENIANEJ NA PODSTAWIE 6-MINUTOWEGO TESTU MARSZU; SIL VS PL	125
WYKRES 37. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYDOLNOŚCI WYSIŁKOWEJ OCENIANEJ NA PODSTAWIE TESTU BIEŻNI; SIL VS PL	126
WYKRES 38. ILORAZY SZANS DLA POGORSZENIA STANU KLINICZNEGO, HOSPITALIZACJI I DODATKOWEGO LECZENIA EPOPROSTENOLEM LUB BOZENTANEM; SIL VS PL	128
WYKRES 39. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI CIŚNIENIA W TĘTNICY PŁUCNEJ; SIL VS PL	130
WYKRES 40. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI WSKAŹNIKA SERCOWEGO; SIL VS PL	132
WYKRES 41. ILORAZY SZANS DLA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH, SIL VS PL	134
WYKRES 42. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ ZGON; SIL VS PL	138
WYKRES 43. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN NASILENIA DUSZNOŚCI MIERZONEJ SKALĄ BORGA; TRE VS PL	149
WYKRES 44. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WARTOŚCI ŚREDNIEGO CIŚNIENIA W TĘTNICY PŁUCNEJ (MPAP); TRE VS PL	153
WYKRES 45. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WSKAŹNIKA NACZYNIOWEGO OPORU PŁUCNEGO (PVRD); TRE VS PL	154
WYKRES 46. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WSKAŹNIKA SERCOWEGO (CI); TRE VS PL	156
WYKRES 47. ŚREDNIA WAŻONA RÓŻNICA ZMIAN WYSYCENIA TLENEM MIESZANEJ KRWI ŻYLNEJ; TRE VS PL	157
WYKRES 48. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁ BÓL W MIEJSCU INIEKCJI; TRE VS PL	159
WYKRES 49. METAANALIZA ŁĄCZNEJ LICZBY PACJENTÓW, U KTÓRYCH WYSTĄPIŁY WYMIOTY; TRE VS PL	160
WYKRES 50. ILORAZY SZANS DLA POSZCZEGÓLNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH, OBLICZONE NA PODSTAWIE WYNIKÓW BADAŃ SIMONNEAU 2002 LUB MCLAUGHLIN 2003; TRE VS PL	161