

**UNIVERZA V LJUBLJANI**  
**FAKULTETA ZA FARMACIJO**

**KLEMEN BERGER**

**DIPLOMSKA NALOGA**  
**UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE**

**Ljubljana, 2016**

Univerza v Ljubljani

Fakulteta *za farmacijo*



**KLEMEN BERGER**

**SISTEMATIČNI PREGLED IN METAANALIZA UČINKOVITOSTI ZDRAVIL ZA  
ZDRAVLJENJE PLJUČNE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE**

**COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF  
PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION: A META-ANALYSIS AND  
SYSTEMATIC REVIEW**

**Ljubljana, 2016**

Diplomsko naložbo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

#### ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm. za strokovno pomoč, potrpežljivost in prijaznost med izdelavo diplomske naloge.*

*Rad bi se zahvalil tudi staršem in vsem ostalim, ki so me vztrajno podpirali in spodbujali pri tem.*

#### IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko naložbo izdelal samostojno pod vodstvom mentorja doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, maj 2016

Klemen Berger

Predsednica komisije: izr. prof. dr. Anamarija Zega

Član komisije: asist. dr. Matjaž Ravnikar

# KAZALO VSEBINE

<b>POVZETEK .....</b>	<b>V</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA PAH.....	2
1.2. ZGODOVINA PH .....	2
1.3. PATOFIZIOLOGIJA PAH .....	3
1.4. DIAGONSTICIRANJE PAH.....	3
1.5. OCENJEVANJE RESNOSTI PAH.....	4
1.5.1. Funkcionalni razred Svetovne zdravstvene organizacije.....	5
1.5.2. Zmožnost vadbe .....	6
1.5.3. Biokemični označevalci .....	7
1.6. TERAPIJA PAH .....	7
1.6.1. Splošni zdravstveni ukrepi .....	8
1.6.2. Podpora terapija.....	8
1.6.3. Specifično farmakološko zdravljenje .....	8
1.7. METAANALIZA .....	14
1.7.1. Obstojče objavljene MA .....	15
<b>2. NAMEN DELA .....</b>	<b>17</b>
<b>3. METODE .....</b>	<b>18</b>
3.1 IZBOR UČINKOVIN ZA ANALIZO .....	18
3.2 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE.....	18

<b>3.3</b>	<b>PODATKI IZ IZBRANIH KLINIČNIH RAZISKAV.....</b>	<b>19</b>
<b>3.4.</b>	<b>METAANALIZA UČINKOVITOSTI IN VPLIVA ZDRAVILA NA SMRTNOST.....</b>	<b>20</b>
3.4.1.	Učinkovitost zdravil za PAH.....	22
3.4.2.	Vpliv zdravila na smrtnost .....	24
3.4.3.	Izvedba metaanalize .....	24
<b>4.</b>	<b>REZULTATI.....</b>	<b>25</b>
<b>4.1.</b>	<b>IZBRANE UČINKOVINE ZA ANALIZO .....</b>	<b>25</b>
<b>4.2.</b>	<b>REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA LITERATURE .....</b>	<b>25</b>
<b>4.3.</b>	<b>DEMOGRAFSKI PODATKI O BOLNIKIH.....</b>	<b>26</b>
<b>4.4.</b>	<b>PODATKI O NAČRTU RAZISKAV .....</b>	<b>30</b>
4.4.1.	Raziskave z ambrisentanom .....	30
4.4.2.	Raziskave z beraprostom.....	31
4.4.3.	Raziskave z bosentanom .....	31
4.4.4.	Raziskava z macitentanom .....	32
4.4.5.	Raziskava z riociguatom .....	33
4.4.6.	Raziskava z seleksipagom.....	33
4.4.7.	Raziskave s sildenafilom.....	34
4.4.8.	Raziskave s tadalafilom.....	35
<b>4.5.</b>	<b>PODATKI O TVEGANJIH ZA PRISTRANSKOST RAZISKAV .....</b>	<b>35</b>
<b>4.6.</b>	<b>KLINIČNI IZIDI .....</b>	<b>37</b>
4.6.1.	Učinkovitost zdravila .....	37
4.6.2.	Vpliv zdravil na smrtnost .....	42
<b>5.</b>	<b>RAZPRAVA.....</b>	<b>48</b>
<b>5.1.</b>	<b>SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2.</b>	<b>METAANALIZA .....</b>	<b>49</b>
<b>5.3.</b>	<b>OMEJITVE .....</b>	<b>53</b>

<b>6. SKLEPI.....</b>	<b>55</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>56</b>
<b>8. PRILOGA.....</b>	<b>67</b>

## **Kazalo slik**

Slika 1: Shema iskanja objavljenih prispevkov po podatkovnih bazah	26
Slika 2: Drevesni diagram za raziskave učinkovitosti izbranih učinkovin	38
Slika 3: Drevesni diagram za raziskave učinkovitosti izbranih učinkovin glede na posamezne skupine zdravil	41
Slika 4: Drevesni diagram za raziskave učinkovitosti izbranih učinkovin brez raziskav s pridruženim zdravljenjem	42
Slika 5: Drevesni diagram za raziskave vpliva izbranih učinkovin na smrtnost	44
Slika 6: Drevesni diagram za raziskave vpliva izbranih učinkovin na smrtnost glede na posamezne skupin zdravil	46
Slika 7: Drevesni diagram za raziskave vpliva izbranih učinkovin na smrtnost brez raziskav s pridruženim zdravljenjem	47

## **Kazalo preglednic**

Preglednica I: Osnovni demografski podatki vseh vključenih raziskav	27
Preglednica II: Podatki o funkcionalnem razredu bolnikov in pridruženem zdravljenju v vseh vključenih raziskavah	28
Preglednica III: Podatki o etiologiji PAH v vseh vključenih raziskavah	29
Preglednica IV: Podatki o metodologiji raziskav z ambrisentanom	30
Preglednica V: Podatki o metodologiji raziskav z beraprostom	31
Preglednica VI: Podatki o metodologiji raziskav z bosentanom	32
Preglednica VII: Podatki o metodologiji raziskave z macitentanom	33
Preglednica VIII: Podatki o metodologiji raziskave z riociguatom	33
Preglednica IX: Podatki o metodologiji raziskave s seleksipagom	34
Preglednica X: Podatki o metodologiji raziskav s sildenafilom	34
Preglednica XI: Podatki o metodologiji raziskav s tadalafilom	35
Preglednica XII: Podatki o tveganjih za pristranskosti raziskav	36

## **POVZETEK**

**Ozadje:** Pljučna arterijska hipertenzija je redka, uničujoča in napredajoča bolezen z značilnim povišanim krvnim tlakom v pljučni arteriji, ki je posledica vazokonstrikcije, razrasta in zadebelitve epitelija, vnetja in tromboze. Povprečna starost pri diagnozi je med 50 in 65 let. Delež žensk med pacienti je več kot 50 %. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko zdravi farmakološko ali nefarmakološko. Po trenutno veljavnih smernicah se pri bolnikih v nižjih funkcionalnih razredih uporablja monoterapija z ambrisentanom, bosentanom, beraprostom, macitentanom, riociguatom, sildenafilom, seleksipagom ali tadalafilom ter kombinacijsko zdravljenje z učinkovinami za peroralno uporabo. V letu 2014 je bila objavljena zadnja metaanaliza, ki je primerjala učinkovitost teh učinkovin.

**Namen:** Namen diplomske naloge je sistematično pregledati obstoječo literaturo povezano z zdravljenjem pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih ter s pomočjo metaanalyse primerjati učinkovitost in vpliv na smrtnost pri uporabi izbranih učinkovin za peroralno uporabo glede na placebo.

**Metode:** Iskanje smo izvedli v dveh podatkovnih bazah: MEDLINE in clinicaltrials.gov. Poiskali smo randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane in vzporedne klinične raziskave učinkovitosti zdravil za pljučno arterijsko hipertenzijo in njihov vpliv na smrtnost pri odraslih. Pri raziskavah smo ocenili tveganja za pristrankosti. Metaanalizo smo izvedli s programsko opremo Review Manager 5.3 ter rezultate predstavili v obliki drevesnega diagrama.

**Rezultati:** V metaanalizi smo analizirali 18 raziskav in ugotovili, da je najučinkovitejši pri izboljšanju vadbene zmožnosti merjene s šestminutnim testom hoje v primerjavi s placebom ambrisentan. Vse učinkovine ter skupine zdravil razen seleksipaga so statistično značilno učinkovitejše od placebo. Pri analizi raziskav brez pridruženega zdravljenja je najučinkovitejši glede na placebo bosentan. Pri skupinah zdravil so najučinkovitejši glede na placebo antagonisti endotelinskih receptorjev. Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih z učinkovinami za peroralno uporabo statistično značilno zmanjšuje obete za smrt v primerjavi s placebom, vendar to ne velja za nobeno posamezno učinkovino. Obeti za smrt glede na placebo so najmanjši pri riociguatu. Pri analizi raziskav brez pridruženega zdravljenja so obeti za smrt glede na placebo najmanjši pri ambrisentanu. Pri skupinah zdravil nobena skupina zdravil statistično značilno ne zmanjšuje obetov za smrt glede na placebo.

**Sklepi:** Vse učinkovine in skupine zdravil razen seleksipaga so statistično značilno učinkovitejše od placebo, najbolj ambrisentan s pridruženim zdravljenjem in bosentan brez pridruženega zdravljenja. Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih z učinkovinami za peroralno uporabo statistično značilno zmanjšuje obete za smrt v primerjavi s placebom, vendar to ne velja za nobeno posamezno učinkovino. Pri skupinah zdravil nobena skupina zdravil statistično značilno ne zmanjšuje obetov za smrt glede na placebo.

**Ključne besede:** pljučna arterijska hipertenzija, metaanaliza, učinkovitost, smrtnost, odrasli, ambrisentan, beraprost, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, seleksipag, tadalafil

## ABSTRACT

**Background:** Pulmonary arterial hypertension is a rare, devastating and progressive disease characterized by marked elevation of the arterial pressure in the pulmonary artery, vasoconstriction, vascular remodeling, inflammation and thrombosis. Average age at diagnosis is 50 to 65 years and the majority of the patients are women. Pulmonary arterial hypertension treatment consists of pharmacological and non-pharmacological treatment. According to current guidelines monotherapy with ambrisentan, bosentan, beraprost, macitentan, riociguat, sildenafil, selexipag or tadalafil and combination therapy using peroral agents are used as a first-line treatment for patients in lower functional classes. The latest meta-analysis comparing efficacy of these drugs was published in 2014.

**Aim:** The aim of this study is to systematically review the literature, find randomised controlled clinical trials of peroral drugs for pulmonary arterial hypertension and conduct meta-analysis to compare the effectiveness and the effect on mortality in adults.

**Methods:** We performed a systematic literature search to find clinical trials in two databases: MEDLINE and clinicaltrials.gov. We searched for randomised controlled clinical trials that evaluate the effectiveness and the effects on mortality of peroral drugs for pulmonary arterial hypertension in adults. We performed the evaluation of risk of bias in the included trials. This meta-analysis was conducted with Review Manager 5.3 software and the results were presented as forest plots.

**Results:** 18 trials were included in the meta-analysis. The most efficient drug measured by the exercise capacity in six minutes walking test in comparison to the placebo is ambrisentan. All drugs and drug groups except selexipag are statistically significantly more effective than the placebo. In analysis without background therapy the most efficient drug is bosentan. The most efficient group of drugs in comparison to the placebo are endothelin receptor antagonists. Peroral drugs therapy in adults with pulmonary arterial hypertension statistically significantly lowers the odds of death in comparison to the placebo, but it does not apply for any drug by itself. The odds of death in comparison to the placebo are the lowest for riociguat. In analysis without background therapy the drug that lowers the odds of death the most is ambrisentan. No single group of drugs statistically significantly lowers the odds of death in comparison to the placebo.

**Conclusions:** All drugs and groups of drugs except selexipag are statistically significantly more effective than the placebo, the most efficient drugs are ambrisentan with background therapy and bosentan without background therapy. The most efficient group of drugs in comparison to the placebo are endothelin receptor antagonists. Peroral drugs therapy in adults with pulmonary arterial hypertension statistically significantly lowers the odds of death in comparison to the placebo, but it does not apply for any drug by itself. No single group of drugs statistically significantly lowers the odds of death in comparison to the placebo.

**Key words:** pulmonary arterial hypertension, meta-analysis, effectiveness, mortality, adults, ambrisentan, beraprost, bosentan, macitentan, riociguat, sildenafil, selexipag, tadalafil

## **ABECEDNI SEZNAM OKRAJŠAV**

6MWD – razdalja prehojena v šestih minutah (ang. six minutes walking distance)

6MWT - šestminutni test hoje (ang. six minutes walking test)

APAH - povezana pljučna arterijska hipertenzija (ang. associated pulmonary arterial hypertension)

AST – ambrisentan (ang. ambrisentan)

BNP - možganski natriuretični peptid (ang. brain natriuretic peptide s kratico BNP)

BO – biokemični označevalec

BRP – beraprost (ang. beraprost)

BST – bosentan (ang. bosentan)

cGMP - ciklični gvanozin monofosfat (ang. cyclic guanosine monophosphate)

CHD – prirojena srčna napaka (ang. congenital heart disease)

CI - interval zaupanja (ang. confidence interval)

CPET - cikloergospirometrija (ang. cardiopulmonary exercise testing)

CTD - bolezen vezivnega tkiva (ang. connective tissue disease)

CYP - citokrom P450 (ang. cytochrome P450)

ER-A - endotelinski receptor A

ER-B - endotelinski receptor B

ERA - antagonist endotelinskih receptorjev (ang. endothelin receptor antagonist)

FR – funkcionalni razred

HIV - virus humane imunske pomanjkljivosti (ang. human immunodeficiency virus)

HPAH - dedna pljučna arterijska hipertenzija (ang. heritable pulmonary arterial hypertension)

IPAH – idiopatska pljučna arterijska hipertenzija (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension)

KZ – kombinacijsko zdravljenje

MA – metaanaliza (ang. meta-analysis)

MCT - macitentan (ang. macitentan)

MCID - minimalna klinično pomembna razlika (ang. minimal clinically important difference)

MD - povprečna razlika (ang. mean difference)

NT-proBNP - N-terminalni prekurzor možganskega natriuretičnega peptida (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide)

OR - razmerje obetov (ang. odds ratio)

PA - analog prostaciklina (ang. prostacyclin analogue)

PAH – pljučna arterijska hipertenzija (ang. pulmonary arterial hypertension)

PAWP - zagozditveni pljučni tlak (ang. pulmonary arterial wedge pressure)

PCH - pljučna kapilarna hemangiomatoza (ang. pulmonary capillary haemangiomatosis)

PDE5I - zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (ang. phosphodiesterase type 5 inhibitor)

PH - pljučna hipertenzija (ang. pulmonary hypertension)

PPHN - perzistentna pljučna hipertenzija novorojencev (ang. persistent pulmonary hypertension of a newborn)

PRA - agonist prostaciklinskih receptorjev (ang. prostacyclin receptor agonist)

PVOD - pljučna venookluzivna bolezen (ang. pulmonary veno-occlusive disease)

PVR - pljučnožilni upor (ang. pulmonary vascular resistance)

RCT - randomizirana kontrolirana klinična raziskava (ang. randomised controlled trial)

SF-34 – vprašalnik SF-34 (ang. The Short Form (36) Health Survey)

sGCS - spodbujevalec topne gvanilat-ciklaze (ang. stimulator of soluble guanylate cyclase)

SIL – sildenafil (ang. sildenafil)

SXP – seleksipag (ang. selexipag)

SZO - Svetovna zdravstvena organizacija

TAD – tadalafil (ang. tadalafil)

WMD - tehtana povprečna razlika (ang. weighted mean difference)

WU - Woodova enota (ang. Wood unit)

## 1. UVOD

PAH (ang. pulmonary arterial hypertension) ali pljučna arterijska hipertenzija je redka, uničujoča in napredajoča bolezen, za katero je značilen povišan krvni tlak v pljučni arteriji, ki je posledica vazokonstrikcije, razrasta in zadebelitve epitelija, vnetja in tromboze. Zaradi povečane upornosti pljučnega krvnega obtoka pride do popuščanja desnega srca in posledično smrti zaradi srčnega zastoja (1, 2).

Po najnovejši klasifikaciji poznamo več oblik PAH. Idiopatska PAH (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension s kratico IPAH) se pojavi pri pacientih brez družinske zgodovine PAH in nima znanega sprožilnega dejavnika. Dedna PAH (ang. heritable pulmonary arterial hypertension s kratico HPAH) se pojavi pri pacientih z znanimi ali neznanimi mutacijami različnih genov. Toksikogena PAH se pojavi pri pacientih, ki so uživali substance, ki so znani sprožilni dejavnik za PAH. Povezana PAH (ang. associated pulmonary arterial hypertension s kratico APAH) se pojavi sočasno z drugo bolezni. Povprečna starost pri diagnozi je med 50 in 65 let. Delež žensk med pacienti je več kot 50% (3).

Prevalenca PAH se razlikuje glede na geografsko območje, na katerem je bila merjena, in znaša od 6-26 na miljon prebivalcev, incidenca pa od 1-8 na miljon prebivalcev. Po deležu glede na etiologijo je največ, okoli polovica, IPAH, sledijo APAH, HPAH in s toksini povzročena PAH. Pri APAH so pretežni vzrok bolezni vezivnega tkiva (ang. connective tissue disease s kratico CTD). Smrtnost pri PAH je visoka. Preživetje po enem letu je 80 – 90%, po dveh 70 – 80%, po treh 60 – 70% in po petih letih okoli 50%. Preživetje pri bolnikih z IPAH je nekoliko boljše kot pri ostalih oblikah in pri petih letih znaša okoli 60% (4, 5, 6).

Na podlagi registrov bolnikov s PAH so bili ugotovljeni števili sprožilni dejavniki za toksikogeno PAH, katere delimo glede na verjetnost sprožitve PAH na nesporne, verjetne in možne. Med nesporne spadajo selektivni zaviralci privzema serotonina (pri uživanju med nosečnostjo), aminoreks, benfloureks, fenfluramin in strupeno olje oljčne ogrščice. Med verjetne spadajo amfetamin, metamfetamin, L-triptofan in dasatinib, med možne pa kokain, fenilpropanolamin, interferon alfa in beta, mitomicin C, ciklofosfamid in ekstrakt šentjanževke (7, 8, 9).

Najpogostejše bolezni s katerimi je povezan PAH pri APAH so nekatere bolezni vezivnega tkiva, portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV, šistosomiaza in nekatere prirojene srčne

napake (ang. congenital heart disease s kratico CHD). K PAH prištevamo tudi redkejše oblike pljučnih hipertenzij (ang. pulmonary hypertension s kratico PH), kot so pljučna venookluzivna bolezen (ang. pulmonary veno-occlusive disease s kratico PVOD), pljučna kapilarna hemangiomatoza (ang. pulmonary capillary haemangiomatosis s kratico PCH) in perzistentna pljučna hipertenzija novorojenčev (ang. persistent pulmonary hypertension of a newborn s kratico PPHN) (1).

## 1.1. DEFINICIJA PAH

PAH je definirana kot predkapilarne PH, kjer je povprečni pljučni arterijski tlak v mirovanju višji ali enak 25 mmHg, zagozditveni pljučni tlak (ang. pulmonary arterial wedge pressure s kratico PAWP) normalen, torej manjši ali enak 15 mmHg ter pljučnožilni upor (ang. pulmonary vascular resistance s kratico PVR) manjši ali enak 3 Woodove enote (ang. Wood unit s kratico WU; 1WU=1 mmHg min/l). Poleg tega morajo biti izključeni drugi možni vzroki za predkapilarne poraste tlaka v pljučnem krvnem obtoku, kot so pljučne bolezni, kronični tromboembolizem in drugi (1).

## 1.2. ZGODOVINA PH

Klasifikacija PH se je v zadnjih desetletjih močno spremajala, posodabljala in izboljševala. Prva klasifikacija PH Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je prišla v veljavo leta 1973 in je glede na vzroke in dejavnike tveganja ločila PH v dve skupini: primarno PH, pri kateri etiologija ni znana, in sekundarno PH, ki je povezana z drugo boleznijo (10). Leta 1998 je prišla v veljavo izboljšana klasifikacija, poimenovana klasifikacija Evian, ki je ločila 5 različnih skupin PH glede na podobnosti v patologiji, hemodinamskih lastnostih in zdravljenju, tako da so v posebno skupino spadale različne oblike PAH (skupina 1). Leta 2003 je Beneška klasifikacija opustila pojma primarne in sekundarne PH ter jih nadomestila z IPAH, družinsko PAH (ang. familial pulmonary arterial hypertension) in APAH poleg teh pa so v to skupino dodali še redkejše oblike PH: PVOD, PCH in PPHN (11). Po klasifikaciji Dana Point iz leta 2008 so družinsko PAH preimenovali v HPAH in ji dodali podskupine glede na mutiran gen, ki je povzročitelj bolezni (*BMPR2*, *ALK1*, *ENG* ali neznani gen). Pri APAH so dodali še nekatere bolezni, ki so povezane s PAH, kot sta kronična hemolitična anemija in šistosomiaza. Poleg tega so preklasificirali PVOD in PCH v posebno podskupino 1' (12). Do najnovejših posodobitev klasifikacije je prišlo leta 2013 na petem svetovnem simpoziju o PH v Nici, kjer so PPHN uvrstili v posebno podskupino 1'', pri HPAH dodali še nekatere gene, katerih mutacije so vzrok za bolezen (*SMAD9*, *CAVI*, *KCNK3*) ter APAH

povezan s kronično hemolitično anemijo premaknili iz skupine 1 (PAH) v skupino 5 (PH z nejasnim večfaktorskim mehanizmom) (3).

### **1.3. PATOFIZIOLOGIJA PAH**

Pri PAH pride do patoloških sprememb, kot so hipertrofija medije, fibrotične in proliferativne spremembe intime, odebelitev adventicije in pojav kompleksnih in trombotičnih leh na distalnih pljučnih arterijah. Natančen potek nastanka teh sprememb je še neznan, domneva pa se, da je posledica več različnih dejavnikov, ki vključuje različne signalne poti in različne vrste celic (1, 13).

Povečana vazokonstrikcija je posledica povečanega števila kalijevih kanalčkov v gladkomišičnih celicah in okvarjenega endotelija žil. Okvarjen endotelij povzroči porušeno ravnovesje med vazodilatatornimi/antiproliferativnimi snovmi, kot sta NO in prostaciklin, ter na drugi strani vazokonstriktornimi/proliferativnimi snovmi, kot sta tromboksan A2 in endotelin-1. To neravnovesje povzroči povišan žilni tonus in žilno remodulacijo. Poveča se tudi nastajanje izvenceličnega matriksa v adventiciji s povečanjem produkcije kolagena, elastina in fibronektina. Poleg tega na razvoj bolezni vplivajo tudi celice, ki sodelujejo pri vnetju ter trombociti. V veliko primerih so prisotni strdki v distalnih in proksimalnih pljučnih arterijah (14,15).

### **1.4. DIAGONSTICIRANJE PAH**

Diagnosticiranje PAH se začne, ko opazimo simptome bolezni, ter se nadaljuje z opredelitvijo hemodinamskih kazalcev, ugotovitvijo etiologije, vadbene zmožnosti ter splošne slike resnosti bolezni. Interpretacija rezultatov diagnostičnih testov potrebuje interdisciplinarni pristop strokovnjakov kardiologije in respiratorne medicine. Namen diagnoze PAH je ugotovitev osnovnih vzrokov za nastanek bolezni in kategorizacija bolezni po klasifikaciji Dana Point (1,2).

Diagnosticiranje PAH poteka po splošnem diagnostičnem algoritmu, ki je skupen za vse oblike PAH in je opredeljen v smernicah Evropskega združenja kardiologov (ang. European society of cardiology) in Evropskega združenja respiratorne medicine (ang. European respiratory society). Z diagnosticiranjem začnemo, ko glede na znake, simptome in zgodovino bolezni pri bolniku posumimo na PH ter pri njem opravimo ehokardiografijo, na podlagi katere ugotovimo verjetnost za prisotnost PH. Če je verjetnost visoka oziroma srednja nadaljujemo z ostalimi diagnostičnimi metodami, dokler ne določimo točne vrste PH oziroma

ne ugotovimo etiologije PAH. Še posebej moramo biti pozorni na bolnike s povezanimi boleznimi ali dejavniki tveganja, kot so bolezen vezivnega tkiva, prirojena srčna napaka, okužba z virusom virus humane imunske pomanjkljivosti (ang. human immunodeficiency virus s kratico HIV), portalna hipertenzija, družinska zgodovina PAH ali uporaba učinkovin, ki povzročajo PAH (1, 16).

Simptomi pri PAH so večinoma nespecifični, kot so zadihanost, omedlevica, šibkost in utrujenost. Najbolj so izraziti med telesno vadbo. Z napredovanjem bolezni se pojavijo znaki popuščanja desnega srca kot so edem gležnjev, ascites in hladne okončine. Na znake PAH vplivajo tudi povezane ali druge prisotne bolezni, z različnim neobičajnimi znaki pa lahko sklepamo na etiologijo PAH, npr. teleangiektezije kažejo na prisotnost skleroderme, rdečica dlani na bolezen jeter itd. (1)

Metode za diagnosticanje so podrobnejše razložene v prilogi A.

### **1.5. OCENJEVANJE RESNOSTI PAH**

Ocenjevanje resnosti bolezni temelji na podlagi več različnih parametrov, saj noben posamezen parameter ne zagotavlja dovolj dobre ocene bolezni. Ocena temelji na podlagi podatkov pridobljenih s telesnim pregledom prisotnih simptomov, ehokardiografijo v mirovanju ali med vadbo, magnetno resonanco srca, desnostransko srčno kateterizacijo, meritvijo zmožnosti vadbe in biokemičnih označevalcev PAH v krvi ter opredelitvijo funkcionalnega razreda (FR) po SZO. Na oceno resnosti vplivajo tudi podatki o različnih zapletih bolezni, ki jih pridobimo z metodami, kot so elektrokardiografija, plinska analiza krvi in krvni testi. Neinvazivne preiskovalne metode imajo večinoma prednost pred invazivnimi, razen če so rezultati invazivnega posega nujni za oceno resnosti bolezni oziroma za potek nadaljnega zdravljenja. Meritve opravimo ob diagnozi in nato v 3 do 6 mesečnih intervalih.

Po veljavnih ESC/ERC smernicah razdelimo bolnike glede na velikost tveganja smrti po enem letu v tri skupine. Nizko tveganje smrti po enem letu pomeni manj kot 5% verjetnost za smrt, srednje med 5% in 10% ter visoko pri verjetnosti višji od 10%. Nizko tveganje za smrt je pri bolnikih, ki nimajo znakov odpovedi desnega srca, nimajo sinkop ali napredujočih simptomov, so v FR SZO I ali II, imajo vrednost prehajene razdalje pri šestminutnem testu hoje (ang. six minutes walking distance s kratico 6MWD) višjo od 440 m, maksimalno aerobno kapaciteto višjo od 15 ml/min/kg ter ventilatorni ekvivalent za ogljikov dioksid nižji od 36, koncentracijo možganskega natriuretičnega peptida (ang. brain natriuretic peptide s

kratiko BNP) v krvi nižjo od 50 ng/l, koncentracijo N-terminalnega prekurzorja BNP (ang. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide s kratico NT-proBNP) nižjo od 300 ng/ml, površino desnega preddvora srca manjšo od 18 cm<sup>2</sup>, brez perikardialnih efuzij, tlak v desnem preddvoru srca nižji od 8 mmHg, srčni indeks (ang. cardiac index) višji ali enak 2,5 l/min/m<sup>2</sup> in mešano vensko nasičenost s kisikom (ang. mixed venous oxygen saturation) višjo od 65%. Ob poslabšanju teh parametrov (FR SZO III, 6MWD manj kot 440m itd.) ali simptomov ter pri pojavu občasnih sinkop govorimo o srednjem tveganju za smrt. O visokem tveganju za smrt govorimo pri povečani pogostosti sinkop, hitrem napredovanju simptomov, prisotnosti popuščanja desnega srca, FR SZO IV, 6MWD manj kot 165 m in močno povečanih ostalih parametrov.

Cilj zdravljenja bolnikov s PAH je doseči nizko tveganje smrti, izboljšanje FR SZO, povečanje vadbene zmožnosti ter zadovoljivo funkcijo desnega srčnega prekata. To pomeni, da se trudimo bolnika obdržati v FR SZO razredu II ter z vrednostjo 6MWD višjo od 440 m. Zavedati se moramo, da ti cilji niso vedno primerni za vse skupine bolnikov, saj moramo upoštevati tudi individualne dejavnike, zato so na primer pri starejših ali težjih bolnikih takšni cilji nedosegljivi in jih moramo primerno prilagoditi (1).

### **1.5.1. Funkcionalni razred Svetovne zdravstvene organizacije**

FR SZO se je uveljavil leta 1998 v francoskem Evianu kot kazalec bolnikove funkcionalne sposobnosti in je bil razvit na osnovi funkcionalne klasifikacije Newyorškega kardiološkega združenja (ang. New York Heart Association). Uporablja se za opredelitev vpliva srčnih bolezni na funkcionalno sposobnost bolnikov. FR SZO delimo v štiri razrede. V razred I spadajo bolniki, ki jim običajna telesna dejavnost ne povzroča simptomov zadihanosti, utrujenosti, bolečine v prsih ali skorajšnje sinkope. V razredu II so bolniki, ki jim običajna telesna aktivnost povzroča prej navedene simptome in imajo tako rahlo omejeno telesno aktivnost. V razredu III so bolniki, ki jim že manjša telesna aktivnost povzroča prej omenjene simptome in imajo tako močno omejeno telesno aktivnost. V razredu IV so bolniki, ki ne morejo opravljati telesne aktivnosti brez prej omenjenih simptomov, kateri so lahko prisotni celo v mirovanju, in kažejo znake popuščanja desne strani srca (17). FR SZO se ne uporablja samo za oceno resnosti bolezni, ampak tudi kot vključitveni dejavnik in klinični izid pri kliničnih raziskavah zdravil za PAH. Po veljavnih smernicah zdravljenja PAH se priporoča uporaba določenega zdravila le pri bolnikih v določenem FR SZO (18). FR SZO je dober napovedovalec preživetja pri PAH (19,20). V primeru poslabšanja FR SZO lahko sklepamo,

da bolezen napreduje, zato z dodatnimi preiskavami poizkušamo najti vzrok. Na določitev FR SZO močno vplivajo razlike pri ocenjevanju med različnimi ocenjevalci (1, 21).

### **1.5.2. Zmožnost vadbe**

Zmožnost vadbe lahko merimo z obremenilnim testiranjem s šestminutnim testom hoje (ang. six minutes walking test s kratico 6MWT), tako da merimo 6MWD ali s cikloergospirometrijo (ang. cardiopulmonary exercise testing s kratico CPET). V praksi se bolj uporablja 6MWT, saj je poceni in že dobro uveljavljen v ekspertnih centrih (1).

Napovedno vrednost ima predvsem absolutna vrednost 6MWD, ki korelira s smrtnostjo, medtem ko se relativna vrednost ne uporablja. Na podlagi različnih analiz preživetja je ciljna vrednost 6MWD pri zdravljenju PAH med raziskavami različna (od 380 m do 500 m). Pri analizi, ki je vključevala 2716 bolnikov, največ med tovrstnimi raziskavami, je bilo ugotovljeno, da je pred ali po začetku zdravljenja merjena 6MWD višja od 440 m povezana z nizkim tveganjem smrti bolnika, 6MWD nižja od 165 m pa z visokim tveganjem smrti (20, 22, 23). Spremembo 6MWD v nekem določenem obdobju uporabljamo kot nadomestni izid v kliničnih raziskavah učinkovitosti zdravil za PAH, kljub temu da ima le zmerno veljavnost, saj direktno ne korelira s smrtnostjo, ampak le s hemodinamskimi parametri, ter tako le delno prispeva k učinku zdravljenja (22,1%). S pomočjo metaregresije na podlagi podatkov o 2404 bolnikih iz 10 randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav (ang. randomised controlled trial s kratico RCT) je bilo ugotovljeno, da pri spremembi 6MWD po 12 tedenskem zdravljenju za 41,8 m lahko govorimo o statistično značilnem zmanjšanju obetov za združeni klinični izid, ki vključuje klinične dogodke smrti, presaditve pljuč, atrijske septostomije, hospitalizacije, uvedbe zdravljenja z drugimi zdravili za PAH in izločitve iz raziskave zaradi srčnega zastoja (24). Na podlagi merjenja kvalitete življenja povezane z zdravjem s pomočjo posebnega vprašalnika (ang. The Short Form (36) Health Survey s kratico SF-36) je minimalna klinično pomembna razlika (ang. minimal clinically important difference s kratico MCID) 6MWD, ki jo definiramo kot minimalno razliko parametra, pri kateri so vidni pozitivni učinki, približno 33 m (25). Na vrednost 6MWD vplivajo bolnikov spol, telesna višina, starost, telesna masa, potreba po dovajanju kisika, pridružene bolezni, motivacija in krivulja učenja, zato klinični pomen ocenimo pri vsakem bolniku individualno v povezavi z ostalimi kliničnimi podatki. Ob merjenju 6MWD lahko istočasno merimo indeks dispneje po Borgu (ang. Borg dyspnoea scale), ki opiše napor, ter kisik v periferni krvi ter tako povečamo napovedno vrednost testiranja (1, 26, 27, 28).

CPET je obremenilno testiranje pri polnem naporu, kjer merimo bolnikov delni tlak ogljikovega dioksida, ventilatorni ekvivalent za ogljikov dioksid (ang. ventilatory equivalent for carbon dioxide), kisikov pulz (ang. oxygen pulse) ter maksimalno aerobno kapaciteto (ang. maximal oxygen consumption), na podlagi česar lahko sklepamo o stanju izmenjave plinov, ventilacije in srčne funkcije med vadbo. Najbolj pogosto uporabljen parameter pri prognozi bolezni je maksimalna aerobna kapaciteta. CPET skupaj z 6MWT izboljša možnost natančne prognoze in ocenjevanja resnosti bolezni (1, 29, 30).

### **1.5.3. Biokemični označevalci**

Biokemične označevalce (BO) razdelimo na označevalce okvarjene žilne funkcije (asimetrični dimetilarginin, endotelin-1, angiopoetini, von Willebrandov faktor), vnetja (C-protein, interlevkin 6, kemokini), srčne mrtvine (atrialni natriuretični peptid, troponini, BNP in NT-proBNP), označevalce nizkega minutnega volumna srca in hipoksije tkiv (delni tlak ogljikovega dioksida, sečna kislina, faktor diferenciacije rasti 15, osteopontin) ter označevalce poškodb organov (kreatinin, bilirubin). Specifičnega BO za PAH še ne poznamo, v praksi pa za ocenjevanje resnosti bolezni in kot klinični izid pri kliničnih raziskavah največkrat merimo BNP in NT-proBNP, čeprav sta lahko povišana pri katerikoli bolezni srca. Pomen njunih vrednosti moramo ocenjevati glede na posameznega bolnika v povezavi s celotno klinično sliko. Čeprav BNP bolje korelira s hemodinamičnimi parametri in je manj odvisen od ledvične funkcije, je NT-proBNP boljši napovedovalec smrtnosti (1, 31, 32, 33, 34, 35, 36).

## **1.6. TERAPIJA PAH**

Zdravljenje poteka po algoritmu in se začne, ko pri bolniku potrdimo prisotnost PAH v ekspertnem centru. Terapevtski postopek pri diagnosticirani PAH poteka po zapleteni strategiji, ki jo sestavljajo začetna ocena resnosti bolezni in sprotno merjenje odziva na zdravljenje ter poteka v treh korakih. Prvi korak obsega splošne zdravstvene ukrepe, podporno terapijo in napotitev v ekspertni center na test vazoreaktivnosti (TV). V drugem koraku začnemo bolnike, ki so pozitivni pri TV, zdraviti z zavirci kalcijevih kanalčkov, ostale bolnike pa s specifičnim zdravili za PAH. Bolnike v FR SZO II in III zdravimo z monoterapijo ali peroralnim kombinacijskim zdravljenjem (KZ). Bolnike v FR SZO IV zdravimo s KZ, ki vključuje intravenski epoprostenol. V primerih napredovanja bolezni bolnike začnemo zdraviti z zaporednim KZ. Če farmakološki ukrepi kljub vsemu ne zaustavijo napredovanja bolezni, v najbolj kritičnih primerih bolnike zdravimo s presaditvijo pljuč ali drugimi nefarmakološkimi metodami (1).

Nefarmakološko zdravljenje PAH je podrobneje razloženo v prilogi B.

### **1.6.1. Splošni zdravstveni ukrepi**

Med splošne zdravstvene ukrepe spadajo telesna aktivnost in fizioterapija, izogibanje nepotrebnim operacijam, preventiva pred okužbami, psihosocialna pomoč, preverjanje sodelovanja pri zdravljenju z zdravili ter genetsko svetovanje (37). Med nosečnostjo je pri bolnikih s PAH povišana stopnja smrtnosti, zato se ji poskušamo izogniti. Pri letalskih poletih in pri nadmorskih višinah nad 1500m hujšim bolnikom (FR SZO III in IV) omogočimo trajno zdravljenje s kisikom (1).

### **1.6.2. Podpora terapija**

Kot podporno terapijo uporabljamo diuretike, antikoagulante, kisik, digoksin in zdravila z železom. Diuretike uporabimo predvsem, kadar lahko tako ublažimo simptome zastajanja vode v telesu. Antikoagulante uporabimo zaradi pogostosti koagulacijskih nepravilnosti in tromboz pri IPAH (38, 39, 40). Zdravljenje s kisikom uporabimo, če arterijski tlak kisika pade pod 60mmHg, ali kadar se s tem ublažijo simptomi pomanjkanja kisika. Digoksin uporabimo, kadar želimo povečati minutni volumen srca ali pri atrialni tahikardiji. Pri bolnikih se pogosto pojavlja pomanjkanje železa, kar zdravimo z zdravili z železom (1, 41, 42, 43).

### **1.6.3. Specifično farmakološko zdravljenje**

#### **1.6.3.1. Zaviralci kalcijevih kanalčkov**

Uporabljamo jih pri bolnikih, ki so pozitivni na TV. Najbolj pogosto uporabljeni so nifedipin, diltiazem in amlodipin (44, 45). Pri bolnikih z bradikardijo uporabimo nifedipin ali amlodipin, pri bolnikih s tahikardijo pa diltiazem. Po treh mesecih zdravljenja ocenimo napredek in se odločimo za potek nadaljnega zdravljenja. Če so bolniki v FR SZO I ali II, ali se jim izboljšajo hemodinamični parametri, potem nadaljujemo zdravljenje z zaviralci kalcijevih kanalčkov, pri nezadovoljivem napredku pa začnemo s KZ z ostalimi specifičnimi zdravili za PAH. Najbolj učinkoviti so pri bolnikih s toksikogeno PAH, manj pa pri APAH (1, 46).

#### **1.6.3.2. Antagonisti endotelinskih receptorjev**

Endotelin 1 s svojim delovanjem na endotelinske receptorje A (ER-A) in B (ER-B) učinkuje vazokonstriktivno in mitogeno na žilne gladkomšične celice. Pri PAH obstaja povišana produkcija endotelina 1 v žilnih endotelnih celicah pljuč, kar povzroči povišano vazokonstrikcijo in patološke žilne spremembe (47). Prekomerno aktivacijo endotelinskega

sistema lahko uspešno zaviramo s pomočjo antagonistov endotelinskih receptorjev (ang. endothelin receptor antagonist s kratico ERA) (48). Med pogoste neželene učinke spadajo glavobol, periferni edemi in omotica. Predstavniki ERA so ambrisentan (AST), bosentan (BST) in macitentan (MCT) (1).

#### **1.6.3.2.1. Ambrisentan**

Ambrisentan je peroralno aktiven ERA, ki deluje na ER-A in lajša simptome bolezni, poveča 6MWD, podaljša čas do kliničnega poslabšanja bolezni ter izboljša hemodinamske parametre, kvaliteto življenja, indeks dispneje po Borgu ter FR SZO pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s CTD (49). Uporablja se pri bolniki v II in III FR SZO, običajen odmerek je 5 mg ali 10 mg enkrat na dan. Pri njegovi uporabi se lahko pojavi spremenjene vrednosti testov jetrne funkcije. V Sloveniji je na voljo zdravilo Volibris®, tablete v 5 mg in 10 mg odmerkih (1, 50, 51).

#### **1.6.3.2.2. Bosentan**

Bosentan je peroralno aktiven ERA, ki deluje na obe vrsti endotelinskih receptorjev, tako ER-A kot tudi ER-B. Izboljša hemodinamske parametre, poveča 6MWD, izboljša FR SZO ter podaljša čas do kliničnega poslabšanja bolezni pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s sklerodermo ali CHD v II ali III FR SZO (52, 53, 54, 55). Začetni odmerek je 62,5 mg dvakrat na dan, ki ga nato povišamo do vzdrževalnega odmerka 125 mg dvakrat na dan. Zaradi pogostih višjih vrednosti jetrnih aminotransferaz pri bolnikih mesečno testiramo njihovo jetrno funkcijo. Na slovenskem trgu so na voljo tako originatorsko zdravilo Tracleer® kot tudi različna generična zdravila z bosentanom v 62,5 mg in 125 mg odmerkih v obliki tablet (1, 56, 57).

#### **1.6.3.2.3. Macitentan**

Macitentan je peroralno aktiven ERA, ki deluje na ER-A in ER-B in poveča 6MWD, izboljša hemodinamske parametre ter podaljša čas do prvega dogodka obolenosti ali smrtnosti pri bolnikih z IPAH, HPAH ali APAH povezano s CTD ali CHD. Uporablja se pri bolnikih v II ali III FR SZO. Odmerek zdravila je 10 mg enkrat na dan. Lahko povzroči zmanjšanje koncentracije hemoglobina pod 80g/l krvi. V Sloveniji je na voljo zdravilo Opsumit® v obliki 10 mg tablet (1, 58, 59).

### **1.6.3.3. Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 in spodbujevalci topne gvanilat-ciklaze**

Zaviranje encima fosfodiesteraze tipa 5 prisotnega v pljučnih žilah povzroči vazodilacijo zaradi povečanja koncentracije cikličnega gvanozin monofosfata (ang. cyclic guanosine monophosphate s kratico cGMP) in posledično aktiviranje dušikov monoksid/cGMP signalne poti v gladkomišičnih celicah. Zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (ang. phosphodiesterase type 5 inhibitor s kratico PDE5I) učinkujejo tudi antiproliferativno na gladkomišične celice pljučne arterije (1, 60). Predstavniki PDE5I so sildenafil (SIL), tadalafil (TAD) in vardenafil.

Spodbujanje encima topne gvanilat-ciklaze (ang. soluble guanylate cyclase) povzroči povečano nastajanje cikličnega gvanozin monofosfata ter tako aktivira dušični monoksid/cGMP signalno pot, kar ima za posledico ugodne učinke na hemodinamiko v pljučnih žilah. Predstavnik spodbujevalcev topne gvanilat-ciklaze (ang. stimulator of soluble guanylate cyclase s kratico sGCS) je riociguat (1).

#### **1.6.3.3.1. Sildenafil**

Sildenafil je peroralno aktiven, selektivni PDE5I, ki poveča 6MWD, izboljša FR SZO in izboljša hemodinamske parametre pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s CTD v II ali III FR SZO. Priporočeni odmerek je 20 mg trikrat na dan. Pogosti neželeni učinki so glavobol, rdečica, edemi in krvavenje iz nosu (1, 61, 62, 63, 64, 65). Zdravilo Revatio© v obliki tablet v odmerku 20 mg ali kot prašek za peroralno suspenzijo s koncentracijo 10 mg/ml je na trgu od leta 2005 in je na voljo v Sloveniji (66).

#### **1.6.3.3.2. Tadalafil**

Tadalafil je peroralni, selektivni PDE5I, ki lajša simptome PAH, poveča 6MWD ter podaljša čas do kliničnega poslabšanja pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s CTD v II ali III FR SZO. Priporočeni odmerek je 40 mg enkrat na dan. Pojavnost neželenih učinkov je podobna kot pri sildenafilu (1, 67). Na slovenskem trgu je prisotno zdravilo v obliki tablet Adcirca© v 20 mg odmerku (68).

#### **1.6.3.3.3. Vardenafil**

Vardenafil je PDE5I, ki izboljša simptome, hemodinamske parametre in poveča 6MWD pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s CTD ali CHD v II ali III FR SZO. Začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan, ki ga nato povišamo na 5 mg dvakrat na dan. Na slovenskem trgu ni prisoten (1, 69).

#### **1.6.3.3.4. Riociguat**

Riociguat je sGCS, ki poveča 6MWD, podaljša čas do kliničnega poslabšanja, izboljša hemodinamske parametre ter izboljša FR SZO in indeks dispneje po Borgu pri bolnikih z IPAH, HPAH ali APAH povezano s CTD v II ali III FR SZO. Začetni odmerek je 1 mg trikrat na dan, po dveh tednih ga povišamo na 1,5 mg trikrat na dan ter postopoma do najvišjega odmerka 2,5 mg trikrat na dan. Najpogosteji neželeni učinki so glavobol, dispepsija in periferni edem (1, 70, 71). V Sloveniji je na voljo zdravilo Adempas®, tablete v odmerkih po 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg ali 2,5 mg (72).

#### **1.6.3.4. Analogi prostaciklina in agonisti prostaciklinskih receptorjev**

Prostaciklin je endogena snov, ki nastaja v endotelijskih celicah žil ter preko prostaciklinskih receptorjev (ang. prostacyclin receptor) na gladkomiščnih celicah žil deluje vazodilatatorno, antiproliferativno ter močno zavira strjevanje krvi. Pri PAH pride do motenj v presnovnih poteh prostaciklina in posledično njegove nižje koncentracije. Ta izpad nadomeščamo s sintetičnim prostaciklinom epoprostenolom, z analogi prostaciklina (ang. prostacyclin analogue s kratico PA) ali z agonisti prostaciklinskih receptorjev (ang. prostacyclin receptor agonist s kratico PRA). Predstavniki PA so beraprost (BRP), iloprost in treprostinil, predstavnik PRA pa seleksipag (SXP) (1, 73).

##### **1.6.3.4.1. Beraprost**

Beraprost je peroralni PA, ki poveča 6MWD pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s CTD ali CHD v II ali III FR SZO. Začetni odmerek je 20 µg štirikrat na dan, ki ga po prvem tednu postopoma dvigujemo do izboljšanja simptomov oziroma do najvišjega dovoljenega odmerka, ki je 200 µg štirikrat na dan. Najpogosteji neželeni učinki so glavobol, driska, bolečine v čeljusti in rdečica (1, 74, 75). Prisoten je na Japonskem in Južni Koreji, medtem ko ga na slovenskem tržišču ni (76).

##### **1.6.3.4.2. Epoprostenol**

Epoprostenol je sintetični prostaciklin, ki poveča 6MWD, izboljša hemodinamske parametre in indeks dispneje po Borgu pri bolnikih z IPAH ali APAH povezano s CTD v III ali IV FR SZO (77, 78). Raztopino epoprostenola dolgotrajno stalno infundiramo po centralnem venskem katetru. Začetni odmerek je 2 ng/kg/min, ki ga povečujemo po 2 ng/kg/min vsakih 15 minut, dokler ni dosežena največja hemodinamska korist oziroma največji, od odmerka

omejeni farmakološki učinek. Povprečni odmerek je 20 - 40 ng/kg/min. Neželeni učinki so glavobol, rdečica, bolečina v čeljusti in driska. Zaradi neprekinjene venske kateterizacije lahko prihaja do okužb in tromboz (79). Zelo je potrebno paziti, da ne pride do prekinitev infuzije/terapije, saj ima to lahko za posledico poslabšanje simptomov in celo smrt. Zaradi fizikalne nestabilnosti pri sobni temperaturi je potrebno epoprostenol hladiti, obstaja pa tudi naprednejša, termostabilna oblika Veletri®, kjer to ni potrebno (1, 80). V Sloveniji je na voljo zdravilo Epoprostenol Lek® v dveh različnih odmerkih, 0,5 mg ali 1,5 mg praška za raztopino za infundiranje (81).

#### **1.6.3.4.3. Iloprost**

Iloprost je pri sobni temperaturi stabilen PA, ki poveča 6MWD, izboljša hemodinamske parametre ter FR SZO pri bolnikih z IPAH v III FR SZO. Na voljo je v obliki intravenske infuzije, praška za inhalacijo ali v peroralni farmacevtski obliki. Običajen odmerek je 2,5 µg ali 5 µg z inhalacijo, šestkrat do devetkrat enakovorno čez cel dan, trajanje zdravljenja pa je odvisno od kliničnega poslabšanja bolezni. Pogosti neželeni učinki so glavobol, kašelj in bolečine v čeljusti. Ker je v obliki za inhalacijo, se v primerjavi z epoprostenolom izognemo težavam povezanih z uporabo venskih katetrov (1, 82, 83). Na slovenskem trgu sta prisotni zdravili Ventavis® v obliki raztopine za inhalacijo s koncentracijo 10 µg/ml in Ilomedin® v obliki koncentrata za raztopino za infudiranje s koncentracijo 20 µg/ml. Za aplikacijo se uporabljam nebulatorji s komprimiranim zrakom (HaloLite® in Prodose®), ultrazvočni nebulatorji (Venta-Neb®) ali nebulatorji z vibrirajočo mrežico (I-Neb AAD®) (84, 85).

#### **1.6.3.4.4. Treprostinil**

Treprostinil je termostabilen PA, ki izboljša hemodinamske parametre, lajša simptome in poveča 6MWD pri bolnikih z IPAH ali HPAH v III FR SZO. Apliciramo ga lahko z neprekinjeno intravensko ali subkutano infuzijo s pomočjo mikročpalke, kot prašek za inhalacijo (zdravilo Tyvaso®, ki v Sloveniji ni registrirano) ali peroralno. Priporočeni začetni odmerek pri infuziji je 1,25 ng/kg/min, ki ga nato tedensko povečujemo za 1,25 ng/kg/min ali 2,5 ng/kg/min, dokler se ne izboljšajo simptomi PAH ter hkrati minimalizirajo prekomerni farmakološki učinki. Neželeni učinki so podobni kot pri epoprostenolu. Tako kot pri epoprostenolu moramo paziti na morebitne okužbe zaradi dolgotrajne kateterizacije ter nevarnost smrti ali hujšega poslabšanja simptomov bolezni ob nenadni prekiniti infundiranja (86, 87). Klinične študije so pokazale, da peroralno apliciran treprostinil ni učinkovit pri povečanju vadbane zmožnosti merjene s 6MWT (1, 88, 89). V Sloveniji je na voljo zdravilo

Remodulin<sup>©</sup>, raztopina za subkutano ali intravensko infuzijo v koncentracijah 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ali 10 mg/ml (90).

#### **1.6.3.4.5. Seleksipag**

Seleksipag je peroralni PRA, ki podaljša čas do kliničnega napredovanja bolezni in poveča 6MWD pri bolnikih z IPAH, HPAH ali APAH povezano s CTD ali CHD v II ali III FR SZO. Priporočen začetni odmerek je 200 µg dvakrat na dan s tedenskim povečevanjem odmerka po 200 µg do največjega odmerka 1600 µg dvakrat na dan ozziroma odmerka odvisnega od bolnikovega odgovora in prenosljivosti odmerka. Najpogostejsi neželeni učinki so glavobol, driska, bolečine v čeljusti in slabost, pride pa lahko tudi do spremenjenih testov ščitnične funkcije in znižane koncentracije hemoglobina v krvi (1, 91). V ZDA je od konca leta 2015 na voljo zdravilo Uptravi<sup>©</sup>, tablete v odmerkih od 200 µg do 1600 µg (92). V Sloveniji in EU zdravilo Uptravi<sup>©</sup> še ni prisotno, vendar je v postopku registracije in predvidoma pride na trg maja 2016 (93).

#### **1.6.3.5. Kombinacijsko zdravljenje**

Kombinacijsko zdravljenje (KZ) je sočasno zdravljenje z dvema ali več učinkovinami naenkrat. Pri PAH je KZ smiselno zaradi sočasne uporabe učinkovin, ki delujejo na različne signalne poti, tako na endotelinsko, prostaciklinsko kot tudi na signalno pot dušikovega monoksida. Učinkovitost KZ dokazuje metaanaliza (ang. meta-analysis s kratico MA) s 858 bolniki s PAH iz šestih RCT, kjer KZ podaljša čas do kliničnega poslabšanja bolezni, poviša zmožnost vadbe in izboljša hemodinamske parametre (94). Uporabljamо zaporedno KZ, kjer učinkovine dodajamo eno za drugo v časovnih razmikih po začetku zdravljenja s prvo, ali vnaprejšnje KZ, kjer vse učinkovine uporabimo naenkrat že ob začetka zdravljenja. Najpogosteje uporabljamо zaporedno KZ, učinkovine pa dodajamo, ko pride do poslabšanja ali nezadostnega izboljšanja stanja bolezni glede na cilje zdravljenja pri posameznem bolniku. Primeri zaporednega KZ so kombinacije macitentan/sildenafil, riociguat/bosentan, seleksipag/ERA/PDE5I, ki so učinkovite pri bolnikih s PAH v FR SZO II in III, ter kombinacije sildenafil/epoprostenol, ki so učinkovite pri bolnikih s PAH v FR SZO III. Vnaprejšnje KZ dokazano izboljša hemodinamske parametre pri bolnikih s PAH v primerih bosentan/epoprostenol in bosentan/epoprostenol/sildenafil. Vnaprejšnje KZ v primeru ambrisentan/tadalafil zmanjša verjetnost, da pride do enega od dogodkov kliničnega poslabšanja (ki vključuje smrt, hospitalizacijo ali napredovanje bolezni) pri bolnikih s PAH v FR SZO II in III (1, 95, 96).

#### **1.6.3.6. Medsebojno delovanje zdravil za PAH z drugimi zdravili**

Najpogostejši vzrok medsebojnega delovanja pri zdravilih za PAH je spodbujanje ali zaviranje jetrnih presnovnih encimov iz skupine citokromov P450 (ang. cytochrome P450 s kratico CYP). Bosentan je spodbujevalec CYP iz družine 3A4 in 2C9 in tudi njihov presnovni substrat, zato pri vnosu močnih zaviralcev CYP (ketokonazol, lopinavir) ali močnih spodbujevalcev CYP (rifampicin, karbamazepin) pride do močno spremenjenih koncentracij bosentana v krvni plazmi. Sočasna uporaba ciklosporina A je kontraindicirana. Zaradi spodbujanja CYP moramo biti previdni pri sočasni uporabi drugih zdravil za PAH ali druge bolezni, katera presnavlja CYP, kot so sildenafil, glibenklamid, takrolimus, simvastatin, hormonska kontracepcija, itd. Tudi sildenafil je substrat CYP, zato tudi na njegovo plazemske koncentracijo močno vplivajo zaviralci in spodbujevalci CYP. Pri sočasni uporabi zdravil za PAH z antihipertenzivi kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzin pretvarjajočega encima in podobni, lahko pride do sistemsko hipotenzije in posledično sinkope (1).

#### **1.6.3.7. Farmakološke in nefarmakološke metode zdravljenja v razvoju**

V razvoju je trenutno veliko novih učinkovin za zdravljenje PAH, ki delujejo na že dobro proučene pa tudi na manj proučene signalne poti udeležene pri nastanku PAH. Primeri že preizkušenih, a manj učinkovitih učinkovin, so vazoaktivni intestinalni peptid za inhalacijo, zaviralci tirozin kinaze in antagonisti serotonininskih receptorjev. Poleg tega so v razvoju bolj ali manj obetajoča zdravljenja z zaviralci rho kinaze, zaviralci elastaze, zaviralci angiopoetina 1, zaviralci receptorjev za rastni faktor vaskularnega epitelija, učinkovine za gensko zdravljenje, zdravljenje z izvornimi celicami ter denervacija pljučne arterije z radiofrekvenčno ablacijo (1).

### **1.7. METAANALIZA**

MA je metoda pregledovanja in kombiniranja rezultatov več neodvisnih kliničnih raziskav. Z MA lahko potrdimo učinkovitost zdravljenja v primerih, ko posamezne študije nimajo dovolj velikih vzorcev in zaradi tega ne moremo kvantitativno opredeliti vpliva zdravljenja ali testirati ničelne hipoteze. Pred začetkom MA opravimo sistematični pregled strokovne literature, s katerim poiščemo primerne in kvalitetne raziskave, ki so osnovne enote za MA. Z MA lahko dobimo poleg združenih kvantitativnih podatkov tudi podatke o raznolikosti in vzrokih za raznolikost med vključenimi raziskavami. Pravilno izvedena MA nam lahko

odgovori na zapletena klinična vprašanja ter prihrani stroške za dodatne klinične poskuse (97).

### **1.7.1. Obstojče objavljene MA**

V strokovni literaturi smo našli devet MA, ki raziskujejo učinkovitost zdravil za zdravljenje PAH pri odraslih. Leta 2007 so Macchia in sodelavci (98) objavili MA, ki združuje randomizirane, s placebo kontrolirane klinične študije (ang. randomized controlled trial, RCT) učinkovitosti povečanja vadbene zmožnosti ter vpliva prostaciklina/PA, ERA in PDE5I na smrtnost, na FR SZO ter na hemodinamske parametre pri zdravljenju PAH pri odraslih. Vse tri skupine zdravil so imele podobno učinkovitost povečanja 6MWD glede na placebo. Najučinkovitejši so bili PDE5I (55m), sledijo ERA (45m) in PA (41m). Smrtnost se je zmanjšala pri vseh treh skupinah zdravil, najbolj pri PA, vendar se pri nobeni skupini ni zmanjšala statistično značilno.

Leta 2009 so Galie in sodelavci (99) objavili MA, ki združuje podatke o učinkovitosti zdravljenja in vplivu na smrtnost pri bolnikih s PAH zdravljenih s PA, ERA, iPDE5 ali inhibitorjem tromboksan sintaze (terbogrel). Poleg smrtnosti in vadbene zmožnosti so proučevali tudi pojav hospitalizacij, izboljšanje FR SZO in hemodinamskih parametrov. Rezultati so pokazali, da zdravljenje s temi zdravili glede na placebo statistično značilno znižuje smrtnost pri bolnikih s PAH, to pa ni veljalo za nobeno posamezno skupino zdravil. Zdravljenje s temi zdravili je glede na kontrolno skupino povečalo 6MWD (36m) ter izboljšalo FR SZO in hemodinamske parametre.

Leta 2010 sta bili objavljeni dve MA. Ryerson in sodelavci (100) so objavili MA, ki je proučevala vpliv zdravljenja s PA, ERA in iPDE5 na smrtnost, vadbeno zmožnost, simptome, FR SZO in hemodinamske parametre pri bolnikih s PAH. Ugotovili so, da PA statistično značilno zmanjšujejo smrtnost, medtem ko jo ERA in iPDE5 zmanjšujeta, vendar ne statistično značilno. Glede na kontrolno skupino so najbolj povečali 6MWD ERA (38m), malo manj PDE5I (34m) in najmanj PA (29m). He in sodelavci (101) so objavili MA, v kateri so ugotavljali vpliv iloprosta za inhalacijo, bosentana ter sildenafila na vadbeno zmožnost, FR SZO, hemodinamske parametre in pogostost kliničnega poslabšanja ter resnih neželenih učinkov. Ugotovili so, da so vse tri učinkovine glede na placebo približno enako učinkovite in statistično značilno povečajo 6MWD, najbolj sildenafil (37m), malo manj pa bosentan in iloprost (31m).

Leta 2013 so bile objavljene tri MA. Lee in sodelavci (102) so izvedli MA kliničnih študij bosenata in ugotovili, da glede na kontrolno skupino statistično značilno poveča 6MWD (46m), hemodinamske parametre in FR SZO ter zmanjšuje pogostost kliničnega poslabšanja. Poleg tega glede na kontrolno skupino statistično neznačilno zmanjšuje pojav smrti in resnejših neželenih učinkov. Ugotovili so tudi, da je pojav spremenjenih vrednosti testov jetrne funkcije statistično značilno bolj pogost pri skupini, ki je prejemala bosenatan. Liu in sodelavci (103) so naredili MA kliničnih študij ERA in ugotovili, da ERA v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno povečajo 6MWD (34m), izboljšajo hemodinamske parametre, znižajo FR SZO in dispnejo po Borgovi lestvici ter statistično neznačilno zmanjšajo pogostost resnih neželenih učinkov. Statistično značilnega zmanjšanja smrtnosti pri zdravljenju PAH z ERA jim ni uspelo dokazati. Zheng in sodelavci (104) so objavili MA kliničnih študij zdravljenja PAH s PA in dokazali, da PA statistično značilno zmanjšujejo smrtnost pri bolnikih s PAH, predvsem na račun intravenskih PA, medtem ko podskupina ne-intravenskih učinkov ni statistično zmanjšala smrtnosti. Potrdili so tudi, da PA statistično značilno povečajo 6MWD (28m), zmanjšajo verjetnost kliničnega poslabšanja bolezni, izboljšajo hemodinamske parametre in povečajo pogostost pojavljanja neželenih učinkov glede na kontrolno skupino.

Najnovejši MA sta iz leta 2014. Coeytaux in sodelavci (105) so objavili MA, v kateri so raziskovali vpliv PA, ERA in iPDE5 na vadbeno zmožnost, smrtnost, hemodinamske parametre ter pogostost hospitalizacij in neželenih učinkov pri zdravljenju bolnikov s PAH. Ugotovili so, da vsi trije razredi statistično značilno povečajo 6MWD, medtem ko le ERA in PDE5I statistično značilno zmanjšajo pogostost hospitalizacij. Ugotovili so tudi, da vsi trije razredi znižajo smrtnost, vendar statistično značilno le PA. Wang in sodelavci (106) so analizirali rezultate RCT zdravljenja PAH, v katerih so raziskovali vpliv sildenafila na smrtnost, 6MWD, FR SZO, hemodinamske parametre, dispnejo, kvaliteto življenja ter pogostost kliničnega poslabšanja in resnih neželenih učinkov. Ugotovili so, da sildenafil statistično značilno zmanjša pogostost kliničnega poslabšanja, poveča 6MWD, izboljša hemodinamske parametre, kvaliteto življenja ter FR SZO, medtem ko znižanje smrtnosti, izboljšanje dispneje in zmanjšanje pogostosti neželenih učinkov ni statistično značilno.

## **2. NAMEN DELA**

Po pregledu obstoječih MA s področja zdravljenja PAH smo ugotovili, da so na voljo nove izvedene klinične raziskave o primerjalni učinkovitosti in vplivu na smrtnost glede na placebo pri novih ter drugih že uveljavljenih učinkovinah, ki še niso bile vključene v nobeno MA.

Namen diplomske naloge je sistematično pregledati obstoječo literaturo povezano z zdravljenjem PAH ter s pomočjo MA primerjati učinkovitost in vpliv na smrtnost glede na placebo pri uporabi izbranih učinkov za peroralno uporabo. Za izbor le peroralnih učinkovin smo se odločili, ker so varnejše in bolj prijazne bolnikom, saj se z njihovo uporabo izognemo neželenim učinkom, ki so povezani z intravensko aplikacijo.

Kljub temu, da bodo rezultati naše MA precej primerljivi z drugimi že objavljenimi MA, bodo v našo MA vključene tudi najnovejše klinične raziskave. Tako bomo lahko bolje pokazali na razlike v učinkovitosti med posameznimi zdravili za zdravljenje PAH in njihov vpliv na smrtnost ter s tem prispevali h kvalitetnejšemu zdravljenju.

### **3. METODE**

Delo razdelimo v 4 dele. V prvem bomo pregledali obstoječe MA ter s pomočjo njih pridobili nabor učinkovin za peroralno uporabo, ki se uporabljajo za zdravljenje PAH. Nato bomo pregledali literaturo, v kateri je raziskana učinkovitost in vpliv peroralnih zdravil na smrtnost, ter po dveh podatkovnih bazah poiskali raziskave, ki bodo ustrezale vključitvenim in izključitvenim kriterijem. V tretjem delu bomo iz izbranih prispevkov pridobili potrebne vhodne podatke. V četrtem delu bomo vhodne podatke statistično obdelali in opravili MA s pomočjo programske opreme Review Manager 5.3.

#### **3.1 IZBOR UČINKOVIN ZA ANALIZO**

V podatkovni bazi MEDLINE smo iskali MA učinkovitosti povezane s farmakološkim zdravljenjem PAH z naslednjim iskalnim profilom:

pulmonary hypertension AND (meta-analysis[pt]).

V iskalnem profilu smo uporabili pogoj pt (ang. publication type, vrsta publikacije), tako da smo dobili le rezultate, katerih vrsta publikacije je MA.

Po pregledu obstoječih metaanaliz smo se odločili, da bomo v analizo učinkovitosti in vpliva na smrtnosti vključili učinkovine AST, BRP, BST, MCT, RCG, SIL, SXP in TAD v farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo.

#### **3.2 SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE**

Iskanje smo izvedli brez jezikovnih omejitev v dveh podatkovnih bazah: MEDLINE in clinicaltrials.gov. Pri iskanju v podatkovni bazi MEDLINE smo uporabili iskalni profil:

(bosentan OR riociguat OR macitentan OR ambrisentan OR sildenafil OR tadalafil OR selexipag OR beraprost) AND (PAH OR (pulmonary arterial hypertension) ) AND clinical trial[pt]

Pri iskanju v podatkovni bazi clinicaltrials.gov smo uporabili iskalni profil:

(bosentan OR riociguat OR macitentan OR ambrisentan OR sildenafil OR tadalafil OR selexipag OR beraprost) AND (PAH OR (pulmonary arterial hypertension) OR (pulmonary hypertension))

Zadetke smo pregledali po naslovu in povzetku ter v ožji izbor vključili (vključitveni kriteriji) samo raziskave, ki so bile:

- randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane in vzporedne,
- sponzorirane ali nesponzorirane in
- so trajale najmanj 2 tedna.

Izklučene so bile (izključitveni kriteriji):

- raziskave, v katerih so imeli pacienti druge oblike pljučne hipertenzije, ki niso arterijskega izvora
- raziskave, v katerih so ocenjevali vpliv učinkovine na različne druge simptome, sindrome ali bolezni,
- raziskave z manj kot 30 bolniki,
- raziskave pri katerih metodologija ni bila jasno opisana,
- raziskave, pri katerih demografski podatki in klinični izidi niso bili dovolj jasno podani.

V dveh primerih (Pfizer 2013, McLaughlin, 2015) celotno besedilo ni bilo objavljeno, zato smo vse najpomembnejše podatke za vključitev raziskave v MA pridobili iz podatkovne baze clinicaltrials.gov.

### **3.3 PODATKI IZ IZBRANIH KLINIČNIH RAZISKAV**

Iz izbranih prispevkov smo pridobili naslednje demografske podatke: število bolnikov v kontrolni in zdravljenih skupinah, povprečna starost, delež žensk, delež bolnikov s pridruženim zdravljenjem (ang. background therapy) ter delež bolnikov glede na etiologijo PAH. Iz teh podatkov smo izračunali celokupno število bolnikov v zdravljeni in kontrolni skupini.

Pridobili smo tudi podatke o načrtu posamezne klinične raziskave: trajanje raziskave, režim odmerjanja, odmerek v mg ali v µg ter delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo. Poleg podatkov o načrtu, smo za posamezno raziskavo ocenili tveganja pristranskosti po merilih organizacije Cochrane (107). Tveganja pristranskosti, ki smo jih ocenili so:

- ali je bila raziskava randomizirana,

- ali je bila alokacija na bolnike, ki bodo zdravljeni oziroma v kontrolni skupini, skrita,
- ali je bila zagotovljena slepost bolnikov in osebja,
- ali so podatki o izidih popolni,
- ali obstaja selektivno poročanje o izidih,
- ali obstajajo druge pristranskosti.

### **3.4. METAANALIZA UČINKOVITOSTI IN VPLIVA ZDRAVILA NA SMRTNOST**

Pri MA »obtežimo« posamezne raziskave glede na variabilnost njihovih rezultatov in glede na velikost vzorca (število bolnikov). Utež za posamezno raziskavo se izračuna po naslednji enačbi:

$$W_i = 1/V_i$$

Enačba 1: Izračun uteži posamezne raziskave pri metodi inverzne variance (ang. inverse variance)

kjer je  $W_i$  utež in  $V_i$  varianca učinka posamezne raziskave. Ko raziskave primerno obtežimo, lahko rezultate raziskav združimo in z velikostjo učinka (ang. effect size) ocenimo učinkovitost zdravila z večjo zanesljivostjo, kot bi jo sicer s posamezno raziskavo. Ko izračunamo velikost učinka, lahko z njegovo pomočjo primerjamo in kvantitativno ovrednotimo učinkovitost med posameznimi učinkovinami. Velikost učinka interpretiramo glede na vhodne podatke, ki morajo biti primerljivi in med seboj dovolj podobni, sicer lahko dobimo nerealne ali nezanesljive rezultate. Zaradi tega je primerjava raziskav, ki so se bistveno razlikovale glede na njihov načrt, nemogoča. Takšne bistvene parametre raziskav določimo v izključitvenih oziroma vključitvenih kriterijih, npr. dvojna slepost, randomizacija, paralelna zasnova raziskave, uporaba placebo, idr.

Velikost učinka lahko izračunamo na različne načine: kot tehtano povprečno razliko (ang. weighted mean difference s kratico WMD), Cohen-ovo d vrednost (ang. Cohen's d), standardizirano povprečno razliko (ang. standardized mean difference), razmerje relativnega tveganja (ang. relative risk ratio), razmerje obetov (ang. odds ratio s kratico OR), kot število oseb, ki jih moramo zdraviti, da dobimo en pozitivni dogodek (ang. number needed to treat) idr. (108, 109, 110)

Povprečno vrednost učinka iz posameznih raziskav bomo izračunali s pomočjo statističnega modela.

Največkrat uporabljamo dva statistična modela:

- model stalnih učinkov (ang. fixed effect model) s predpostavkama, da vključene raziskave ocenjujejo isti učinek in da so učinki posameznih raziskav vzorčne vrednosti iste populacije ter
- model naključnih učinkov (ang. random effects model) s predpostavkama, da vključene raziskave ocenjujejo različne učinke in da so učinki posameznih raziskav vzorčne vrednosti različnih populacij.

Ker model stalnih učinkov upošteva le raztros znotraj posameznih raziskav in predpostavlja, da vse vključene raziskave uporabljajo enako metodo merjenja, vzorci udeležencev pa so med seboj homogeni, v praksi bolj uporabljamo model naključnih učinkov, ki poleg raztrosa znotraj posameznih raziskav realistično upošteva tudi raztros med raziskavami (97, 109, 110).

Učinkovitost zdravila vrednotimo na različne načine. Najpogosteje uporabimo podatke o izboljšanju bolnikove vadbene zmožnosti merjene s 6MWT glede na začetek raziskave, lahko pa o učinkovitosti sklepamo tudi iz drugih, npr. hemodinamskih parametrov. Vpliv na smrtnost vrednotimo na podlagi podatkov o smrtnosti iz kakršnegakoli razloga od začetka do konca raziskave. Pri analizi učinkovitosti in vpliva na smrtnost smo izbrali spremenjeno populacijo glede na namero zdravljenja (ang. modified intention-to-treat population), ki obsega vse preiskovance, ki so bili randomizirani v raziskavo in so prejeli vsaj en odmerek učinkovine ali placebo. Če smo pri kateri raziskavi uporabili drugačno vrsto analize, smo to eksplisitno navedli.

Heterogenost med raziskavami nastane zaradi razlik med posameznimi raziskavami, ki so nastale zaradi različne izbira preiskovane populacije, različne izdelava načrtova raziskave, različnega načrtovanja kliničnih izidov, itd. Homogenost ozziroma odsotnost heterogenosti lahko preverimo računsko in grafično. Računski testi heterogenosti temeljijo na izračunavanju vrednosti  $\chi^2$ . Najnovejši računski test in trenutno najzanesljivejši za izračun heterogenosti med posameznimi raziskavami je  $I^2$  test. Vrednosti  $I^2$  testa so med 0% in 100%, pri čemer vrednosti manjše od 25% pomenijo, da heterogenosti med raziskavami nismo dokazali, vrednosti večje od 75% pa pomenijo, da je heterogenost med raziskavami velika in je pri izračunu velikosti učinka potrebno uporabiti model naključnih učinkov. Test se lahko izvede

tudi grafično z ugotavljanjem prekrivanja intervalov zaupanja med posameznimi raziskavami. Če se intervali zaupanja prekrivajo, heterogenosti med raziskavami ne dokažemo in se privzame, da so raziskave homogene (97, 109, 110).

Ničelna hipoteza pri MA pravi, da med rezultati posameznih raziskav ne obstaja statistično značilna heterogenost. Grafično lahko heterogenost ocenimo s pomočjo lijakastega grafa, ki prikazuje razpršenost podatkov, tako da so na osi x vnesene velikosti učinka in na osi y standardna napaka (97, 109, 110).

Ker smo pri izračunu velikosti učinka uporabili 95% interval zaupanja (ang. confidence interval s kratico CI), bodo p vrednosti manjše od 0,05 statistično značilne, vrednosti večje ali enake 0,05 pa statistično neznačilne.

### **3.4.1. Učinkovitost zdravil za PAH**

Za vrednotenje učinkovitosti zdarvil za PAH se uporabljam različni parametri:

- razlika povprečnih vrednosti meritev vadbene zmožnosti s 6MWT med končnim in začetnim stanjem ter standardni odklon,
- razlika povprečnih vrednosti meritev hemodinamskih parametrov med končnim in začetnim stanjem ter standardni odklon,
- delež bolnikov, ki so dosegli izboljšanje FR SZO za najmanj en FR,
- delež bolnikov, s kliničnim poslabšanjem bolezni, torej takih, ki predčasno zapustijo raziskavo zaradi smrti, presaditve pljuč, atrijoseptostomije, hospitalizacije, začetka zdravljenja z drugim zdravilom za PAH ali občutnega zmanjšanja 6MWD ali FR SZO in
- ostali, manjkrat uporabljeni parametri kot so sprememba med začetnim in končnim stanjem indeksa dispneje po Borgu, sprememba kvalitete življenja merjene z vprašalnikom (SF-36), koncentracije BO (NT-proBNP in BNP) in drugih ter njihovi standardni odkloni.

Uporabili smo prvi parameter, ki je kontinuiran, uveljavljen in zelo pogosto uporabljen, čeprav ga v zadnjem času nadomešča delež bolnikov s kliničnim poslabšanjem. Izračunamo ga iz razlike povprečij med končnim in začetnim stanjem izmerjene 6MWD. Opišemo tudi razpršenost podatkov s pomočjo standardnega odklona.

Za izračun velikosti učinka se uporablja WMD. Izračunamo jo iz razlike dveh povprečnih vrednosti in njunih standardnih deviacij. Če je WMD enak 0, pomeni, da med zdravljeno in placebo skupino ni razlik v učinkovitosti, če se WMD razlikuje od 0, pomeni, da je učinkovitost v eni skupini večja oziroma manjša kot v drugi.

Tako smo v našem primeru od povprečne končne 6MWD odšteli povprečno začetno 6MWD, pri čemer beseda končno označuje čas ob koncu raziskave in beseda začetno čas na začetku raziskave še pred prvim prejetim odmerkom učinkovine ali placebo. Kadar te vrednosti niso bile na voljo neposredno iz teksta raziskave, smo jih pridobili grafično ali računsko na podlagi podatkov, ki so bili na voljo. Na ta način smo dobili razlike za zdravljeno in kontrolno skupino, ki smo ju vnesli v programske opreme Review Manager ter z metodo inverzne variance izračunali WMD. V našem primeru torej vrednosti manjše od 0 pomenijo, da učinkovina ni učinkovitejša od placebo in obratno. Do klinično pomembne razlike pride, kadar je WMD večja ali enaka 33 m. Kot oceno o zanesljivosti WMD smo podali tudi interval zaupanja (45, 127, 139, 140).

Če je bilo v raziskavi prisotnih več skupin bolnikov, ki so prejemali različne odmerke zdravila, smo vse skupine združili v eno s pomočjo orodja za združevanje skupin v programske opreme Review Manager, različica 5.3., Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2015, po enačbah:

$$N = N_1 + N_2$$

Enačba 2: Skupna velikost skupin 1 in 2

$$M = \frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$$

Enačba 3: Skupna povprečna vrednost povprečnih vrednosti skupine 1 in 2

$$SD = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 + 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$$

Enačba 4: Skupni standardni odklon standardnih odklonov skupine 1 in 2

kjer je N skupna velikost skupin, N<sub>1</sub> velikost skupine 1, N<sub>2</sub> velikost skupine 2, M skupna povprečna vrednost, M<sub>1</sub> povprečna vrednost skupine 1, M<sub>2</sub> povprečna vrednost skupine 2, SD

skupen standardni odklon,  $SD_1$  standardni odklon v skupini 1 in  $SD_2$  standardni odklon v skupini 2.

Za vsako učinkovino posebej ter tudi za vse raziskave skupaj smo ocenili heterogenost raziskav. Vzroke za heterogenost smo iskali v razlikah v populacijah, načrtu ali prisotnosti pristranskosti v raziskavah.

### **3.4.2. Vpliv zdravila na smrtnost**

Vpliv zdravila na smrtnost se oceni iz velikosti učinka, ki se v tem primeru izračuna iz podatkov o deležu bolnikov, ki so med raziskavo zaradi kakršnegakoli razloga umrli. Tako dobimo dihotomno spremenljivko, s pomočjo katere z Mantel-Haenszelovo metodo izračunamo skupno razmerje obetov in 95% CI za posamezno učinkovino (97, 109, 110).

Razmerje obetov se izračuna po naslednji enačbi:  $OR=(p1/(1-p1))/(p2/(1-p2))$

Enačba 2: Razmerje obetov

kjer je OR razmerje obetov,  $p1$  verjetnost, da se bo dogodek zgodil v skupini 1, in  $p2$  verjetnost, da se dogodek zgodil v skupini 2.

### **3.4.3. Izvedba metaanalize**

MA smo izvedli s programske opremo Review Manager, različica 5.3., Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2015. Review Manager je prost dostopen, preprost za uporabo in omogoča izvedbo MA zveznih, dihotomnih in drugih vrst spremenljivk.

## **4. REZULTATI**

V tem poglavju bomo predstavili rezultate izbora učinkovin za analizo, sistematičnega pregleda literature, vse podatke pridobljene iz vključenih raziskav ter rezultate MA učinkovitosti zdravil in vpliva zdravil na smrtnost.

### **4.1. IZBRANE UČINKOVINE ZA ANALIZO**

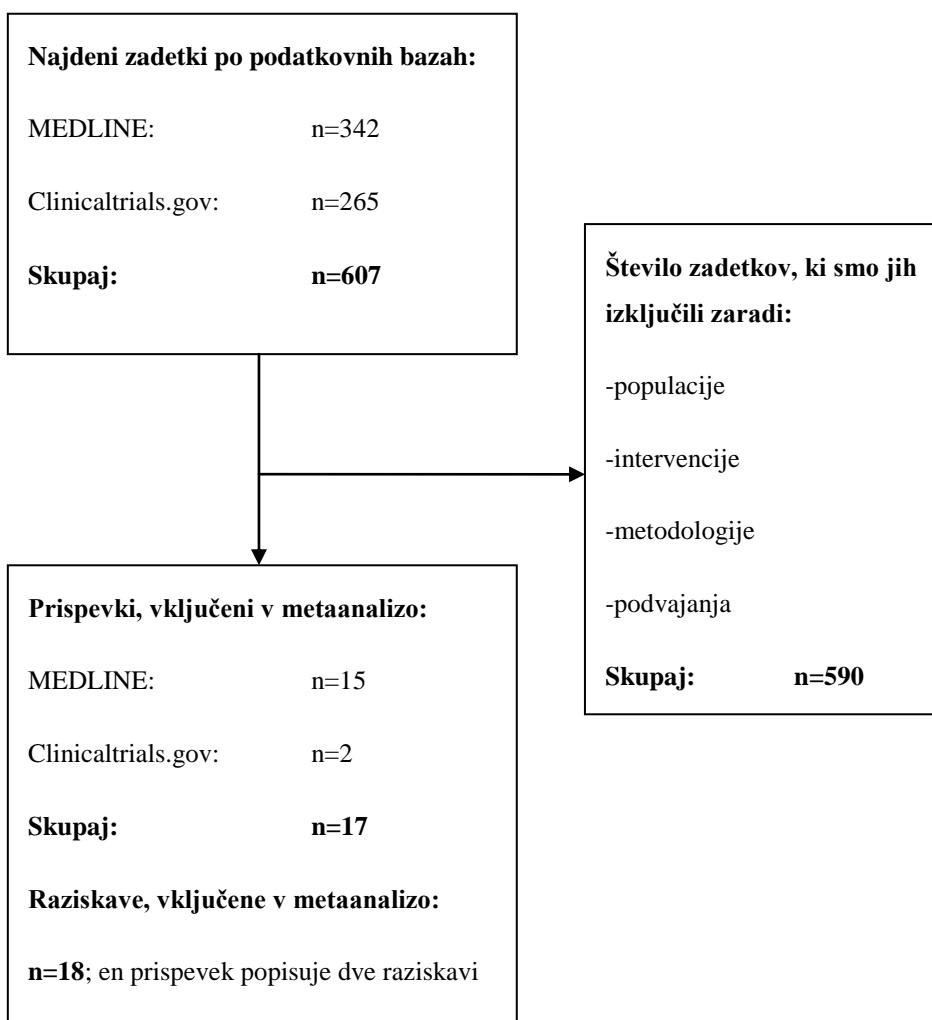
Novejše MA kažejo, da se v moderni praksi za zdravljenje PAH pri odraslih uporabljajo peroralna zdravila AST, BRP, BST, MCT, RCG, SIL, SXP, in TAD (98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106).

### **4.2. REZULTATI SISTEMATIČNEGA PREGLEDA LITERATURE**

Pregledali smo vse zadetke, ki so bili objavljeni do oktobra 2015. Skupno smo našli 607 zadetkov, ki smo jih v pregledali po naslovu, povzetku in celotnem besedilu glede na definirane vključitvene in izključitvene kriterije, ter našli 17 prispevkov. Izključili smo 590 zadetkov zaradi:

- neustrezne populacije (raziskave na otroški populaciji in raziskave, kjer so bolniki imeli druge bolezni in stanja),
- neustrezne intervencije (raziskovanje učinkovitosti drugih učinkovin in farmacevtskih oblik, nefarmakološko zdravljenje),
- neustrezne metodologije (raziskave, ki niso bile randomizirane, vzporedne, dvojno slepe in s placebom kontrolirane)
- podvajanja raziskav ali objave enakih rezultatov.

V MA smo vključili 17 prispevkov, kakor je prikazano na sliki 1. Ker je en prispevek (50) vključeval dve raziskavi, smo tako v MA vključili 18 raziskav.



**Slika 1: Shema iskanja objavljenih prispevkov po podatkovnih bazah**

Vse raziskave so primerjale eno izmed izbranih učinkovin in placebo. V MA smo vključili 6 raziskav, v katerih so raziskovali učinkovitost BST, 3 raziskave, v katerih so raziskovali SIL, po 2 raziskavi, v katerih so raziskovali TAD, AST in BRP ter po eno raziskavo, v katerih so raziskovali SXP, RCG in MCT.

#### 4.3. DEMOGRAFSKI PODATKI O BOLNIKIH

Osnovni demografski podatki, podatki o FR, pridruženem zdravljenju in etiologiji PAH v vseh vključenih raziskavah so predstavljeni v preglednicah I, II in III.

## Preglednica I: Osnovni demografski podatki vseh vključenih raziskav

Avtor in leto raziskave	Oznaka učinkovine	Število bolnikov v zdravljeni skupini	Število bolnikov v kontrolni skupini	Povprečna starost [leta]	Delež žensk [%]	Vir
<b>Barst, 2003</b>	BRP	60	56	42,0	85,5	(75)
<b>Channick, 2001</b>	BST	21	11	50,6	87,5	(52)
<b>McLaughlin, 2015</b>	BST	159	175	53,9	75,7	(111, 112)
<b>Galie, 2002</b>	BRP	65	65	45,5	61,5	(74)
<b>Galie, 2005</b>	SIL	207	70	48,7	75,5	(62)
<b>Galie, 2006</b>	BST	37	17	39,4	61,1	(56)
<b>Galie, 2008</b>	BST	86	91	44,7	69,7	(55)
<b>Galie, 2008 (Aries - 1)</b>	AST	134	67	50,0	83,6	(50)
<b>Galie, 2008 (Aries - 2)</b>	AST	127	65	51,0	74,5	(50)
<b>Galie, 2009</b>	TAD	313	79	54,0	77,0	(67)
<b>Ghofrani, 2013</b>	RCG	317	126	50,7	79,0	(70)
<b>Humbert, 2004</b>	BST	22	11	45,7	69,7	(54)
<b>Pfizer, 2013</b>	SIL	49	53	56,0	75,0	(113, 66)
<b>Pulido, 2013</b>	MCT	490	249	45,6	76,5	(58)
<b>Rubin, 2002</b>	BST	144	69	48,2	78,9	(53)
<b>Simonneau, 2008</b>	SIL	123*	133*	47,7	79,6	(64)
<b>Simonneau, 2012</b>	SXP	32	10	54,6	80,0	(91)
<b>Zhuang, 2014</b>	TAD	60	64	51,5	79,0	(114)
<b>Skupaj</b>		<b>2446</b>	<b>1411</b>			

\* populacija po protokolu (ang. per-protocol); BRP – beraprost, BST – bosentan, SIL – sildenafil, AST – ambrisentan, TAD – tadalafil, RCG – riociguat, MCZ – macitentan, SXP - seleksipag

**Preglednica II: Podatki o funkcionalnem razredu bolnikov in pridruženem zdravljenju v vseh vključenih raziskavah**

Avtor in leto raziskave	Delež FR SZO I [%]	Delež FR SZO II [%]	Delež FR SZO III [%]	Delež FR SZO IV [%]	Pridruženo zdravljenje [vrsta, %]
<b>Barst, 2003</b>	0	56,6	47,4	0	0
<b>Channick, 2001</b>	0	0	100	0	0
<b>McLaughlin, 2015</b>	100	0	0	0	Sildenafil, 100
<b>Galie, 2002</b>	0	49,2	50,8	0	0
<b>Galie, 2005</b>	0,4	38,6	57,8	3,2	0
<b>Galie, 2006</b>	0	0	100	0	0
<b>Galie, 2008</b>	0	100	0	0	Sildenafil, 15
<b>Galie, 2008 (Aries - 1)</b>	2,5	32,3	58,2	7,0	0
<b>Galie, 2008 (Aries - 2)</b>	1,6	44,8	51,5	2,1	0
<b>Galie, 2009</b>	1,0	32,1	65,2	1,7	Bosentan, 53
<b>Ghofrani, 2013</b>	3,2	42,2	53,5	0,9	ERA, 44; PA, 6
<b>Humbert, 2004</b>	0	0	75,8	24,2	Epoprostenol, 100
<b>Pfizer, 2013</b>	0	34,0	65,0	1,0	Bosentan, 100
<b>Pulido, 2013</b>	0,,1	52,4	45,6	1,9	PDE5I, 60; PA, 5
<b>Rubin, 2002</b>	0	0	91,5	8,5	0
<b>Simonneau, 2008</b>	1,1	25,5	65,5	6,0	Epoprostenol, 100
<b>Simonneau, 2012</b>	0	39,5	60,5	0	ERA, 72; Sildenafil, 62
<b>Zhuang, 2014</b>	0	57,3	38,7	4,0	Ambrisentan, 100

FR SZO – funkcionalni razred po Svetovni zdravstveni organizaciji, ERA - antagonist endotelinskih receptorjev, PA - analog prostaciklina, PDE5I - zaviralec fosfodiesteraze tipa 5

### Preglednica III: Podatki o etiologiji PAH v vseh vključenih raziskavah

Avtor in leto raziskave	Delež IPAH [%]	Delež dedne PAH [%]	Delež toksikogene PAH [%]	Delež CTD APAH [%]	Delež CHD APAH [%]	Delež HIV APAH [%]	Delež drugih oblik APAH [%]
<b>Barst, 2003</b>	74,1	0	0	10,4	15,5	0	0
<b>Channick, 2001</b>	94,4	0	0	5,6	0	0	0
<b>McLaughli., 2015</b>	*	*	*	*	*	0	0
<b>Galie, 2002</b>	48,5	0	0	10,0	18,5	6,9	16,1
<b>Galie, 2005</b>	63,2	0	0	30,3	6,5	0	0
<b>Galie, 2006</b>	0	0	0	0	100	0	0
<b>Galie, 2008</b>	60,5	0	0	17,9	17,3	3,8	0,5
<b>Galie, 2008 (Aries - 1)</b>	63,0	0	2,5	31,0	0	3,5	0
<b>Galie, 2008 (Aries - 2)</b>	65,1	0	0,5	32,3	0	2,1	0
<b>Galie, 2009</b>	61,0	0	3,9	23,5	11,6	0	0
<b>Ghofrani, 2013</b>	61,4	2	0,7	25,1	7,9	0	2,9
<b>Humbert, 2004</b>	81,8	0	0	18,2	0	0	0
<b>Pfizer, 2013</b>	65,0	0	0	35,0	0	0	0
<b>Pulido, 2013</b>	55,0	1,8	3,0	30,4	8,4	1,4	0
<b>Rubin, 2002</b>	70,4	0	0	29,6	0	0	0
<b>Simonneau, 2008</b>	79,4	0	0	16,9	0	0	3,7

<b>Simonneau, 2012</b>	72,1	4,7	4,6	14,0	4,6	0	0
<b>Zhuang, 2014</b>	62,9	0	8,9	22,6	5,6	0	0

\* etiologija PAH znana, ampak ni podatka o deležu; IPAH - idiopatska pljučna arterijska hipertenzija, PAH - pljučna arterijska hipertenzija, CTD - bolezen vezivnega tkiva, APAH - povezana pljučna arterijska hipertenzija, CHD - prirojena srčna napaka, HIV - virus humane imunske pomanjkljivosti

Iz 18 raziskav smo v MA zajeli 2446 bolnikov, ki so bili zdravljeni z eno od učinkovin in 1411 bolnikov, ki so prejemali placebo. Delež žensk je med 70% in 90%, kar je v skladu s podatki iz registrov PAH in epidemiologijo PAH (5). Večina raziskav je na bolnikih v FR SZO II in III, saj so bolnički v FR SZO I večinoma asimptomatični in še ne potrebujejo specifičnega zdravljenja PAH, bolnički v FR SZO IV pa imajo zelo visoko smrtnost, zato iz etičnih razlogov redko sodelujejo v raziskavah, ki so kontrolirane s placebom. Najpogostejša oblika PAH v raziskavah je IPAH, pogosti sta tudi PAH povezana s CTD in PAH povezana s CHD, medtem ko so ostale oblike manj pogoste. Po etiologiji izstopa raziskava Galie 2006, kjer imajo bolnički izključno PAH povezano s CHD. V nekaterih raziskavah (McLaughlin 2015) so sprejemali tudi bolničke mlajše od 18 let (starejše od 12 let), vendar je kljub temu povprečna starost bolnikov v raziskavah med 39 in 56 let.

#### 4.4. PODATKI O NAČRTU RAZISKAV

Načrt posamezne raziskave smo na kratko povzeli z naslednjimi parametri: trajanje raziskave, režim odmerjanja, odmerek v mg ali v µg ter delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo. Rezultate smo podali za vsako učinkovino posebej.

##### 4.4.1. Raziskave z ambrisentanom

V preglednici IV so zbrani podatki o načrtu raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost in vpliv na smrtnost AST.

##### Preglednica IV: Podatki o metodologiji raziskav z ambrisentanom

Avtor in leto raziskave	Odmerek [mg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Galie, 2008</b>	Sk. 1: 5;	1x/dan	12	9,4

<b>(Aries - 1)</b>	Sk. 2: 10
<b>Galie, 2008</b>	Sk. 1: 2,5;
	1x/dan
<b>(Aries - 2)</b>	Sk. 2: 5
<b>Povprečna dolžina trajanja raziskave 12</b>	

Sk. 1 – skupina 1, Sk. 2 – skupina 2

Pri Galie 2008 (Aries - 1) je odmerek višji, 5 mg ali 10 mg, pri Galie 2008 (Aries - 2) pa nižji, 2,5 mg ali 5 mg. Obe raziskavi imata enak režim odmerjanja, enkrat na dan, in enako trajanje raziskave, tako da je povprečno trajanje raziskav 12 tednov. Z 9,4% in 11,5% imata podoben delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo.

#### **4.4.2. Raziskave z beraprostom**

V preglednici V so zbrani podatki o načrtu raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost in/ali vpliv na smrtnost BST.

#### **Preglednica V: Podatki o metodologiji raziskav z beraprostom**

Avtor in leto raziskave	Odmerek [µg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Galie, 2002</b>	20 - 120	4x/dan	12	6,2
<b>Barst, 2003</b>	20 - 200	4x/dan	52	6,9
<b>Povprečna dolžina trajanja raziskave 32</b>				

Odmerki se pri obeh raziskavah razlikujejo, pri Galie 2002 je odmerek od 20 µg do 120 µg, pri Barst 2003 pa je med 20 µg in 200 µg, medtem ko imata enak režim odmerjanja. Obe raziskavi imata podoben delež okoli 6% bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo. Dolžini trajanja raziskav se zelo razlikujeta, povprečna dolžina trajanja raziskav je 32 tednov.

#### **4.4.3. Raziskave z bosentanom**

V preglednici VI so zbrani podatki o načrtu raziskav, ki so ugotavljale učinkovitost in/ali vpliv na smrtnost BST.

## Preglednica VI: Podatki o metodologiji raziskav z bosentanom

Avtor in leto raziskave	Odmerek [mg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Channick, 2001</b>	62,5- 125	2x/dan	12	6,3
<b>McLaughlin, 2015</b>	62,5 - 125	2x/dan	16; 372*	51,5
<b>Galie, 2006</b>	62,5 - 125	2x/dan	16	7,4
<b>Galie, 2008</b>	62,5 - 125	2x/dan	26	11,9
<b>Humbert, 2004</b>	62,5 - 125	2x/dan	16	15,2
<b>Rubin, 2002</b>	Sk. 1: 62,5 - 125;  Sk. 2: 62,5 - 250	2x/dan	16	8
<b>Povprečna dolžina trajanja raziskave 17</b>				

\* različni trajanji raziskave za klinična izida 6MWD in smrtnost; Sk. 1 – skupina 1, Sk. 2 – skupina 2

V vseh raziskavah je bil odmerek 62,5 mg ali 125 mg dvakrat na dan, razen pri raziskavi Rubin 2002, kjer je bil najvišji odmerek 250 mg dvakrat na dan. Režim odmerjanja se med raziskavami ni razlikoval. Povprečna dolžina trajanja raziskave je bila 17 tednov. Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo, je bil pri večini raziskav zmeren (med 6,3% in 15,2%). Pri raziskavi McLaughlin 2015 je bil ta delež zelo visok (51,5%), kar je posledica dolgega trajanja raziskave (372 tednov).

### 4.4.4. Raziskava z macitentanom

V preglednici VII so zbrani podatki o načrtu raziskave, ki je ugotavljala učinkovitost in vpliv na smrtnost MCT.

## Preglednica VII: Podatki o metodologiji raziskave z macitentanom

Avtor in leto raziskave	Odmerek [mg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Pulido, 2013</b>	Sk. 1: 3; Sk. 2: 10	1x/dan	26; 156*	50,4

\* različni trajanji raziskave za izida 6MWD in smrtnost; Sk. 1 – skupina 1, Sk. 2 – skupina 2

V tej raziskavi so bolniki prejemali 3 mg ali 10 mg enkrat na dan. Raziskava je imela s 50,4% zelo visok delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo. Trajanje raziskovanja izida 6MWD je 26 tednov, pri izidu smrtnost pa 156 tednov.

### 4.4.5. Raziskava z riociguatom

V preglednici VIII so zbrani podatki o načrtu raziskave, ki je ugotavljala učinkovitost in vpliv na smrtnost MCT.

## Preglednica VIII: Podatki o metodologiji raziskave z riociguatom

Avtor in leto raziskave	Odmerek [mg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Ghofrani, 2013</b>	Sk. 1: 1,5; Sk. 2: 2,5	3x/dan	12	9

Sk. 1 – skupina 1, Sk. 2 – skupina 2

V raziskavi Ghofrani 2013 so bolniki 12 tednov prejemali 1,5 mg ali 2,5 mg trikrat na dan. Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo je bil z 9% relativno nizek.

### 4.4.6. Raziskava z seleksipagom

V preglednici IX so zbrani podatki o načrtu raziskave, ki je ugotavljala učinkovitost in vpliv na smrtnost SXP.

### Preglednica IX: Podatki o metodologiji raziskave s seleksipagom

Avtor in leto raziskave	Odmerek [µg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Simonneau, 2012</b>	200 - 800	2x/dan	17	18,6

V tej raziskavi so bolniki 17 tednov prejemali odmerek od 200 µg do 800 µg dvakrat na dan. Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo je bil z 18,6% relativno visok.

#### 4.4.7. Raziskave s sildenafilom

V preglednici X so zbrani podatki o načrtu raziskave, ki je ugotavljala učinkovitost in vpliv na smrtnost SIL.

### Preglednica X: Podatki o metodologiji raziskav s sildenafilom

Avtor in leto raziskave	Odmerek [mg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Galie, 2005</b>	Sk. 1: 20; Sk. 2: 40; Sk. 3: 80	3x/dan	12	4,7
<b>Simonneau, 2008</b>	20 - 80	3x/dan	16	9,6
<b>Pfizer, 2013</b>	20	3x/dan	12	12,5
<b>Povprečna dolžina trajanja raziskave</b>		<b>13</b>		

Sk. 1 – skupina 1, Sk. 2 – skupina 2, Sk. 3 – skupina 3

V vseh treh raziskavah je bil režim odmerjanja trikrat na dan, medtem ko so bili odmerki pri dveh od 20 mg do 80 mg, je bil odmerek pri raziskavi Pfizer 2013 20 mg. Poprečna dolžina trajanja raziskave je bila 13 tednov. Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo je bil pri Galie 2005 s 4,7% relativno nizek, pri Simonneau 2008 in Pfizer 2013 pa z 9,6% in 12,5% srednje visok.

#### **4.4.8. Raziskave s tadalafilom**

V preglednici XI so zbrani podatki o načrtu raziskave, ki je ugotavljala učinkovitost in vpliv na smrtnost TAD.

#### **Preglednica XI: Podatki o metodologiji raziskav s tadalafilom**

Avtor in leto raziskave	Odmerek [mg]	Režim odmerjanja	Trajanje raziskave [teden]	Delež bolnikov, ki predčasno zapustili raziskavo [%]
<b>Galie, 2009</b>	Sk. 1: 2,5; Sk. 2: 10; Sk. 3: 20; Sk. 4: 40	1x/dan	16	16
<b>Zhuang, 2014</b>	40	1x/dan	16	8,9
<b>Povprečna dolžina trajanja raziskave 16</b>				

Sk. 1 – skupina 1, Sk. 2 – skupina 2, Sk. 3 – skupina 3, Sk. 4 – skupina 4

Pri raziskavi Galie 2009 so bili odmerki 2,5 mg, 10 mg, 20 mg ali 40 mg, pri Zhuang 2014 pa le 40 mg. Obe raziskavi sta imeli režim odmerjanja in sta potekali 16 tednov. Delež bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo je bil pri Galie 2009 s 16% visok, pri Zhuang 2014 pa z 8,9% srednje visok.

#### **4.5. PODATKI O TVEGANJIH ZA PRISTRANSKOST RAZISKAV**

V preglednici XII so zbrani podatki o tveganjih za pristranskost raziskav.

**Preglednica XII: Podatki o tveganjih za pristranskosti raziskav**

Avtor in leto raziskave	Rando-mizacija	Zakritje alokacije	Dvojna slepost	Popolni podatki o izidih	Selektivno poročanje	Druge pri-stranskoosti
Barst, 2003						
Channick, 2001						
McLaughlin, 2015	*	*	*	*	*	*
Galie, 2002						
Galie, 2005						
Galie, 2006						
Galie, 2008						
Galie, 2008 (1)						
Galie, 2008 (2)						
Galie, 2009						
Ghofrani, 2013						
Humbert, 2004						
Pfizer, 2013						
Pulido, 2013						
Rubin, 2002						
Simonneau, 2008						
Simonneau, 2012						
Zhuang, 2014						

\* za raziskavo podatki o tveganju pristranskosti niso na voljo

V tabeli smo z zeleno barvo označili nizko tveganje za določeno pristranskost v raziskavi, z rumeno barvo smo označili tveganje, kjer pristranskosti nismo mogli nedvoumno določiti, in z rdečo barvo tveganje, kjer smo pristranskost nedvoumno določili. Kot je razvidno iz tabele

imajo vse raziskave nizko tveganje za pristranskost, saj imajo vsaj tri kategorije z nizkim tveganjem, medtem ko tveganja v ostalih kategorijah večinoma nismo mogli določiti z gotovostjo.

## **4.6. KLINIČNI IZIDI**

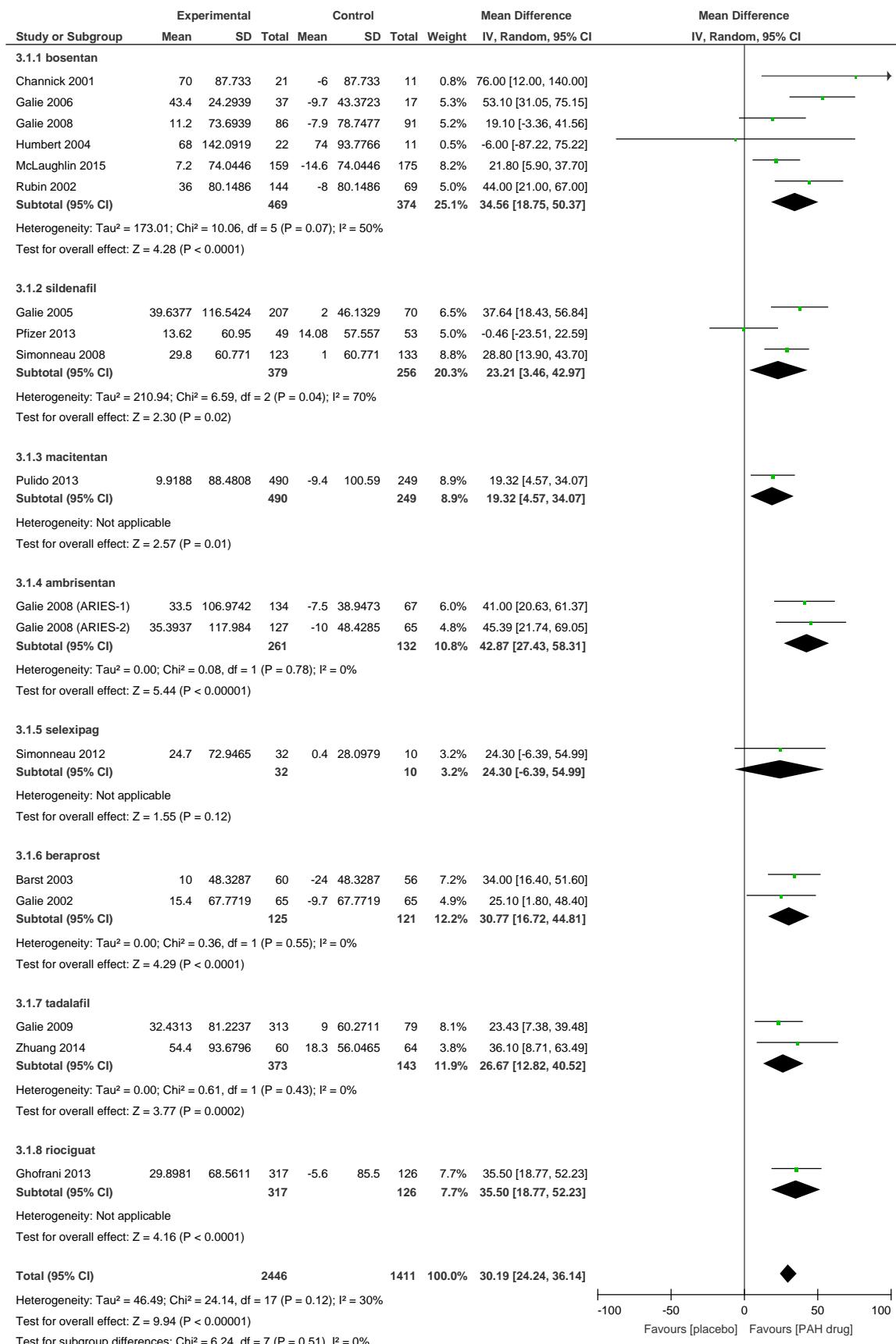
Podatke o učinkovitosti in vplivu zdravljenja na smrtnost smo statistično obdelali s programsko opremo Review Manager 5.3, kjer smo kot končni rezultat dobili velikost učinka za posamezno učinkovino. Ker smo ocenili, da se raziskave po metodologiji bistveno razlikujejo med seboj, tako po trajanju raziskave, kot po velikosti odmerkov, načinu odmerjanja ter deležu bolnikov, ki so predčasno zapustili raziskavo, smo za statistično analizo učinkovitosti in vpliva zdravil na smrtnost uporabili model naključnih učinkov (ang. random effects model).

### **4.6.1. Učinkovitost zdravila**

Učinkovitost zdravila smo ocenili iz podatkov o spremembi 6MWD na začetku in koncu raziskave. Rezultati so podani v obliki drevesnega diagrama za vsako učinkovino posebej. Posamezna raziskava v drevesnem diagramu je obtežena glede na variabilnost rezultatov raziskave, katera je povezana predvsem z velikostjo vzorca v raziskavi. Med raziskavami je ocenjena homogenost s Q-statistikijo ( $\chi^2$  porazdelitev).

V nekaterih raziskavah so bili bolniki randomizirani v več kot samo eno zdravljenje skupino glede na odmerek. Upoštevali smo vse zdravljenje skupine, tako da smo zdravljenje skupine s pomočjo podatkov o jakosti učinka, variabilnosti in velikosti posamezne skupine statistično združili v eno. S tem smo pridobili večjo količino vhodnih podatkov in tako povečali statistično moč MA.

Na sliki 2 so prikazani rezultati analize učinkovitosti izbranih učinkovin.



Slika 2: Drevesni diagram za raziskave učinkovitosti izbranih učinkovin

V šest raziskavah z BST smo zajeli 469 bolnikov, ki so prejemali BST, in 374 bolnikov, ki so prejemali placebo. WMD je 34,6 m (95% CI: od 18,8 m do 50,4 m;  $p < 0,001$ ), kar pomeni da je bil učinek BST srednji in statistično značilen glede na placebo.  $I^2$  je 50%, kar pomeni, da je heterogenost med raziskavami zmerna. Glavni vzrok za heterogenost so verjetno razlike v demografskih podatkih, saj so v raziskavi Galie 2008 vsi bolniki v FR SZO II, medtem ko so v raziskavi Humbert 2004 v FR SZO III in IV. Poleg tega imajo v raziskavi Humbert 2004 vsi bolniki pridruženo zdravljenje, medtem ko pri ostalih raziskavah le-to večinoma ni prisotno. To sta tudi verjetno glavna razloga, da ima ta raziskava edina negativno vrednost povprečne razlike 6MWD.

Pri SIL smo v treh raziskavah zajeli 379 bolnikov, ki so prejeli zdravilo, in 256 bolnikov, ki so prejemali placebo. Velikost učinka je 23,2 m (95% CI: od 3,5 m do 43,0 m;  $p = 0,02$ ), torej je bil učinek srednji ter statistično značilen glede na placebo. Heterogenost med raziskavami je zmerna, saj je  $I^2 = 70\%$ . Heterogenost je verjetno pretežno posledica razlik v načrtu raziskav, saj je pri raziskavi Pfizer 2013 odmerek 20mg, pri ostalih dveh pa 20 - 80 mg. Na heterogenost verjetno vpliva tudi pridruženo zdravljenje v raziskavah Simonneau 2008 in Pfizer 2013, kar je pri slednji verjetno glavni vzrok za negativno vrednost povprečne razlike 6MWD.

Pri AST smo v dveh raziskavah zajeli 261 bolnikov v zdravljenih skupinah in 132 v skupinah, ki so prejemale placebo. Velikost učinka je velika in statistično značilna glede na placebo, saj je WMD 42,9 m (95% CI: od 27,4 m do 58,3 m;  $p < 0,001$ ). Heterogenost je zanemarljiva ( $I^2 = 0\%$ ).

V dveh raziskavah z BRP smo zajeli 125 bolnikov v zdravljenih skupinah in 121 bolnikov, ki so prejemali placebo. WMD je pri 30,8 m (95% CI: od 16,7 m do 44,8 m;  $p < 0,001$ ) srednji in je statistično značilen.  $I^2$  je blizu 0%, zato je heterogenost zanemarljiva in ni statistično značilna ( $p = 0,55$ )

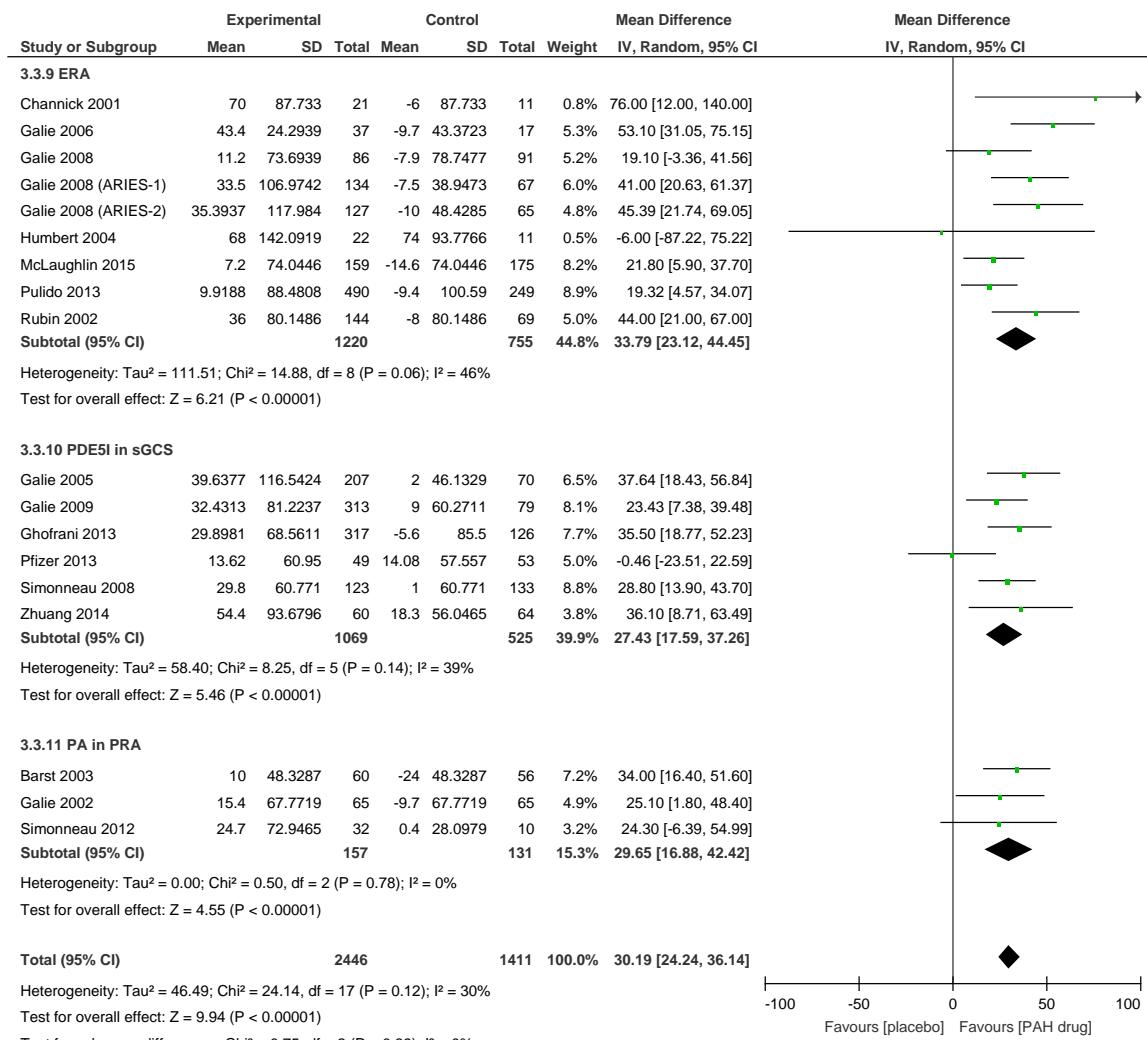
Pri TAD smo zajeli 373 bolnikov, ki so prejemali zdravilo, in 143 bolnikov, ki so prejemali placebo. WMD je 26,7 m (95% CI: od 12,8 m do 40,5 m;  $p < 0,001$ ), kar pomeni da je učinek srednji in statistično značilen glede na placebo.  $I^2$  je blizu 0%, kar pomeni, da je heterogenost zanemarljiva in statistično neznačilna ( $p = 0,43$ ).

Pri MCT, SXP in RCG smo v MA učinkovitosti zdravil vključili le po eno raziskavo. V raziskavi z MCT, ki zajema 490 bolnikov, kateri so prejemali zdravilo, in 249 bolnikov, kateri

so prejemali placebo, je povprečna razlika (ang. mean difference s kratico MD) 6MWD 19,3 m (95% CI: od 4,6 m do 34,1 m;  $p = 0,01$ ), kar pomeni, da je učinek srednji in statistično značilen glede na placebo. V raziskavi z SXP, ki zajema 32 bolnikov, kateri so prejemali zdravilo, in 10 bolnikov, kateri so prejemali placebo, je MD 24,3 m (95% CI: od -6,4 m do 55,0 m;  $p = 0,12$ ), kar pomeni, da je učinek srednji, ampak ni statistično značilen glede na placebo. V raziskavi z RCG, ki zajema 317 bolnikov, kateri so prejemali zdravilo, in 126 bolnikov, kateri so prejemali placebo, je MD 35,5 m (95% CI: od 18,8 m do 52,2 m;  $p < 0,001$ ), kar pomeni, da je učinek velik in statistično značilen glede na placebo ( $p < 0,001$ ).

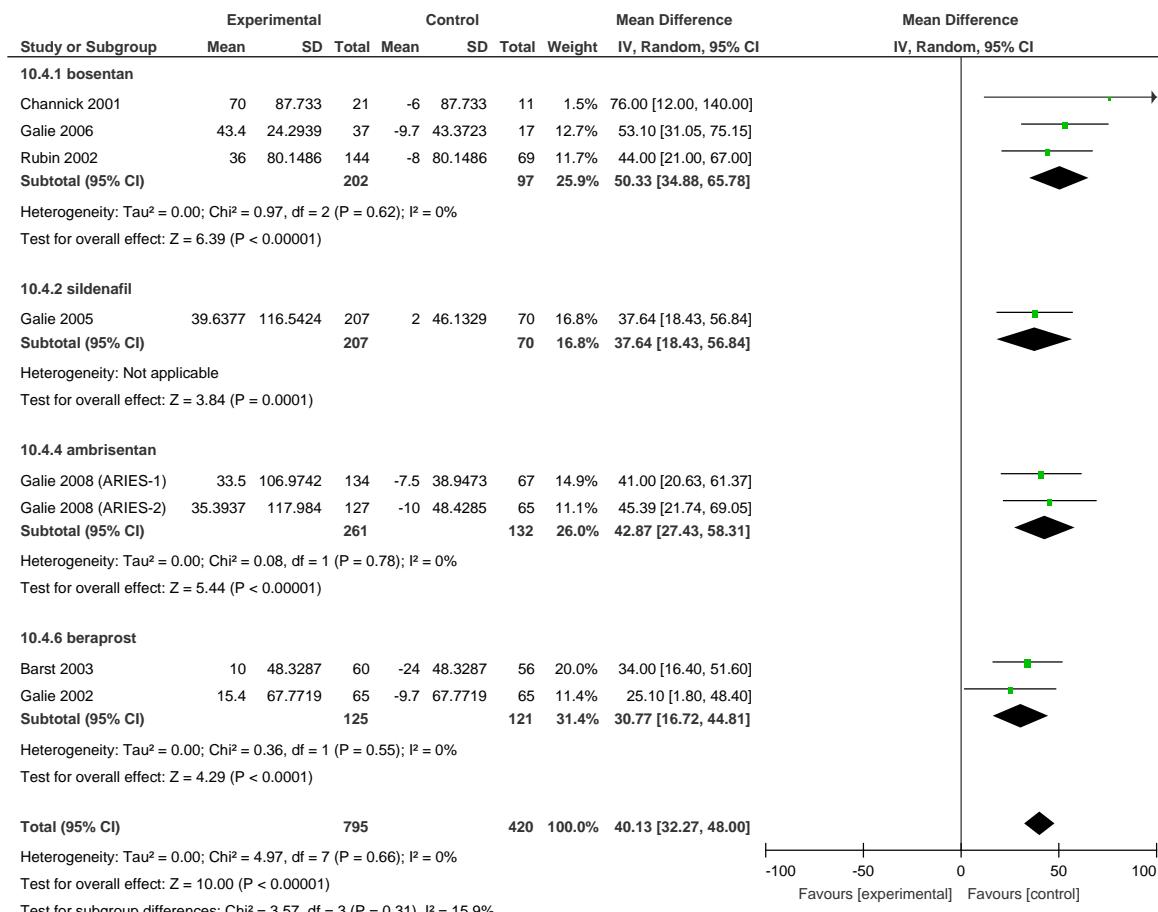
Velikost učinka učinkovin v vseh raziskav, ki zajemajo 2446 bolnikov, ki so prejemali zdravila, in 1441 bolnikov, ki so prejemali placebo, je 30,2 m (95% CI: od 24,2 m do 36,1 m;  $p < 0,001$ ), kar pomeni, da je učinek srednji in statistično značilen glede na placebo. Heterogenost med raziskavami je majhna ( $I^2 = 30\%$ ). Heterogenost med posameznimi podskupinami je zanemarljiva, saj je  $I^2$  blizu 0%, in ni statistično značilna ( $p = 0,51$ ).

Na sliki 3 so prikazani rezultati analize učinkovitosti glede na posamezne skupine zdravil. Najučinkovitejša skupina zdarvil so ERA z WMD 33,8 m (95% CI: od 23,1 m do 44,5 m;  $p < 0,001$ ), sledijo PA in PRA z WMD 29,7 m (95% CI: od 16,9 m do 42,4 m;  $p < 0,001$ ) ter PDE5I in sGCS z WMD 27,4 m (95% CI: od 17,6 m do 37,3 m;  $p < 0,001$ ). Vse tri skupine zdravil statistično značilno povečajo 6MWD. Heterogenost znotraj skupine ERA ( $I^2 = 46\%$ ) ter znotraj skupine PDE5I in sGCS ( $I^2 = 39\%$ ) je zmerna in je verjetno posledica vključenih raziskav s pridruženim zdravljenjem. Heterogenost znotraj skupine PA in PRA je zanemarljiva, saj je  $I^2$  blizu 0%.



**Slika 3: Drevesni diagram za raziskave učinkovitosti izbranih učinkovin glede na posamezne skupine zdravil**

Ker je vzrok za heterogenost med raziskavami v veliki meri pridruženo zdravljenje z drugimi učinkovinami, smo dodatno analizirali učinkovitost zdravljenja, tako da smo izdelali drevesni diagram le z raziskavami, kjer pridruženo zdravljenje ni bilo prisotno. Na sliki 4 so prikazani rezultati analize učinkovitosti izbranih učinkovin, kamor so vključene le raziskave, v katerih bolniki poleg preiskovanega zdravila niso prejemali drugih specifičnih zdravil za zdravljenje PAH.



**Slika 4: Drevesni diagram za raziskave učinkovitosti izbranih učinkov brez raziskav s pridruženim zdravljenjem**

Velikost učinka, kadar izključimo raziskave s pridruženim zdravljenja je rahlo večja kot velikost učinka, kadar vključimo vse raziskave učinkovitosti zdravljenja. V osmih raziskavah smo analizirali 795 bolnikov, ki so prejemali eno od učinkov, in 420 bolnikov, ki so prejemali placebo ter izračunali WMD 40,1 m (95% CI: od 32,3 m do 48,0 m;  $p < 0,001$ ). Velikost učinka je velika in statistično značilna glede na placebo. WMD pri BST je 50,3 m (95% CI: od 34,9 m do 65,8 m;  $p < 0,001$ ). MD pri SIL je 37,6 m (95% CI: od 18,4 m do 56,8 m;  $p < 0,001$ ), pri AST in BRP pa sta WMD enaka kot pri analizi učinkovitosti izbranih učinkov, ki je vsebovala tudi raziskave s pridruženim zdravljenjem. Heterogenost med raziskavami ( $I^2 = 0\%$ ) in med posameznimi podskupinami ( $I^2 = 15,9\%$ ) je zanemarljiva in ni statistično značilna.

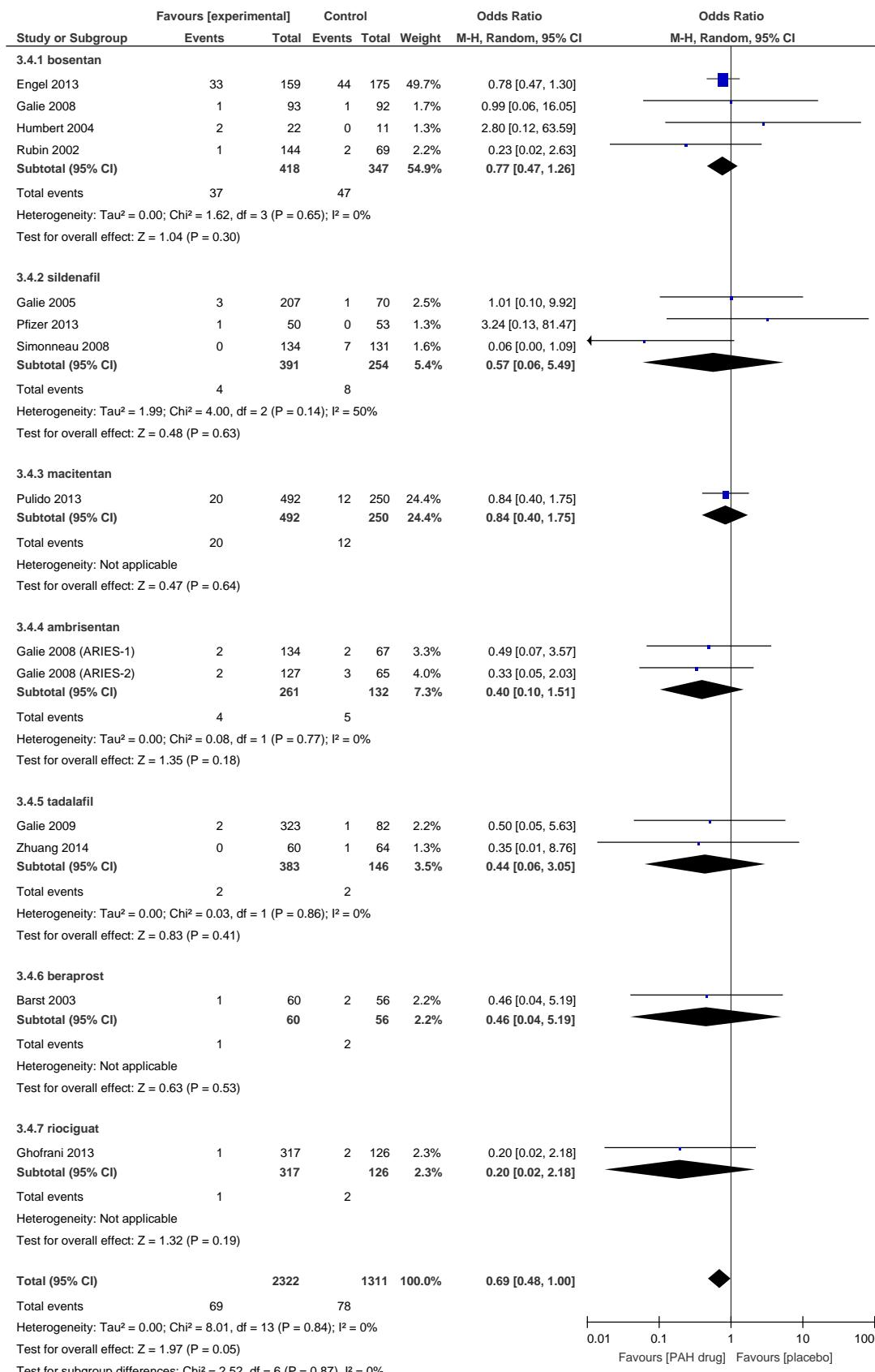
#### 4.6.2. Vpliv zdravil na smrtnost

Vpliv zdravil na smrtnost smo ocenili iz podatkov o številu bolnikov, ki so med raziskavo umrli. Za vsako posamezno raziskavo smo v Review Manager vnesli število smrti v zdravljeni

in kontrolni skupini ter število bolnikov v obeh skupinah. Iz OR za vsako učinkovino posebej smo na osnovi modela naključnih učinkov z Mantel-Haenszelovo metodo izračunali velikost učinka. Če je OR večji od 1, bodo obeti za predčasno smrt v zdravljeni skupini večji kot v kontrolni skupini, če pa je OR manjši od 1, bodo obeti za predčasno smrt v zdravljeni skupini manjši kot v kontrolni skupini. Če je OR enak 1, bodo obeti za predčasno smrt v obeh skupinah enaki.

V raziskavah, kjer do predčasnih smrti ni prišlo ali niso proučevali kliničnega izida smrtnosti, vpliva zdravil na smrtnost nismo ocenili, saj podatkov o smrtnosti ni, oziroma ne vplivajo na OR.

Na sliki 5 so prikazani rezultati vpliva učinkovin na smrtnost.



Slika 5: Drevesni diagram za raziskave vpliva izbranih učinkov na smrtnost

Pri BST je OR 0,77 (95% CI: od 0,47 do 1,26; p = 0,3), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini za 1,3 krat manjši kot v kontrolni skupini. OR je statistično neznačilno različen od 1, kar pomeni, da BST ni boljši v zmanjševanju smrtnosti od placebo. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ( $I^2 = 0\%$ ).

Pri SIL je OR 0,57 (95% CI: od 0,06 do 5,49; p = 0,63), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini za 1,8 krat manjši kot v kontrolni skupini. OR je statistično neznačilno različen od 1, kar pomeni, da SIL ni boljši v zmanjševanju smrtnosti od placebo. Heterogenost med raziskavami je srednja ( $I^2 = 50\%$ ). Vzroki za heterogenost so enaki kot pri raziskavi učinkovitosti zdravila.

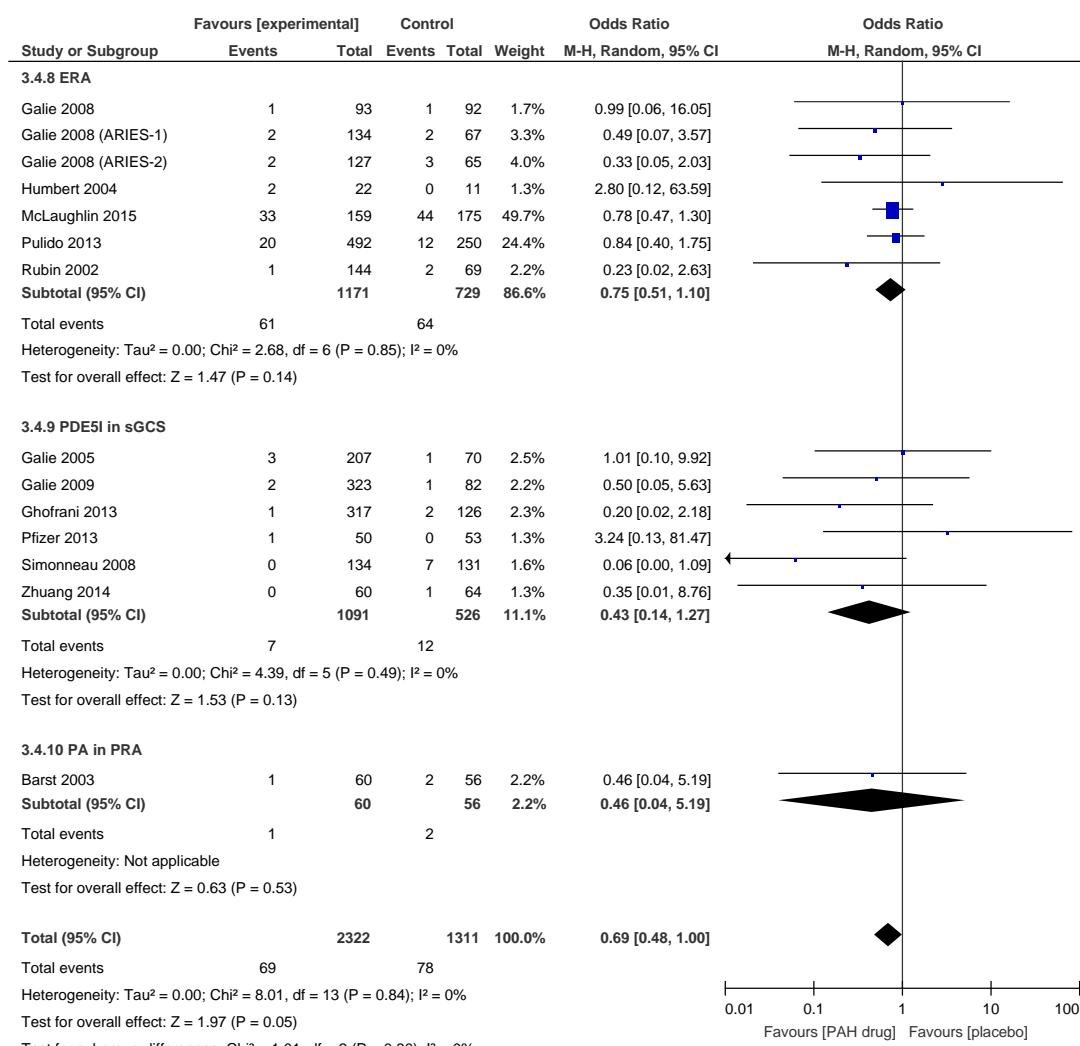
Pri AST je OR 0,40 (95% CI: od 0,10 do 1,51; p = 0,18), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini za 2,5 krat manjši kot v kontrolni skupini. OR je statistično neznačilno različen od 1, kar pomeni, da AST ni boljši v zmanjševanju smrtnosti od placebo. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ( $I^2 = 0\%$ ).

Pri TAD je OR 0,44 (95% CI: od 0,06 do 3,05; p = 0,41), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini za 2,3 krat manjši kot v kontrolni skupini. OR je statistično neznačilno različen od 1, kar pomeni, da TAD ni boljši v zmanjševanju smrtnosti od placebo. Heterogenost med raziskavami je zanemarljiva ( $I^2 = 0\%$ ).

Pri MCT, BRP in RCG smo v MA vpliva zdravil na smrtnost vključili le po eno raziskavo. V raziskavi z MCT je OR 0,84 (95% CI: od 0,40 do 1,75; p = 0,64), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 1,2 krat manjši kot v kontrolni skupini. V raziskavi z BRP je OR 0,46 (95% CI: od 0,04 do 5,19; p = 0,53), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,2 krat manjši kot v kontrolni skupini. V raziskavi z RCG je OR 0,20 (95% CI: od 0,02 do 2,18; p = 0,19), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 5,0 krat manjši kot v kontrolni skupini. Pri vseh treh učinkovinah ni prisotno statistično značilno zmanjšanje smrtnosti glede na placebo.

V MA vpliva na smrtnost smo zajeli 2322 bolnikov, ki so prejemali učinkovine, in 1311 bolnikov, ki so prejemali placebo. Smrtnost v zdravljeni skupini je 2,98% ter 5,95% v kontrolni skupini. OR je 0,69 (95% CI: od 0,48 do 1,00; p = 0,05), kar pomeni, da specifično farmakološko zdravljenje PAH z učinkovinami za peroralno uporabo statistično značilno zmanjšuje smrtnost glede na placebo. Heterogenost je med vsemi vključenimi raziskavami in med podskupinami zanemarljiva (v obeh primerih je  $I^2$  blizu 0%).

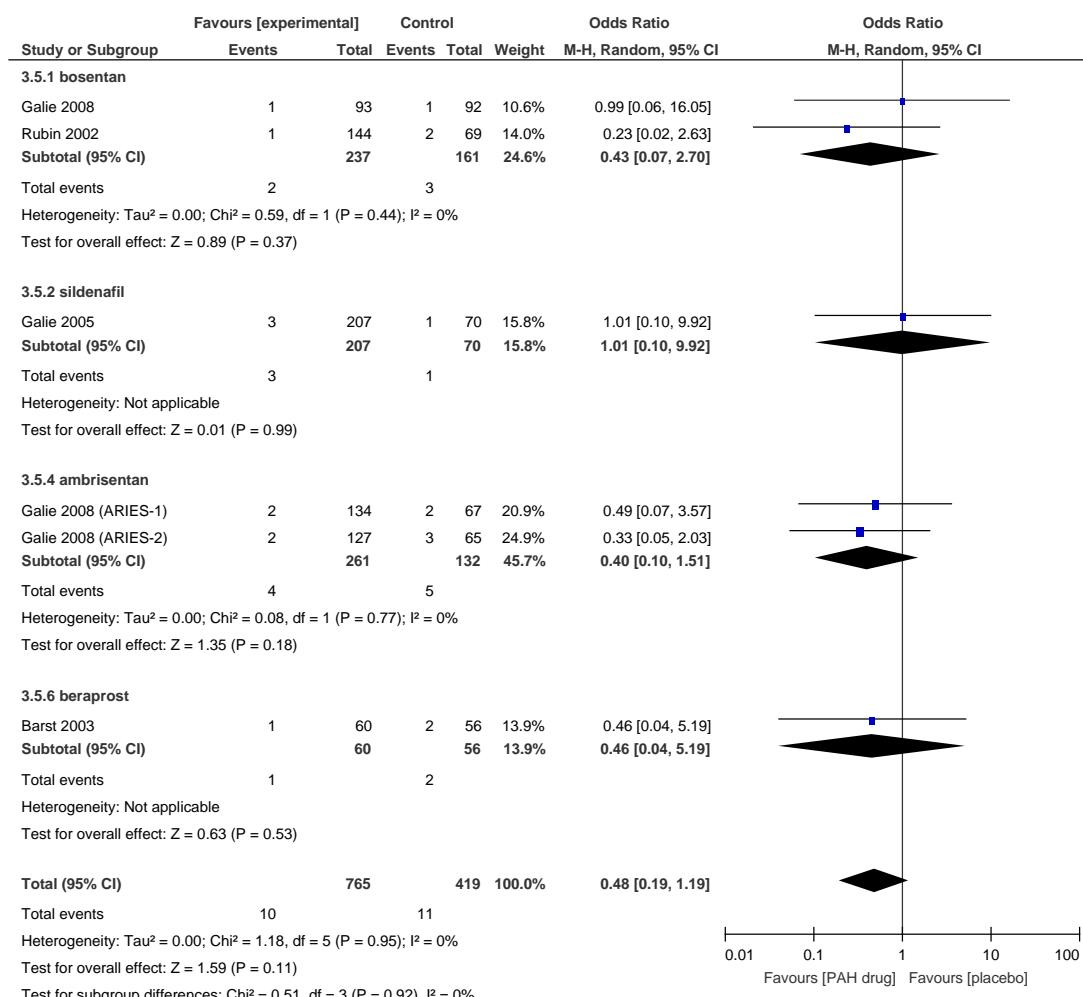
Na sliki 6 so prikazani rezultati analize vpliva zdravil na smrtnost glede na posamezne skupine zdravil.. Pri skupini PDE5I in sGCS je OR 0,43 (95% CI: od 0,14 do 1,27; p = 0,13), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,3 krat manjši kot v kontrolni skupini. V skupini PA in PRA je OR 0,46 (95% CI: od 0,04 do 5,19; p = 0,53), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,2 krat manjši kot v kontrolni skupini. Pri skupini ERA je OR 0,75 (95% CI: od 0,51 do 1,10; p = 0,14), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 1,3 krat manjši kot v kontrolni skupini. Nobena od skupin zdravil statistično značilno ne zmanjšuje smrtnosti. Heterogenost med raziskavami znotraj posameznih skupin je zanemarljiva ( $I^2$  blizu 0%).



**Slika 6: Drevesni diagram za raziskave vpliva izbranih učinkovin na smrtnost glede na posamezne skupine zdravil**

Na sliki 7 so prikazani rezultati analize vpliva izbranih učinkovin na smrtnost z raziskavami, v katerih bolniki niso imeli pridruženega zdravljenja z drugimi učinkovinami za PAH. Skupni

OR je 0,48 (95% CI: od 0,19 do 1,19;  $p = 0,11$ ), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,1 krat manjši kot v kontrolni skupini. Skupni vpliv na smrtnost v tem primeru ni statistično značilen. Pri AST je OR 0,40 (95% CI: od 0,10 do 1,51;  $p = 0,18$ ), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,5 krat manjši kot v kontrolni skupini. Pri BST je OR 0,43 (95% CI: od 0,07 do 2,70;  $p = 0,37$ ), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,3 krat manjši kot v kontrolni skupini. Pri BRP je OR 0,46 (95% CI: od 0,04 do 5,19;  $p = 0,53$ ), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini 2,2 krat manjši kot v kontrolni skupini. Pri SIL je OR 1,01 (95% CI: od 0,10 do 9,92;  $p = 0,99$ ), kar pomeni, da so obeti za smrt v zdravljeni skupini enaki kot v kontrolni skupini. Nobena od učinkovin ni statistično značilno znižala smrtnosti glede na placebo. Heterogenost med raziskavami ter med posameznimi podskupinami učinkovin je zanemarljiva ( $I^2 = 0\%$ ).



**Slika 7: Drevesni diagram za raziskave vpliva izbranih učinkovin na smrtnost brez raziskav s pridruženim zdravljenjem**

## **5. RAZPRAVA**

Raziskave v zvezi s farmakološkim zdravljenjem PAH pri odraslih smo sistematično poiskali v dveh podatkovnih bazah. Pri pregledu smo našli MA, ki smo jo lahko primerjali z našo, saj so imele podobno zasnovo in izvedbo. Po postavitvi izključitvenih in vključitvenih kriterijev smo v MA vključili po teh kriterijih primerne raziskave. V MA analizo smo vključili le kvalitetne raziskave, saj je kvaliteta rezultatov MA odvisna od kvalitete vključenih raziskav. Kvaliteto raziskav smo dodatno ocenili z oceno tveganj za pristranskost. Nato smo s programsko opremo Review Manager 5.3 ocenil učinkovitost zdravil za PAH in njihov vpliv na smrtnost.

### **5.1. SISTEMATIČNI PREGLED LITERATURE**

Prvi korak pri uspešno opravljeni MA je kvaliteten in natančen sistematični pregled literature. Ker smo s pomočjo širokega iskalnega profila preiskali vse bistvene raziskave iz tega področja, prav tako pa se vključene raziskave ne razlikujejo bistveno od vključenih raziskav v primerljivih MA, lahko sklepamo, da je bil pregled literature uspešen. Poleg tega nobena raziskava ni bila dodana naknadno, kar kaže na pravilnost iskalne strategije.

Sledil je pregled vseh najdenih prispevkov in izbor učinkovin za analizo. Vključitveni kriteriji so zahtevali le raziskave, ki so dvojo slepe, randomizirane in kontrolirane s placebom, kar so ključni dejavniki za nepristranskost.

V MA smo vključili le raziskave, kjer imajo odrasli bolniki diagnosticirano PH iz skupine 1 po klasifikaciji PH iz leta 2008. Raziskav z otroci nismo vključili, ker predstavljajo manjši delež bolnikov s PAH in njihovo zdravljenje ni primerljivo z zdravljenjem odraslih bolnikov. Iz MA smo izključil raziskave, ki so trajale manj kot dva tedna, saj v tako kratkem času ni možno pričakovati izmerljivih učinkov zdravil, ki večinoma nastopijo šele po daljšem obdobju zdravljenja. Postavili smo tudi pogoj, da naj ima raziskava vsaj 30 bolnikov, saj imajo raziskave z manj bolniki ponavadi nizko statistično moč, porazdelitev njihovih rezultatov ni normalna in imajo večjo verjetnost za pristranskost proti objavljanju negativnih rezultatov.

Odločili smo se, da v raziskavo ne bomo vključili raziskav z navzkrižnim načrtom (ang. cross-over design), saj take raziskave zaradi menjav bolnikov med zdravljenjo skupino in skupino, ki prejema placebo, vplivajo na vrednosti merjenega učinka in tako na končne

rezultate MA. V MA nismo vključili primerjalnih medsebojnih raziskav učinkovitosti (ang. head-to-head), ker niso kontrolirane s placebo.

Heterogenost med raziskavami je prisotna kljub uporabi natančnih izključitvenih in vključitvenih kriterijev. Raziskave znotraj posameznih skupin učinkovin se še vedno razlikujejo glede na velikost odmerkov, etiologijo bolnikov in prisotnosti pridruženega zdravljenja z drugimi učinkovinami. Predvidevamo, da na učinkovitost in na vpliv zdravljenja na smrtnost najbolj negativno vpliva prisotnost pridruženega zdravljenja, zato smo naredili dodatno analizo učinkovitosti in vpliva na smrtnost le z raziskavami, kjer pridruženo zdravljenje ni bilo prisotno. Pri ocenjevanju tveganja pristranskosti smo ugotovili, da večjih razlik med raziskavami ni bilo in da so vse izpolnjevale osnovne pogoje za nepristranskost.

Analizo učinkovitosti zdravljenja smo izvedeli na osnovi zvezne spremenljivke in modelom naključni učinkov. Merjenje 6MWD smo izbrali zato, ker je najpogosteje uporabljen klinični izid pri raziskavah učinkovitosti zdravil za PAH. Pri ocenjevanju klinične značilnosti parametra smo se zanesli na podatke o minimalni klinično pomembni razlike 6MWD pri zdravljenju PAH, ki je okoli 33 m.

Pri analizi vpliva zdravil na smrtnost smo uporabili dihotomno spremenljivko ter izračun velikosti učinka po Mantel-Haenszelovi metodi z modelom naključnih učinkov. Podatke o smrtnosti smo pridobili tako, da smo v zdravljenih ozziroma kontrolnih skupinah ugotovili število bolnikov, ki so med raziskavo umrli zaradi kakršnegakoli vzroka. Vzroke za smrt nismo delili na povezane ozziroma nepovezane z zdravljenjem.

## **5.2. METAANALIZA**

Rezultati MA kažejo, da so učinkovitosti zdravil za PAH zelo podobne in se gibljejo med 19 m in 43 m povečanja 6MWD glede na kontrolno skupino. Najbolj učinkovito zdravilo je AST s 43 m, sledita mu BST in RCG s približno enakim učinkom okrog 35 m ter BRP z učinkom 31 m. SXP in SIL sta imela le srednji učinek z okoli 25 m, medtem ko je najnižji učinek imel MCT z 19 m. Učinek vseh učinkov razen SXP je bil statistično značilno drugačen od učinka placebo. Skupna velikost učinka vseh zdravil skupaj je bila 30m ter je statistično značilna glede na placebo, kar je v skladu z dosedanjimi MA , vendar ne dosega minimalne klinično pomembne razlike 6MWD. Intervalli vseh preiskovanih učinkovin se prekrivajo, kar pomeni, da nobena učinkovina ni statistično značilno učinkovitejša od drugih.

Najmanj učinkovito zdravilo v primerjavi s placeboom v naši raziskavi je MCT. Vzroke za nizko učinkovitost lahko iščemo v visokem deležu bolnikov s pridruženim zdravljenjem s PDE5I ter združitvi obeh zdravljenih skupin (3 mg in 10 mg) v eno. Poleg tega imamo v tem primeru le eno raziskavo in je ne moremo primerjati z nobeno drugo.

Najbolj učinkovito zdravilo v primerjavi s placeboom je AST. Verjetno je vzrok za močan učinek neprisotnost pridruženega zdravljenja, zanimivo pa je, da je učinek visok kljub temu, da smo zdravljeni skupini združili v eno, saj je učinek pri nižjem odmerku celo višji kot učinek pri višjem odmerku.

Rezultati MA učinkovitosti zdravil glede na posamezne skupine zdravil kažejo, da so najbolj učinkoviti pri povečanju 6MWD ERA (WMD = 34 m), sledijo PA in PRA (WMD = 30 m) ter PDE5I in sGCS (WMD = 27 m). Rezultati učinkovitosti posameznih skupin zdravil se ujemajo z rezultati učinkovitosti za posamezne učinkovine.

Poleg MA učinkovitosti vseh vključenih raziskav, smo izvedeli še MA raziskav, ki nimajo pridruženega zdravljenja in ugotovili, da je velikost učinka višja. Vse raziskave brez pridruženega zdravljenja imajo WMD 40,1 m glede na placebo, najmočnejši učinek ima BST (WMD = 50,3 m), sledijo mu AST (WMD = 42,9 m) in SIL (MD = 37,6 m). Najšibkejši učinek ima BRP (WMD = 30,8 m), kar je manj od minimalne klinično pomembne razlike 6MWD. V ta izračun vključene raziskave imajo višjo skupno velikost učinka kot je skupni učinek iz analize raziskav, ki imajo prisotno tudi pridruženo zdravljenje, kar je pričakovano, saj pridruženo zdravljenje zmanjša učinek zdravila. Poleg tega je v tem primeru najučinkovitejši BST, ki je tako tudi bolj učinkovit od najučinkovitejše učinkovine pri analizi raziskav, ki vsebujejo tudi pridruženo zdravljenje (AST). Glede na to analizo je učinek močnejši tudi pri SIL, ki se približa učinku AST.

Rezultati analize vpliva zdravil na smrtnost kažejo, da specifično zdravljenje PAH statistično značilno znižuje smrtnost ( $OR=0,69$ ). To pomeni, da je specifično zdravljenje pri hudi, neozdravljivi bolezni, kot je PAH, smiselno. Najučinkovitejše znižuje smrtnost RCG ( $OR = 0,20$ ), sledijo mu AST ( $OR = 0,40$ ), TAD ( $OR = 0,44$ ), BRP ( $OR = 0,46$ ), SIL ( $OR = 0,57$ ), BST ( $OR = 0,77$ ) in MCT ( $OR = 0,84$ ), vendar noben ne znižuje smrtnosti statistično značilno.

Rezultati MA učinkovitosti zdravil glede na posamezne skupine zdravil kažejo, da najučinkovitejše znižujejo smrtnost PDE5I in sGCS (OR = 0,43), sledijo PA in PRA (OR = 0,46) ter ERA (OR = 0,75), vendar nobena skupina ne znižuje smrtnosti statistično značilno.

Poleg MA vseh vključenih raziskav, ki so proučevale vpliv učinkovin na smrtnost, smo izvedli še MA vseh raziskav, ki nimajo pridruženega zdravljenja in ugotovili, da je v tem primeru skupni OR = 0,48, kar pomeni večje znižanje obetov za smrt v zdravljeni skupini glede na kontrolno kot pri analizi raziskav, ki so vključevale tudi pridruženo zdravljenje. Najučinkovitejše znižuje smrtnost AST (OR = 0,40), sledijo BST (OR = 0,43), BRP (OR = 0,46) in SIL (OR = 1,01), vendar nobena učinkovina ne znižuje smrtnosti statistično značilno. Učinek pri BST je močnejši, pri SIL pa šibkejši kot pri MA raziskav, ki vsebujejo tudi pridruženo zdravljenje.

V literaturi je bilo objavljenih devet MA, ki jih lahko primerjamo z našo. Leta 2007 so v MA Macchia in sodelavci (98) proučevali vpliv na smrtnost in učinkovitost PA, ERA in PDE5I in ugotovili, da zdravila statistično neznačilno znižujejo smrtnost (RR = 0,70; 95% CI: od 0,41 do 1,22; p = 0,208) in statistično značilno povečajo 6MWD (WMD = 42,8 m; 95% CI: od 27,8 m do 57,8 m; p < 0,001). Rezultati te MA se od naše razlikujejo zaradi tega, ker so v to MA vključili tudi raziskave, ki niso bile kontrolirane s placebom, ter intravenske PA, kot sta epoprostenol in treprostinal. Poleg bolnikov s PAH je vključila tudi bolnike s CTEPH. Pri analizi smrtnosti so vključili tudi raziskave, kjer primerov smrti ni bilo. V MA iz leta 2009 Galie in sodelavci (99) so ugotovili, da zdravljenje PAH s PA, ERA ali PDE5I statistično značilno znižuje smrtnost v primerjavi s placebom (OR = 0,57; 95% CI: od 0,35 do 0,92; p = 0,023) ter poveča 6MWD (WMD = 35,6 m; 95% CI: od 27,1 m do 44,1 m; p < 0,001). V MA so vključene tudi raziskave, ki so proučevale intravenska zdravila ter niso bile dvojno slepe, poleg tega pa so pri posameznih raziskavah združevali zdravljenje skupine z različnimi odmerki v eno. Kljub navedenim pomanjkljivostim so rezultati te MA zelo podobni našim.

Leta 2010 so He in sodelavci v MA (101) proučevali učinkovitost povečanja 6MWD glede na placebo pri BST, SIL ter iloprostu za inhalacijo. Ugotovili so, da najbolj učinkovito glede na placebo poveča 6MWD SIL (WMD = 36,5 m), malo manj pa iloprost (WMD = 31,5 m) in BST (WMD = 31,1 m). Vpliva zdravil na smrtnost niso proučevali. Ta MA vsebuje tudi raziskave z bolniki s PVOD, PCH in CTEPH ter ima prisotno pristranskost proti objavljanju negativnih rezultatov. Rezultati povečanja 6MWD so v tej MA primerljivi z našimi. V drugi MA iz leta 2010 so Ryerson in sodelavci (100) proučili vpliv na smrtnost in učinkovitost

zdravil za PAH ter ugotovili, da PA statistično značilno znižujejo smrtnost ( $RR = 0,49$ ; 95% CI: od 0,29 do 0,82), medtem ko ERA ( $RR = 0,58$ ; 95% CI: od 0,21 do 1,60) in PDE5I ( $RR = 0,30$ ; 95% CI: od 0,08 do 10,8) znižujejo smrtnost, vendar ne statistično značilno. Učinkovitost zdravil pri povečanju 6MWD glede na placebo je bila visoka pri ERA ( $WMD = 38,0$  m; 95% CI: od 27,2 m do 48,7 m) in PDE5I ( $WMD = 33,7$  m; 95% CI: od 22,5 m do 44,8 m) ter srednje visoka pri PA ( $WMD = 29,4$  m; 95% CI: od 18,1 m do 40,7 m). Od naše MA se ta MA razlikuje po tem, da so vanjo vključili intravenska zdravila epoprostenol in treprostolin ter raziskave, ki niso bile kontrolirane s placebom. Poleg tega je proučevala tudi sitaksentan, ki je bil od takrat že umaknjen iz trga zaradi nesprejemljivo hudih poškodb jeter pri nekaterih bolnikih (115). V to MA so bile vključene le tiste zdravljenje skupine, katerih odmerki so registrirani za uporabo. Rezultati so podobni našim, kjer prav tako ERA (AST) najučinkoviteje zvišuje vadbeno zmožnost.

V MA iz leta 2013 so Liu in sodelavci (103) proučevali učinkovitost zdravljenja in vpliv ERA na smrtnost pri zdravljenju PAH. Ugotovili so, da ERA statistično značilno povečajo 6MWD glede na placebo ( $WMD = 33,7$  m; 95% CI: od 24,9 do 42,5;  $p < 0,001$ ). Prav tako so ugotovili, da ERA statistično neznačilno znižujejo smrtnost v primerjavi s placebom ( $OR = 0,57$ ; 95% CI: od 0,26 do 1,24;  $p = 0,160$ ). Rezultati te MA so praktično enaki kot naši, čeprav so se vključitveni/izključitveni kriteriji deloma razlikovali od naših, saj so v to MA vključili tudi primerjalne medsebojne raziskave učinkovitosti, raziskave z otroci starejšimi od 12 let, raziskave s sitaksentanom in zdravljenje skupine z različnimi odmerki obravnavali kot različne raziskave. Prav tako leta 2013 so Lee in sodelavci (102) izvedli MA učinkovitosti zdravljenja in vpliva BST na smrtnost. BST je povečal 6MWD ( $WMD = 46,2$  m; 95% CI: od 21,2 do 71,2;  $p < 0,001$ ) in ni statistično značilno znižal smrtnosti ( $OR = 0,84$ ; 95% CI: od 0,22 do 3,30;  $p = 0,805$ ). Ker MA vsebuje tudi raziskave, ki niso bile kontrolirane s placebom, njene rezultate težko primerjamo z našimi, saj sta učinkovitost in vpliv na smrtnost v tem primeru bolj izrazita. V tretji MA iz leta 2013 so Zheng in sodelavci (104) proučevali vpliv PA na smrtnost in 6MWD. Ugotovili so, da PA statistično značilno povečajo 6MWD ( $WMD = 28,0$  m; 95% CI: od 18,6 do 37,3;  $p < 0,001$ ) in znižajo smrtnost ( $RR = 0,56$ ; 95% CI: od 0,35 do 0,88;  $p = 0,01$ ), vendar le-te ne statistično značilno. Ker so v to MA vključili tudi raziskave, ki niso bile kontrolirane s placebom, raziskave KZ in raziskave intravenskih zdravil, rezultati niso neposredno primerljivi z našimi. Učinkovitost PA po tej MA je podobna BRP v naši MA.

V prvi MA iz leta 2014 so Coeytaux in sodelavci (105) proučevali vpliv PA, ERA ter PDE5I na smrtnost in vadbeno zmožnost pri bolnikih s PAH. Ugotovili so, da 6MWD najučinkoviteje povečajo ERA (WMD = 40m), sledijo PDE5I (WMD = 39m) in PA (WMD = 28m). Pri vplivu na smrtnost so ugotovili, da jo statistično značilno znižujejo PA (OR = 0,52), medtem ko jo ERA (OR = 0,60) in PDE5I (OR = 0,30) zmanjšujeta, vendar ne statistično značilno. Rezultati učinkovitosti so zelo podobni našim, kljub temu, da so v nasprotju z našo MA vključili tudi raziskave zdravil za intravensko uporabo, primerjalne medsebojne raziskave učinkovitosti, raziskave KZ ter takšne, ki niso kontrolirane s placebo. V drugi MA iz leta 2014 so Wang in sodelavci (106) proučevali vpliv SIL na 6MWD in smrtnost. Ugotovili so, da SIL statistično značilno poveča 6MWD (WMD = 34,6m; 95% CI: od 10,0 do 59,2; p = 0,006) in statistično neznačilno zniža smrtnost (RR = 0,29; 95% CI: od 0,02 do 4,94; p = 0,40). Rezultati te MA so praktično identični našimi, saj ima naša MA enake vključitvene ter izključitvene kriterije.

### **5.3. OMEJITVE**

V našo MA nismo vključili nobenih raziskav, ki bi imele drugačen načrt, kot je bilo predvideno v vključitvenih kriterijih. Tako nismo vključili raziskav, ki primerjajo eno učinkovino z drugo ali tistih, ki niso bile dvojno slepe. Ker je bilo raziskav, ki niso bile dvojno slepe in randomizirane, veliko, smo močno zmanjšali količino podatkov o učinkovitosti oziroma o vplivu zdravil za PAH na smrtnost, čeprav smo tako ohranili visoko stopnjo nepristranskosti. Na osnovi tega lahko sklepamo, da je v prihodnosti smiselno izvesti mrežno MA, kjer poleg raziskav o primerjavi učinkovitosti zdravil za PAH s placebo vključimo tudi primerjalne medsebojne raziskave učinkovitosti. Tako bi lahko bolj natančno pokazali na razlike med zdravili in bolje izpostavili njihove dobre oziroma slabe lastnosti.

Ena glavnih pomanjkljivosti MA je združevanje zdravljenih skupin v eno s pomočjo računske metode. Tako smo zaradi večjega števila vključenih bolnikov povečali statistično moč MA, vendar smo hkrati vključili v MA tudi rezultate učinkovitosti zdravljenja z odmerki zdravil, ki so višji ali nižji od odmerkov, ki so registrirani oziroma priporočeni za uporabo.

Večina raziskav, ki so proučevale učinkovitost zdravljenja, je trajala od 12 do 16 tednov, kar je glede na dolgotrajnost zdravljenja PAH kratko obdobje in tako učinki zdravil še niso dovolj izraziti. V prihodnosti je smiselno raziskave, ki proučujejo učinkovitost zdravljenja PAH, izvesti v daljšem časovnem obdobju. Pri proučevanju vpliva zdravil na smrtnost so nekatere

raziskave (58, 111) trajale daljše časovno obdobje, kar je zmanjšalo širino CI in tako dalo bolj natančne podatke glede vpliva na smrtnost.

Na naše rezultate je močno vplivala tudi prisotnost pridruženega zdravljenja v nekaterih raziskavah, kar smo poizkusili nevtralizirati z MA le tistih raziskav, kjer takšnega pridruženega zdravljenja ni bilo. Glede na tako izboljšano homogenost med raziskavami lahko trdimo, da smo bili pri tem uspešni.

Pri vseh raziskavah vključenih v MA smo opravili analizo tveganj pristranskosti in ugotovili, da so ta tveganja nizka, kar pomeni, da so bile vse vključene raziskave relativno kvalitetno načrtovane in izvedene. Poleg tega naša MA ni bila sponzorirana, kar še dodatno poveča nepristranskost rezultatov. Omejitev MA je, da nismo dodatno proučili pristranskosti proti objavljanju negativnih rezultatov (ang. publication bias), zato obstaja možnost, da je le-ta prisotna.

Rezultate MA moramo, preden jih upoštevamo v realnem kliničnem okolju, interpretirati v skladu z navedenimi omejitvami. Zaradi interakcij zdravil za PAH z drugimi zdravili, ki jih posamezen bolnik uporablja, in prisotnosti drugih bolezni pri bolniku izbiro in potek zdravljenja PAH individualiziramo. Rezultati naše MA kažejo na primernost trenutno veljavnih smernic za zdravljenje PAH pri odraslih ter hkrati potrjujejo smiselnost koncepta z dokazi podprte medicine, ki pomembno prispeva k varovanju zdravja bolnikov s PAH.

## **6. SKLEPI**

Namen diplomske naloge je bil sistematično pregledati obstoječo literaturo povezano z zdravljenjem PAH ter s pomočjo MA primerjati učinkovitost in vpliv na smrtnost pri uporabi izbranih učinkovin za peroralno uporabo v primerjavi s placebom. Glavne ugotovitve so povzete v naslednjih sklepih:

- Zdravljenje PAH z učinkovinami za peroralno uporabo ima statistično značilno večjo učinkovitost v primerjavi s placebom. Najučinkovitejši v primerjavi s placebom je AST, sledijo mu RCG, BST in BRP. Manj učinkoviti so TAD, SXP in SIL, najmanj učinkovit je MCT. Učinkovitost je statistično značilna večja glede na placebo pri vseh učinkovinah razen pri SXP. Zdravljenje PAH z učinkovinami za peroralno uporabo brez pridruženega zdravljenja s specifičnimi zdravili za PAH ima statistično značilno večjo učinkovitost v primerjavi s placebom. V tem primeru je najučinkovitejši glede na placebo BST, sledijo mu AST, SIL ter BRP. Vse skupine zdravil so statistično značilno učinkovite pri zdravljenju PAH v primerjavi s placebom, najučinkovitejši so ERA, sledijo PA in PRA ter najmanj učinkoviti PDE5I in sGCS.
- Zdravljenje PAH z učinkovinami za peroralno uporabo statistično značilno zmanjšuje obete za smrt v primerjavi s placebom. Obeti za smrt v zdravljeni skupini v primerjavi s kontrolno so najmanjši pri RCG, sledijo AST, TAD, BRP, SIL, BST ter z največjimi obeti za smrt MCT. Nobena posamezna učinkovina glede na placebo statistično značilno ne zmanjšuje obetov za smrt. Obeti za smrt so pri zdravljenju PAH z učinkovinami za peroralno uporabo brez pridruženega zdravljenja PAH s specifičnimi zdravili za PAH glede na placebo najmanjši pri AST, sledijo BST, BRP in SIL, vendar pri nobeni učinkovini niso statistično značilno manjši. Po skupinah zdravil imajo najmanjše obete za smrt glede na placebo PDE5I in sGCS, sledijo PA in PRA ter ERA, vendar nobena skupina ne zmanjšuje obetov za smrt statistično značilno.

Zdravljenje PAH s peroralnimi zdravili statistično značilno zvišuje vadbeno zmožnost merjeno z 6MWT in zmanjšuje obete za smrt glede na placebo. Nobena posamezna učinkovina ali skupina zdravil statistično značilno ne zmanjšuje obetov za smrt. Smiselna je izvedba novih kliničnih raziskav, ki bodo trajale dlje ter tako dokončno dokazale obstoj ali neobstoj statistično značilnih vplivov posameznih učikovin na smrtnost.

## **7. LITERATURA**

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46: 903-75.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D42-50.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D34-41.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 1023-30.
5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D51-9.
6. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007; 30: 104-9.
7. Montani D, Bergot E, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125: 2128-37.
8. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J.* 2012; 40: 1164-72.
9. Savale L, Sattler C, Günther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J.* 2014; 44:1627-34
10. Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report on the WHO meeting. Ženeva, World Health Organization, 1975; 7-45.
11. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.

12. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S43-54;
13. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S): 25S-32S.
14. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12 Suppl S): 13S-24S.
15. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S20-31.
16. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (1 Suppl): S55-66.
17. Rubin LJ; American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126 (1 Suppl): 7S-10S.
18. Taichman DB1, McGoon MD, Harhay MO, et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 586-92.
19. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144: 160-8.
20. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122: 164-72.
21. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 39: 589-96.
22. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 780-8.

23. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161 (2 Pt 1): 487-92.
24. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012; 126: 349-56.
25. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 428-33.
26. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001; 17: 647-52.
27. Provencher S, Chemla D, Hervé P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2006; 27: 114-20.
28. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013; 143: 315-23.
29. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 104: 429-35.
30. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106: 319-24.
31. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000; 102: 865-70.
32. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1211-8.
33. Kümpers P, Nickel N, Lukasz A, et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2291-300.

34. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128: 2355-62.
35. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004; 109: 172-7.
36. Pullamsetti S, Kiss L, Ghofrani HA, et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J*. 2005; 19:1175-7.
37. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34: 669-75.
38. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70: 580-7.
39. Hoeper MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998 ;12: 1446-9.
40. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014; 129: 57-65.
41. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2011; 37: 1386-91.
42. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 300-9.
43. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2790-9.
44. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76-81.

45. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105-11.
46. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1898-907.
47. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-9.
48. Galié N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004; 61: 227-37.
49. Galié N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 529-35.
50. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117: 3010-9.
51. Volibris SmPC, Dostopno na (marec 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf).
52. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358: 1119-23.
53. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346: 896-903.
54. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004; 24: 353-9.
55. Galiè N, Rubin Lj, Hooper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 2093-100.

56. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114: 48-54.
57. Tracleer SmPC. Dostopno na (marec 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf).
58. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 809-18.
59. Opsumit SmPC. Dostopno na (marec 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf).
60. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol*. 2005; 100: 131-8.
61. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1149-53.
62. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57.
63. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006; 151: 851.e1-5.
64. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 521-30.
65. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1124-31.

66. Revatio SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000638/WC500055840.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf).
67. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119: 2894-903.
68. Adcirca SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001021/WC500032789.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001021/WC500032789.pdf).
69. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1723-9.
70. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369: 330-40.
71. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur Respir J*. 2015; 45: 1303-13.
72. Adempas SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf).
73. LeVarge BL. Prostanoid therapies in the management of pulmonary arterial hypertension. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 535-47.
74. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1496-502.
75. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 2119-25.
76. Beraprost. Dostopno na (marec 2016): <http://www.drugs.com/international/beraprost.html>.

77. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996; 334: 296-301.
78. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation.* 1999; 99: 1858-65.
79. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008; (160): 5-9.
80. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J.* 2014; 167: 210-7.
81. Epoprostenol Lek SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ED44561B7FDEAB8CC12579EC002003CC/\\$File/s-015984.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/ED44561B7FDEAB8CC12579EC002003CC/$File/s-015984.pdf).
82. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
83. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80: 151-5.
84. Ventavis SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-Product\\_Information/human/000474/WC500048691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000474/WC500048691.pdf).
85. Ilomedin SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/58DE129F1A7D902FC12579C2003F5450/\\$File/s-012214.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/58DE129F1A7D902FC12579C2003F5450/$File/s-012214.pdf).
86. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 800-4.

87. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 137-49.
88. Tapson VF, Torres F, Kermeen F, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2012; 142: 1383-90.
89. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF, et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest*. 2013; 144: 952-8.
90. Remodulin SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/30AA5F35809B57C2C12579C2003F674A/\\$File/s-014845.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/30AA5F35809B57C2C12579C2003F674A/$File/s-014845.pdf).
91. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012; 40: 874-80.
92. Uptravi SmPC. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/207947s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207947s000lbl.pdf).
93. Uptravi. Dostopno na (marec 2016):  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003774/smops/Positive/human\\_smop\\_000934.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003774/smops/Positive/human_smop_000934.jsp&mid=WC0b01ac058001d127).
94. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2080-6.
95. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014; 43: 1691-7.
96. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373: 834-44.
97. Ščuka L. Pomeni metaanalize v medicini. *Zdrav vestn*. 2005; 74: 39-48.

98. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J.* 2007; 153: 1037-47.
99. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30: 394-403.
100. Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2010; 11: 12.
101. He B, Zhang F, Li X, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2010; 74: 1458-64.
102. Lee YH, Song GG. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med.* 2013; 28: 701-7.
103. Liu C1, Chen J, Gao Y, et al. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2: CD004434.
104. Zheng Y, Yang T, Chen G, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70: 13-21.
105. Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014; 145: 1055-63.
106. Wang RC, Jiang FM, Zheng QL, et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Respir Med.* 2014; 108: 531-7.
107. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* The Cochrane Collaboration, 2011. Dostopno na (marec 2016): <http://handbook.cochrane.org/>.
108. McGough JJ1, Faraone SV. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values. *Psychiatry (Edgmont).* 2009; 6: 21-9.
109. Petitti DB. *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis.* Oxford University Press Inc, Oxford, 1999; 1-139.

110. Leandro G, Gallus G. Meta-analysis in medical research. Blackwell publishing Ltd, Oxford, 2005; 1-62.
111. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015; 46: 405-13.
112. Actelion. Effects of the Combination of Bosentan and Sildenafil Versus Sildenafil Monotherapy on Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (Compass-2). Dostopno na (marec 2016): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00303459>.
113. Pfizer. Assess the Efficacy and Safety of Sildenafil When Added to Bosentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Dostopno na (marec 2016): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00323297>.
114. Zhuang Y, Jiang B, Gao H, Zhao W1. Randomized study of adding tadalafil to existing ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. Hypertens Res. 2014; 37: 507-12.
115. European Medicines Agency. Thelin (sitaxentan) to be withdrawn due to cases of unpredictable serious liver injury. Dostopno na (marec 2016): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/12/WC500099707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099707.pdf).

## **8. PRILOGA**

### **Priloga A: Metode za diagnosticiranje PAH**

#### **1. Elektrokardiogram (EKG)**

Normalen EKG še ne pomeni odsotnosti PH. Nepravilnosti na EKG ponavadi opazimo šele pri napredovani PH, kjer opazimo podaljšana intervala QRS kompleksa in QTc (ang. corrected QT interval). Najbolj specifična/občutljiva znaka sta hipertrofija in napor desnega prekata. Z EKG lahko razlikujemo med PH in koronarno srčno bolezni ter ugotavljam prisotnost srčnih aritmij. Pri napredovanju bolezni se lahko pojavljajo supraventrikularne in atrialne aritmije, medtem ko so ventrikularne aritmije redke.

#### **2. Radiografija zgornjega trupa**

Normalen radiogram še ne pomeni odsotnosti PH. Nepravilnosti na radiogramu, kot so odbelitev pljučne arterije, povečanje desnega prekata ali atrija ter izguba perifernih žil, so prisotne pri visokem odstotku bolnikov s PAH. Radiografija pomaga pri diferencialni diagnostiki PH zaradi pljučne bolezni (skupina 3 po klasifikaciji PH) ali PH zaradi bolezni levega srca (skupina 2 po klasifikaciji PH). S pomočjo razmerja med količino arterij in ven lahko sklepamo na venski ali arterijski izvor bolezni.

#### **3. Preiskava pljučne funkcije in plinska analiza arterijske krvi**

S tovrstnimi preiskavami predvsem ugotavljam prisotnost bolezni pljuč, kot je npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB). Pri PAH je večinoma prostornina pljuč zmanjšana le rahlo, difuzna kapaciteta ni omejena, močno omejena pa je difuzna kapaciteta pljuč za ogljikov monoksid (DLCO). Pri nizkem DLCO lahko posumimo na pljučno venookluzivno bolezen (PVOB), PAH povezan s sklerodermo ali parenhimsko bolezen pljuč. Pri PAH je delni tlak kisika v arterijski krvi normalen ali rahlo znižan, delni tlak ogljikovega dioksida pa znižan. Pogosto se pojavljata nočna hipoksemija in apneja med spanjem.

#### **4. Ehokardiografija (ultrazvok srca)**

Najpogosteje izvajamo transtorakalno ehokardiografijo s kontrastnim sredstvom ali brez, pri kateri merimo različne ehokardiografske parametre, med katerimi je najbolj pomembna hitrost trikuspidalne regurgitacije (HTR). S pomočjo HTR lahko ocenimo sistolični pritisk v

pulmonarni arteriji (sPPA). Kontrastno sredstvo se uporablja za lažje merjenje HTR, če je trikuspidalna regurgitacija prešibka za zaznavo. Zaradi nenatančne meritve vrednosti HTR in posledično nenatančne ocene sPPA je potrebno pred morebitno uvedbo zdravljenja izvesti še kateterizacijo desnega srca (KDS). Glede na izsledke preiskanih ehokardiografskih parametrov lahko ocenimo verjetnost prisotnosti PH na nizko, srednjo ali visoko ter tako načrtujemo nadaljne postopke za diagnozo PH. Ehokardiografija pomaga tudi pri ugotavljanju vzrokov za PH, še posebej za ugotavljanje prirojenih srčnih napak, kjer uporabimo transezofagealno ehokardiografijo.

## **5. Merjenje razmerja med ventilacijo in perfuzijo pljuč (V/P test pljuč)**

V/P test pljuč uporabimo, da ugotovimo prisotnost motenj v perfuziji ali ventilaciji. Pri zdravem človeku je razmerje med perfuzijo in ventilacijo približno 1, pri bolezni pljuč pa je lahko premaknjeno v eno ali drugo stran. Pri PAH so pogoste manjše motnje, medtem ko so pri kronični tromboembolični pljučni hipertenziji (KTEPH, skupina 4 po klasifikaciji PH) motnje veliko bolj izrazite. V moderni praksi V/P test pljuč nadomeščata magnetna resonanca (MR) in računalniška tomografija (CT).

## **6. Računalniška tomografija visoke ločljivosti (HR-CT), kontrastna računalniška tomografija in angiografija pljuč**

Računalniška tomografija (CT) uporabljamo pri diagnozi PAH, saj lahko z njo izmerimo povečanje PA in DV. CT nam pomaga pri ugotavljanju etiologije PAH, npr. kadar so prisotne srčne napake, pri ugotavljanju vzrokov za KTEPH ali PH zaradi pljučnih bolezni ter pri prognozi bolezni. S CT visoke ločljivosti lahko posnamemo zelo natančne slike pljučnega tkiva, na podlagi katerih lahko diferencialno diagnosticiramo emfizem, PVOB, intersticijsko pljučno bolezen ter PCH. Pljučne nepravilnosti opazimo tudi pri približno tretjini bolnikov s PAH. Kontrastno CT in pljučno angiografijo uporabimo pri diagnozi za KTEPH.

## **7. Magnetna resonanca srca (CMR)**

S CMR slikanjem srca lahko ugotovimo obliko, funkcijo, maso ter velikost DV, minutni volumen srca (MVS) in utripni volumen. MR uporabljamo pri ugotavljanju srčnih napak APAH, diferencialni diagnostiki PH ter pri prognozi bolezni.

## **8. Krvni in imunološki testi**

Krvnih testov ne uporabljamo pri diagnozi PH, ampak pri ugotavljanju etiologije PAH. Pogosti so testi jetrne in ščitnične funkcije zaradi pogostih obolenj ščitnice ali jeter pri bolnikih s PAH. Serološke teste uporabimo, kadar sumimo na prisotnost okužbe z virusom HIV, virusom hepatitisa ali pri sumu na prisotnost protiteles, ki se pojavljajo pri boleznih vezivnega tkiva.

## **9. Ultrazvok trebuha**

Ultrazvok trebuha uporabimo pri ugotavljanju etiologije PAH, predvsem za ugotavljanje prisotnosti portalne hipertenzije, katero nato potrdimo z merjenjem pritiska v portalni veni med izvajanjem KDS. Natančnost pri merjenju lahko izboljšamo z uporabo kontrastnih sredstev.

## **10. Kateterizacija desnega srca (KDS) in test vazoreaktivnosti**

Uporablja se za diagnosticiranje PAH in KTEPH, za oceno poslabšanja hemodinamskih parametrov ter za izvedbo testa vazoreaktivnosti (TV). KDS je zahtevna metoda, ki zahteva posebno pozornost in jo izvajamo večinoma le v ekspertnih centrih, potem ko smo že uporabili druge, neinvazivne diagnostične metode.

Bolniku, ki leži na hrbtni, merimo krvni tlak v PA (TPA), zagozditveni krvni tlak v PA (ZTPA) ter krvni tlak v DV in DA. Poleg tega vzamemo še krvne vzorce za oksimetrijo, izmerimo minutni volumen srca (MVS) s termodilucijo ali direktno Fickovo metodo ter opravimo TV. TV opravimo le pri bolnikih z IPAH, HPAH in toksikogeno PAH, tako da jim apliciramo NO (10-20ppm, inhalacije), epoprostenol (i.v.), adenozin (i.v.) ali iloprost (inhalacije). Test je pozitiven, kadar se povprečni TPA zmanjša za vsaj 10 mmHg, pri povečanem ali enakem MVS ter povprečnim PAP enakim ali nižjim od 40 mmHg. Bolnike, ki so pozitivni na TV, lahko zdravimo z visokimi odmerki zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Iz parametrov izmerjenih pri KDS lahko izračunamo izpeljane parametre kot sta pljučni žilni upor (PŽU) in transpulmonarni gradient tlaka. Za diagnozo PAH mora biti PŽU več kot 3 woodove enote.

## **11. Genetsko testiranje**

Uporabljamo pri bolnikih z IPAH, toksikogeno PAH ali HPAH. Najprej testiramo na prisotnost pogostejših mutacij genov, kot so *BMPR2*, *ACVRL1* in *ENG*, nato pa tudi na redkejše mutacije genov, kot so *KCNK3*, *SMAD9* in *CAVI*.

## **Priloga B: Nefarmakološke metode zdravljenja PAH**

### **1. Balonska atriosepstostomija (BAS)**

BAS je operacijska metoda pri kateri z balonom, ki ga vstavimo v srce s pomočjo katetra, naredimo odprtino v septum med obema preddvoroma, da nastane desno-levi šant. To povzroči razbremenitev desnega strani srca, poveča MVS in zviša predobremenitev (ang. preload) levega prekata ter tako izboljša prenos kisika po telesu. BAS izvajamo le v ekspertnih centrih za PAH kot prehodno metodo do presaditve pljuč pri bolnikih s PAH v FR SZO IV, kjer kljub kombinacijskem zdravljenju pride do poslabšanja simptomov. Klinične raziskave kažejo, da BAS izboljša hemodinamske parametre in poveča 6MWD.

### **2. Urgentno zdravljenje**

Pri bolnikih s PAH lahko pride do akutne odpovedi srca ali drugih hudih zapletov, katere zdravimo urgentno. Zaradi visoke smrtnosti urgentnih primerov poslabšanja PAH, v eni od raziskav je celo 41%, opravimo takšno zdravljenje v ekspertnih centrih, kjer nadziramo osnovne življenske funkcije in hemodinamske parametre, odstranimo sprožilne dejavnike, vzdržujemo hemostazo ter z zdravili zmanjšujemo sistolično breme (ang. afterload) DP in povišujemo MVS. Kot prehodno metodo do presaditve pljuč ali izboljšanja simptomov lahko uporabimo veno-arterijsko izventelesno membransko oksigenacijo, kjer s posebno napravo oksigeniramo vensko kri in jo vračamo v telo po arteriji ter tako izboljšamo oksigenacijo tkiv.

### **3. Presaditev pljuč**

Presaditev enega ali obeh pljučnih kril ter morebitno sočasno presaditev srca izvedemo pri bolnikih v FR SZO II ali IV, katerim se bolezen slabša kljub kombinacijskem zdravljenju. Dolgoročne verjetnosti preživetja se z modernimi operacijskimi tehnikami in zdravili podaljšujejo ter so od 50% do 75% po petih in od 39% do 70% po desetih letih od presaditve. Boljše možnosti preživetja imajo bolniki s PAH povezano z boleznimi vezivnih tkiv, slabšo pa bolniki z IPAH.