

Bromek aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
październik 2013

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Almirall Sp. z o.o.

Ul Pileckiego 63

02-781 Warszawa

Tel. +48 22 330 02 57

Fax. +48 22 313 01 57

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]



Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Słowa kluczowe	7
1 Cel analizy	8
2 Populacja	9
2.1 Definicja	9
2.2 Klasyfikacja	9
2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka	11
2.4 Epidemiologia	13
2.5 Objawy	14
2.6 Historia naturalna	15
2.7 Rokowanie	16
2.8 Rozpoznanie i diagnostyka	17
2.9 Leczenie	19
2.10 Obciążenie chorobą	20
2.11 Wytyczne i rekomendacje leczenia POChP	21
2.11.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc 2012 r.	21
2.11.2 Wytyczne Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 r.	23
2.11.3 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010 r.	29
2.12 Specyficzne rekomendacje dla bromku aklidyny	30
3 Interwencja	32
3.1 Dane produktu	32
3.2 Mechanizm działania	32
3.3 Zarejestrowane wskazania	33
3.4 Dawkowanie i sposób podania	33
3.5 Przeciwwskazania	33
3.6 Przedawkowanie	33
3.7 Działania niepożądane	34

4	Komparatory	36
4.1	Bromek tiotropium.....	37
4.1.1	Dane produktu	37
4.1.2	Mechanizm działania.....	37
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	38
4.1.4	Dawkowanie i sposób podania	38
4.1.5	Przeciwwskazania	39
4.1.6	Przedawkowanie.....	39
4.1.7	Działania niepożądane.....	39
5	Efekty zdrowotne	43
6	Rekomendacja AHTAPol	45
7	Finansowanie	47
8	Problem decyzyjny wg PICO	50
	Spis tabel	52
	Spis ilustracji	53
	Piśmiennictwo	54

Skróty i akronimy

FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
GOLD	Światowa Inicjatywa Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (ang. <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LABA	długo działający β_2 -mimetyk wziewny
LAMA	długo działające leki przeciwmuskarynowe
MRC	kwestionariusz oceny objawów podmiotowych u chorych z POChP (ang. <i>Medical Research Council</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Clinical Trials</i>)
SABA	krótko działający β_2 -mimetyk wziewny
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

1 Cel analizy

Celem raportu oceny technologii medycznej jest weryfikacja skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz ekonomicznych następstw stosowania bromku aklidyny (Bretaris Genuair®, Almirall) we wskazaniu:

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO*:

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

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Słowa kluczowe

bromek aklidyny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, analiza problemu decyzyjnego

2 Populacja

2.1 Definicja

Wg wytycznych GOLD (Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) POChP charakteryzuje się trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy. Do ogólnej ciężkości choroby u poszczególnych pacjentów przyczyniają się zaostrzenia i choroby współistniejące.¹

Wg definicji Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego z 2004 roku przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się słabo odwracalnym, postępującym zmniejszeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które rozwija się u osób mających zwykle objawy kliniczne przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO) i/lub rozedmy płuc.²

2.2 Klasyfikacja

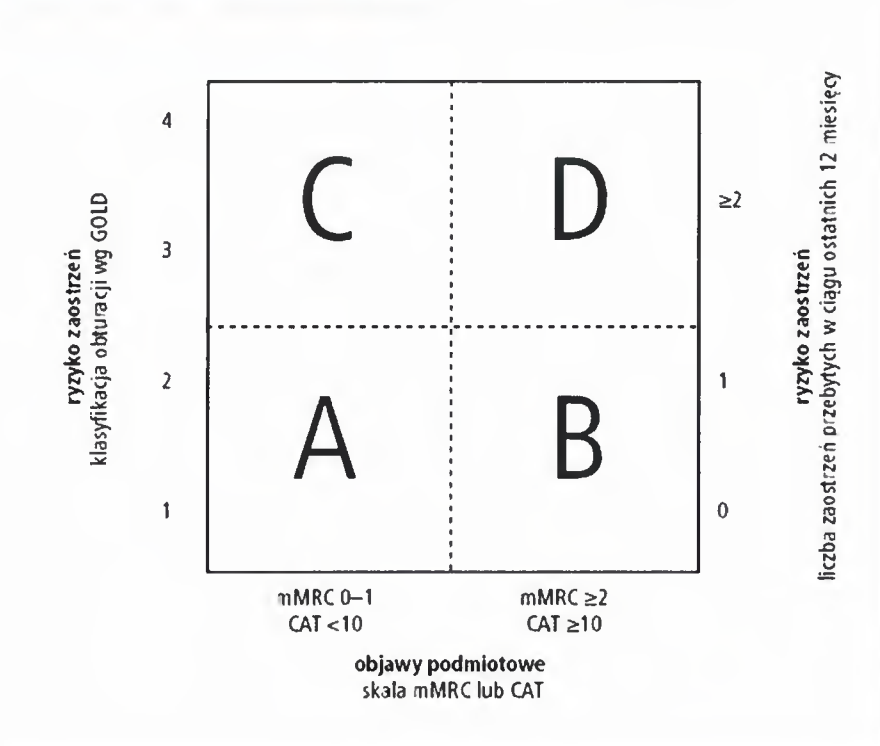
Autorzy GOLD zarzucili wyróżnianie stadiów POChP na podstawie samej wartości FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in 1 second*, objętość powietrza wydmuchnięta z płuc w czasie pierwszej sekundy maksymalnie natężonego wydechu) na rzecz połączenia oceny objawów podmiotowych z kategorią spirometryczną i oceną ryzyka zaostrzeń.

W ten sposób wyodrębnia się 4 grupy chorych na POChP (patrz poniższy rysunek):

- **A** - małe ryzyko, mniej objawów;
- **B** - małe ryzyko, więcej objawów;
- **C** - duże ryzyko, mniej objawów;
- **D** - duże ryzyko, więcej objawów.

Takie podejście w połączeniu z oceną chorób współistniejących odzwierciedla ciężkość POChP lepiej niż tylko ocena obturacji dróg oddechowych wcześniej stosowana do klasyfikacji choroby i stanowi podstawę zindywidualizowanego leczenia (patrz poniższy rysunek).

Rysunek 1. Klasyfikacja chorych na POChP według GOLD 2013.



Do oceny objawów podmiotowych u chorych na POChP GOLD zaleca używanie jednego z następujących kwestionariuszy (patrz rozdział 2.8):

- mMRC (*modified Medical Research Council*) – ocenia tylko niesprawność spowodowaną przez duszność, wynik ≥ 2 wskazuje na duże nasilenie objawów;
- CAT (*COPD Assessment Test*; www.catestonline.org) – obejmuje szerzej wpływ POChP na życie codzienne i samopoczucie chorego; wynik ≥ 10 (zakres 0-40) wskazuje na duże nasilenie objawów.^{1,3}

Stosowaną wcześniej klasyfikacją ciężkości POChP była klasyfikacja spirometryczna oparta na wartościach FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 1. Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP.⁴

Stadium POChP	Opis
I: lekka	FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ ≥80% wartości należnej
II: umiarkowana	FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ ≥50% i <80% wartości należnej
III: ciężka	FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ ≥30% i <50% wartości należnej
IV: bardzo ciężka	FEV ₁ /FVC <0,70 FEV ₁ <30% wartości należnej lub FEV ₁ <50% wartości należnej i przewlekła niewydolność oddechowa

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Patogeneza:

Wdychany dym tytoniowy i inne szkodliwe cząstki wywołują reakcję zapalną w płucach: w proksymalnych i obwodowych drogach oddechowych, w mięszu płuc i w naczyniach płucnych. Reakcja ta prawdopodobnie jest zmodyfikowana u osób, u których rozwija się POChP, i może:

- powodować zniszczenie tkanki śródmięszkowej prowadzące do rozedmy oraz
- zaburzać prawidłowe mechanizmy naprawcze, co prowadzi do włóknienia małych dróg oddechowych.

Wynikiem tych zmian jest uwięźnięcie powietrza w płucach i postępujące ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, co prowadzi do wystąpienia duszności i innych objawów podmiotowych POChP.

Obturacyjne zwężenie dróg oddechowych stopniowo prowadzi do uwięźnięcia powietrza w płucach w czasie wydechu, czego efektem jest rozdęcie płuc. Rozedma bardziej się wiąże z zaburzeniami wymiany gazowej niż ze zmniejszeniem FEV₁, ale też się przyczynia do uwięźnięcia powietrza w czasie wydechu. Jest to zwłaszcza wynikiem uszkodzenia przyczepów pęcherzyków do ściany małych dróg oddechowych w miarę postępu choroby. Rozdęcie płuc powoduje zmniejszenie pojemności wdechowej, tak że zwiększa się czynnościowa pojemność zalegająca, szczególnie w czasie wysiłku fizycznego (rozdęcie dynamiczne) i powoduje duszność oraz ograniczenie wydolności fizycznej. Czynniki te powodują upośledzenie kurczliwości mięśni oddechowych. Uważa się, że rozdęcie płuc rozwija się wcześniej w przebiegu choroby i jest głównym mechanizmem duszności wysiłkowej.

Zaburzenia wymiany gazowej występujące w POChP prowadzą do hipoksemii i hiperkapni. Duża praca oddechowa wskutek ciężkiej obturacji dróg oddechowych i rozdęcia

płuc, w połączeniu z upośledzeniem czynności mięśni oddechowych prowadzi do zmniejszenia wentylacji, a to wraz ze zmniejszeniem napędu oddechowego - do zatrzymywania dwutlenku węgla. Nieprawidłowości wentylacji pęcherzykowej i redukcja płucnego łożyska naczyniowego dodatkowo nasilają zaburzenia VA/Q.

Nadmierne wydzielanie śluzu będące przyczyną przewlekłego mokrego kaszlu jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i nie musi się wiązać z ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. Ponadto nie u wszystkich chorych na POChP występuje objawowe nadmierne wydzielanie śluzu. Jeśli występuje, to jest wynikiem zwiększenia liczby komórek kubkowych i powiększenia gruczołów podśluzówkowych w odpowiedzi na przewlekłe drażnienie dróg oddechowych przez dym papierosowy i inne szkodliwe substancje.

Nadciśnienie płucne może się rozwinąć w zaawansowanej POChP, głównie wskutek skurczu małych tętnic płucnych pod wpływem niedotlenienia, co ostatecznie prowadzi do zmian strukturalnych, które obejmują rozrost błony środkowej ściany tętnic, a następnie przerost lub rozrost komórek mięśni gładkich. W naczyniach występuje odpowiedź zapalna podobna do obserwowanej w drogach oddechowych oraz dysfunkcja komórek śródbłonna. Do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym może się również przyczynić utrata włóscinek płucnych w rozedmie. Postępujące nadciśnienie płucne może prowadzić do przerostu prawej komory i ostatecznie do prawokomorowej niewydolności serca.

Obturacja dróg oddechowych, a szczególnie rozdęcie płuc, wpływają na czynność serca i wymianę gazową. Mediatory zapalne we krwi krążącej mogą się przyczynić do zaniku mięśni szkieletowych i kacheksji oraz wywoływać lub nasilać takie choroby, jak choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, osteoporoza, niedokrwistość normocytowa, cukrzyca, zespół metaboliczny i depresja.^{1,3}

Czynniki ryzyka:

Zanieczyszczenia powietrza

Najlepiej poznanym czynnikiem ryzyka rozwoju POChP jest palenie tytoniu^{5,6} w różnej formie (papierosy, fajka, cygara, fajka wodna; także palenie bierne), aczkolwiek choroba rozwija się nie u wszystkich osób narażonych w takim samym stopniu na dym tytoniowy.

Innymi, ważnymi czynnikami ryzyka POChP są:

- narażenie na organiczne lub nieorganiczne pyły oraz związki chemiczne i opary w miejscu pracy;
- narażenie na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w następstwie spalania drewna, odchodów zwierzęcych, roślinnych

odpadów rolniczych i węgla, zwykle w otwartych paleniskach lub w źle funkcjonujących piecach, w celu gotowania lub ogrzewania.^{3,7}

Rola zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w patogenezie POChP jest niejasna, ale wydaje się niewielka w porównaniu z paleniem tytoniu.

Inne czynniki

Najlepiej udokumentowanym genetycznym czynnikiem ryzyka jest ciężki wrodzony niedobór α_1 -antytrypsyny – krążącego inhibitora proteaz serynowych.⁵

Wzrost i rozwój płuc wiąże się z procesami występującymi w okresie płodowym, z masą urodzeniową oraz z narażeniami w okresie dzieciństwa i dojrzewania. Zmniejszona osiągnięta szczytowa czynność płuc (oceniona za pomocą spirometrii) koreluje ze zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się POChP.

Astma może być czynnikiem ryzyka rozwoju POChP,⁵ aczkolwiek dowody na to nie są jednoznaczne. Sama nadreaktywność oskrzeli jest niezależnym predyktorem POChP w badaniach populacyjnych oraz wiąże się ze zwiększoną utratą czynności płuc u chorych na lekką POChP.

U młodych dorosłych palących tytoń występowanie przewlekłego zapalenia oskrzeli wiązało się ze zwiększonym prawdopodobieństwem rozwoju POChP.

Przebycie w dzieciństwie ciężkiego zakażenia układu oddechowego wiąże się ze zmniejszoną czynnością płuc i częstszym występowaniem objawów ze strony układu oddechowego w wieku dorosłym. Stwierdzono, że gruźlica jest czynnikiem ryzyka POChP.^{1,3}

2.4 Epidemiologia

Według Światowej Organizacji Zdrowia, POChP zajmuje czwarte miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów, za chorobami serca, udarem mózgu i zapaleniem płuc. W 2000 roku choroba ta spowodowała na całym świecie śmierć ponad 2,75 miliona ludzi. W Polsce ocenia się liczbę chorych na POChP na ponad 2 miliony, a rocznie umiera na nią blisko 15 tysięcy, co stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów.⁸

Wg szacunków ekspertów, w Polsce jest jedynie około 400 tys. chorych z prawidłowo zdiagnozowanym POChP.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występuje przeciętnie u 10% populacji. Powszechny jest pogląd, że bliżej nieznaną liczbą chorych jest niezdiagnozowana, co wynika z małej dostępności badań spirometrycznych i nieznacznie wyrażonych objawów klinicznych, szczególnie we wczesnych postaciach choroby.⁹

Międzynarodowe badania BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*)¹⁰ przeprowadzone również w Polsce (Małopolska) dowodzą, iż częstość występowania przewlekłej obtura-

cyjnej choroby płuc jest w naszym kraju znacznie większa niż dotąd uważano (ok. 10% badanych populacji w badaniach: Halbert i wsp.¹¹, Niepsuj i wsp.¹², Pływaczewski i wsp.¹³). W grupie osób powyżej 40. roku życia, POChP w stadium I i wyższym wg GOLD stwierdzono u 22,1% (27,7% u mężczyzn i 16,6% u kobiet), a w stadium II i wyższym wg GOLD (powszechnie uznawane już za klinicznie istotną chorobę) występuje u 10,9% osób w tej grupie wiekowej (13,3% u mężczyzn i 8,6% u kobiet).¹⁴ Ryzyko wystąpienia POChP w stadium II i wyższym wzrasta wraz z wiekiem (ok. 2x/10 lat życia). Najistotniejszym czynnikiem ryzyka jest palenie papierosów. Palenie powoduje wzrost ryzyka zachorowania ok. 1-2 razy na każde 10 paczkolet.^{14,10}

Rozpowszechnienie POChP oszacowano na 4-10% dorosłych. Zestawienie dla wybranych państw przedstawiono poniżej:

- USA – 6,8% (badanie NHANES III^{15,16}),
- Hiszpania – 9,1% (projekt IBERPOC¹⁷),
- Włochy – 11% (Po Delta Valley¹⁸),
- Norwegia – 4,5% (Bakke i wsp.¹⁹),
- Dania – 3,7% (Copenhagen Heart Study²⁰),
- Japonia – 10,9% (badanie NICE²¹).

Badania z innych części świata wykazały zbliżone wyniki. W obszarze Azji i Pacyfiku, w Chinach, rozpowszechnienie POChP oszacowano na 6,8% osób w wieku 60 lat lub więcej, zamieszkujących Hong Kong.²²

W Polsce około 80% chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium i rzadko ma rozpoznaną chorobę.²³ Wg szacunków eksperta klinicznego, przedstawionych w rekomendacji Rady Przejrzystości dla indakaterolu, opartych na wskaźnikach epidemiologicznych, ok. 4-6% populacji dorosłych cierpi z powodu klinicznie wyrażonych objawów POChP, co w Polsce daje liczbę około 1,2-1,5 mln osób (w tym ok. 500-600 tysięcy pacjentów z rozpoznaniem POChP, w stadium uzasadniającym włączenie terapii). Kryteria ciężkiej lub bardzo ciężkiej obturacji dróg oddechowych może spełniać ok. 100-120 tys. pacjentów.²⁴

2.5 Objawy

POChP należy podejrzewać u każdego pacjenta, u którego występują:

- utrzymująca się duszność,
- przewlekły kaszel,
- przewlekłe odkrztuszanie płwociny i/lub
- narażenie na czynniki ryzyka tej choroby.^{2,25}

W POChP mogą występować różne objawy przedmiotowe, natomiast ich niestwierdzenie nie wyklucza rozpoznania tej choroby.

Charakterystyczne objawy podmiotowe POChP – duszność, kaszel i odkrztuszanie płwociny – występują przewlekle i narastają z upływem czasu. Przewlekły kaszel i odkrztuszanie płwociny mogą wyprzedzać rozwój obturacji dróg oddechowych o wiele lat. Znaczna obturacja dróg oddechowych może się również rozwinąć bez przewlekłego kaszlu i odkrztuszania płwociny.

Przewlekły kaszel, zwykle będący pierwszym objawem POChP, jest często lekceważony przez chorych jako spodziewana konsekwencja palenia papierosów lub narażenia na inne zanieczyszczenia powietrza. Na początku choroby może występować okresowo, ale w miarę jej postępu chory kaszle codziennie, często przez cały dzień.

Świszczący oddech i uczucie ciasnoty w klatce piersiowej są objawami nieswoistymi i mogą się zmieniać z dnia na dzień, a także w ciągu jednego dnia. Słyszalne świsty mogą powstawać w krtani i nie muszą im towarzyszyć nieprawidłowości w badaniu osłuchowym klatki piersiowej.

U chorych na ciężką lub bardzo ciężką POChP często występują zmęczenie, utrata masy ciała i jadłowstręt. Omdlenia w czasie napadów kaszlu są spowodowane gwałtownym wzrostem ciśnienia w klatce piersiowej. Napady kaszlu mogą też powodować złamania żeber, niekiedy bezobjawowe. Obrzęki okolicy kostek mogą być jedynym objawem serca płucnego. Często występuje depresja i/lub lęk.^{1,3}

Wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego przeprowadzonego u chorych z POChP w 2009 roku wykazały, że objawami występującymi u ponad 50% chorych są: duszność (94%), brak energii (71%), suchość w ustach (60%), kaszel (56%) i niepokój (51%).^{2,6}

2.6 Historia naturalna

POChP jest chorobą trwającą kilkadziesiąt lat. Za jej początek uznaje się stwierdzenie zmniejszenia stosunku FEV₁/FVC poniżej 70% u osoby mającej kliniczne cechy PZO i/lub rozedmy płuc. Grupą ryzyka rozwinięcia się choroby są palacze papierosów i osoby narażone na środowiskowe zanieczyszczenie powietrza mające przewlekły kaszel ze skąpym odkrztuszaniem. Osoby te powinny mieć wykonywane badanie spirometryczne co 12 miesięcy.

Postęp choroby uwarunkowany jest szybkością rocznego obniżania się FEV₁. U osoby zdrowej wynosi ona 20-30 ml rocznie i zaczyna się między 20 i 30 rokiem życia. U chorego na POChP roczny ubytek FEV₁ wynosi powyżej 40 ml i jest tym większy, im choroba jest bardziej zaawansowana. Nadprodukcja śluzu wiąże się z przyspieszonym rocznym obniżaniem FEV₁.^{2,7} Szybkość zmniejszania FEV₁ zależy również od częstości i długości trwania zaostrzeń choroby. U niektórych chorych roczny spadek FEV₁ jest większy niż 100 ml.

Po obniżeniu FEV₁ do około 50% wartości należytnej pojawia się duszność wysiłkowa oraz można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby.

U chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętniczej utrzymują się w granicach normy, przynajmniej w spoczynku. Dzieje się to kosztem dużego wysiłku oddechowego i narastającej z upływem lat duszności oraz znacznego upośledzenia sprawności wysiłkowej. Chorzy ci umierają zwykle w czasie zaostrzenia choroby, przebiegającego z nasileniem niewydolności oddychania.

W drugiej grupie chorych, z obniżonym napędem oddechowym, dość wcześnie pojawia się niewydolność oddychania, początkowo hipoksemia, a później hiperkapnia. Chorzy ci nie odczuwają znacznej duszności i nieźle tolerują wysiłek fizyczny. Po pewnym czasie rozwijają się u nich kliniczne objawy serca płucnego. Chorzy ci umierają wśród cech narastającej prawokomorowej niewydolności krążenia. U wielu chorych obraz kliniczny łączy cechy obu wymienionych grup. Obok wielkości FEV₁, która jest najczulszym wskaźnikiem prognostycznym, także stopień nasilenia duszności, stan odżywienia oraz wydolność fizyczna korelują z przewidywaną długością życia.²

Podczas zaostrzenia POChP (zdarzenia w naturalnym przebiegu choroby charakteryzującego się nasileniem duszności, kaszlu lub odksztuszenia płwociny, większym niż zwykle wahaniem nasilenia tych objawów z dnia na dzień, które pojawia się nagle i może uzasadniać zmianę leczenia) może dojść do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej i śmierci z tego powodu. Zaostrzenia przyspieszają utratę czynności płuc, a częstość zaostrzeń i śmiertelności wzrastają wraz z pogorszeniem się czynności płuc.²⁸

2.7 Rokowanie

Na rokowanie u chorych na POChP istotny wpływ ma zaprzestanie palenia tytoniu²⁹, częste zaostrzenia choroby,^{1,3} powikłania (prawokomorowa niewydolność serca, hipoksemia krwi tętniczej), towarzyszące choroby układu krążenia, niewydolność oddechowa oraz inne choroby, w tym choroby nowotworowe płuc.

Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe ma podstawowe znaczenie w ocenie ciężkości POChP. Ważna jest ocena nasilenia duszności, na przykład za pomocą skali MRC (*Medical Research Council*). Zmniejszenie tolerancji wysiłku, obiektywnie ocenione na podstawie skrócenia dystansu chodu we własnym tempie lub próby obciążenia narastającym wysiłkiem, jest silnym wskaźnikiem pogorszenia stanu zdrowia i czynnikiem rokowniczym. Wykazano też przydatność rokowniczą stosunku pojemności wdechowej do całkowitej pojemności płuc określonych w pletyzmografii. Również utrata masy ciała (BMI <21 kg/m²) i zmniejszenie prężności tlenu w krwi tętniczej wyróżniają chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem zgonu. Zaproponowano stosunkowo prostą metodę określenia ciężkości choroby, z wykorzystaniem większości powyższych zmiennych. Metoda BODE (ang. *Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise*; BMI, procent FEV₁, nasilenie duszności w skali MRC oraz wynik testu 6-minutowego marszu)³⁰ daje złożony wskaźnik, lepiej prognozujący przeżycie niż każdy jego składnik z

osobna. Im mniej punktów uzyskał badany wg tej skali, tym czas jego przeżycia jest dłuższy. Właściwości tego narzędzia pomiarowego są w trakcie badań.^{1,3}

Głównymi przyczynami zgonu u chorych z POChP są choroby układu krążenia, rak płuca oraz niewydolność oddechowa. Częstsze zaostrzenia zwiększają ryzyko zgonu. U często hospitalizowanych pacjentów ze współistniejącą hiperkapnią, ryzyko zgonu wynosi ok. 49% w przeciągu 2 lat. W Polsce na POChP rocznie umiera blisko 15 tysięcy osób, co stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów.⁸

2.8 Rozpoznanie i diagnostyka

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie obrazu klinicznego, a badaniem rozstrzygającym jest spirometria. Spirometria to badanie konieczne do rozpoznania i podstawowe w monitorowaniu POChP. Wskaźnik FEV_1/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela wynoszący $<0,7$ stanowi kryterium rozpoznania POChP wg wytycznych GOLD 2011, natomiast na podstawie wartości FEV_1 (w %wn.) klasyfikuje się ciężkość obturacji dróg oddechowych (patrz poniższa tabela).³¹

Tabela 2. Klasyfikacja ciężkości ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych (obturacyj) w POChP wg GOLD 2013.³¹

Kategoria	Opis	FEV_1^*
GOLD 1	Obturacja mała	$\geq 80\%$
GOLD 2	Obturacja umiarkowana	$\geq 50\%$ i $< 80\%$
GOLD 3	Obturacja ciężka	$\geq 30\%$ i $< 50\%$
GOLD 4	Obturacja bardzo ciężka	$< 30\%$

* po inhalacji leku rozszerzającego oskrzela, odsetek wartości należnej.

Innymi badaniami czynnościowymi są:

- pletyzmografia – zwiększenie objętości zalegającej, czynnościowej pojemności zalegającej, całkowitej pojemności płuc oraz stosunku objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc w przypadku rozdęcia płuc i/lub rozedmy;
- badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – zmniejszenie DL_{CO} w zaawansowanej rozedmie;
- zmniejszenie tolerancji wysiłku, np. w teście 6-minutowego marszu.³¹

Badania obrazowe obejmują:

- RTG klatki piersiowej – obniżenie i poziome ustawienie przepony, zwiększenie wymiaru przednio-tylnego, zwiększenie przejrzystości płuc; w przypadku nadciśnienia płucnego – zmniejszenie lub brak rysunku naczyniowego na obwodzie płuca, poszerzenie tętnic płucnych, powiększenie prawej komory;

- TKWR – pomocne w przypadku wątpliwości diagnostycznych, pozwala rozpoznać typ rozedmy oraz określić wielkość i położenie pęcherzy rozedmowych.

Spośród badań laboratoryjnych wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, pulsoksymetrię i gazometrię krwi tętniczej, posiew płwociny oraz badania w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny.³¹

Całościowa ocena POChP, służąca do wyboru odpowiedniego leczenia, powinna obejmować:

- aktualne nasilenie objawów podmiotowych;
- ciężkość zaburzeń w badaniu spirometrycznym;
- ryzyko zaostrzeń choroby;
- występowanie chorób współistniejących.³

Do oceny objawów podmiotowych u chorych na POChP GOLD zaleca używanie jednego z następujących kwestionariuszy:

- mMRC (*modified Medical Research Council*; patrz poniższa tabela) – ocenia tylko niesprawność spowodowaną przez duszność, wynik ≥ 2 wskazuje na duże nasilenie objawów;
- CAT (*COPD Assessment Test*; www.catestonline.org) – obejmuje szerzej wpływ POChP na życie codzienne i samopoczucie chorego; wynik ≥ 10 (zakres 0-40) wskazuje na duże nasilenie objawów.

Kwestionariusze te dobrze korelują z innymi wskaźnikami stanu zdrowia i ryzykiem zgonu.^{1,3}

Tabela 3. Kwestionariusz mMRC do oceny nasilenia duszności.³

Stopień	Opis
0	Odczuwam brak powietrza tylko przy dużym wysiłku fizycznym
1	Brakuje mi powietrza, gdy szybko idę po płaskim terenie albo gdy pokonuję niewielkie wzniesienie
2	Z powodu braku tchu chodzę wolniej niż inni ludzie w moim wieku, albo muszę się zatrzymywać dla złapania oddechu, gdy idę swoim tempem po płaskim terenie
3	Idąc po płaskim terenie, co około 100 metrów albo co kilka minut zatrzymuję się, żeby złapać oddech
4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby wychodzić z domu, albo brakuje mi powietrza, gdy się ubieram lub rozbieram

2.9 Leczenie

Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie POChP zależy przede wszystkim od ciężkości choroby i obejmuje:

- całkowite zahamowanie palenia tytoniu (jest to jedyny sposób częściowego zahamowania postępu choroby) oraz unikanie narażenia na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń;
- leczenie przewlekłe:
 - leczenie farmakologiczne;
 - leczenie tlenem;
- leczenie zaostrzeń (hospitalizacja);
- leczenie operacyjne (wycięcie pęcherzy rozedmowych, operacja zmniejszenia objętości płuc, przeszczepienie płuc);
- rehabilitację (ćwiczenia oddechowe, ogólnie usprawniające ćwiczenia fizyczne, edukacja chorego, odzwyczajenie od palenia tytoniu, wsparcie psychiczne).²⁸

Konieczne jest także wyeliminowanie narażenia na czynniki nasilające objawy choroby oraz unikanie stosowania leków uspokajających i nasennych.²⁸

Zaprzestanie palenia ma największy wpływ na przebieg naturalny choroby spośród wszystkich aktualnie stosowanych interwencji terapeutycznych, dlatego skuteczne leczenie uzależnienia od tytoniu ma ogromne znaczenie również w leczeniu POChP. Podstawową rolę w walce z nałogiem palenia odgrywają interwencje nefarmakologiczne.³²

Nie ma leku, który hamowałby postępujące upośledzenie czynności płuc w POChP. Farmakoterapię stosuje się w celu zapobiegania objawom i ich łagodzenia, zmniejszenia częstości i ciężkości zdarzeń, zwiększenia tolerancji wysiłku oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia.

Leki rozkurczające oskrzela (β_2 -mimetyki, leki przeciwcholinergiczne, metyloksantyny) odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym. Stosuje się je doraźnie lub regularnie. Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia. Terapia skojarzona lekami o różnych mechanizmach działania może spowodować większy efekt bronchodylatacyjny niż ich stosowanie w monoterapii. Do leków rozkurczających oskrzela należą:

- β_2 -mimetyki wziewne długo działające (LABA; formoterol, salmeterol);
- β_2 -mimetyki wziewne krótko działające (SABA; fenoterol, salbutamol);
- leki przeciwcholinergiczne wziewne długo działające (tiotropium);
- leki przeciwcholinergiczne wziewne krótko działające (bromek ipratropium);
- preparat złożony fenoterol + ipratropium;
- teofilina w postaci o przedłużonym utrwalaniu.

Glikokortykosteroidy (GSK) wziewne wskazane są w celu zapobiegania zaostrzeniom POChP u chorych z objawami podmiotowymi, u których FEV₁ wynosi <50% wn. i w ciągu ostatniego roku wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie wymagające zastosowania GKS doustnego lub antybiotyku. Leczenie skojarzone GSK wziewnym i LABA jest pod tym względem skuteczniejsze niż stosowanie tylko jednego z tych leków.

Wyniki badań wskazują, że dodanie **roflumilastu** do dotychczas stosowanego leczenia (w tym LABA lub tiotropium) u chorych na ciężką POChP z cechami zapalenia oskrzeli poprawia czynność płuc i zmniejsza częstość występowania zaostrzeń.

Inne leki stosowane w leczeniu POChP to:

- opioidy (morfina; mogą być pomocne w opanowaniu duszności u chorych w bardzo zaawansowanym stadium POChP leczonych paliatywnie);
- leki mukolityczne (nie zaleca się ich stosowania z wyjątkiem niektórych chorych mających lepłą wydzielinę w oskrzelach, u których mogą powodować poprawę);
- antyoksydanty i leki pobudzające ośrodek oddechowy (nie zaleca się ich stosowania, ponieważ w badaniach klinicznych nie wykazano ich skuteczności);
- leki przeciwkaszlowe (są przeciwwskazane);
- u młodych chorych z potwierdzonym niedoborem α_1 -antytrypsyny należy rozważyć leczenie suplementacyjne.²⁸

Szczegółowe wytyczne leczenia POChP przedstawiono w rozdziale 2.11.

2.10 Obciążenie chorobą

Według Światowej Organizacji Zdrowia, POChP zajmuje czwarte miejsce wśród najczęstszych przyczyn zgonów, za chorobami serca, udarem mózgu i zapaleniem płuc. W 2000 roku choroba ta spowodowała na całym świecie śmierć ponad 2,75 miliona ludzi. W Polsce ocenia się liczbę chorych na POChP na ponad 2 miliony, a rocznie umiera na nią blisko 15 tysięcy, co stanowi trzecią co do częstości przyczynę zgonów.⁸ Wg szacunków ekspertów, w Polsce jest jedynie około 400 tys. chorych z prawidłowo zdiagnozowanym POChP.

POChP stanowi istotne obciążenie gospodarcze i społeczne na całym świecie. Obciążenie POChP jest wysokie dla chorych, ich rodzin i opiekunów, zarówno pod względem jakości życia związanej ze zdrowiem, jak i stanu zdrowia. Pracownicy służby zdrowia i pacjenci często nie doceniają istotnej chorobowości związanej z POChP. Zmniejszenie obciążenia chorobą wymaga lepszej oceny i diagnozy, oraz skuteczniejszego leczenia przewlekłych objawów. Częstości zaostrzeń i hospitalizacji w znacznym stopniu decydują o kosztach choroby, w związku z czym interwencje powodujące opóźnienie postępu choroby, zapobiegające zaostrzeniom i zmniejszające ryzyko wystąpienia chorób współistniejących mają istotne znaczenie w zmniejszeniu obciążenia klinicznego i ekonomicznego POChP.³³

Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych w 2006 roku odnotowano 672 tys. przyjęć do szpitala z powodu POChP (22,5/100 000 w populacji ogólnej). Choroba ta jest zatem istotną przyczyną hospitalizacji, szczególnie wśród osób starszych (64% spośród odnotowanych przyjęć do szpitala dotyczyło chorych w wieku 65 lat i starszych).³⁴ Badanie *American Lung Association* (N=573) wykazało, że 51% chorych uważa, że stan zdrowia ogranicza ich zdolność do pracy. Choroba utrudnia chorym również w wykonywanie normalnego wysiłku fizycznego (70%), wykonywanie prac domowych (56%), aktywność społeczną (53%), sen (50%) oraz aktywność w rodzinie (46%).³⁵

Zaostrzenia i hospitalizacje stanowią najważniejsze bezpośrednie koszty medyczne związane z POChP.^{5,36}

Obserwuje się stopniowy wzrost kosztów leczenia POChP. W 2002 roku w Stanach Zjednoczonych bezpośrednie koszty leczenia POChP wynosiły 29,5 mln USD, natomiast koszty całkowite – 49,9 mln USD.^{37,38}

Roczny bezpośredni koszt leczenia 1 chorego w USA w 1994 roku oszacowano na 1 681-10 812 USD w zależności od ciężkości choroby,³⁹ natomiast we Włoszech w 2000 roku – 151-3 912 EURO.⁴⁰

Jednak porównanie obciążeń finansowych między krajami jest trudne, między innymi ze względu na zróżnicowane systemy opieki zdrowotnej, uwarunkowania ekonomiczne oraz wysokość nakładów na ochronę zdrowia.⁹

Koszty leczenia POChP w Polsce oszacowano na podstawie kompilacji danych – dokumentacji chorych leczonych w 8 poradniach specjalistycznych i 5 szpitalach klinicznych w latach 2007-2008. Celem pracy była ocena bezpośrednich kosztów POChP u pacjentów leczonych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w Polsce z perspektywy społecznej. Badaniami objęto 69 mężczyzn i 39 kobiet. Całkowity koszt leczenia jednego pacjenta na rok wyniósł 4 027,82 PLN (1 007 EURO), w tym koszt przewlekłego leczenia choroby wyniósł 2 423,57 PLN (606 EURO), zaostrzenia leczonego ambulatoryjnie – 421,16 PLN (105 EURO), a zaostrzenia leczonego w szpitalu – 1 183,09 PLN (296 EURO).⁹

2.11 Wytyczne i rekomendacje leczenia POChP

2.11.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc 2012 r.

Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2012 roku rozpoczynając leczenie, należy kierować się stopniem zaawansowania choroby opisanym przez cztery kategorie zaproponowane w wytycznych GOLD 2011.⁴¹

Lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawa drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są:

-
- leki rozszerzające oskrzela (cholinolityki, β_2 -agoniści),
 - wziewne glikokortykosteroidy (wGKS),
 - inhibitory fosfodiesterazy 4.

Ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki.

Zasadniczym elementem postępowania w każdym okresie choroby jest skłonienie chorego do zaprzestania palenia papierosów. U niektórych chorych zahamowanie procesu chorobowego można osiągnąć przez eliminację z ich środowiska szkodliwych pyłów i gazów. Począwszy od kategorii B choroby, u chorych z dusznością należy stosować rehabilitację oddechową. U chorych z utrwaloną, ciężką niewydolnością oddychania należy stosować domowe leczenie tlenem. Wybranim chorym z rozedmą można proponować leczenie chirurgiczne.

Postępowanie z chorym z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z niewielką dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia (**kategoria A**):

U chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1-2 wdechów krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Można stosować kombinację leków krótko działających lub jeden z leków długo działających. Alternatywnie można stosować teofilinę doustnie.

Postępowanie z chorym z łagodną i umiarkowaną obturacją oskrzeli, z nasiloną dusznością i niskim ryzykiem zaostrzenia (**kategoria B**):

Począwszy od kategorii B leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne. Uważa się, że długo działające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótko działające. Chory może stosować cholinolityk długo działający jeden wdech raz na dobę lub β_2 -agonistę długo działającego 2 razy na dobę po 1. wdechu lub ultra długo działającego β_2 -agonistę jeden wdech raz na dobę. Wybór leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego. Można zastosować jednocześnie cholinolityk i β_2 -agonistę długo działającego. W razie braku dostępności leków długo działających można stosować wziewne leki krótko działające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.

Postępowanie z chorym z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli z niewielką dusznością i wysokim ryzykiem zaostrzenia (**kategoria C**):

W tej kategorii choroby zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela w dawkach maksymalnych. Stosuje się wszystkie grupy leków rozszerzających oskrzela. Preferowane są leki rozszerzające oskrzela o przedłużonym czasie działania. Z powodu wysokiego ryzyka zaostrzenia choroby zaleca się długotrwałe stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w dużych dawkach. Z powodu większej skuteczności preparatów łączonych zawierających β_2 -agonistę długo działającego i wziewny glikokortykosteroid niż tych leków stosowanych w monoterapii zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej. Leczeniem o równoważnej skuteczności jest zastosowanie długo działającego cholinoli-

tyku. Jako drugorzędną terapię w tej kategorii należy uznać zastosowanie długo działających cholinolityku i β_2 -agonisty lub długo działającego cholinolityku z wziewnym glikokortykosteroidem. Jeśli chory ma objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wykrztuszaniem) alternatywnie do stosowanego leczenia można dodać inhibitor fosfodiesterazy 4 lub leki mukolityczne.

Postępowanie z chorym z ciężką i bardzo ciężką obturacją oskrzeli z nasiloną dusznością i wysokim ryzykiem zaostrzenia (**kategoria D**):

W kategorii D POChP leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest zastosowanie terapii skojarzonej (długo działający β_2 -agonista + wziewny glikokortykosteroid) lub długo działającego cholinolityku. Jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długo działających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych glikokortykosteroidów oraz inhibitora fosfodiesterazy 4. Leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie krótko działających leków rozszerzających oskrzela i mukolityków.⁴¹

W przypadku pojawienia się cech niewydolności oddychania (najczęściej podczas zaostrzenia choroby) należy rozważyć wskazania do leczenia tlenem.

Leczenie chirurgiczne POChP obejmuje: wycięcie pęcherzy rozedmowych, operacyjne zmniejszenie objętości płuc, bronchoskopowe zmniejszanie objętości płuc oraz przeszczepianie płuc.

Rehabilitację oddechową należy prowadzić w umiarkowanym, ciężkim i bardzo ciężkim stopniu choroby.

W wytycznych nie uwzględniono bromku aklidyny, gdyż w momencie tworzenia wytycznych nie był on zarejestrowany w leczeniu chorych z POChP.

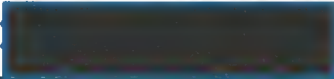
2.11.2 Wytyczne Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 r.

Według wytycznych GOLD 2013 skuteczny plan postępowania w POChP obejmuje:

- zidentyfikowanie i ograniczenie czynników ryzyka;
- leczenie stabilnej POChP;
- leczenie zaostrzeń.⁴²

Zaprzestanie palenia tytoniu ma największy wpływ na przebieg naturalny POChP. Uzależnienie od tytoniu ma charakter przewlekły i wymaga powtarzania leczenia, aż do osiągnięcia długotrwałego lub ostatecznego zerwania z nałogiem. Powroty do palenia są częste i odzwierciedlają przewlekły charakter uzależnienia, nie zaś niepowodzenie wysiłków czynionych przez lekarza lub chorego.

Nawet krótka (kilkuminutowa) porada dotycząca zaprzestania palenia tytoniu jest skuteczna, i każdy palacz powinien taką poradę otrzymać przy każdym kontakcie z pracow-



nikiem opieki zdrowotnej. Istnieje ścisła zależność między intensywnością i skutecznością poradnictwa w leczeniu uzależnienia od tytoniu.

Leczenie farmakologiczne w POChP stosuje się w celu zmniejszenia objawów podmiotowych, zmniejszenia częstości i ciężkości zaostrzeń oraz poprawy ogólnego stanu zdrowia i tolerancji wysiłku. Do dzisiaj w badaniach klinicznych nie wykazano jednoznacznie, aby którykolwiek z leków stosowanych w POChP hamował postępującą utratę czynności płuc.

Grupy leków stosowanych w leczeniu POChP przedstawiono w poniższej tabeli. Wybór w obrębie każdej z grup zależy od dostępności i kosztu leku oraz od odpowiedzi klinicznej chorego.

W przypadku stosowania leków wziewnych zasadnicze znaczenie ma zapewnienie skutecznego dostarczenia leku do płuc poprzez trening techniki inhalacji. Podczas każdej wizyty należy się upewnić, że pacjent właściwie inhaluje leki i sprawdzać technikę inhalacji.

Tabela 4. Leki powszechnie stosowane w POChP.

Lek	Inhalator – dawka, µg	Kosztów do nebulizacji, mg/ml	Postać doustna	Ampułki do wstrzyknięcia, mg	Czas działania, h
β₂-mimetyki krótko działające					
Fenoterol	100–200 (MDI)	1	0,05% (syrop)		4-6
Lewalbuterol	45-90 (MDI)	0,21; 0,42			6-8
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (MDI i DPI)	5	5 mg (tabl.) 0,024% (syrop)	0,1; 0,5	4-6
Terbutalina	400, 500 (DPI)	-	2,5; 5 mg (tabl.)		4-6
β₂-mimetyki długo działające					
Formoterol	4,5–12 (MDI i DPI)	0,01			12
Arformoterol		0,0075			12
Indacaterol	75-300 (DPI)				24
Salmeterol	25–50 (MDI i DPI)				12
Tulobuterol			2 mg (przeszkórnice)		24
Leki przeciwochlonergiczne krótko działające					
Bromek ipratropium	20, 40 (MDI)	0,25-0,5			6-8
Bromek oksytropium	100 (MDI)	1,5			7-9
Leki przeciwochlonergiczne długo działające					
<u>Bromek aklidyny</u>					<u>12</u>
Bromek glikopironium	322 (DPI)				24
Bromek tiotropium	44 (DPI)				24
	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β₂-mimetyk krótko działający i lek przeciwochlonergiczny					

Lek	Inhalator – dawka, µg	Roztwór do nebulizacji, mg/ml	Postać doustna	Ampułki do wstrzyknięcia, mg	Czas działania, h
Fenoterol/ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6-8
Salbutamol/ipratropium	75/15 (MDI)	0,75/4,5			6-8
Metyloksantyny					
Aminofilina			200-600 mg (tabl.)	240 mg	do 24 h
Teofilina (SR)			100-600 mg (tabl.)		do 24 h
Glikokortykosteroidy wziewne					
Beklometazon	50-400 (MDI i DPI)	0,2-0,4			
Budezonid	100, 200, 400 (DPI)	0,2; 0,25; 0,5			
Flutykazon	50-500 (MDI i DPI)				
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β2-mimetyk długo działający i glikokortykosteroid					
Formoterol/budezonid	4,5/160 (DPI), 9/320 (DPI)				
Formoterol/mometazon	10/200, 10/400 (MDI)				
Salmeterol/flutykazon	50/100, 250, 500 (DPI)				
	25/50, 125, 250 (MDI)				
Glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo					
Prednizon			5-60 mg (tabl.)		
Metyloprednizolon			4, 8, 16 mg (tabl.)		
Inhibitory fosfodiesterazy typu 4					

Bromek akliidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc
- analiza problemu decyzyjnego

Lek	Inhalator – dawka, µg	Kozwórnik do nebulizacji, mg/ml	Postać doustna	Ampułki do wstrzyknięcia, mg	Czas działania, h
Roflumilast			500 mcg (tabl.)		24

MDI (ang. *metered dose inhaler*) – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; DPI (ang. *dry powder inhaler*) – inhalator suchego proszku; SMI – (ang. *soft mist inhaler*) – inhalator miękkiego proszku;

Źródło: Praca zbior. pod red. Decramer M. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf [dostęp 01.03.2013 r.]

W poniższej tabeli przedstawiono proponowany model wstępnej farmakoterapii POChP w zależności od indywidualnej oceny objawów podmiotowych i ryzyka zaostrzeń.

Tabela 5. Początkowe leczenie farmakologiczne POChP według GOLD 2013.*

Grupa chorych	Pierwszy wybór	Drugi wybór	Wybór alternatywny**
A	Leki przeciwcholinergiczne krótko działające lub SABA	LABA albo leki przeciwcholinergiczne krótko działające i SABA albo LAMA	teofilina
B	LABA lub LAMA	LABA + LAMA	- SABA i/lub leki przeciwcholinergiczne krótko działające - teofilina
C	GKS wziewny + LABA lub LAMA	LABA + LAMA lub LAMA + inhibitor fosfodiestrazy typu 4 lub LABA + inhibitor fosfodiestrazy typu 4	- SABA i/lub leki przeciwcholinergiczne krótko działające - teofilina
D	GKS wziewny + LABA i/lub LAMA	GKS wziewny + LABA i LAMA albo GKS wziewny + LABA i inhibitor fosfodiestrazy typu 4 albo LAMA i LABA albo LABA i inhibitor fosfodiestrazy typu 4	- karbocysteina - SABA i/lub leki przeciwcholinergiczne krótko działające - teofilina

* leki w każdej komórce tabeli nie są wymienione w kolejności preferencji; ** leki wymienione w tej rubryce można stosować same lub w połączeniu z innymi lekami wymienionymi w 1. i 2. rubryce; LABA – długo działający β_2 -mimetyk wziewny; SABA – krótko działający β_2 -mimetyk wziewny; LAMA – leki przeciwcholinergiczne długo działające.

Chorzy z grupy A mają niewielkie objawy podmiotowe i małe ryzyko zaostrzeń. U wszystkich zaleca się jako lek pierwszego wyboru krótko działający lek rozszerzający oskrzela, a jako leczenie drugiego wyboru – połączenie krótko działających leków rozszerzających oskrzela (β_2 -mimetyku i leku przeciwcholinergicznego) albo wprowadzenie leku długo działającego.

Chorzy z grupy B mają bardziej nasilone objawy podmiotowe, ale małe ryzyko zaostrzeń. Zalecanymi lekami pierwszego wyboru są długo działające leki rozszerzające oskrzela (β_2 -mimetyki lub leki przeciwcholinergiczne). Nie ma danych, które uzasadniałyby sto-

sowanie w leczeniu początkowym długo działającego leku rozszerzającego oskrzela z jednej grupy, a nie z drugiej; wybór zależy głównie od odpowiedzi klinicznej u danego pacjenta. U chorych z ciężką dusznością leczenie drugiego wyboru polega na stosowaniu połączenia długo działających leków rozszerzających oskrzela (chorzy tak leczeni wymagają ścisłej obserwacji). Lekami alternatywnymi są krótko działające leki rozszerzające oskrzela, ewentualnie teofilina.

Chorzy z grupy C mają niewielkie objawy podmiotowe, ale duże ryzyko zaostrzeń. Jako leczenie pierwszego wyboru zaleca się stosowanie GKS wziewnego z LABA (z jednego inhalatora) albo długo działającego leku przeciwcholinergicznego (LAMA). Jako leczenie drugiego wyboru można zastosować połączenie LABA z LAMA albo połączenie GKS wziewnego z LAMA. Jeśli długo działające wziewne leki rozszerzające oskrzela są niedostępne lub zbyt drogie, można zastosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela i teofilinę. U chorych z przewlekłym zapaleniem oskrzeli można rozważyć zastosowanie inhibitora fosfodiesterazy typu 4.

Chorzy z grupy D mają nasilone objawy podmiotowe i duże jest u nich ryzyko zaostrzeń. Uzasadnienie dla terapii pierwszego wyboru jest takie samo jak w przypadku pacjentów z grupy C, ponieważ najważniejsze wydaje się zmniejszenie ryzyka zaostrzeń. Jako leczenie drugiego wyboru zaleca się połączenie leków z wszystkich 3 grup (GKS wziewnego, LABA i LAMA). Można też dodać do leczenia pierwszego wyboru inhibitor fosfodiesterazy typu 4, pod warunkiem że pacjent ma przewlekłe zapalenie oskrzeli. Jeśli długo działające wziewne leki rozszerzające oskrzela są niedostępne lub zbyt drogie, można zastosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela i teofilinę lub karbocysteinę.^{3,42}

Leki przeciwcholinergiczne długo działające (LAMA), takie jak bromek tiotropium, **bromek aklidyny** i bromek glikopironium, są lekami stosowanymi w każdej grupie chorych (w grupie A jako leczenie alternatywne, w grupach B-D – jako leczenie podstawowe).

2.11.3 Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010 r.

Według wytycznych NICE z 2010 roku przekonywanie chorych z POChP do zaprzestania palenia tytoniu jest jednym z najważniejszych elementów leczenia, do którego należy przekonywać wszystkich chorych, niezależnie od wieku.

U chorych, u których zaostrzenia choroby utrzymują się pomimo leczenia krótko działającymi lekami rozkurczającymi oskrzela (SABA) zaleca się następujące leczenie podtrzymujące:

- jeżeli $FEV_1 \geq 50\%$ wn.: leczenie długo działającymi lekami rozkurczającymi oskrzela (LABA) lub długo działającymi lekami przeciwmuskarynowymi (LAMA);
- jeżeli $FEV_1 < 50\%$ wn.: leczenie preparatem złożonym zawierającym w jednym inhalatorze LABA i kortykosteroid wziewny, lub LAMA.

[REDACTED]

Leczenie LAMA w skojarzeniu z preparatem złożonym z LABA i kortykosteroidu wziewnego należy zaoferować chorym, u których zaostrzenia choroby utrzymują się pomimo stosowania samego preparatu złożonego, niezależnie od wartości FEV₁.

Rehabilitację pulmonologiczną należy zapewnić wszystkim chorym z POChP, w tym chorym, którzy byli hospitalizowani w ostatnim czasie lub mieli zaostrzenie choroby.

Nieinwazyjna wentylacja powinna być stosowana jako leczenie z wyboru w przewlekłej niewydolności oddechowej podczas zaostrzeń nie odpowiadających na leczenie. Nieinwazyjna wentylacja powinna być przeprowadzona przez pracowników przeszkolonych w jej wykonywaniu oraz posiadających doświadczenie i świadomość ograniczeń tej metody.

Częstość występowania zaostrzeń POChP należy zredukować poprzez właściwe wykorzystanie kortykosteroidów wziewnych, leków rozszerzających oskrzela oraz szczepień.⁴³

W wytycznych nie uwzględniono bromku aklidyny, gdyż do lipca 2012 roku nie był on zarejestrowany w leczeniu chorych z POChP.

2.12 Specyficzne rekomendacje dla bromku aklidyny

Bromek aklidyny w analizowanym wskazaniu został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 20.07.2012 r., natomiast na terenie Stanów Zjednoczonych – 23.07.2012 r.

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania bromku aklidyny w leczeniu POChP.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

W dokumencie *Evidence summaries: new medicines* opublikowanym dnia 07.01.2013 r. przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP. Według NICE nie ma potrzeby przeprowadzenia formalnej oceny technologii medycznej, a przypadku potrzeby rozważenia dowodów naukowych dla bromku aklidyny razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne, koszty oraz profil bezpieczeństwa każdej terapii.⁴⁴

Dokument *Evidence summaries: new medicines* zawiera podsumowanie kluczowych dowodów dla wybranych nowych leków lub dla nowych wskazań leków istniejących, które są uznawane za znaczące dla *National Health Service*. Streszczenie nie stanowi jednak wytycznych NICE.

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

HAS nie rekomenduje finansowania bromku aklidyny ze względu na brak możliwości jednoznacznego porównania skuteczności i bezpieczeństwa leku z komparatorem stanowiącym istniejącą praktykę kliniczną (bromkiem tiotropium; brak badań bezpośred-

nie porównujących oba leki i oceniających częstości występowania zdarzeń takich jak: zaostrzenia POChP, hospitalizacje i zgony).⁴⁵

- Rekomendacja PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁴⁶

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Dnia 12.11.2012 r. bromek aklidyny został zaaprobowany do stosowania w ramach *NHS Scotland* jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W 2 badaniach fazy III wykazano, że bromek aklidyny jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż placebo w poprawie czynności płuc (natężona objętość wydechuowa pierwszosekundowa, FEV₁) po 12 i 24 tygodniach stosowania.⁴⁷

- Rekomendacja CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee, Kanada)

Nie odnaleziono rekomendacji.⁴⁸

- Rekomendacja IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Niemcy)

W raporcie IQWiG nie wykazano dodatkowej korzyści związanej ze stosowaniem bromku aklidyny w leczeniu chorych z POChP na podstawie porównania pośredniego z bromkiem tiotropium.⁴⁹

- Rekomendacja AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group, Walia)

Od dnia 29 lipca 2013 r. bromek aklidyny jest rekomendowany przez AWMSG do stosowania w ramach *NHS Wales* jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u dorosłych chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.⁵⁰

3 Interwencja

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bromku aklidyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Bretaris Genuair.⁵¹

Tabela 6. Zestawienie danych dotyczących interwencji.⁵¹

Nazwa międzynarodowa	bromek aklidyny
Nazwa handlowa	Bretaris Genuair®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Substancje przeciwcholinergiczne (R03BB05)
Postać	Proszek do inhalacji
Dawka	375 µg bromku aklidyny (322 µg aklidyny)
Data dopuszczenia do obrotu	20.07.2012
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/12/778/001-3 EU/1/12/778/001-3
Podmiot odpowiedzialny	Almirall, S.A. Ronda General Mitre, 151 ES-08022 Barcelona Hiszpania

3.2 Mechanizm działania

Bromek aklidyny to kompetycyjny, selektywny antagonist receptorów muskarynowych (znany także jako substancja o działaniu przeciwcholinergicznym), dla którego czas pozostawania w receptorach M₃ jest dłuższy niż w receptorach M₂. Receptory M₃ pośredniczą w kurczeniu się mięśni gładkich dróg oddechowych. Wdychany bromek aklidyny działa miejscowo w płucach jako antagonist receptorów M₃ w mięśniach gładkich dróg oddechowych i wywołując rozkurcz oskrzeli. Badania niekliniczne in vitro i in vivo wykazały szybkie, zależne od dawki i długotrwałe działanie hamujące aklidyny na wywołane acetylocholiną zwięźnienie oskrzeli. Bromek aklidyny jest szybko rozkładany w osoczu i w związku z tym poziom ogólnoustrojowych działań niepożądanych związanych z działaniem przeciwcholinergicznym jest mały.⁵¹

3.3 Zarejestrowane wskazania

Bromek aklidyny jest wskazany w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela w celu złagodzenia objawów u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).⁵¹

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna inhalacja 322 µg aklidyny podawana dwa razy na dobę.

W razie pominięcia dawki, kolejną należy przyjąć jak najszybciej. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki, pominiętą dawkę należy opuścić.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Stosowanie bromku aklidyny u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).

Sposób podawania

Do podawania wziewnego.⁵¹

3.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bromek aklidyny, atropinę lub jej pochodne, w tym: ipratropium, oksytropium lub tiotropium, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.⁵¹

3.6 Przedawkowanie

Stosowanie dużych dawek bromku aklidyny może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów działania przeciwcholinergicznego.

Jednak pojedyncze wziewne dawki do 6000 µg bromku aklidyny podawano zdrowym ochotnikom bez układowych przeciwcholinergicznymi reakcji niepożądanych. Dodatkowo nie odnotowano pojawienia się żadnych klinicznie istotnych działań niepożądanych

po 7 dniach od rozpoczęcia stosowania dwa razy na dobę do 800 µg bromku aklidyny u zdrowych ochotników.

Ostre zatrucie w wyniku nieumyślnego połknięcia bromku aklidyny jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym oraz wyposażenie inhalatora Genuair w mechanizm kontrolowania dawek wyzwalany oddechem.⁵¹

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych bromku aklidyny należały ból głowy (6,6%) oraz zapalenie jamy nosowogardłowej (5,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wyszczególnione poniżej częstości występowania działań niepożądanych oparto na częstościach występowania reakcji niepożądanych, (tj. zdarzeń związanych z bromkiem aklidyny) odnotowywanych w związku ze stosowaniem bromku aklidyny 322 µg (636 pacjentów) w zbiorczej analizie danych pochodzących z jednego 6-miesięcznego oraz dwóch 3-miesięcznych randomizowanych badań klinicznych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Częstość występowania reakcji niepożądanych została określona z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).⁵¹

Tabela 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia bromkiem aklidyny według Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁵¹

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Preferowane określenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie zatok
	Często	Zapalenie jamy nosowogardłowej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel
	Niezbyt często	Dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Preferowane określenie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu

4 Komparatory

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1*, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁵²

Leki rozkurczające oskrzela (β_2 -mimetyki, leki przeciwcholinergiczne, metyloksantyny) odgrywają główną rolę w leczeniu objawowym. Stosuje się je doraźnie lub regularnie. Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia.²⁸

Bromek aklidyny jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych (lek przeciwcholinergiczny), który podaje się 2 razy na dobę.

Według aktualnych wytycznych GOLD z 2013 roku, długo działającymi lekami przeciwcholinergicznymi zalecanymi w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc poza bromkiem aklidyny są: bromek tiotropium oraz bromek glikopironium (leki podawane raz na dobę).⁴²

W warunkach polskich istniejącą praktykę w ramach długo działających leków przeciwcholinergicznymi stanowi bromek tiotropium, który jest lekiem refundowanym ze środków publicznych i wydawanym po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową (ciężka postać choroby), oraz po wniesieniu opłaty wysokości 30% ceny leku przez pozostałych chorych (umiarkowana postać choroby).⁵³

Bromek glikopironium został zarejestrowany w leczeniu POChP od 28.09.2012 r.,^{54,55,56} jednak nie jest refundowany w Polsce i aktualnie nie stanowi praktyki klinicznej.⁵³

Stąd, jako jedyny aktywny komparator dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto bromek tiotropium.

W analizie przyjęto również jako komparator brak aktywnego leczenia (stosowanie placebo), określając skuteczność, a przede wszystkim bezpieczeństwo bromku aklidyny,

4.1 Bromek tiotropium

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bromku tiotropium. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁵⁷


Tabela 8. Zestawienie danych dotyczących interwencji.⁵⁷

Nazwa międzynarodowa	bromek tiotropium
Nazwa handlowa	Spiriva®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Substancje przeciwcholinergiczne (R03BB04)
Postać	Proszek do inhalacji w kapsułkach twardych
Dawka	18 µg tiotropium (22,5 µg bromku tiotropium)
Data dopuszczenia do obrotu	30.03.2003
Data ostatniego przedłużenia dopuszczenia do obrotu	10.12.2008
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	9851
Podmiot odpowiedzialny	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim/Rhein Niemcy

4.1.2 Mechanizm działania

Bromek tiotropium jest długo działającym, wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, w medycynie klinicznej określanym jako lek przeciwcholinergiczny. Poprzez wiązanie się z receptorami muskarynowymi w mięśniówce gładkiej oskrzeli, bromek tiotropium hamuje cholinergiczne (zwążające oskrzela) działanie acetylocholiny wydzielanej na zakończeniach nerwów przywspółczulnych. Wykazuje on podobne powinowactwo do poszczególnych podtypów receptora muskarynowego (od M₁ do M₅).

Bromek tiotropium, działając jako kompetycyjny i odwracalny antagonistą receptorów M₃ w drogach oddechowych, powoduje rozszerzenie oskrzeli. Działanie to jest zależne od dawki i utrzymuje się ponad 24 godziny. Długotrwałe działanie jest prawdopodobnie



spowodowane bardzo powolną dysocjacją cząsteczki produktu do receptora M₃, przy czym okres połowicznej dysocjacji jest znacznie dłuższy w porównaniu z ipratropium. Jako lek przeciwcholinergiczny o strukturze N-czwartorzędowej, bromek tiotropium stosowany wziewnie odznacza się wybiórczym, miejscowym działaniem na oskrzela. Stężenia terapeutyczne, przy których nie występują ogólnoustrojowe objawy działania przeciwcholinergicznego mieszczą się w dopuszczalnym zakresie. Rozszerzenie oskrzeli jest wynikiem działania miejscowego (w drogach oddechowych), a nie ogólnoustrojowego. Dysocjacja tiotropium do receptora M₂ jest szybsza niż w przypadku receptora M₃, czego przejawem w czynnościowych badaniach in vitro była (kinetycznie zależna) selektywność podtypu receptora M₃ względem M₂. Duża siła działania i wolna dysocjacja od receptora znalazły swoje kliniczne odzwierciedlenie w postaci znaczącego i długotrwałego działania rozszerzającego oskrzela u chorych z POChP.⁵⁷

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Bromek tiotropium jest wskazany jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym w celu złagodzenia objawów u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

4.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Zaleca się inhalację zawartości jednej kapsułki raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia, za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

Bromek tiotropium może być inhalowany wyłącznie za pomocą aparatu do inhalacji HandiHaler.

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Kapsułek nie należy połykać.

Kapsułka bromku tiotropium zawiera tylko niewielką ilość proszku do inhalacji, w związku z tym jest ona wypełniona tylko częściowo.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku mogą stosować bromek tiotropium w zalecanej dawce.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą stosować bromek tiotropium w zalecanej dawce.

Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) powinni stosować bromek tiotropium jedynie w przypadku, gdy spodziewana korzyść dla pacjenta przewyższa potencjalne ryzyko.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą stosować bromek tiotropium w zalecanej dawce.

Dzieci i młodzież: nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bromku tiotropium u dzieci i młodzieży, dlatego nie należy go stosować u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.⁵⁷

4.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na bromek tiotropium, atropinę lub jej pochodne, takie jak ipratropium czy oksytropium, bądź też na substancję pomocniczą, laktozę jednowodną, która zawiera białka mleka.⁵⁷

4.1.6 Przedawkowanie

Podawanie dużych dawek bromku tiotropium może prowadzić do wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem leku.

Jednakże, po podaniu zdrowym ochotnikom do 340 mikrogramów bromku tiotropium w pojedynczej dawce wziewnej nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z ogólnoustrojowym działaniem przeciwcholinergicznym. Poza tym, po zastosowaniu u zdrowych ochotników bromku tiotropium w dawce do 170 mikrogramów na dobę przez 7 dni, nie zanotowano żadnych istotnych działań niepożądanych, z wyjątkiem suchości błony śluzowej jamy ustnej. W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek u pacjentów z POChP, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 43 mikrogramy bromku tiotropium, stosowanej przez 4 tygodnie, nie zanotowano znaczących działań niepożądanych.

Ostre zatrucie po nieumyślnym spożyciu doustnym bromku tiotropium w kapsułkach jest mało prawdopodobne ze względu na małą biodostępność po podaniu doustnym.⁵⁷

4.1.7 Działania niepożądane

Większość wymienionych działań niepożądanych związana jest z przeciwcholinergicznym działaniem bromku tiotropium.

Częstość wymienionych poniżej działań niepożądanych została oszacowana na podstawie częstości działań niepożądanych zaobserwowanych w grupie 9 149 pacjentów przyjmujących tiotropium w trakcie 26 łącznie analizowanych badań klinicznych, kontrolowanych placebo, z okresem leczenia od czterech tygodni do czterech lat.

Częstość występowania została określona na podstawie następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).⁵⁷

Tabela 9. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia bromkiem tiotropium według Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁵⁷


Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Odwodnienie	Nie znana
Zaburzenia układu nerwowego	
Zawroty głowy	Niezbyt często
Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Bezsenna	Rzadko
Zaburzenia oka	
Niewyraźne widzenie	Niezbyt często
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	Rzadko
Jaskra	Rzadko
Zaburzenia serca	
Migotanie przedsionków	Niezbyt często
Częstoskurcz nadkomorowy	Rzadko
Tachykardia	Rzadko
Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zapalenie gardła	Niezbyt często
Dysfonia	Niezbyt często
Kaszel	Niezbyt często
Skurcz oskrzeli	Rzadko
Krwawienie z nosa	Rzadko
Zapalenie krtani	Rzadko
Zapalenie zatok	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
Zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często
Choroba refluksowa przełyku	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
Zaparcia	Niezbyt często
Nudności	Niezbyt często
Niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit	Rzadko
Zapalenie dziąseł	Rzadko
Zapalenie języka	Rzadko
Kandydoza części ustnej gardła	Rzadko
Dysfagia (utrudnione przełykanie)	Rzadko
Próchnica zębów	Nie znana*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu immunologicznego	
Wysypka	Niezbyt często
Pokrzywka	Rzadko
Świąd	Rzadko
Nadwrażliwość (w tym reakcje natychmiastowe)	Rzadko
Obrzęk naczynioruchowy	Nie znana*
Zakażenie skórne, owrzodzenie skóry	Nie znana*
Suchość skóry	Nie znana*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Obrzęk stawów	Nie znana*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu	Niezbyt często
Zatrzymanie moczu	Niezbyt często
Zakażenie dróg moczowych	Rzadko

* brak działań niepożądanych przypisywanych tiotropium w grupie 9 149 chorych przyjmujących tiotropium. Jednakże wymienione działania mogą być związane ze stosowaniem tiotropium.

Najczęściej obserwowanymi w kontrolowanych badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były działania związane z przeciwcholinergicznym działaniem bromku tiotropium, takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, która pojawiła się u około 4% pacjentów.

W 26 badaniach klinicznych suchość błony śluzowej jamy ustnej była przyczyną przerwania leczenia u 18 z 9 149 pacjentów przyjmujących tiotropium (0,2%).



Do ciężkich działań niepożądanych związanych z przeciwcholinergicznym działaniem bromku tiotropium należą: jaskra, zaparcia, niedrożność jelit, w tym porażenna niedrożność jelit oraz zatrzymanie moczu.

Częstość występowania objawów związanych z przeciwcholinergicznym działaniem bromku tiotropium może zwiększać się z wiekiem.⁵⁷

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:


- zmiana parametrów spirometrycznych w porównaniu do wartości początkowych: FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. *forced expiratory volume in one second*), FVC (natężona pojemność życiowa, ang. *forced vital capacity*), IC (pojemność wdechowa, ang. *inspiratory capacity*);
- wynik kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ);
- wynik kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (TDI);
- istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza *St. George's Respiratory Questionnaire* (TDI);
- zaostrzenia POChP;
- ocena objawów POChP;
- stosowanie leków doraźnych.

Zgodnie z wytycznymi GOLD, oceniane parametry spirometryczne korelują z ciężkością choroby, są podstawą do przypisania stopnia ciężkości choroby i determinują postępowanie terapeutyczne (FEV₁). Wartość FEV₁ <1,00 l świadczy o ciężkim zaostrzeniu.^{58,59} Poza natężoną objętością wydechową pierwszosekundową, znaczenie pozostałych biomarkerów czy surogatów POChP jest ograniczone. Istotnymi punktami klinicznymi pozostają w POChP duszność, jakość życia oraz śmiertelność.⁶⁰

Przy akceptacji ograniczeń m.in. związanych z prowadzeniem badań klinicznych o określonym czasie obserwacji i spodziewanym braku oceny śmiertelności całkowitej, przyjęte punkty końcowe są typowe i powszechnie stosowane w badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii stosowanych w POChP.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁵¹ W analizie opartej na RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa, m.in.:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie,

- 
-
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
 - poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4,
 - poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
 - zgony.

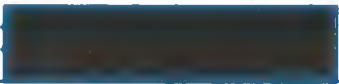
6 Rekomendacja AHTAPol

Nie odnaleziono rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM dotyczących stosowania bromku aklidyny (Bretaris Genuair®) w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Dla bromku tiotropium odnaleziono rekomendację nr 33/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 20 września 2010 r.: „Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania, ani warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej Spiriva® (tiotropium) we wskazaniu: ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, oraz w pozostałych wskazaniach rejestracyjnych.”⁶¹

Spośród pozostałych leków stosowanych w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc odnaleziono następujące rekomendacje Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM:

- Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne zakwalifikowanie leku Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową” jako świadczenia gwarantowane. Uzasadnieniem rekomendacji jest brak badań dokumentujących wpływ indakaterolu na zmniejszenie liczby zaostrzeń POChP i śmiertelności, brak uzasadnienia do ograniczenia wskazań leczenia indakaterolem do ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci POChP, brak długofalowych badań jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo przyjmowania indakaterolu łącznie z wziewnymi glikosterydami, brak danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z randomizowanych badań klinicznych stosowania indakaterolu dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tygodni oraz zbliżona częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie indakaterolu i komparatora (większa częstość występowania niektórych zdarzeń w grupie indakaterolu).²⁴
- Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. Uzasadnieniem rekomendacji jest fakt, że flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklezonidem w terapii pacjentów z astmą oskrze-



lową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid podawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji.⁶² Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej.⁶³

- Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Daxas” (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Uzasadnieniem rekomendacji jest fakt, że brak jest długofalowych badań, jednoznacznie wskazujących na akceptowalne bezpieczeństwo stosowania tego leku. Finansowanie roflumilastu wiązałoby się z istotnym wzrostem wydatków płatnika publicznego, co nie znajduje uzasadnienia w efektywności klinicznej i bezpieczeństwie.⁶⁴
- Rada Konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie, jako świadczenia gwarantowanego, leku Onbrez Breezhaler® (indacaterol maleate): w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz w leczeniu ciężkiej postaci POChP udokumentowanej badaniami spirometrycznymi z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową. Rada uznała, że indakaterol jest lekiem nowym, obiecującym ale jeszcze niewystarczająco przebadanym, zwłaszcza pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Biorąc pod uwagę brak wyraźnej przewagi skuteczności indakaterolu nad komparatorami oraz fakt szerokiego dostępu pacjentów do leków stosowanych w POChP, Rada nie uznała za zasadne zakwalifikowanie preparatu Onbrez Breezhaler® jako świadczenia gwarantowanego.⁶⁵

7 Finansowanie

Bretaris Genuair® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Bromek tiotropium jest lekiem aktualnie refundowanym w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Tiotropium jest:

- wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej przez chorych z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową (ciężka postać choroby),
- wydawane po wniesieniu opłaty wysokości 30% ceny leku przez pozostałych chorych (umiarkowana postać choroby).⁵³



Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na pod-

[REDACTED]

stawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z projektem rozporządzenia z 16 lipca 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r.,⁶⁷ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2014 roku ustalono w wysokości 1 680 PLN.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania bromku aklidyny (Bretaris Genuair®, Almirall) u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc w porównaniu z bromkiem tiotropium lub brakiem aktywnego leczenia (stosowanie placebo).

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 11. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z ciężką postacią POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV₁<50% oraz ujemną próbą rozkurczową (wariant 1); • chorzy z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc niespełniający kryteriów kwalifikacji do ciężkiej postaci choroby (wariant 2).
Interwencja (I)	bromek akolidyny (Bretaris Genuair®, Almirall)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • bromek tiotropium (Spiriva®, Boehringer Ingelheim) • placebo
Efekty zdrowotne (O)	<p><u>ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana parametrów spirometrycznych w porównaniu do wartości początkowych: FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa, ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>), FVC (natężona pojemność życiowa, ang. <i>forced vital capacity</i>), IC (pojemność wdechowa, ang. <i>inspiratory capacity</i>); • wynik kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ); • istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (SGRQ); • wynik kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (TDI); • istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> (TDI); • zaostrzenia POChP; • ocena objawów POChP; • stosowanie leków doraźnych. <p><u>ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie, • poszczególne zdarzenia niepożądane, • poszczególne zdarzenia niepożądane stopnia 3-4, • poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, • zgony.

Spis tabel

Tabela 1. Spirometryczna klasyfikacja ciężkości POChP.....	11
Tabela 2. Klasyfikacja ciężkości ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych (obturacji) w POChP wg GOLD 2013. ³¹	17
Tabela 3. Kwestionariusz mMRC do oceny nasilenia duszności. ³	18
Tabela 4. Leki powszechnie stosowane w POChP.	25
Tabela 5. Początkowe leczenie farmakologiczne POChP według GOLD 2013.*.....	28
Tabela 6. Zestawienie danych dotyczących interwencji. ⁵¹	32
Tabela 7. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia bromkiem aklidyny według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ⁵¹	34
Tabela 8. Zestawienie danych dotyczących interwencji. ⁵⁷	37
Tabela 9. Częstość działań niepożądanych w trakcie leczenia bromkiem tiotropium według Charakterystyki Produktu Leczniczego. ⁵⁷	40
Tabela 10. Wnioskowana cena preparatu Bretaris Genuair® (30 DDD).....	48
Tabela 11. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	51

Spis ilustracji

Rysunek 1. Klasyfikacja chorych na POChP według GOLD 2013.	10
---	----

Piśmiennictwo

- ¹ Praca zbior. pod red. Rodriguez'a Roisin'a R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD 2011.
- ² Prac. zbior. pod red. Kozielskiego J. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumonologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneum i Alerg* 2004(72). www.pneumologia.viamedica.pl/darmowy_pdf.phtml?indeks=18&indeks_art=225 [dostęp 02.10.2013 r.]
- ³ Gajewski P, Niżankowska-Mogilnicka E. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc - podsumowanie aktualizacji GOLD 2011. Na podstawie: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: revised 2011. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=66813> [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁴ Gajewski P, Padjas A, Strzeszyński Ł. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Aktualizacja (GOLD 2008). Na podstawie: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2008). <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=47474&spec=29> [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁵ Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravitlles M, Aldington S, Beasley R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):188-207.
- ⁶ American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. <http://www.thoracic.org/clinical/copd-guidelines/resources/copddoc.pdf> [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁷ Lee CH, Lee MC, Lin HH, Shu CC, Wang JY, Lee LN, Chao KM. Pulmonary tuberculosis and delay in anti-tuberculous treatment are important risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2012;7(5):e37978. Epub 2012 May 25.
- ⁸ Szczeklik A: *Choroby wewnętrzne*. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2005: 522-530
- ⁹ Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S, Faluta T, Borowiec L. [Costs of chronic obstructive pulmonary disease in patients treated in ambulatory care in Poland]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2011;79(5):337-42. Polish.
- ¹⁰ Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370(9589):741-50.
- ¹¹ Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2006;28(3):523-32.

- ¹² Prac. zbior. pod red. Niepsuj G. Przewlekła obturacyjna choroba płuc wśród mieszkańców Zabrza. *Wiad. Lek.* 2002; 55 (supl. 1): 354–359.
- ¹³ Pływaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zieliński J. Częstość występowania POChP wśród mieszkańców prawobrzeżnej Warszawy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2003; 71: 329–335.
- ¹⁴ Prac. zbior. pod red. Niżankowskiej-Mogilnickiej E. Częstość występowania POChP i rozpowszechnienie palenia tytoniu w Małopolsce – wyniki badania BOLD w Polsce. *Pol Archw Med. Wewn* 2007;117(9).
- ¹⁵ Mannino DM, Gagnon RC, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2000;160:1683-1689.
- ¹⁶ Petty TL. Scope of the COPD problem in North America: early studies of prevalence and NHANES III data: basis for early identification and intervention. *Chest.* 2000;117(5 suppl 2):326S-331S.
- ¹⁷ Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000 Oct;118(4):981-9.
- ¹⁸ Viegi G, Pedreschi M, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs. American Thoracic Society definition. *Chest.* 2000;117(5 suppl 2):339S-345S.
- ¹⁹ Bakke PS, Baste V, et al. Prevalence of obstructive lung disease in a general population: relation to occupational title and exposure to some airborne agents. *Thorax.* 1991;46:863-870.
- ²⁰ Lange P, Groth S, et al. Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med.* 1989;226:25-32.
- ²¹ Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology.* 2004 Nov;9(4):458-65.
- ²² Woo J, Pang J. Spirometry in healthy elderly Chinese. *Thorax.* 1988;43:617-620.
- ²³ Bednarek M, Maciejewski J, Wozniak M, Kuca P, Zielinski J. Prevalence, severity and underdiagnosis of COPD in the primary care setting. *Thorax.* 2008 May;63(5):402-7.
- ²⁴ AOTM. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2012 z dnia 12 marca 2012 r. w zakresie niezasadności zakwalifikowania leków Hirobriz Breezhaler, indakaterolu maleinian, proszek do inhalacji w kapsułkach twardych, 150 i 300 µg, opakowania 30 kapsułek + inhalator, we wskazaniu: „ciężka postać przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowana badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową”, jako świadczenia gwarantowanego.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-11-2012-Hirobriz/Stanowisko_RP_AOTM_11_2012_Hirobriz_%28indakaterol%29.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

-
- 25 Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Mar;18(2):97-103.
- 26 Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Tennstedt S, Portenoy RK. Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jul;38(1):115-23.
- 27 Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 May;153(5):1530-5.
- 28 Szczeklik A: Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2010.
- 29 Løkke A., Lange P., Scharling H., Fabricius P., Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61(11):935-9.
- 30 Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
- 31 Szczeklik A: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2012.
- 32 Mejza F, Nizankowska-Mogilnicka E, Gajewski P. Choroby układu oddechowego - postępy 2011.
http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=66250&_tc=FD085E79FC5614A5F9A0DFA26FB8F61A [dostęp 02.10.2013 r.]
- 33 Halpin DM, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease: the disease and its burden to society. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):619-23.
- 34 American Lung Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html> [dostęp 02.10.2013 r.]
- 35 Confronting COPD in America, 2000. Schulman, Ronca and Bucuvalas, Inc. (SRBI) Funded by Glaxo Smith Kline. http://www.aarc.org/resources/confronting_copd/exesum.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]
- 36 Dalal AA, Liu F, Riedel AA. Cost trends among commercially insured and Medicare Advantage-insured patients with chronic obstructive pulmonary disease: 2006 through 2009. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:533-42.
- 37 Blanchette CM, Dalal AA, Mapel D. Changes in COPD demographics and costs over 20 years. *J Med Econ*. 2012 Jul 19. [Epub ahead of print]
- 38 Ornek T, Tor M, Altın R, Atalay F, Geredeli E, Soylu O, Erboy F. Ornek T, Tor M, Altın R, Atalay F, Geredeli E, Soylu O, Erboy F. *Int J Med Sci*. 2012;9(4):285-90.

- ³⁹ Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1278-85.
- ⁴⁰ Dal Negro R, Berto P, Tognella S, Quarenzi L; Global Outcomes in Lung Disease Study Group. Cost-of-illness of lung disease in the TriVeneto Region, Italy: the GOLD Study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2002 Feb;57(1):3-9.
- ⁴¹ Górecka D, Jassem E, Pierzchała W, Śliwiński P. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 3: 220–254.
- ⁴² Praca zbior. pod red. Decramer M. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD 2013.
http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁴³ NICE. CG101 Chronic obstructive pulmonary disease (update): NICE guideline.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁴⁴ NICE. ESNM8: Chronic obstructive pulmonary disease: acclidinium bromide.
<http://publications.nice.org.uk/esnm8-chronic-obstructive-pulmonary-disease-acclidinium-bromide-esnm8/> [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁴⁵ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12549_BRETARIS-GENUAIR_avis3_CT12549.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁴⁶ PBAC. <http://www.health.gov.au/> [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁴⁷ SMC. Acclidinium 322 micrograms inhalation powder (Eklira Genuair®) SMC No. (810/12).
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/acclidinium_bromide_Eklira_Genuair_FINAL_October_2012_Amended_01_11_12_for_website.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁴⁸ CEDAC. <http://www.cadth.ca/> [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁴⁹ IQWiG. Acclidinium bromide – Benefit assessment. https://www.iqwig.de/download/A12-13_Aclidium-bromide_Extract-of-dossier-ssessment.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]
- ⁵⁰ AWMSG. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/938> [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁵¹ Bretaris Genuair: Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁵² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]
- ⁵³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

nych na dzień 1 września 2013 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=&ma=032537> [dostęp 12.09.2013 r.]

⁵⁴ Enurev Breezhaler®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002691/WC500133698.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]

⁵⁵ Seebri Breezhaler®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]

⁵⁶ Tovonor Breezhaler®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002690/WC500133840.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]

⁵⁷ Spiriva®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://leki.urpl.gov.pl/files/Spiriva_18.pdf [dostęp 12.09.2013 r.]

⁵⁸ Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991;99:595-99.

⁵⁹ Emerman CL, Lukens TW, Effron D. Physician estimation of FEV₁ in acute exacerbation of COPD. *Chest* 1994;105:1709-12.

⁶⁰ Cazzola M, MacNee W, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 2008;31:416-69.

⁶¹ http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R52-2010-Spiriva/R_33_2010_Spiriva_POChP.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

⁶² AOTM. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/2011 z dnia 26 września 2011r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/Stanowisko_RK_AOTM_83_2011_fluticasonum_Flixotide_Flixotide%20Dysk_astma_PoChP.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

⁶³ AOTM. Rekomendacja nr 68/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 26 września 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/R_68_2011_flixotide.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

⁶⁴ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 88/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku Daxas® (roflumilast) u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela, jako świadczenia gwarantowanego.

http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R72-2010-Daxas/Stanowisko_RK_AOTM_88_27_2010_roflumilast_Daxas.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

⁶⁵ Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 75/23/2010 z dnia 8 listopada 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku maleinian indakaterolu (Onbrez Breezhaler®) w podtrzymującym leczeniu rozszerzającym oskrzela u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz w ciężkiej postaci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc udokumentowanej badaniem spirometrycznym z wartością FEV1<50% oraz ujemną próbą rozkurczową, jako świadczenia gwarantowanego.

[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R59-2010-indakate-](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R59-2010-indakate-rol_Onbrez_Breezhaler/Stanowisko_RK_AOTM_75_23_2010_indakaterol_Onbrez_Breezhaler.pdf)

[rol_Onbrez_Breezhaler/Stanowisko_RK_AOTM_75_23_2010_indakaterol_Onbrez_Breezhaler.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R59-2010-indakate-rol_Onbrez_Breezhaler/Stanowisko_RK_AOTM_75_23_2010_indakaterol_Onbrez_Breezhaler.pdf) [dostęp 02.10.2013 r.]

⁶⁷ Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (projekt z dnia 16 lipca 2013 r.).

www.mpips.gov.pl/download/gfx/mpips/pl/defaultopisy/8183/1/1/03%20-%20projekt%20rozporzadzenia.pdf [dostęp 02.10.2013 r.]

