



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut
Arcana

Analiza problemu decyzyjnego
dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku
jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do
inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający
oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych
schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym
skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego
zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej
obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Kraków 2014



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	4
1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	10
4. POPULACJA	11
4.1. Wnioskowane wskazanie	11
4.2. Problem zdrowotny – astma oskrzelowa	11
4.4. Istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna na podstawie wytycznych praktyki klinicznej	35
5. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	45
5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	45
5.2. Wskazania do stosowania	45
5.3. Mechanizm działania	46
5.4. Dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	47
5.5. Przeciwwskazania, przedawkowania	47
5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach	48
5.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach	48
6. INTERWENCJE OPCJONALNE (KOMPARATORY)	50
6.1. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)	50
6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)	63
6.3. Charakterystyka interwencji opcjonalnej (komparatora)	65
7. WYNIKI ZDROWOTNE	75
7.1. Wyniki zdrowotne – astma oskrzelowa	75
7.2. Wyniki zdrowotne – przewlekła obturacyjna choroba płuc	77
8. TYPY BADAŃ	79
9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)	81
10. PIŚMIENNICTWO	82
11. SPIS TABEL	86
12. ZAŁĄCZNIKI	88

12.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukiwane źródła	88
12.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła	89
12.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła	90
12.4. Zestawienie zalecanych metod leczenia astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej	91
12.5. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	97
12.6. Wielkość sprzedaży potencjalnych komparatorów w Polsce we wnioskowanych wskazaniach	104

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Starszy specjalista ds. klinicznych	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
██████████	Konsultant	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Data zakończenia analizy: sierpień 2014 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana

ul. Płk S. Dąbka 8/510

30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

6-MWD	Test 6-minutowego chodu (ang. <i>6-Minute Walk Test</i>)
µg	Mikrogram
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACP	<i>American College of Physicians</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIF	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BDI	<i>Baseline Dyspnea Index</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
B.d.	Brak danych
BIL	Biuletynu Informacji o Lekach
BODE	<i>BMI, Obstruction, Dyspnea, Exercise Capacity</i> (akronim wskaźnika)
BOLD	<i>Burden of Obstructive Lung Disease</i> (akronim badania)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CBIP	<i>Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CR-10	<i>Borg Category-Ratio Perceived Exertion Scale</i>
CRQ	<i>Chronic Respiratory Questionnaire</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i>
CzPPS	<i>Czech Pneumological and Phthisiological Society</i>
DMA	<i>Danish Medicines Agency</i>
DLCO	Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (ang. <i>Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide</i>)
DPI	Inhalator proszkowy
EADL	<i>Extended Activity of Daily Living</i>
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce

ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (<i>U S Food and Drug Administration</i>)
FEN/IPR_{sero}	Fenoterol bromowodorku/ ipratropiowy bromek jednowodny w postaci aerozolu do inhalacji
FEV	Wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>Forced Expiratory Flow</i>)
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FRC	Czynnościowa pojemność zalegająca (ang. <i>Functional Residual Capacity</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HC	<i>Health Canada</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IA	Instytut Arcana
IC	Pojemność wdechowa (ang. <i>Inspiratory Capacity</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICSI	<i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LABA	Długodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
mcg	Mikrogram
MDI	Inhalator ciśnieniowy
mg	Miligram
mMRC	Zmodyfikowana skala duszności wg <i>British Medical Research Council</i>
MPD	<i>Medical Product Database</i>
MSPS	<i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ODD	<i>Open Drug Database</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RV	Objętość zalegająca (ang. <i>Residual Volume</i>)
SABA	Krótkodziałający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Short-acting β_2 Agonist</i>)
SAMA	Krótkodziałający antagonist receptorów muskarynowych (ang. <i>Short-acting Muscarinic Antagonist</i>)
SBU	<i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SGRQ	<i>The St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SVC	Pojemność życiowa określana podczas powolnych manewrów oddechowych (ang. <i>Slow Vital Capacity</i>)
TDI	<i>Transition Dyspnoea Index</i>
TLC	Całkowita pojemność płuc
TLV	<i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów i Produktów Biobójczych
vs	<i>Versus</i>
wGKS	Glikokortykosteroidy wziewne
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
VLDI	<i>Work Loss Data Institute</i>
VoA/DoD	<i>Department of Veteran Affairs/ Department of Defense</i>

3. CEL I METODYKA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N[®] (substancja czynna: fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu, FEN/IPR_{aero}; aerozol do inhalacji, roztwór) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (tj. we wskazaniach rejestracyjnych dla produktu leczniczego Berodual N[®] [4]).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową (P, ang. *population*), interwencję wnioskowaną (I, ang. *intervention*), interwencje opcjonalne – komparatory (C, ang. *comparator*) i w yniku zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy efektywności klinicznej (O, ang. *outcomes*) oraz rodzaj uwzględnionych badań klinicznych (S, ang. *study*), które będą stanowić kryteria selekcji w analizie efektywności klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2], [3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono m.in.: przegląd najważniejszych (aktualnych) polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z astmą oskrzelową oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

4. POPULACJA

4.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Berodual N[®] (substancja czynna: fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu, FEN/IPR_{aero}; aerozol do inhalacji, roztwór), dla którego zostały opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany we wskazaniach: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli (z rozedmą lub bez rozedmy płuc) oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc.

Wobec tego populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) analizy efektywności klinicznej, stanowią dzieci powyżej 6 roku życia i dorośli pacjenci z astmą oskrzelową i POChP. Dodatkowo należy zaznaczyć, że zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Berodual N[®], preparat ten jest przeciwwskazany u pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia). W związku z powyższym populacja docelowa nie będzie obejmowała pacjentów z wymienionymi powyżej chorobami współistniejącymi.

Wnioskowane wskazania są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi przedmiotowego produktu leczniczego [4].

4.2. Problem zdrowotny – astma oskrzelowa

4.2.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego – astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa (łac. *astma bronchiale*, ang. *asthma* lub *bronchial asthma*), inaczej dychawica oskrzelowa jest znana od dawna. Stanowi przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie prowadzi do nadreaktywności oskrzeli, co w konsekwencji powoduje: napady świszczącego oddechu, duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy oraz nad ranem [5], [17], [18]. Wymienionym powyżej napadom towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która zazwyczaj ustępuje samoistnie lub po zastosowaniu odpowiedniego leczenia [5], [17], [18]. Zdefiniowanie astmy zostało przedstawione w wytycznych praktyki klinicznej opracowanych przez GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*), które stanowią podstawowe źródło informacji dotyczących zarówno samej choroby, jak i jej rozpoznania czy sposobu leczenia [17].

Astma oskrzelowa uznawana jest za chorobę cywilizacyjną [7]. Należy zaznaczyć, że coraz więcej badaczy stoi na stanowisku, że astma stanowi raczej zespół różnych oraz rozmaicie powiązanych ze sobą objawów wyrażających różne fenotypy niż jedną chorobę [6]. Związane jest to z faktem, braku jednoznacznej definicji fenotypu astmy. Badacze koncentrujący się na tym schorzeniu rozpatrują je w kontekście mierzalnych charakterystyk (np. występowanie atopii, nadwrażliwość dróg oddechowych czy innych objawów wskazujących na podłoże alergiczne) [17].

4.2.2. Klasyfikacja astmy oskrzelowej

Klasyfikacja ICD-10

W tabeli poniżej przedstawiono Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), na podstawie której zaznaczono pozycję astmy oskrzelowej.

Tabela 1.
Pozycja astmy oskrzelowej w klasyfikacji ICD-10 [8]

Numer kodu	Nazwa jednostki chorobowej
0	Dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych
01	Uczuleniowe
011	Zapalenie oskrzeli BNO
012	Zapalenie błony śluzowej nosa z dychawicą oskrzelową
02	Dychawica (astma) atopowa
03	Dychawica uczuleniowa wywołana czynnikami zewnętrznymi
04	Katar sienny z dychawicą
1	Dychawica oskrzelowa nieuczuleniowa
11	Dychawica oskrzelowa idiosynkratyczna (z idiosynkrazji)
12	Dychawica oskrzelowa nieuczuleniowa wywołana czynnikami wewnętrznymi (wewnątrzpochodna)
8	Dychawica oskrzelowa mieszana
81	Połączenie stanów oznaczonych kodem: 145.0 oraz 145.1
9	Dychawica oskrzelowa nieokreślona
91	Dychawicze zapalenie oskrzeli BNO
92	Dychawica późno powstająca

Inne klasyfikacje astmy oskrzelowej

Astmę można klasyfikować również ze względu na:

- etiologię;
- stopień kontroli choroby (stanowiący podstawowy podział, na podstawie którego wydawana jest decyzja terapeutyczna);
- stopień zaawansowania choroby (ma głównie zastosowanie w badaniach klinicznych, jednak może być także pomocny przy rozpoczynaniu leczenia) [5].

Poniżej omówiono podział astmy oskrzelowej ze względu na: etiologię oraz stopień kontroli choroby. Z kolei szczegółowe omówienie klasyfikacji astmy oskrzelowej ze względu na stopień zaawansowania choroby znajduje się w rozdziale 4.2.9.

W klasyfikacji etiologicznej astmy wyróżniamy następujące postacie choroby: astmę atopową (zewnątrzpochodną, alergiczną), astmę nieatopową (wewnątrzpochodną, niealergiczną) oraz astmę mieszaną (z komponentą zarówno alergiczną i niealergiczną) [5], [9].

Warto zaznaczyć, że szczególną postacią astmy jest astma zawodowa - mówimy o niej wówczas, gdy jej objawy są związane z wykonywaną pracą zawodową, gdy pojawia się po raz pierwszy w czasie pracy zawodowej i objawy nasilają się w miejscu pracy [9].

W przypadku podziału astmy ze względu na stopień kontroli choroby możemy wyróżnić astmę: kontrolowaną, częściowo kontrolowaną oraz niekontrolowaną. Szczegółowe omówienie tego podziału przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby według Global Initiative for Asthma (GINA) [5], [12]

Kryterium	Astma kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)	Astma częściowo kontrolowana (musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu)	Astma niekontrolowana
Ocena aktualnej kontroli astmy (najlepiej przez 4 tygodnie)			
Objawy dzienne	Nie częściej niż 2 razy w tygodniu	Częściej niż 2 razy w tygodniu	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej (każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną)
Ograniczenie aktywności życiowej	Nie ma	Jakiegokolwiek	
Objawy nocne, przebudzenia	Nie występują	Jakiegokolwiek	
Potrzeba leczenia doraźnego	Nie częściej niż 2 razy w tygodniu	Częściej niż 2 razy w tygodniu	
Czynność płuc (PEF lub FEV ₁)*	Prawidłowa	<80% wartości należnej lub wartości maksymalnej u chorego	
Ocena przyszłego ryzyka (zaostrzeń choroby, niestabilności, szybkiej utraty czynności płuc i skutków ubocznych)			
Czynniki zwiększające ryzyko	Słaba kontrola astmy, częste zaostrzenia w ostatnim roku (każde zaostrzenie wymaga zweryfikowania stosowanego leczenia podtrzymującego), hospitalizacja z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy, mała FEV ₁ , narażenie na dym tytoniowy, konieczność stosowania leków w dużych dawkach.		

PEF – szczytowy przepływ wydechowy. *Pomiar przed przyjęciem leku rozkurczającego oskrzela.

4.2.3. Etiologia i patogeneza oraz czynniki wystąpienia astmy oskrzelowej

Istotą astmy jest przewlekły stan oskrzeli (szczególnie udział szeregu komórek zapalnych – eozynofików, mastocytów czy limfocytów T, komórek dendrycznych, makrofagów i neutrofilów), który powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność [5], [11], która decyduje o upośledzeniu funkcji płuc [11]. Ograniczenie przepływu powietrza może być spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych, bądź przebudowę oskrzeli [5] (tzw. remodeling, który niekiedy pojawia się jeszcze przed wystąpieniem objawów [11]).

W przypadkach astmy alergicznej (dotyczy zwłaszcza dzieci i młodych dorosłych), u podłoża choroby leżą mechanizmy IgE-zależne [5], [10], [11]; alergie są przyczyną ponad 80% przypadków astmy u dzieci i powyżej 50% przypadków astmy u dorosłych [10]. Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany. Prawdopodobnie jest to proces immunologiczny wywołany przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne [5]. Jej przebieg jest zwykle cięższy [11]. Obraz histopatologiczny astmy alergicznej i niealergicznej jest jednak podobny [5].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka zachorowania na astmę.

Tabela 3.
Czynniki ryzyka zachorowania na astmę (opracowano na podstawie [5], [11], [18])

Czynnik ryzyka	Opis
Osobniczy	<ul style="list-style-type: none"> • predyspozycja genetyczna (atopia – zwiększona synteza alergenowi-swoistych IgE, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i Th2); • płeć żeńska u dorosłych; • płeć męska u dzieci (przed 14 rokiem życia); • rasa czarna; • otyłość (niektóre mediatory np. leptyny mogą wpływać na czynność płuc i zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju astmy).
Środowiskowy*	<ul style="list-style-type: none"> • alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocza kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe oraz drożdżopodobne, alergeny karaluchów); • alergeny środowiska zewnętrznego (m.in. pyłki roślin, drzew i zarodniki grzybów pleśniowych); • czynniki zawodowe o działaniu uczulającym;

Czynnik ryzyka	Opis
	<ul style="list-style-type: none">dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń;wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie;status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia;dieta (np. sztuczne karmienie niemowląt).

*Mają wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych.

Z kolei do czynników wyzwalających napady oraz zaostrzenia astmy, bądź powodujące ich utrzymywanie się to:

- alergeny, które występują w powietrzu atmosferycznym oraz wewnątrz pomieszczeń;
- zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego oraz wewnątrz pomieszczeń;
- zakażenia układu oddechowego (np. rynowirusami; grypa, dlatego zaleca się coroczne szczepienia), nieżyt nosa oraz zapalenie zatok przynosowych;
- wysiłek fizyczny;
- bardzo silne emocje (śmiech, płacz, złość) lub zaburzenia psychiczne (np. napady paniki), które powodują hiperwentylację z następującą hipokapnią, stres;
- zmiany pogody, zmiany temperatury powietrza;
- pokarmy, dodatki do żywności (konserwanty np. siarczany zawarte w piwie, winie czy suszonych owocach);
- leki (β -blokery; u niektórych chorych kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne będące inhibitorami cyklooksygenazy 1);
- dym tytoniowy (palenie czynne i bierne);
- czynniki drażniące (np. aerozole używane gospodarstwie domowym, opary farb) czy inne narażenia zawodowe [5], [11], [18].

4.2.4. Rozpoznanie astmy oskrzelowej

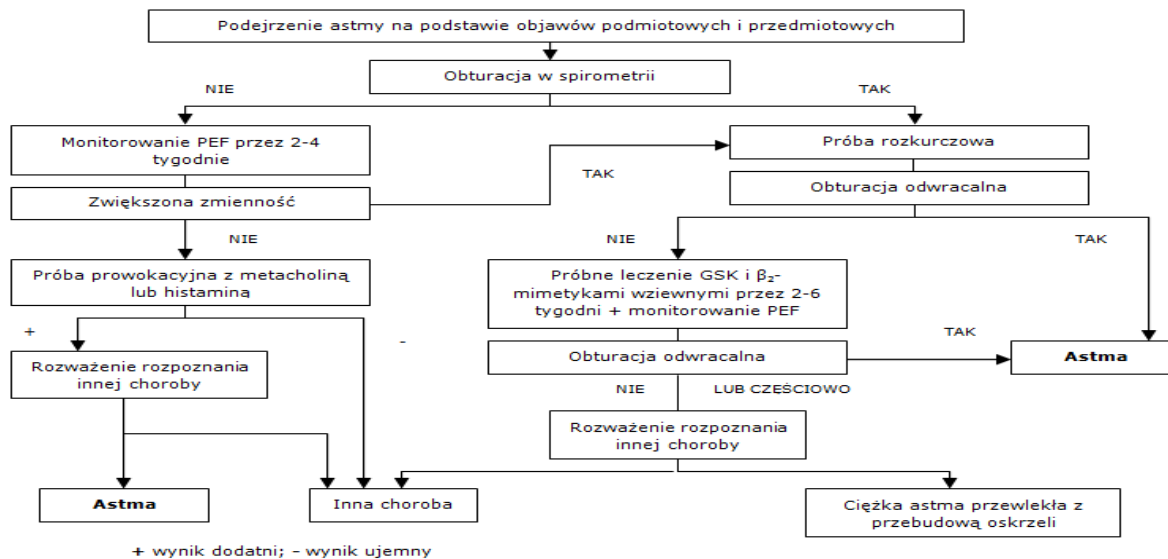
Rozpoznanie astmy oskrzelowej

Podstawę rozpoznania astmy stanowi prawidłowo przeprowadzony wywiad lekarski. W wywiadzie powinny zostać uwzględnione pytania dotyczące charakteru i częstości pojawiających się objawów, wpływu czynników zaostrzających (np. wysiłek fizyczny, alergeny, czynniki drażniące, przyjmowanie niektórych leków). Ważne są również dane dotyczące występowania atopii u pacjenta i u jego rodziny. Należy również ustalić, od kiedy pojawiają się objawy [11].

Do badań pomocnych przy rozpoznaniu astmy należą: badania czynnościowe (spirometria, szczytowy przepływ wydechowy – PEF), RTG klatki piersiowej, badania wykrywające alergię, badania utlenowania krwi tętniczej czy badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym [5].

Poniżej przedstawiono algorytm postępowania diagnostycznego w astmie.

Rysunek 1.
Algorytm postępowania diagnostycznego w astmie (na podstawie [5])



Kryteria rozpoznania astmy oskrzelowej

Populacja dorosłych [5]

Rozpoznanie astmy opiera się na:

- typowym wywiadzie;
- objawach przedmiotowych (jeśli występują);
- stwierdzeniu w badaniach pomocniczych – odwracalnej obturacji oskrzeli, nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej (w przypadkach bez obturacji) oraz zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF.

Populacja dzieci >6 roku życia [18]

Obraz kliniczny u starszych dzieci bywa często na tyle charakterystyczny, że możliwe jest ustalenie rozpoznania z wysokim prawdopodobieństwem.

Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie zmienności obturacji i/lub nadreaktywności oskrzeli na podstawie: analizy objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wyników badań czynnościowych (próba rozkurczowa, testy nieswoistości prowokacji oskrzeli, wskaźnik zmienności PFE). Należy również rozważyć inne niż astma przyczyny obturacji.

Rozpoznanie różnicowe astmy oskrzelowej

Astmę oskrzelową należy różnicować z następującymi jednostkami chorobowymi:

- niewydolność lewokomorowa;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), zwłaszcza u osób palących papierosy bądź narażonych na niekorzystne warunki środowiska pracy;
- dysfunkcja fałdów głosowych;
- odma opłucnowa;
- rozstrzenie oskrzeli;
- zatorowość płucna;

- zakażenia układu oddechowego;
- aspergiloza oskrzelowo-płucna;
- refluks żołądkowo-przełykowy (GERD);
- alergiczne zewnątrzpoходne zapalenie pęcherzyków płucnych;
- zespół Churga-Straussa;
- hiperwentylacyjna duszność pochodzenia psychogennego;
- guz lub ciało obce w drogach oskrzelowych (rzadko);
- zwężenie tchawicy po tracheostomii (rzadko);
- zarostowe zapalenie oskrzelików (rzadko) [5], [11].

Szczególnie trudne jest rozróżnienie astmy i POChP, które czasem wymaga próbnego włączenia leków rozszerzających oskrzela i glikokortykosteroidów. U osób starszych rozpoznanie oraz osiągnięcie kontroli astmy jest trudniejsze. Wynika to z faktu częstszego współistnienia innych chorób utrudniających rozpoznanie. Dodatkowo, osoby starsze, pomimo występowania objawów umiarkowanej do ciężkiej obturacji z towarzyszącym kaszlem, świszczącym oddechem lub uczuciem ściskania w klatce piersiowej, często nie zgłaszają duszności, ponieważ adaptują się do długo występujących objawów. Również oczekiwania w stosunku do sprawności i mobilności obniżają się wraz z wiekiem [11].

4.2.5. Obraz kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe) astmy oskrzelowej

Objawy astmy mogą pojawiać się i zanikać, ale stan zapalny w drogach oskrzelowych trwa stale [11]. Poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe oraz przedmiotowe mogą w ogóle nie występować [5].

Wśród objawów podmiotowych astmy (najczęściej zgłaszanych przez pacjenta) wyróżniamy:

- duszność – główny objaw; głównie wydechowa, która ma charakter napadowy oraz zmienne nasilenie, może się pojawiać o każdej porze dnia i nocy; charakterystyczne jest występowanie jej w nocy bądź nad ranem; może występować po ekspozycji na czynniki wyzwalające, a ustępuje samoistnie bądź pod wpływem leczenia (częściej);
- duszność jako ściskanie w klatce piersiowej (odczuwana przez niektórych chorych);
- świszczący oddech;
- kaszel – suchy, napadowy, najczęściej towarzyszący duszności lub może występować jako jedyny objaw (wtedy rozpoznaje się „wariant kaszlowy astmy”);
- w przypadku astmy alergicznej mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych (najczęściej alergiczny nieżyt nosa) [5], [11].

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w czasie objawowym choroby. Są to przede wszystkim objawy osłuchowe takie jak: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), fuczenia lub wydłużony wydech. Niekiedy mogą być one stwierdzone tylko w czasie natężonego wydechu, a w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń mogą w ogóle nie występować. W czasie nasilenia duszności można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych oraz tachykardię [5].

4.2.6. Zaostrzenia astmy oskrzelowej

W przebiegu astmy może dochodzić do występowania zaostrzeń, które rozwijają się stopniowo lub gwałtownie. W przypadku, gdy zaostrzenia rozwijają się stopniowo, objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Najczęstszą ich przyczyną jest zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. Z kolei, kiedy zaostrzenia rozwijają się gwałtownie (napady astmy), objawy pojawiają się w ciągu kilku minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza [5].

Zaostrzenie astmy może mieć przebieg: łagodny, umiarkowany lub ciężki. Nielezione zaostrzenie może doprowadzić nawet do zgonu chorego [5].

4.2.7. Epidemiologia astmy oskrzelowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Stanowi schorzenie ogólnościatowe i jest uważana za chorobę cywilizacyjną. Występuje znacznie częściej w krajach uprzemysłowionych, szczególnie tam, gdzie zanieczyszczenia środowiska są duże.

Zapadalność

Nie zidentyfikowano danych z zakresu zapadalności, ponieważ literatura tematyczna nie skupia się w przypadku astmy na tego rodzaju danych.

Rozpowszechnienie

Na astmę choruje około 300 milionów ludzi na całym świecie [14]. Rozpowszechnienie astmy w dorosłej populacji wynosi 3-15%. Istnieją jednak znaczne różnice pomiędzy poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety [16]. Gwałtowny rozwój tej choroby nastąpił w ostatnich 20 latach, osiągając rozmiar epidemii (jeszcze na początku XX wieku choroba występowała rzadko). Jej rozwój nastąpił wraz z dynamicznym wzrostem gospodarczym oraz przemysłowym szybko rozwijających się państw. Najwyższe wskaźniki chorobowości odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych, takich jak Japonia czy Stany Zjednoczone. Choć przyczyny gwałtownego rozwoju astmy nie są do końca poznane, przypuszcza się, że główne czynniki odpowiedzialne za zwiększone występowanie tego schorzenia to zmiany w środowisku naturalnym spowodowane gwałtownymi przemianami przemysłowymi (wzrost emisji zanieczyszczeń), a także zmiana warunków oraz stylu życia oraz wzrost higieny [102].

Według danych przedstawionych w „Europejskiej Białej Księdze Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), w oparciu o wyniki badania przeprowadzonego wśród dzieci w wieku szkolnym z Norwegii w 2004 roku wykazano wzrost rozpowszechnienia astmy od 0,4% w 1948 roku do 12,3% w połowie lat 90-tych. Jednakże w najbardziej aktualnym badaniu z 2008 roku raportowano ustabilizowanie sytuacji w tym zakresie na poziomie 17,6% [23].

W Polsce astma zaczyna stanowić poważny problem zdrowotny. Z przeprowadzonych w 1999 roku ogólnopolskich badań epidemiologicznych (m.in. wielośrodkowe badanie PMSEAS obejmujące 16 238 osób) wynika, że w Polsce na astmę choruje 5,4% osób dorosłych [16], [99], [103] oraz 8,6% dzieci w wieku 3-16 lat [99], [103]. Na podstawie wyników ogólnopolskiego badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzonego w latach 2006-2008 częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 9% w grupie wiekowej 6-7 lat, 10% w grupie wiekowej 13-14 lat oraz 7% w grupie wiekowej 20-44 lat. W oparciu o przedstawione dane na astmę w Polsce może chorować około 4 milionów osób. Częstość występowania tej choroby rośnie bardzo szybko, szczególnie wśród dzieci mieszkających w dużych miastach oraz aglomeracjach miejskich (3-4-krotnie częściej chorują mieszkańcy dużych miast w porównaniu do mieszkańców wsi) [101], [102]. Badania przeprowadzone w Łodzi oraz byłym województwie łódzkim wykazały, że astma występowała u 18% dzieci mieszkających w centrum miasta, oraz u tylko 7,1% dzieci mieszkających na wsi. W przypadku dorosłych osób z badanego obszaru, astmę wykazano u około 14% mieszkańców miasta, oraz u 3,5% mieszkańców wsi [99], [102].

Badania epidemiologiczne oceniające częstość występowania poszczególnych postaci astmy oskrzelowej szacują, że najczęściej występuje astma epizodyczna (34,8%), nieco rzadziej przewlekła łagodna (26,8%) i umiarkowana (30,6%). Astma ciężka jest najrzadszą postacią choroby (7,8%) [100].

Na podstawie wyników badania ECRHS I (ang. *European Community Respiratory Health Survey*) z 1996 roku, które objęło 15 krajów, przede wszystkim europejskich, w których ankietowano 16 786-osobową populację dorosłych w wieku 20-44 lat ustalono, że u 6% badanych astma oskrzelowa współwystępowała tylko z sezonowym alergicznym nieżytem nosa, u 9 % tylko z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, a u 18 % i z sezonowym i całorocznym nieżytem nosa [103]. W badaniach francuskich (, które objęły osoby powyżej 15 roku życia, aż u 13,4 % chorych na całoroczny nieżyt nosa i tylko u 3,5 % bez nieżytku nosa stwierdzano astmę oskrzelową [103].

Umieralność

Umieralność z powodu astmy u dzieci jest niska i w ostatnich latach w większości krajów europejskich zaobserwowano jej zmniejszenie [23]. W Polsce z powodu astmy umiera rocznie około 1 000 osób [16].

4.2.8. Rokowanie i naturalny przebieg astmy oskrzelowej

Rokowanie w astmie oskrzelowej

Rodzaj astmy stanowi o rokowaniach w jej leczeniu. Astma zewnątrzpochodna wykazuje największe szanse na skuteczną terapię i szybkie wyleczenie [15]. U większości chorych na astmę oskrzelową wyniki długoterminowego leczenia są dobre. Regularne oraz właściwe, wczesne rozpoczęcie leczenia przeciwzapalnego jest w stanie zapewnić kontrolę choroby. Tylko u niewielkiej liczby chorych można zaobserwować przyśpieszenie pogorszenia się czynności płuc mimo zastosowania optymalnego leczenia. Najprawdopodobniej wynika to z szczególnie nasilonej oraz postępującej przebudowy ściany oskrzeli [5].

Astma ciężka, która jest trudna do leczenia stanowi postać najrzadziej występującą, lecz obciążoną najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem. Chorzy, którzy cierpią z powodu trudnej/opornej na leczenie astmy: mają niską jakość życia z powodu częstych objawów i nieprzewidywalnych zaostrzeń astmy, mają ograniczoną aktywność życiową oraz często są niezdolni do wykonywania swojego zawodu, są szczególnie narażeni na poważne objawy niepożądane leków (zwłaszcza glikokortykosteroidów), bardzo często występują u tych pacjentów choroby współistniejące (takie jak refluks żołądkowo-przełykowy czy zapalenie zatok przynosowych) [7].

Naturalny przebieg astmy oskrzelowej

Astma stanowi przewlekłą chorobę, która charakteryzuje się różnym nasileniem objawów. Schorzenie to może mieć początek w każdym wieku. W okresie niemowlęctwa oraz wczesnego dzieciństwa wystąpienie objawów zwykle poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Jednak rozpoznanie astmy staje się zwykle pewne w 3-5 roku życia, w chwili gdy napady astmy pojawiają się bez współistniejących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do nawracania [5].

Astma, która swój początek ma w wieku dorosłym częściej jest astmą niealergiczną, a jej przebieg jest znacznie cięższy. Wieloletnia, nieleczona lub nieprawidłowo leczona astma z czasem może prowadzić do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe [5].

4.2.9. Ocena stopnia zaawansowania astmy oskrzelowej

Ciężkość astmy oskrzelowej ocenia się na podstawie objawów, zużycia sympatykomimetyków krótkodziałających (β_2 -mimetyków) oraz parametrów czynnościowych [13]. Należy zaznaczyć, że podział przedstawiony w Tabeli 4. dotyczy tylko pacjentów przed rozpoczęciem leczenia. Wykazano, że omawiana klasyfikacja koreluje ze zmianami zapalnymi toczącymi się w drogach oddechowych. Zatem podział ten jest modyfikowany, gdy chorzy są leczeni (patrz Tabela 6.).

Tabela 4.
Klasyfikacja ciężkości astmy – dorośli chorzy przed rozpoczęciem leczenia (opracowano na podstawie [5], [13] w oparciu o wytyczne GINA)

Stopień ciężkości	Objawy dzienne	Objawy nocne	Czynność płuc	
			PEF lub FEV ₁	Zmiennosc PEF lub FEV ₁
Stopień 1 – astma sporadyczna	<1 raz w tygodniu; zaostrzenia krótkotrwałe	≤2 razy w miesiącu	≥80%	<20%
Stopień 2 – astma przewlekła lekka	>1 raz w tygodniu, ale <1 raz dziennie; zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność codziennie; konieczność inhalacji krótkodziałającego β_2 -mimetyku codziennie; zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	>2 razy w miesiącu	≥80%	20-30%
Stopień 3 – astma przewlekła umiarkowana	codziennie; częste zaostrzenia; ograniczenie aktywności fizycznej	>1 raz w tygodniu	60-80%	>30%
Stopień 4 – astma przewlekła ciężka	codziennie; częste zaostrzenia; ograniczenie aktywności fizycznej	częste	≤60%	>30%

Tabela 5.
Klasyfikacja ciężkości astmy – dzieci >6 roku życia, przed rozpoczęciem leczenia (opracowano na podstawie [18])

Kryteria	Astma epizodyczna	Astma przewlekła		
		Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Objawy w czasie dnia	Rzadziej niż 1 raz w tygodniu	Częściej niż 1 raz w tygodniu, ale nie codziennie	Codziennie	Codziennie, zaburzają normalną aktywność
Objawy nocne	Do 2 razy w miesiącu	Częściej niż 2 razy w miesiącu, ale nie w każdym tygodniu	Częściej niż 1 raz w tygodniu	Częste objawy nocne
Zaostrzenia	Krótkie	Mogą zaburzać aktywność i sen	Mogą zaburzać aktywność i sen	Częste, zaburzają aktywność i sen
Wartość PEF lub FEV ₁ w stosunku do należnej	=80%	=80%	60-80%	=60%
Zmienność dobową PEF lub FEV ₁	<20%	20-30%	>30%	>30%

Tabela 6.
Klasyfikacja ciężkości astmy – dorośli chorzy już leczeni; na podstawie stosowanego leczenia i jego skuteczności (opracowano na podstawie [13])

Objawy i wyniki badań czynnościowych płuc w czasie aktualnie stosowanego leczenia	Aktualny stopień intensywności leczenia		
	Stopień 1 – leczenie jak w astmie sporadycznej	Stopień 2 – leczenie jak w astmie przewlekłej lekkiej	Stopień 3 – leczenie jak w astmie przewlekłej umiarkowanej
	Stopień ciężkości		
Stopień 1 – astma sporadyczna	sporadyczna	przewlekła lekka	przewlekła umiarkowana
Stopień 2 – astma przewlekła lekka	przewlekła lekka	przewlekła umiarkowana	przewlekła ciężka
Stopień 3 – astma przewlekła umiarkowana	przewlekła umiarkowana	przewlekła ciężka	przewlekła ciężka
Stopień 4 – astma przewlekła ciężka	przewlekła ciężka	przewlekła ciężka	przewlekła ciężka

Stopień 1 – objawy rzadziej niż 1 raz w tygodniu; napady (zaostrzenia) krótkotrwałe; objawy nocne nie częściej niż 2 razy w miesiącu; między napadami czynność płuc prawidłowa. **Stopień 2** – objawy częściej niż 1 raz w tygodniu, ale rzadziej niż 1 raz dziennie; objawy nocne częściej niż 2 razy w miesiącu, ale rzadziej niż 1 raz w tygodniu; między napadami czynność płuc prawidłowa. **Stopień 3** – objawy występują codziennie; zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność; objawy nocne, co najmniej 1 raz w tygodniu; FEV₁ 60-80%. **Stopień 4** – objawy występują codziennie; częste zaostrzenia; częste objawy nocne; FEV₁ ≤ 60% PEF ≤ 60%.

4.2.10. Leczenie astmy oskrzelowej

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ogólne informacje w zakresie leczenia astmy oskrzelowej. Szczegółowe dane w zakresie leczenia tego schorzenia na podstawie zidentyfikowanych, aktualnych wytycznych praktyki klinicznej omówiono w rozdziale 4.4.

Astmy nie można wyleczyć, jednak właściwe leczenie zwykle pozwala kontrolować chorobę [5]. Leczenie astmy oskrzelowej polega przede wszystkim na zwalczaniu stanu zapalnego. Leki przeciwzapalne stosowane są głównie w profilaktyce napadów astmy [15].

Celami skutecznego leczenia astmy są:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów;
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej (m.in. zdolności podejmowania wysiłków fizycznych);
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego;
- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie skutków niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy [5].

Leczenie astmy jest długotrwałe i zależy przede wszystkim od stopnia intensywności (ciężkości) choroby [15] oraz stopnia kontroli astmy i obejmuje:

- wypracowanie partnerskiej relacji pomiędzy pacjentem a lekarzem mającej na celu zapewnienie zaangażowania chorego oraz jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich;
- identyfikację czynników ryzyka oraz zmniejszenie narażenia na te czynniki;
- ocenę kontroli astmy, leczenie w celu jej osiągnięcia i monitorowanie;
- leczenie zaostrzeń astmy;
- postępowanie w sytuacjach szczególnych [5].

Leczenie napadów astmy polega na podawaniu leków rozkurczających oskrzela. Preparaty podawane są w postaci wziewnej, co minimalizuje pojawienie się ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Jedynie w ciężkich przypadkach astmy wykorzystywane są leki w postaci tabletek, iniekcji lub wlewów dożylnych [15].

W leczeniu astmy stosuje się następujące metody:

- edukacja;
- leczenie przewlekłe
 - **leczenie farmakologiczne**
 - leki kontrolujące przebieg choroby, przyjmowane stale (codziennie)

wziewne GKS (beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutikazon), doustne GKS, długodziałające β_2 -mimetyki wziewne (LABA – formoterol, salmeterol), preparaty złożone (LABA+wziewny GKS – formoterol+budesonid, salmeterol+flutykazon, formoterol+beklometazon), długodziałające leki przeciwocholinergiczne (tiotropium), leki przeciwleukoterienowe (montelukast, zafirluskat), metyloksantyny w postaci o przedłużonym uwalnianiu (teofilina), monoklonalne przeciwciała anty-IgE (omalizumab), kromony (kromoglikan disodowy, nedokromil sodu; stosowane rzadko), leki „oszczędzające steroidy” (metotreksat, cyklosporyna, sole złota; nie znalazły jednak szerokiego zastosowania ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych, które przewyższyły ich potencjalne korzyści);
 - leki przyjmowane doraźnie, objawowo

szybkodziałające β_2 -mimetyki wziewne (salbutamol, fenoterol), krótkodziałające wziewne leki przeciwocholinergiczne (bromek ipratropiowy), doustne GKS oraz inne leki stosowane przez krótki czas w celu opanowania zaostrzenia astmy;
 - immunoterapia swoista (w przypadku dorosłych chorych na astmę atopową);
 - niekonwencjonalne metody leczenia;
 - leczenie zaostrzeń
 - leczenie farmakologiczne (szybko- i krótkodziałające β_2 -mimetyki wziewne, tlen, GKS podawane ogólnoustrojowo, bromek ipratropiowy+ β_2 -mimetyk, siarczan magnezu, metyloksantyny w postaci krótkodziałającej, antybiotyki, inne leki);
 - monitorowanie leczenia zaostrzenia;
 - leczenie niewydolności oddechowej [5].

4.2.11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Następstwem astmy oskrzelowej są: obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe), niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa całkowita lub częściowa), przewlekłe cierpienie a w konsekwencji przedwczesny zgon. Ponadto, w opinii pani prof. Chazan skutkiem astmy oskrzelowej może być również niezdolność do samodzielnej egzystencji [16].

4.3. Problem zdrowotny – POChP

4.3.1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego – POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc, POChP (łac. *morbis obturativus pulmonum chronicus*; ang. *chronic obstructive pulmonary disease*) na podstawie definicji przedstawionej w Zaleceniach Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP) z 2014 roku, jest przewlekłą chorobą cechującą się utrwalonym ograniczeniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe, które zwykle postępuje oraz jest związane z nadmierną reakcją zapalną w oskrzelach i płucach w odpowiedzi na szkodliwe działanie gazów oraz pyłów (w Polsce najczęściej dymu tytoniowego). W definicji zaznaczono, że POChP jest chorobą poddającą się profilaktyce i leczeniu [19]. Zaostrzenia oraz występowanie chorób współistniejących wpływają na przebieg POChP u poszczególnych chorych [19].

Co istotne, POChP jest chorobą powszechną, niestety w poradniach podstawowej opieki zdrowotnej często pozostaje nierozpoznana [20]. Ponadto, warto również zaznaczyć, że POChP stanowi jedno z powikłań przewlekłego zapalenia oskrzeli.

4.3.2. Klasyfikacja POChP

Klasyfikacja ICD-10

W tabeli poniżej przedstawiono Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), na podstawie której zaznaczono pozycję przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Tabela 7.
Pozycja POChP w klasyfikacji ICD-10 [8]

Numer kodu	Nazwa jednostki chorobowej
0	Przewlekła zaporowa choroba płuc z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych
1	Nieokreślona przewlekła zaporowa choroba płuc w okresie zaostrzenia
8	Inna określona przewlekła zaporowa choroba płuc
81	Przewlekłe zapalenie oskrzeli
811	Dychawicze (zaporowe) BNO
812	Rozdemowe BNO
813	Zaporowe BNO
9	Przewlekła zaporowa choroba płuc, nieokreślona
91	Przewlekła zaporowa
911	Choroba górnych dróg oddechowych BNO
912	Choroba płuc BNO

4.3.3. Etiologia i patogenezę oraz czynniki ryzyka wystąpienia POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych [5]. Należy jednak mieć na uwadze, że nie wszystkie osoby o podobnym narażeniu na szkodliwe czynniki środowiskowe i/lub dym tytoniowy zachorują na POChP w ciągu życia. Zależy to od czynników genetycznych, jak również prawdopodobnie od długości życia [19].

W tabeli poniżej zestawiono i omówiono czynniki ryzyka wystąpienia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Tabela 8.
Czynniki ryzyka wystąpienia POChP (opracowano na podstawie [5], [19])

Czynnik ryzyka	Opis
Palenie tytoniu (aktywne i bierne)	Najważniejszy czynnik ryzyka zachorowania na POChP. Odpowiedzialne za około 80-90% przypadków zachorowań. Zachorowalność i umieralność związana z POChP wśród palaczy fajki i cygar są mniejsze niż u palących papierosy, ale większe niż u osób niepalących. Bierne wdychanie dymu tytoniowego zwiększa ryzyko zachorowania. POChP rozwija się tylko u około 15% palaczy tytoniu, co świadczy o udziale czynników genetycznych.
Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego* i narażenie zawodowe	Środowiskowe czynniki ryzyka, mające mniejsze znaczenie w wystąpieniu POChP to: intensywne narażenie zawodowe na pyły i substancje chemiczne (opary, substancje drażniące) oraz ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń w wyniku np. spalania drewna, odchodów zwierzęcych czy węgla.
Czynniki genetyczne	Rzadkim czynnikiem ryzyka (<1% przypadków POChP) jest genetycznie uwarunkowany niedobór $\alpha 1$ -antytrypsyny, naturalnego inhibitora enzymów proteolitycznych.
Inne czynniki osobnicze	Nieswoista nadreaktywność oskrzeli/astma, mała masa urodzeniowa, infekcje układu oddechowego we wczesnym dzieciństwie, nawracające infekcje oskrzelowo-płucne.

*Rola zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego w patogenezie POChP nie jest jasna, jednak należy przypuszczać, że w porównaniu z paleniem tytoniu ma niewielkie znaczenie [5].

Wymienione powyżej czynniki ryzyka wystąpienia POChP przyczyniają się do:

- przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, mięszu płuc i naczyń płucnych, z udziałem głównie makrofagów i limfocytów T (CD8+), a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby) i eozynofiliów (u niektórych chorych, zwłaszcza w okresie zaostrzenia choroby);
- proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteinaz i antyproteinaz w mięszu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru $\alpha 1$ -antytrypsyny, gdy przeważa rozkład przez elastazy włókien elastyny i innych składników macierzy międzykomórkowej);
- stresu oksydacyjnego [5], [19].

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej sekwencji:

- nadprodukcja śluzu oraz upośledzenie oczyszczania rzęskowego;
- ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- rozdęcie płuc;
- zaburzenia wymiany gazowej;
- rozwój nadciśnienia płucnego oraz serca płucnego [5].

4.3.4. Rozpoznanie POChP

Rozpoznanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc należy podejrzewać u osób powyżej 40 roku życia, które palą papierosy lub były narażone na inne czynniki ryzyka oraz u których występują następujące objawy:

- zadyszka;
- duszność;
- kaszel (często z wykrztuszaniem plwocin) [5], [20].

Rozpoznanie POChP ustala się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań czynnościowych (spirometria, pletyzmografia, badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach czy zmniejszenie tolerancji wysiłku na podstawie testu 6-minutowego marszu), badań obrazowych (RTG klatki piersiowej, TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, pulsoksymetria oraz gazometria krwi tętniczej, posiew płuc w sytuacjach jego ropnego charakteru, badania w kierunku niedoboru α_1 -antytrypsyny) oraz innych badań (echokardiografia i EKG, które mogą posłużyć jako badania dodatkowe, pomocne w ocenie ewentualnych powikłań choroby) [5], [19], [20].

Podstawowym badaniem czynnościowym układu oddechowego służącym rozpoznaniu POChP, określeniu stopnia zaawansowania obturacji oskrzeli, ocenie ryzyka zaostrzeń choroby i oszacowaniu rokowania jest badanie spirometryczne (jest ono niezbędne do rozpoznania POChP [20]). Badanie to umożliwia również monitorowanie przebiegu choroby i ocenę skuteczności leczenia [5], [19], [20].

POChP często mylona jest z astmą, jednakże na astmę wskazuje charakterystyczny wywiad chorobowy oraz odwracalność skurczu oskrzeli wykazana w testach czynnościowych płuc [22].

Kryteria rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Podstawę rozpoznania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc stanowi stwierdzenie nieodwracalnej obturacji oskrzeli w oparciu o przeprowadzone badanie spirometryczne po podaniu krótkodziałającego środka rozkurczowego. Rozpoznanie POChP zostaje potwierdzone przez wartość wskaźnika FEV₁/FVC (ang. *forced expiratory volume in one second/ forced vital capacity*):

- poniżej dolnej granicy normy, właściwej dla płci i wieku pacjenta (zgodnie z aktualnymi zaleceniami PTChP z 2014 roku) [19];
- < 70% (zgodnie z aktualnymi, międzynarodowymi wytycznymi GOLD z 2014 roku) [19].

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Rozpoznanie różnicowe przewlekłej obturacyjnej choroby płuc obejmuje:

- odróżnienie POChP od astmy (najczęściej), jak również innych chorób (np. zastoinowej niewydolności serca, rozstrzenia oskrzeli, gruźlicy, raka płuc, zarostowego zapalenia oskrzeli, mukowiscydozy);
- inne przyczyny przewlekłego kaszlu [5], [20].

4.3.5. Obraz kliniczny (objawy podmiotowe i przedmiotowe) POChP

Wśród charakterystycznych dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc objawów podmiotowych (są nieswoiste i zwykle wykazują nieznaczne wahania nasilenia w ciągu dnia oraz z dnia na dzień) można wymienić:

- przewlekły, występujący codziennie lub okresowo kaszel, często przez cały dzień, rzadko wyłącznie w nocy;
- przewlekłe odkaszczanie płwociny, największe po przebudzeniu;

- duszność, z początku ujawniająca się podczas wysiłku i nasilająca się wraz z postępem choroby [5].

Najczęściej występującymi objawami POChP są duszności oraz obniżenie tolerancji wysiłku [20]. Ocenę nasilenia objawów można przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej skali duszności opracowanej przez *Medical Research Council* (mMRC) lub testu wpływu POChP na życie chorego *COPD assessment test* (CAT).

W tabeli poniżej omówiono skalę mMRC.

Tabela 9.
Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. *British Medical Research Council*) [19], [20]

Poziom nasilenia	Okoliczności występowania duszności
Stopień 0	Odczuwam duszność tylko podczas intensywnego wysiłku.
Stopień 1	Dostaję zadyszki, idąc szybko w terenie płaskim lub podczas wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
Stopień 2	Z powodu duszności chodzę wolniej w terenie płaskim niż osoby w moim wieku lub muszę się zatrzymać dla złapania oddechu kiedy idę we własnym tempie w terenie płaskim.
Stopień 3	Zatrzymuję się dla złapania oddechu po przejściu około 100 m lub po kilkuminutowym spacerze w terenie płaskim.
Stopień 4	Odczuwam zbyt dużą duszność, aby opuszczać dom lub jest mi duszno po rozebraniu się.

Test CAT pozwala na pełniejszą ocenę wpływu choroby na aktywność życiową i dobrostan pacjenta [19]. Umożliwia ocenę nie tylko nasilenia duszności, ale również nasilenia kaszlu, odskztuszania czy innych objawów wpływających na codzienne życie i ograniczenie aktywności chorego na skutek POChP [20]. Ocenie podlegają: kaszel, odskztuszanie, ucisk w klatce piersiowej, duszność, aktywność, sen i energia do działania. Wynik w CAT <10 punktów oznacza łagodne nasilenie objawów POChP, a ≥10 punktów – istotne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia [19]. W tabeli poniżej omówiono test CAT.

Tabela 10.
Test oceny POChP CAT [19]

Brak objawów	Ocena objawów przez chorego	Objawy	Liczba punktów
Nigdy nie kaszlę	0 1 2 3 4 5	Kaszlę cały czas	
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	0 1 2 3 4 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)	
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	0 1 2 3 4 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej	
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	0 1 2 3 4 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na piętro	
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	0 1 2 3 4 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu	
Pomimo choroby płuc wychodząc z domu czuję się pewnie	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc wychodząc z domu czuję się bardzo niepewnie	
Sypiam dobrze	0 1 2 3 4 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle	
Mam dużo energii do działania	0 1 2 3 4 5	Nie mam w ogóle energii do działania	
Suma punktów			
Wynik			

Objawy przedmiotowe można zazwyczaj stwierdzić w bardziej zaawansowanych stadiach choroby i obejmują one:

- wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata);
- zmniejszoną ruchomość oddechową przepony;
- wypuk nadmiernie jawny;
- ściszony szmer pęcherzykowy;
- wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego (niekiedy świsty, furczenia) [5].

Zmiany zachodzące w oskrzelach mogą się przejawiać świstami czy furczeniami i zwykle pojawiają się w okresie, kiedy występuje duszność. W przypadku ciężkiej postaci POChP charakterystyczne jest wykorzystywanie m.in.: dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry w czasie wdechu. Dodatkowo często w przypadkach z przewagą rozedmy występować może również utrata masy ciała (co ma niekorzystne znaczenie rokownicze) [20].

4.3.6. Zaostrzenia POChP

Zaostrzenie POChP definiowane jest jako nagłe pogorszenie stanu klinicznego chorego, najczęściej objawiające się nasileniem duszności i kaszlu oraz zmianą charakteru i objętości odksztuszonej plwociny [19]. Na podstawie definicji przytoczonej w zaleceniach PTChP z 2014 roku opisane zmiany powinny trwać co najmniej 24 godziny i prowadzić do skorzystania z pomocy lekarskiej i/lub zmiany dotychczasowego sposobu leczenia. Częste zaostrzenia POChP przyczyniają się do spadku wartości FEV₁, związane są z pogorszeniem jakości życia chorych i zwiększoną umieralnością oraz – co za tym idzie – zwiększonymi kosztami leczenia [19]. Zaostrzenia mogą być klasyfikowane na podstawie kryteriów klinicznych (Typ 1-3, na podstawie kryteriów Anthonisena) oraz w oparciu o rodzaj zastosowanej interwencji lekarskiej (zaostrzenie łagodne – wymagające głównie zwiększenia dawek krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela; umiarkowane – leczone ambulatoryjnie systemowymi glikokortykosteroidami lub antybiotykami; ciężkie – wymagające hospitalizacji) [19].

Ryzyko wystąpienia zaostrzeń można ocenić w dwojaki sposób: na podstawie spirometrycznej kategorii obturacji według GOLD oraz na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W tabeli poniżej omówiono oba sposoby oceny ryzyka zaostrzeń.

Tabela 11.
Ocena ryzyka zaostrzeń (opracowano na podstawie [20])

Spirometryczna kategoria obturacji	Ryzyko zaostrzeń	Liczba zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy
GOLD 1	Małe	0
GOLD 2		1
GOLD 3		≥2
GOLD 4		

Warto zaznaczyć, że u niektórych chorych ocena ryzyka zaostrzeń obiema metodami nie będzie się pokrywać (np. kategoria GOLD 2 i przebyte 3 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku). W takich przypadkach należy wykorzystać metodę wskazującą na duże ryzyko [20].

4.3.7. Epidemiologia POChP

W niniejszym rozdziale przedstawiono najbardziej aktualne i możliwe do zdobycia dane dotyczące wskaźników epidemiologicznych dla przedmiotowego wskazania.

Oceny epidemiologiczne częstości występowania przewlekłej choroby obturacyjnej płuc różnią się w zależności od: zastosowanych metod badania, dolnej granicy wieku badanej populacji, reprezentatywności populacji.

Zapadalność

Nie odnaleziono krajowych oszacowań zapadalności na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Według aktualnej „Europejskiej Białej Księgi Płuc” (2013) wydawanej przez *European Respiratory Society* (ERS), wskaźniki zapadalności oparte na kryteriach spirometrycznych, nie są dostępne dla większości krajów europejskich. Badanie przeprowadzone w Norwegii wykazało w populacji osób w wieku 18-74 lat, zapadalność rzędu 1% rocznie, 10-krotnie wyższą u palących niż u osób, które nigdy nie paliły tytoniu [23].

Rozpowszechnienie

Najnowsze analizy (z 2013 roku) wskazują, że w krajach Unii Europejskiej przewlekła obturacyjna choroba płuc występuje u około 15% osób powyżej 40 roku życia, przy czym stopnie II-IV dotyczą 8,8% ogółu mieszkańców [23].

Europejskie wskaźniki chorobowości, podawane przez ERS na podstawie ponad 100 badań epidemiologicznych, kształtują się w zakresie 5-10% populacji. W międzynarodowym badaniu BOLD (*ang. Burden of Obstructive Lung Disease*), rozpowszechnienie POChP spełniającej spirometryczne kryteria rozpoznania ($FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej), wynosi około 10% i jest zróżnicowane w poszczególnych krajach europejskich. Według danych podanych dla Polski, na podstawie badania przeprowadzonego w Małopolsce, rozpowszechnienie POChP wśród kobiet wynosi 10,3% (w tym 3% w stadiach zaawansowania GOLD III-IV) a wśród mężczyzn – 7,8% (w tym 0,8% w stadiach GOLD III-IV) [23].

W oryginalnej publikacji z polskiej części badania BOLD (*Niżankowska-Mogilnicka 2007*) podano oszacowanie częstości występowania POChP w badanej populacji, tj. mieszkańców małopolski ≥ 40 roku życia: 22,1%, a POChP w stadium $\geq II$ według GOLD – 10,9% [24]. We wcześniejszych polskich badaniach cytowanych we wspomnianej pracy, oceniano również częstość występowania POChP wśród dorosłych mieszkańców Warszawy w wieku ≥ 40 roku życia (10,7% badanej próby) i dorosłych mieszkańców Zabrze (10,2% badanej próby) [24].

Zgodnie z polskim piśmiennictwem, w Polsce żyje w przybliżeniu 2 miliony osób cierpiących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (kategoria spirometryczna ≥ 2 według GOLD), co stanowi około 10% populacji po 40 roku życia (POChP potwierdzone spirometrycznie: 8,9%) [5], [19], [25]. Na ogół choroba częściej dotyka mężczyzn niż kobiety (dane z 2013 roku) [5] (jednakże na uwagę zasługuje rosnąca liczba kobiet wśród chorych na POChP [98]; potwierdziły to wyniki badania przeprowadzonego w Małopolsce – patrz dane powyżej). Nie wszyscy chorzy zdają sobie

sprawę z istnienia choroby, gdyż początkowe objawy POChP często są przez nich bagatelizowane i składane na karb naturalnego procesu starzenia się organizmu [19], [25]. Brak jest badań epidemiologicznych, które pozwalają na precyzyjne określenie liczby chorych, pomimo tego, iż prowadzone są programy zdrowotne mające na celu uświadomienie społeczeństwu konieczności kontrolowania stanu zdrowia. Szacuje się, że w Polsce większość (około 80%) chorych na POChP znajduje się w łagodnym lub umiarkowanym stadium choroby, często nierozpoznanej [19].

Badania pokazują wyraźny wzrost chorobowości z wiekiem – u osób w wieku >70 lat rozpowszechnienie POChP w europejskiej populacji szacuje się na ok. 20% wśród mężczyzn i na 15% wśród kobiet [23].

W tabeli poniżej zebrano zidentyfikowane wartości chorobowości na POChP w Polsce wraz z podaniem źródła danych oraz komentarzem.

Tabela 12.
Chorobowość na POChP w Polsce

Publikacja	Częstość występowania	Wiek pacjentów	Komentarz
<i>Śliwiński 2014 [19]</i>	8,9%	>40 roku życia	POChP potwierdzona badaniem spirometrycznym; badanie międzynarodowe
<i>Gajewski 2014 [5]</i>	~10%	>40 roku życia	POChP w stadium ≥ 2 wg GOLD, częściej u mężczyzn niż u kobiet
<i>Siatkowska 2010 [46]</i>	8,1%	>40 roku życia	2045 zarejestrowanych w poradni podstawowej opieki zdrowotnej w Bytomiu
<i>Jahnz-Różyk 2009 [47]</i>	1%	wszystkie grupy wiekowe	według danych międzynarodowych
	ok. 10%	>40 roku życia	według danych międzynarodowych
	-	-	ok. 2 mln chorych; zapadalność na POChP 15,9/100000
<i>Niżankowska-Mogilicka (badanie BOLD) [24]</i>	22,1%	>40 roku życia	POChP ogółem
	10,9%	>40 roku życia	POChP w stadium ≥ 2 wg GOLD
<i>Pływaczewski 2003 [48]</i>	10,7%	41-72 lat	Badanie przeprowadzone na 676 dorosłych (wiek 41-72) mieszkańców Warszawy; ekstrapolując dane na ludność Polski – ok. 2 mln chorych
<i>Niepsuj 2002 [49]</i>	10,2%	19-69 lat	Mieszkańcy Zabrze, 239 mężczyzn i 320 kobiet; wiek 19-69; Kryteria rozpoznania GOLD.
<i>Krzyżanowski 1986 [50] (z [24], [49])</i>	8,5%	19-70 lat	dotyczy dorosłych mężczyzn
	4,9%	19-70 lat	dotyczy dorosłych kobiet

Na podstawie przedstawionych danych można zauważyć, że najczęściej podawaną częstością występowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jest wartość ok. 10% populacji po 40 roku życia.

Umieralność

Umieralność z powodu POChP w populacji europejskiej ogółem szacuje się na 18/100 000 mieszkańców rocznie (współczynnik standaryzowany według wieku). Niemniej obserwuje się znaczne wahania wartości tego wskaźnika pomiędzy poszczególnymi krajami, przy skąpych danych pochodzących z państw Europy Wschodniej. Według danych WHO z 1997 POChP stanowiła przyczynę zgonu około 4,1% mężczyzn i 2,4% kobiet w Europie [23].

Rocznie w Polsce z powodu POChP umiera około 17 000 osób, przy czym w znacznej części przypadków jako główna przyczyna zgonu zgłaszane są: choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze

lub rak płuca [19]. Prognozuje się wzrost chorobowości i umieralności związanej z tym schorzeniem w kolejnych latach [5].

4.3.8. Rokowanie i naturalny przebieg POChP

Rokowanie w przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem postępującym. W zależności od nasilenia obturacji oskrzeli 5-letnie przeżycie jest podobne jak w populacji ogólnej ($FEV_1 \geq 50\%$ wartości należnej) lub wynosi od 40%-60% (przy FEV_1 równym 0,75-1,25 l) do 30%-40% (przy $FEV_1 < 0,75$ l). Rokowanie pogarszają współistniejące choroby serca, niska masa ciała, spoczynkowa tachykardia, hiperkapnia oraz hipoksemia. Natomiast u pacjentów z ostrymi zaostrzeniami, wymagającymi hospitalizacji dodatkowe czynniki ryzyka stanowią: zaawansowany wiek chorych, wyższe wartości $PaCO_2$ oraz konieczność przyjmowania doustnych kortykosteroidów. Ryzyko zgonu w POChP maleje u pacjentów, którzy zaprzestali palenia tytoniu. W schorzeniu tym zgony zazwyczaj spowodowane są przez ostrą niewydolność oddechową, zapalenie płuc, raka płuca lub zatorowość płucną [22].

Należy mieć na uwadze, że niezależnie od stosowanego leczenia rokowanie może poprawić przede wszystkim rzucenie palenia tytoniu, dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV_1 [20].

Naturalny przebieg choroby

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest schorzeniem, które może przebiegać przez kilkadziesiąt lat [19]. Jest chorobą postępującą, szczególnie w przypadkach kiedy nie zostanie wyeliminowana ekspozycja na czynnik narażenia, uszkadzający płuca (przede wszystkim palenie tytoniu) [5].

Progresja POChP jest oceniana na podstawie szybkości rocznego ubytku FEV_1 , który u zdrowej osoby wynosi 20-30 mL (i zaczyna się ujawniać pomiędzy 20 a 30 rokiem życia). W większości przypadków chorych na POChP roczny ubytek FEV_1 wynosi powyżej 40 mL, a u niektórych może być nawet < 100 mL/rok [19]. Należy jednak pamiętać, że w zależności od chorego POChP może mieć różną dynamikę [5].

Przyspieszenie rocznego tempa spadku FEV_1 zależy od takich czynników jak: nadprodukcja śluzu, częstość czy długość trwania zaostrzeń choroby. Zwykle po obniżeniu się FEV_1 do około 50-60% wartości należnej zaczyna pojawiać się duszność wysiłkowa. W umiarkowanym okresie choroby duszność podczas wysiłku występuje u około 50% chorych [19].

U części chorych można zaobserwować dwa typy dalszego rozwoju klinicznego choroby:

- u chorych z prawidłowym napędem oddechowym gazy krwi tętnicznej utrzymują się w granicach normy (przynajmniej w spoczynku); odbywa 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;

- u 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 serca [19].

4.3.9. Ocena stopnia zaawansowania POChP

Stopień nasilenia obturacji oskrzeli oceniany jest na podstawie wielkości FEV₁ wyrażonej jako odsetek wartości należnej. Wartość FEV₁ określana jest na podstawie badania spirometrycznego wykonanego po 20–30 minutach od podania wziewnego krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela (zazwyczaj 400 µg salbutamolu) [19]. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopni zaawansowania POChP ze względu na wartości FEV₁ (zgodnie z zaleceniami GOLD z 2014 roku) [19].

Tabela 13.
Stopnie zaawansowania choroby [19]

Stopień zaawansowania	Kryteria spirometryczne
GOLD 1 – postać łagodna	FEV ₁ /FVC < 0,7; FEV ₁ ≥ 80% wartości należnej
GOLD 2 – postać umiarkowana	FEV ₁ /FVC < 0,7; 80% > FEV ₁ ≥ 50% wartości należnej
GOLD 3 – postać ciężka	FEV ₁ /FVC < 0,7; 50% > FEV ₁ ≥ 30% wartości należnej
GOLD 4 – postać bardzo ciężka	FEV ₁ /FVC < 0,7; FEV ₁ < 30% wartości należnej

W wytycznych GOLD z 2014 roku zaleca się ponadto ocenę objawów przy pomocy „Testu oceny przewlekłej obturacyjnej choroby płuc” (ang. *COPD Assessment Test - CAT*). Szczegółowe omówienie testu CAT przedstawiono w rozdziale 4.3.5.

Od 2011 roku GOLD zaleca stosowanie kompleksowej klasyfikacji zaawansowania POChP, uwzględniającej 4 kategorie pacjentów (oznaczonych literami od A do D). W tabeli poniżej zilustrowano proponowany podział na podstawie dokumentu z 2013 roku [19].

Tabela 14.
Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [19]

Ryzyko Stopień obturacji wg GOLD	Objawy {mMRC lub CAT}		Ryzyko Zaostrzenia w wywiadzie
	C – wysokie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby	D – wysokie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby	
4	<ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 lub GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli) 	<ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 3 lub GOLD 4 (ciężka lub bardzo ciężka obturacja oskrzeli) 	≥ 2
3	<ul style="list-style-type: none"> • i/lub ≥ 2 zaostrzenia/rok • oraz mMRC 0-1 lub CAT < 10 	<ul style="list-style-type: none"> • i/lub ≥ 2 zaostrzenia/rok • oraz mMRC ≥ 2 lub CAT ≥ 10 	
2	<p>A – niskie ryzyko zaostrzenia, łagodne objawy choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 lub GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli) 	<p>B – niskie ryzyko zaostrzenia, nasilone objawy choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwykle stopień zaawansowania GOLD 1 lub GOLD 2 (łagodna lub umiarkowana obturacja oskrzeli) 	1
1	<ul style="list-style-type: none"> • i/lub 0-1 zaostrzenia/rok • oraz mMRC 0-1 lub CAT < 10 	<ul style="list-style-type: none"> • i/lub 0-1 zaostrzenia/rok • oraz mMRC ≥ 2 lub CAT ≥ 10 	0
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	

4.3.10. Leczenie POChP

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ogólne informacje w zakresie leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Szczegółowe dane w zakresie leczenia POChP na podstawie zidentyfikowanych, aktualnych wytycznych praktyki klinicznej omówiono w rozdziale 4.4.

Podstawowym celem leczenia POChP jest: spowolnienie postępu choroby, zmniejszenie objawów wpływających na pogorszenie jakości życia chorego, zapobieganie i leczenie zaostrzeń oraz jej powikłań [19].

Rozwinięta postać POChP nie może zostać wyleczona i niezbędne jest zastosowanie przewlekłego leczenia do końca życia. Leczenie w POChP ustala się na podstawie klasyfikacji zaawansowania (ciężkości choroby) i obejmuje:

- całkowite zaprzestanie palenia tytoniu;
- edukację i rehabilitację;
- leczenie przewlekłe
 - **leczenie farmakologiczne;**
 - leczenie (domowe) tlenem;
 - wspomaganie wentylacji;
- leczenie operacyjne [5], [20].

Leczenie chorych na POChP łagodzi objawy choroby, poprawia drożność oskrzeli, zmniejsza liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz może ograniczyć roczny ubytek FEV₁. W ten sposób, poprawie ulega jakość życia i spowalnia się postęp choroby [19].

Na wybór leku ma wpływ m.in. indywidualna reakcja chorego, jak również bezpieczeństwo leczenia w przypadku współistnienia innych chorób, szczególnie układu krążenia [5].

Terapia wziewna jest pierwszym wyborem w każdej grupie pacjentów (A, B, C, D). Lekami, które mają wpływ na kliniczne aspekty POChP są:

- **leki rozszerzające oskrzela,**
- glikokortykosteroidy wziewne (WGKS),
- inhibitory fosfodiesterazy 4 [19], [20].

Wspierająco mogą być ponadto stosowane antyoksydanty i mukolityki [19].

Oceniana interwencja jest lekiem stosowanym w leczeniu przewlekłych schorzeń rozszerzających oskrzela z odwracalnym skurczem oskrzeli (astma oskrzelowa, a zwłaszcza przewlekłe zapalenie oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc i POChP) podawanym w postaci aerozolu do inhalacji. Substancjami czynnymi ocenianego produktu leczniczego Berodual N® jest fenoterol bromowodorku oraz ipratropiowy bromek jednowodny, które należą do grupy leków rozszerzających oskrzela – krótkodziałający β_2 -mimetyk wziewny (SABA) oraz krótkodziałający lek przeciwcholinergiczny wziewny (SAMA).

Leki rozszerzające oskrzela

Do grupy leków rozszerzających oskrzela, stosowanych w POChP zaliczamy:

- β_2 -mimetyki wziewne (z grupy β_2 -agonistów)
 - krótkodziałające (SABA) – fenoterol, salbutamol, lewabuterol, terbutalina;
 - długodziałające (LABA) – formoterol, salbutamol, indakaterol, arformoterol, tulobuterol;
- leki przeciwcholinergiczne wziewne (cholinolityczne)
 - krótkodziałające (SAMA) – bromek ipratropium, bromek oksytropium;
 - długodziałające (LAMA) – bromek tiotropium, bromek glikopytonium, bromek akliidynium;
- pochodne metyloksantyny
 - aminofilina;
 - teofilina w postaci o przedłużonym uwalnianiu;
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk krótkodziałający oraz lek przeciwcholinergiczny
 - **fenoterol + ipratropium (SABA + SAMA)**
- preparaty złożone zawierające w jednym inhalatorze β_2 -mimetyk długodziałający oraz glikokortykosteroid
 - formoterol/budezonid;
 - formoterol/mometazon
 - salmeterol/ flutikazon [5], [19], [20].

Leki cholinolityczne i z grupy β_2 -agonistów podawane są w inhalacji, najczęściej z inhalatorów ciśnieniowych (MDI) lub proszkowych (DPI). Do MDI można stosować przystawki ułatwiające inhalację (tzw. spejsery). Leki krótkodziałające mogą być również przyjmowane z nebulizatorów pneumatycznych. Dla powodzenia leczenia wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela istotne jest opanowanie właściwej techniki inhalacji. Teofilina podawana jest drogą doustną (lek dostępny w postaci tabletek lub kapsułek o przedłużonym uwalnianiu) [19].

Leki o odmiennych mechanizmach działania można łączyć, co umożliwia uzyskiwanie lepszego efektu klinicznego, a także unikanie działań niepożądanych, poprzez stosowanie niższych dawek leków, niż w monoterapii [19].

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS)

Ostatnie badania wskazują na istotną rolę czynników zapalnych w patogenezie POChP. Leki te, o działaniu przeciwzapalnym, modyfikują regulację β_2 receptorów oraz zmniejszają wytwarzanie leukotrienów i cytokin [21]. W POChP stosowane są głównie GKS wziewne, natomiast stosowanie doustnych ograniczone jest do okresów zaostrzeń [19].

Wziewne GKS mogą być stosowane w skojarzeniu z długodziałającymi lekami rozszerzającymi oskrzela [19].

Inhibitory fosfodiesterazy 4

Działanie inhibitorów fosfodiesterazy 4 polega na zmniejszaniu rekrutacji i aktywacji komórek zapalnych: neutrofilii, limfocytów CD8+, makrofagów i eozynofili. W POChP stosowany jest inhibitor II generacji – roflumilast. Lek dodawany jest do LABA i LAMA [19].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie leków rozszerzających oskrzela stosowanych w POChP (ich dawek i dróg podania oraz czasu działania).

Tabela 15.
Leki stosowane w przewlekłym leczeniu POChP [19], [20]

Sposób działania	Substancja czynna	Postać	Czas działania leku [h]
β₂-mimetyki			
Krótkodziałające (SABA)	Fenoterol	MDI (100 µg)	4-6
	Salbutamol	MDI (100 µg) DPI (200 µg) Roztwór do nebulizacji (2 mg/ml)	4-6
Długodziałające (LABA)	Formoterol	MDI (12 µg) DPI (4,5; 9 i 12 µg)	>12
	Salmeterol	MDI (25 µg) DPI (50 µg)	>12
	Inadakaterol	MDI (0,15mg/dawkę) DPI (0,3 mg/dawkę)	24
Leki cholinolityczne			
Krótkodziałające (SAMA)	Bromek ipratropium	MDI (20µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 mg/ml)	6-8
Długodziałające (LAMA)	Bromek tiotropium	DPI (18 µg)	24
	Bromek glikopironium	DPI (44 µg)	24
Pochodne metyloksantyny			
Aminofilina		Tabletki	zmienny, do 24
Teofilina (SR)		Tabletki i kapsułki	zmienny, do 24
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β₂-mimetyk krótkodziałający i lek cholinolityczny			
Fenoterol+ipratropium		MDI (50 µg +20 µg) Roztwór do nebulizacji (0,5 mg/ml+0,25 mg/ml)	6-8
Preparaty złożone, zawierające w jednym inhalatorze β₂-mimetyk długodziałający i glikokortykosteroid			
Formeterol/budezonid		DPI (4,5 µg /160 µg)	-
Salmeterol/flutikazon		DPI (50 µg/100 µg, 250 lub 500 µg) MDI (25µg/50 µg, 125 lub 250 µg)	-
Glikokortykosteroidy wziewne			
Beklometazon		MDI (50, 100, 250 µg) DPI (100 i 200 µg)	-
Budezonid		MDI (50, 200 µg) DPI (100, 200 i 400 µg) Roztwór do nebulizacji (0,125, 0,25, 0,5 mg/ml)	-
Flutikazon		MDI (50, 125 i 250 µg) DPI (50, 100, 250 i 500 µg) Roztwór do nebulizacji (0,25 i 1 mg/ml)	-

4.3.11. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc nie powinni pracować w warunkach ekspozycji na pyłowe i gazowe zanieczyszczenia powietrza. Zdolność do pracy fizycznej oraz zajęć rekreacyjnych może być ograniczona przez duszność wysiłkową, niemniej jednak zaleca się ogólnie usprawniające ćwiczenia fizyczne. Uprawianie sportu we wczesnych stadiach choroby jest możliwe i może przynieść korzystne efekty [5].

4.4. Istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna na podstawie wytycznych praktyki klinicznej

Znajomość standardów postępowania klinicznego (ang. *clinical practice guidelines*) stanowi niebywałe wsparcie dla procesu leczenia farmakologicznego. Wytyczne te są opracowywane w oparciu o rzeczywiste obserwacje wielu ośrodków klinicznych i odnoszą się do skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowanych schematów leczenia w określonych jednostkach chorobowych. Wytyczne dają możliwość prowadzenia prawidłowego postępowania w praktyce klinicznej, ułatwiają prognozowanie potrzeb dotyczących wyposażenia czy finansowania oraz umożliwiają lepsze porównanie wyników leczenia uzyskiwanych w różnych ośrodkach. Ponadto, mają także wartość edukacyjną. Standardy oraz rekomendacje są zatem pomocne w podejmowaniu decyzji dotyczących: wdrożenia leczenia oraz jego rodzaju, zmiany stosowanych leków, zakończenia farmakoterapii, jak również pomagają we wprowadzeniu leczenia dla poszczególnych subpopulacji pacjentów.

Należy jednak mieć na uwadze, że brak opublikowanych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie poszczególnych metod terapeutycznych nie oznacza braku efektywności danego sposobu leczenia, a wskazuje jedynie, że jego efektywność kliniczna mogła nie być jeszcze do tej pory oceniona (np. z uwagi na innowacyjność danej terapii).

4.4.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej leczenia astmy oskrzelowej

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia astmy oskrzelowej w populacji dorosłych na podstawie publikacji *Chazan 2012* [6] oraz w populacji dzieci (powyżej 6 roku życia) na podstawie wytycznych opracowanych przez Sekcję Pediatrię Polskiego Towarzystwa Alergologicznego z 2007 roku (nie zidentyfikowano bardziej aktualnych wytycznych) [18].

Populacja dorosłych [6]

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe postępowanie umożliwi zwykle dobrą kontrolę choroby. Owa kontrola choroby polega na:

- partnerskiej relacji między chorym a lekarzem, która obejmuje stałą edukację chorego, opracowanie indywidualnego planu leczenia w odpowiedzi na zmiany poziomu kontroli;
- identyfikacji czynników ryzyka i zmniejszeniu ekspozycji na te czynniki;
- leczeniu adekwatnym do stopnia ciężkości i utrzymania kontroli choroby oraz monitorowaniu leczenia (ocena kontroli);
- leczeniu zaostrzeń.

Terapia przewlekłej astmy u dotychczas nieleczonych osób należy rozpocząć od stopnia 2 lub w sytuacji nasilonych objawów od stopnia 3. Jeśli aktualnie stosowana terapia nie zapewnia kontroli,

powinna być intensyfikowana do chwili, aż zostanie osiągnięta kontrola objawów (terapia *step-up*). Jeśli przez 3 miesiące utrzymuje się dobra kontrola, można zmniejszyć intensywność leczenia (terapia *step-down*). Na każdym etapie leczenia w celu szybkiego zniesienia objawów stosuje się leki doraźne: >12 roku życia, 5–12 rok życia, <5 roku życia.

Lekami pierwszego rzutu w każdej postaci astmy przewlekłej są wGKS. Wyniki badań przeprowadzone w każdej grupie wiekowej wykazały, że odpowiedź na leczenie wGKS w monoterapii lub leczenie skojarzone wGKS plus LABA jest skuteczniejsze niż monoterapia: LABA lub LTRA (ang. *leukotriene receptor antagonists*) czy inne połączenia, na przykład wGKS plus LTRA. **Na uwagę zasługuje fakt, że stosując leki, należy pamiętać o indywidualnej odpowiedzi każdego chorego na leczenie.**

Wykazano, że u chorych, u których nie uzyskano kontroli niskimi dawkami wGKS można uzyskać dobrą odpowiedź w poszczególnych grupach chorych, stosując różne schematy leków: wGKS plus LABA, wGKS plus LTRA lub podwójną dawkę wGKS.

Populacja dzieci – powyżej 6 roku życia [18]

Celem leczenia astmy jest uzyskanie pełnej kontroli nad chorobą. W sytuacjach kiedy leczenie wprowadzane jest po raz pierwszy lub po dłuższej przerwie, w celu rozpoczęcia leczenia farmakologicznego astmy pomocna jest wstępna ocena stopnia zaawansowania (ciężkości) choroby (omówiono w rozdziale 4.2.9.). Leczenie zmienia przebieg kliniczny astmy, zatem w przypadku modyfikacji terapii uwzględnienie stopnia ciężkości choroby nie jest przydatne (w takich przypadkach zaleca się dostosowanie metody leczenia do stopnia kontroli astmy).

Z uwagi na fakt, że przewlekły stan zapalny błony śluzowej oskrzeli leży u podstaw patogenezy astmy, najważniejszą grupę leków dla jej efektywnego leczenia stanowią leki przeciwzapalne, które umożliwiają kontrolowanie choroby.

Metody leczenia dzieci w wieku powyżej 6 lat są takie same, jak w przypadku młodzieży i dorosłych. Podstawową grupę leków, które stosowane są do kontrolowania astmy stanowią glikokortykosteroidy wziewne (wGKS). Ich dawki określono jako niskie, średnie i wysokie. Poza wGKS tylko leki przeciwleukotreinowe brane są pod uwagę, gdy rozważane jest leczenie monoterapeutyczne (astma przewlekła lekka). W sytuacji konieczności intensyfikacji leczenia, do terapii podstawowej dołączane są inne grupy leków kontrolujących lub zwiększana jest dawka wGKS. Konieczność podania leczenia skojarzonego w stopniu 4 lub 5 wymaga konsultacji lekarza specjalisty (alergologa, bądź pulmonologa).

Warto również mieć na uwadze, że w przypadku dzieci powyżej 6 roku życia preferowanym rodzajem terapii wziewnej są inhalatory suchego proszku (DPI) lub inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pMDI) inicjowany wdechem lub z komorą inhalacyjną przez ustnik. Alternatywę może stanowić nebulizacja przez ustnik.

Bez względu na stopień leczenia farmakologicznego u wszystkich chorych prowadzone są działania związane z edukacją pacjentów, jak również aktywności mające na celu zmniejszenie ekspozycji na czynniki prowokujące wystąpienie objawów lub zaostrzeń choroby.

Uznaje się, że 3 miesięczny okres kontroli choroby jest wystarczający do podjęcia decyzji o zmniejszeniu intensywności leczenia. Najpierw należy jednak rozważyć stopniowe zmniejszenie dawki wGKS (do niskiej dawki), a potem odstawienie drugiego leku kontrolującego.

W tabeli poniżej przedstawiono schemat leczenia przewlekłego dzieci chorych na astmę ≥ 6 roku życia.

Tabela 16.
Leki stosowane u dzieci ≥ 6 roku życia w leczeniu przewlekłym astmą

Stopień	Leczenie
Edukacja i zmniejszenie narażenia na czynniki prowokujące Krótko działające β_2 -mimetyki (doraźnie), niezależnie od stopnia	
Stopień 1	-
Stopień 2	Niska dawka wGKS Lek przeciwłukotreinowy*
Stopień 3	Niska dawka wGKS + LABA Średnia dawka wGKS Niska dawka wGKS + lek przeciwłukotreinowy Niska dawka wGKS + teofilina wolno uwalniana
Stopień 4	Średnia lub wysoka dawka wGKS + LABA Średnia lub wysoka dawka wGKS + LABA + lek przeciwłukotreinowy Średnia lub wysoka dawka wGKS + LABA + teofilina wolno uwalniana Średnia lub wysoka dawka wGKS + LABA + lek przeciwłukotreinowy + teofilina wolno uwalniana
Stopień 5	Leczenie jak w stopniu 4 + doustne glikokortykosteroidy i/lub + przeciwciała anti-IgE

*Gdy: 1 – nieumiejętność leczenia inhalacyjnego; 2 – odmowa podawania steroidów wziewnych; 3 – dobra kontrola przez 3-6 miesięcy bez konieczności podawania steroidów systemowych.

4.4.2. Polskie wytyczne praktyki klinicznej leczenia POChP

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) w oparciu o najbardziej aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc z 2014 roku [19].

W dokumencie tym w profilaktyce pierwotnej, jak i na każdym etapie rozwoju choroby zaleca się zaprzestanie palenia tytoniu. Jest to postępowanie o udowodnionej skuteczności zapobiegania postępowi choroby oraz wydłużające życie chorych. Lekarz powinien udzielić pacjentowi porady antynikotynowej. Najczęściej stosowanym działaniem antynikotynowym jest metoda minimalnej interwencji (2% - 5% pacjentów trwale porzuca palenie). Można też stosować różne środki farmakologiczne: plastry, tabletki zawierające nikotynę lub bupropion czy wareniklinę. Oprócz zaprzestania palenia tytoniu w profilaktyce POChP zaleca się ograniczenie szkodliwych wpływów środowiska (zanieczyszczenia powietrza), szczepienie przeciwko grypie oraz *Streptococcus pneumoniae*.

Leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁. Rozpoczynając leczenie należy uwzględnić nasilenie duszności i innych objawów choroby, liczbę zaostrzeń w wywiadzie oraz wielkość ograniczenia przepływu powietrza przez oskrzela oraz stopień choroby według czterech opisanych uprzednio w rozdziale 4.3.9. kategorii GOLD (A-D).

Zalecenia PTChP z 2014 roku w zakresie farmakoterapii w stabilnej POChP są następujące:

- ze względu na przewlekły i postępujący charakter choroby zaleca się długotrwałe stosowanie leczenia podtrzymującego;

- nie zaleca się przerywania ani zmniejszania intensywności leczenia po uzyskaniu poprawy stanu chorego;
- ewentualna zmiana leczenia w tym okresie choroby może wynikać z nasilenia objawów choroby i/lub zwiększenia ryzyka wystąpienia zaostrzenia;
- lekami, które wpływają na różne aspekty kliniczne POChP – poprawę drożności oskrzeli, zmniejszenie odczuwanej duszności i innych objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń są: leki rozszerzające oskrzela, wziewne GKS, inhibitory fosfodiesterazy 4; ich działanie mogą wspierać antyoksydanty i mukolityki;
- wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela zalecanymi do leczenia chorych na POChP są: cholinolityki i β_2 -agoniści;
- w doborze leków zaleca się uwzględnianie aktualnego stopnia odczuwanej duszności lub innych objawów POChP oraz ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, tj. podział na 4 kategorie chorych proponowany przez GOLD.

Zalecenia PTChP dla leków stosowanych w początkowej farmakoterapii POChP, w zależności od kategorii zaawansowania choroby zestawiono w tabeli poniżej. Kolejność przedstawienia terapii opcjonalnych nie ma związku z preferencją (kolejność alfabetyczna).

Tabela 17.
Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [19]

		Pierwszy wybór terapii (opcje)	Dругi wybór terapii (opcje)	Leczenie alternatywne (opcje)**
A	Farmakoterapia antykotynowa i/lub szczepienia przedw grypie	<ul style="list-style-type: none"> SABA doraźnie lub SAMA doraźnie 	<ul style="list-style-type: none"> LABA lub LAMA lub SABA i SAMA 	Teofilina
B		<ul style="list-style-type: none"> LABA lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LABA i LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> SABA i/lub SAMA Teofilina
C		<ul style="list-style-type: none"> LABA + wziewny GKS lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LABA i LAMA lub LAMA i PDE4-inh. lub LABA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> SABA i/lub SAMA Teofilina
D		<ul style="list-style-type: none"> LABA + wziewny GKS i/lub LAMA 	<ul style="list-style-type: none"> LAMA + wziewny GKS i LAMA lub LABA + wziewny GKS i PDE4-inh. lub LABA i LAMA lub LAMA i PDE4-inh. 	<ul style="list-style-type: none"> karbocysteina SABA i/lub SAMA Teofilina

*Leki dla każdej kategorii wymieniono w porządku alfabetycznym, a nie w kolejności preferencji. **Leki w tej kolumnie mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z pierwszej i drugiej kolumny. SABA – fenoterol, salbutamol; LABA – formoterol, salmeterol, inadakaterol; SAMA – bromek ipratropium; LAMA – bromek tiotropium, bromek glikopironium; wziewny GKS – budezonid, flutikazon, beklometazon; inhibitor fosfodiesterazy 4 – roflumilast.

Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w poszczególnych kategoriach diagnostycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [19]

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
A	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z dusznością wysiłkową zaleca się doraźne stosowanie 1–2 wdechów krótkodziałającego leku rozszerzającego oskrzela; można stosować kombinację leków krótkodziałających lub jeden z leków długodziałających.
B	<ul style="list-style-type: none"> począwszy od kategorii B leczenie lekami rozszerzającymi oskrzela powinno być regularne; uważa się, że długodziałające leki rozszerzające oskrzela są skuteczniejsze i zapewniają lepsze stosowanie się chorego do zaleceń lekarskich niż leki krótkodziałające; chory może stosować cholinolityk długodziałający jeden wdech raz na dobę lub β_2-agonistę długodziałającego 2 razy na dobę po 1. wdechu lub ultra długodziałającego β_2-agonistę jeden wdech raz na dobę; wyбір leku zależy od decyzji lekarza i preferencji chorego; można zastosować jednocześnie cholinolityk i β_2-agonistę długodziałającego; w razie braku dostępności leków długodziałających można stosować wziewne leki krótkodziałające z każdej grupy lub ich kombinacje lub teofilinę.

Kat. POChP	Zalecane postępowanie
C	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się stosowanie leków rozszerzających oskrzela i skutecznie zmniejszających częstość zaostrzeń; • terapią pierwszego wyboru jest LAMA lub wGKS + LABA; • jeśli zachodzi potrzeba eskalacji leczenia, zaleca się terapię łączoną LABA + LAMA (terapia drugiego wyboru); • u chorych z objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekły kaszel z wyksztuszaniem) można zastosować roflumilast jako lek dodany do leczenia LAMA lub LABA; • alternatywnie można stosować SABA, SAMA i teofilinę, jeśli długodziałające leki rozszerzające oskrzela nie są dostępne.
D	<ul style="list-style-type: none"> • leczeniem pierwszego wyboru w zależności od wyboru lekarza i preferencji chorego, ale traktowanym równorzędnie podobnie jak w kategorii C jest zastosowanie terapii skojarzonej (długodziałający b₂-agonista + wziewny glikokortykosteroid) lub długodziałającego cholinolityku; • są również dowody na wysoką skuteczność terapii trójlekowej (wGKS + LABA + LAMA) w tej kategorii chorych; • jako leczenie drugorzędne dopuszczalna jest praktycznie każda kombinacja długodziałających leków rozszerzających oskrzela, wziewnych glikokortykosteroidów oraz inhibitora fosfodiesterazy 4; • leczeniem alternatywnym (uzupełniającym) może być stosowanie krótkodziałających leków rozszerzających oskrzela, teofiliny i mukolityków.

4.4.3. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej leczenia astmy oskrzelowej

W rozdziale 12.1 przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie wszystkich organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej, które zostały przeglądnięte w celu zidentyfikowania zaleceń dotyczących leczenia astmy oskrzelowej.

W tabeli poniżej odniesiono się jedynie do zidentyfikowanych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oskrzelowej. Wytyczne praktyki klinicznej zostały przedstawione chronologicznie (od najbardziej aktualnych).

Tabela 19. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu astmy oskrzelowej na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Global Initiative for Asthma (GINA) [17]	Międzynarodowe (świat)	2014	<p>Stopień 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: -; • wybór alternatywny: wGKS w małej dawce; • inne: SABA. <p>Stopień 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: wGKS w małej dawce; • wybór alternatywny: LTRA; teofilina w niskiej dawce*; • inne: SABA. <p>Stopień 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: wGKS w małej dawce + LABA (dorośli); wGKS w średniej dawce (dzieci w wieku 6-11 lat); • wybór alternatywny: wGKS w średniej/ wysokiej dawce; wGKS w małej dawce + LTRA (lub + teofilina*); • inne: SABA lub wGKS w małej dawce + formoterol**. <p>Stopień 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: wGKS w średniej/ wysokiej dawce + LABA; • wybór alternatywny: wGKS w wysokiej dawce + LTRA (lub + teofilina*); • inne: SABA lub wGKS w małej dawce + formoterol**. <p>Stopień 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany: leczenie jak w stopniu 4 + podanie terapii add-on (np. przeciwciało anty IgE); • wybór alternatywny: dodanie doustnego kortykosteroidu; • inne: SABA lub wGKS w małej dawce + formoterol**.
British Thoracic Society (BTS)/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Wielka Brytania/ Szkocja	2012	<p>Stopień 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkodziałające β₂-mimetyki wziewne (SABA), (A[^]; B[^]); • ipratropium (wziewnie), (A^{^^}; B[^]); • β₂-mimetyki w postaci tabletek lub syropu (B^{^^}); • teofilina (B[^]).

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
[27]			<p>Stopień 2</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS jako leczenie rekomendowane (beklametazon – Clenil module[®] A,B, Clichaler[®] dzieci >6 lat,B, Aerobec Autohaler[®] B, Asmabec Clichaler[®] dzieci >6 lat, B, Becodisks[®] A,B, Easyhaler[®] B, Pulvinal[®] dzieci >6 lat, B, Filair[®] A,B, Qvar[®] B, Fostair[®] >18 roku życia; budezonid – Turbohaler[®] A,B, MDI[®] A,B, Easyhaler[®] dzieci >6 lat, B, Novolizer[®] dzieci >6 lat, B, Symbicort[®] dzieci >6 lat, B, Symbicort[®] >18 roku życia – regularny oraz wymagana dawka; flutekazon – HFA-MDI[®] A,B, Accuhaler[®] A,B, Seretide HFA[®] A,B, Seredite accuhaler[®] A,B; mometazon – B; ciclesonid – B) leczenie alternatywne: LABA+wGKS, LTRA A[^],B[^], kromony (kromoglikan sodowy A^{^^},B^{^^}, nedokromil sodu A^{^^},B[^]), teofilina A[^],B[^], antyhistaminy ketotifen A[^],B[^]. <p>Stopień 3</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS+LABA A[^],B[^] jako leczenie rekomendowane; wGKS+LTRA A[^],B[^]; wGKS+teofilina A^{^^},B^{^^}; wGKS+SABA w tabletkach B[^]. <p>Stopień 4</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w wyższych dawkach; wGKS w wyższych dawkach+LTRA; wGKS w wyższych dawkach+teofilina; wGKS w wyższych dawkach+ SABA w tabletkach. <p>Stopień 5</p> <ul style="list-style-type: none"> kortykosteroidy w niskich dawkach (doustnie); leczenie podtrzymujące – wGKS w wyższych dawkach; rozważyć zastosowanie innego leczenia, w celu ograniczenia stosowania doustnych kortykosteroidów.
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [26]	Stany Zjednoczone	2012	<p>We wszystkich stopniach leczenia: edukacja, kontrola środowiska, leczenie chorób współistniejących, ocena kontroli astmy, w razie potrzeby zastosowanie SABA.</p> <p><u>Populacja dzieci w wieku 5-11 lat</u></p> <p>Stopień 1</p> <ul style="list-style-type: none"> krótkodziałające β_2-mimetyki wziewne (SABA). <p>Stopień 2</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA. <p>Stopień 3</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w średniej dawce. <p>Stopień 4</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w średniej dawce; wGKS w średniej dawce+LABA; wGKS w średniej dawce+LTRA. <p>Stopień 5</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w wysokiej dawce; wGKS w wysokiej dawce+LABA (dodatknie jednego lub więcej); wGKS w wysokiej dawce+LTRA. <p>Stopień 6</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w wysokiej dawce; wGKS w wysokiej dawce+LABA+ dosutny kortykosteroid; wGKS w wysokiej dawce+LTRA+ dosutny kortykosteroid. <p><u>Populacja młodzieży (w wieku 12 lat) i dorosłych</u></p> <p>Stopień 1</p> <ul style="list-style-type: none"> krótkodziałające β_2-mimetyki wziewne (SABA) w razie potrzeby. <p>Stopień 2</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w niskiej dawce; leczenie alternatywne: LTRA. <p>Stopień 3</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w średniej dawce; wGKS w niskiej dawce+LABA; wGKS w niskiej dawce+LTRA. <p>Stopień 4</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w średniej dawce; wGKS w średniej dawce+LTRA. <p>Stopień 5</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w wysokiej dawce+LABA; wGKS w wysokiej dawce i/lub (dodatknie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE; <p>Stopień 6</p> <ul style="list-style-type: none"> wGKS w wysokiej dawce+LABA+ dosutny kortykosteroid; wGKS w wysokiej dawce+LABA+ dosutny

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			kortykosteroid i/lub (dodatknie jednego lub więcej) LTRA i/lub anty IgE.
American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) [28]	Stany Zjednoczone/ Europa	2009	Nie uwzględniono zaleceń z zakresu leczenia astmy.
Department of Veteran Affairs/ Department of Defense (VoA/DoD) [29]	Stany Zjednoczone	2009	U wszystkich pacjentów w razie konieczności można zastosować dodatkowo: SABA. Pacjenci z astmą przewlekłą: wGKS jako leczenie pierwszej linii, opcjonalnie można dodać LABA lub LTRA. W przypadku braku kontroli choroby przy zastosowaniu niskich dawek wGKS należy: zwiększyć dawkę wGKS lub zastosować wGKS w niskich dawkach+LABA. Pacjenci z umiarkowaną astmą przewlekłą: wGKS w średnich dawkach lub alternatywnie wGKS w niskich dawkach+LABA. Pacjenci z ciężką astmą przewlekłą: wGKS w wysokich dawkach+LABA. W przypadku braku kontroli choroby przy zastosowaniu średnich/wysokich dawek wGKS należy: zastosować wGKS w średnich/niskich dawkach+LABA. W przypadku łagodnej przewlekłej astmy można rozważyć zastosowanie LTRA jako monoterapii lub kiedy nie skutkują inne opcje można zastosować kromony. LTRA może być stosowane jako alternatywa dla LABA w połączeniu z wGKS. W przypadku astmy stopnia 5/6 można rozważyć dodatkowe zastosowanie anty-IgE. Zastosowanie LABA należy rozważyć tylko jako leczenie dodatkowe.
Work Loss Data Institute (VLDI) [30]			<p>Stopień 1</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany: krótkodziałające β_2-mimetyki wziewne (SABA). <p>Stopień 2</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany: wGKS w niskich dawkach. wybór alternatywny: kromony, LTRA, teofilina. <p>Stopień 3</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany: wGKS w niskich dawkach+LABA lub wGKS w średnich dawkach. wybór alternatywny: wGKS w niskich dawkach + LTRA, lub + teofilina lub + zileuton. <p>Stopień 4</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany: wGKS w średnich dawkach+LABA. wybór alternatywny: wGKS w średnich dawkach+LTRA, lub +teofilina lub + zileuton. <p>Stopień 5</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany: wGKS w wysokich dawkach+LABA oraz u pacjentów z alergią można rozważyć anty-IgE. <p>Stopień 5</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór rekomendowany: wGKS w wysokich dawkach+LABA+doustny kortykosteroid oraz u pacjentów z alergią można rozważyć anty-IgE. <p>U wszystkich pacjentów w razie konieczności można zastosować dodatkowo: SABA.</p>

*Nie zalecana u dzieci w wieku 6-11 lat. **U pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali niskie dawki budesonid + formoterol lub beklametazon + formoterol. A – dzieci w wieku 5-12 lat. B – młodzież >12 roku życia i dorośli. ^Na podstawie dowodów z wysokiej jakości metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o niewielkim ryzyku błędów. ^^ Na podstawie dowodów z dobrej jakości metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o niewielkim ryzyku błędów. ^^Na podstawie dowodów z metaanaliz lub przeglądów systematycznych badań RCT lub badań RCT o wysokim ryzyku błędów.

4.4.4. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej leczenia POChP

W rozdziale 12.1 przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie wszystkich organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej, które zostały przeglądnięte w celu zidentyfikowania zaleceń dotyczących leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

W tabeli poniżej odniesiono się jedynie do zidentyfikowanych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia POChP. Wytyczne praktyki klinicznej zostały przedstawione chronologicznie (od najbardziej aktualnych).

Tabela 20.
Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [19]	Międzynarodowe (świat)	2014	<p>Kategoria POChP – A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA (fenoterol – MDI, roztwór do nebulizatora, syrop; lewalbuterol – MDI, roztwór do nebulizatora; salbutamol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora, syrop, tabletki, iniekcja; terbutalina – DPI, tabletki); ○ SAMA (bromek ipratropium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek oksytropim – MDI, roztwór do nebulizatora); • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA (formoterol – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; arformoterol – roztwór do nebulizatora; indacaterol – DPI, salmeterol – MDI, DPI; tulobuterol - przezskórnie); ○ LAMA (bromek akolidinium – MDI, roztwór do nebulizatora; bromek glicopirionium – DPI, tiotropium – DPI, SMI); ○ SABA + LABA; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ teofilina o przedłużonym uwalnianiu (tabletki). <p>Kategoria POChP – B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA; ○ LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA i LABA; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA i/lub SAMA, teofilina. <p>Kategoria POChP – C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ wGKS (beklometazon – MDI, DPI, roztwór do nebulizatora; budesonid – DPI, roztwór do nebulizatora; flutikazon – MDI, DPI) + LABA; ○ LABA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ LABA i LABA; ○ LABA + PDE 4-inh (roflumilast); ○ LABA + PDE 4-inh; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA i/lub SAMA; ○ teofilina. <p>Kategoria POChP – D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór rekomendowany <ul style="list-style-type: none"> ○ wGKS + LABA i/lub LAMA; • wybór alternatywny <ul style="list-style-type: none"> ○ wGKS + LABA i LABA; ○ wGKS + LABA i PDE 4-inh; ○ LABA i LABA; ○ LABA + PDE 4-inh; • inne możliwe terapie* <ul style="list-style-type: none"> ○ SABA i/lub SAMA; ○ teofilina; ○ karbocysteina.
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [34]	Stany Zjednoczone	2013	<p>Wybór leczenia farmakologicznego zależy od ciężkości choroby określonej na podstawie uzyskanego % oczekiwanego FEV₁ oraz od stosunku FEV₁ do FVC.</p> <p>Kategoria POChP – łagodna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SABA (albuterol, levalbuterol), SAMA (ipratropium) jeśli ich zastosowanie jest konieczne do uzyskania kontroli nad objawami choroby). <p>Kategoria POChP – średnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA (arformoterol, formoterol, salmeterol), LAMA (tiotropium, akolidinium); • należy rozważyć dodatkowo PDE 4-inh (roflumilast). <p>Kategoria POChP – ciężka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LABA, LAMA w połączeniu z wGKS (beklometazon; budesonid; flutikazon) w celu redukcji liczby

Organizacja	Kraj	Rok wydania rekomendacji	Rekomendowane interwencje
			<p>zaostreżeń;</p> <ul style="list-style-type: none"> doustne steroidy (prednizon) w przypadku wystąpienia zaostreżeń. <p>Kategoria POChP – bardzo ciężka</p> <ul style="list-style-type: none"> LABA, LAMA w połączeniu z wGKS; doustne steroidy jeżeli jest potrzeba.
Czech Pneumological and Phthysiological Society (CzPPS) [35]	Czechy	2013	<p>Standardowe leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wziewne leki rozszerzające oskrzela <ul style="list-style-type: none"> SABA (salbutamol, terbutalin, fenoterol); SAMA (ipratropium); dwa razy dziennie: LAMA (bromek akolidinium) LABA (formoterol, salmeterol), raz dziennie: U-LAMA (tiotropium, glikopironium, umeclidinium), U-LABA (indakaterol, olodaterol, vilanterol); <p>Fenotypowe leczenie celowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> PDE 4-inh. (roflumilast); ICS (wziewne kortykosteroidy) + LABA lub ICS + LABA + LAMA; leki mukoaktywne, antybiotykoterapia, specjalna fizjoterapia, wsparcie żywieniowe; LVRS (chirurgiczne zmniejszenie objętości płuc), bronchoskopia metodą redukcji objętości, rozszerzanie przy zastosowaniu alfa-1-antytrypsyny (AAT), teofilina.
European Respiratory Society (ERS)/ American College of Physicians (ACP)/ American College of Chest Physicians (ACCP)/ American Thoracic Society (ATS) [31]	Europa/ Stany Zjednoczone	2011	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV₁ od 60% do 80% wartości należnej można stosować wziewne leki rozszerzające oskrzela; u pacjentów ze stabilną POChP, z objawami oddechowymi i FEV₁ <60% wartości należnej zalecane jest leczenie wziewnymi lekami rozszerzającymi oskrzela; pacjentom ze stabilną, objawową POChP i FEV₁ <60% wartości należnej zaleca się przepisywanie wziewnych LABA albo LABA w monoterapii; wybór leku powinien opierać się na preferencjach pacjenta, koszcie oraz profilu działań niepożądanych; u pacjentów ze stabilną, objawową POChP i FEV₁ <60% wartości należnej można łączyć leki stosowane wziewnie (LABA, LABA i wziewne GKS).
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [32]	Wielka Brytania	2010	<p>Sformułowano następujące zalecenia dotyczące farmakologicznego leczenia POChP:</p> <ul style="list-style-type: none"> w celu ograniczenia duszności i ograniczonej tolerancji wysiłku należy stosować doraźnie SABA lub SAMA; w przypadku występowania zaostreżeń lub długotrwałej duszności oraz <ul style="list-style-type: none"> FEV₁ ≥50% wartości należnej należy zastosować: LABA albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA), FEV₁ <50% wartości należnej należy zastosować: LABA + wziewny GKS w jednym inhalatorze (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo LAMA (po zaprzestaniu stosowania SAMA); w przypadku utrzymujących się zaostreżeń lub duszności można rozważyć stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> po wcześniejszym stosowaniu LABA w monoterapii: LABA + wziewne GKS (można rozważyć połączenie LABA + LAMA jeśli pacjent odmawia lub źle toleruje stosowanie wziewnych GKS) albo połączenie LABA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze); po wcześniejszym stosowaniu LAMA albo LABA + wziewne GKS: połączenie LAMA + LABA + wziewne GKS (LABA + wziewne GKS – w jednym inhalatorze).

*Leki, które mogą być stosowane w monoterapii lub w kombinacji z inną opcją z wyboru rekomendowanego i alternatywnego.

4.4.5. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej – pozycja fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalatora

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące pozycji fenoterolu bromowodorku/ ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Zestawienie opracowano na podstawie przeanalizowanych, aktualnych wytycznych praktyki klinicznej (polskich – rozdział 4.4.1., 4.4.2. oraz zagranicznych 4.4.3., 4.4.4.).

Tabela 21.

Pozycja FEN/IPR_{aero} (Berodual N®) w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oskrzelowej i POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.)

Wskazanie	Organizacja/ kraj	Rok wydania rekomendacji	Kierunek rekomendacji
Astma oskrzelowa	Chazan/ Polska (dorośli)	2012	Nie uwzględniono.
	Sekcja Pediatria Polska / Towarzystwa Alergologicznego / Polska (dzieci >6 lat)	2007	
	Global Initiative for Asthma (GINA) / Międzynarodowe (świat) [17]	2014	
	British Thoracic Society (BTS) / Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [27] / Wielka Brytania i Szkocja	2012	
	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) [26] / Stany Zjednoczone	2012	
	European Respiratory Society (ERS) [28] / Europa	2009	
	Department of Veteran Affairs / Department of Defense (VoA/DoD) [29] / Stany Zjednoczone	2009	
	Work Loss Data Institute (VLDI) [30] / Stany Zjednoczone	2009	
POChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP) / Polska [19]	2014	Pozytywny
	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Międzynarodowe (świat) [19]	2014	Pozytywny
	Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) / Stany Zjednoczone [34]	2013	Pozytywny
	Czech Pneumological and Phthisiological Society (CzPPS) / Czechy [35]	2013	Pozytywny (choć nie podano żadnych substancji czynnych; podano tylko ogólne grupy leków m.in. SABA + SAMA).
	European Respiratory Society (ERS) / American College of Physicians (ACP) / American College of Chest Physicians (ACCP) / American Thoracic Society (ATS) / Europa, Stany Zjednoczone [31]	2011	Nie uwzględniono.
	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) / Wielka Brytania [32]	2010	Pozytywny (choć nie podano żadnych substancji czynnych; podano tylko ogólne grupy leków m.in. SABA + SAMA).

5. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

5.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Berodual N® (substancja czynna: fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny w jednym opakowaniu, FEN/IPR_{aero}; aerosol do inhalacji, roztwór; kod ATC: R03AK03; grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych oraz fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rejestracji dla ocenianej interwencji.

Tabela 22.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Berodual N® [4]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Berodual N®
Substancja czynna	Fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny (w jednym opakowaniu)
Postać farmaceutyczna	Aerosol do inhalacji, roztwór
Postać leku	Aerosol do inhalacji, roztwór
Zawartość opakowania	Produkt leczniczy Berodual N® – stalowy pojemnik ze stali nierdzewnej, zawór dozujący i ustnik w tekturowym pudełku; wielkość opakowania: jeden aerosol inhalacyjny. Jedna dawka inhalacyjna zawiera 50 mikrogramów fenoterolu bromowodorku i 21 mikrogramów ipratropiowego bromku jednowodnego, co odpowiada 20 mikrogramom ipratropiowego bromku bezwodnego; pojemnik zawiera 200 dawek inhalacyjnych.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 9178*
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych oraz fenoterol i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Kod ATC	R03AK03
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	18.01.2001 r./ 28.11.2006 r./ 13.12.2007 r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	13.11.2008 r.

* numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Berodual N®, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją.

Lek zarejestrowany jest jako produkt leczniczy o nazwie handlowej Berodual N®. Podmiotem odpowiedzialnym jest *Boehringer Ingelheim International GmbH*, a Wnioskodawcą jest *Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.*

Poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Berodual N® [4].

5.2. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Berodual N® jest wskazany jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych

z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [4].

5.3. Mechanizm działania

Produkt leczniczy Berodual N® zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromek ipratropiowy o działaniu antycholinergicznym oraz bromowodorek fenoterolu pobudzający receptory β -adrenergiczne.

Bromek ipratropiowy jest czwartorzędową solą amoniową o właściwościach antycholinergicznym (parasympatykolitycznym). Z badań przedklinicznych wynika, że będąc antagonistą działania acetylocholinylu – neuroprzekaźnika uwalnianego z nerwu błędnego – hamuje on odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Środki antycholinergiczne zapobiegają wzrostowi wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) spowodowanego oddziaływaniem acetylocholinylu na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli. Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji bromku ipratropiowego jest głównie wynikiem działania miejscowego, a nie efektem działania ogólnego.

Bromowodorek fenoterolu jest bezpośrednio działającym środkiem sympatykomimetycznym, w dawkach terapeutycznych wybiórczo pobudzającym receptory β_2 . W większych dawkach pobudza również receptory β_1 . Zajęcie receptorów β_2 aktywuje cyklazę adenylową poprzez pobudzające białko G_s . Zwiększenie stężenia cyklicznego AMP uaktywnia kinazę białkową A, która z kolei fosforyluje białka w komórkach mięśni gładkich. Pociąga to za sobą fosforylację kinazy lekkich łańcuchów miozyny, hamowanie hydrolizy inozynofosforanowej i otwarcie aktywowanych wapniem kanałów potasowych o dużej przewodności. Fenoterol działa spazmolitycznie na mięśniówkę gładką oskrzeli i naczyń, chroniąc oskrzela przed skurczem w wyniku działania histaminy, metacholinylu, zimnego powietrza i alergenu (odpowiedź wczesna). W następstwie szybkiego podania hamowaniu ulega wydzielanie z komórek tłuszczowych mediatorów zapalnych i kurczących oskrzela. Ponadto, wykazano, że większe dawki fenoterolu zwiększają skuteczność rzęskowo-śluzowego oczyszczania dróg oddechowych.

Jednocześnie użyte dwie powyższe substancje czynne rozszerzają oskrzela poprzez oddziaływanie na farmakologicznie różne punkty uchwytu. Dwie substancje czynne mają komplementarne działanie spazmolityczne na mięśniówkę oskrzeli, co umożliwia szerokie zastosowanie terapeutyczne w schorzeniach oskrzelowo-płucnych, którym towarzyszy zwężenie dróg oddechowych. Działanie komplementarne jest na tyle wyrażone, że dla uzyskania pożądanego efektu potrzeba jedynie niewielkiej ilości skadnika o działaniu β -adrenergicznym, co z kolei ułatwia dawkowanie indywidualne przy minimalnych działaniach niepożądanych.

Trwające od trzech miesięcy badania pacjentów dorosłych z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) oraz dzieci z astmą oskrzelową, porównujące skład zawierający jako substancję czynną tetrafluoroetan (HFA) ze składem zawierającym mieszaninę freonów (CFC), wykazały, że obydwa składy są równoważne pod względem terapeutycznym.

5.4. Dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jeżeli nie zalecono inaczej, stosuje się następujące dawkowanie u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat. Co istotne produkt leczniczy Berodual N[®] może być stosowany u dzieci jedynie na zlecenie lekarza i pod nadzorem osoby dorosłej.

Szczegółowa instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi pojemnika zawierającego produkt leczniczy Berodual N[®] znajduje się w ChPL (punkt 4.2.).

Dawkowanie w leczeniu okresowym i długotrwałym

Jedna dawka wynosi 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę (przeciętnie 1 lub rozpylenia 3 razy na dobę).

Dawkowanie w ostrych napadach astmy oskrzelowej

W wielu przypadkach 2 rozpylenia są dawką wystarczającą do natychmiastowego usunięcia objawów. W cięższych przypadkach, w których po upływie 5 minut nie uzyskano znaczącej poprawy w oddychaniu, można zastosować dodatkowe 2 rozpylenia. Jeśli napad astmy nie ustąpił po 4 rozpyleniach, konieczne może się okazać zastosowanie większej ilości rozpyleń. Wówczas pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub z najbliższym szpitalem.

Dopuszczono również uwzględnienie wyższej dawki FEN/IPR_{aero} niż dawka rejestracyjna dla produktu leczniczego Berodual N[®] wynoszącej 100 µg/40 µg. Autorzy raportu uznali bowiem za zasadne uwzględnienie badań, w których oceniana interwencja była podawana w wyższej dawce ze względu na schemat dawkowania przedstawiony w CHPL. W CHPL dla leku Berodual N[®] w przedstawionym schemacie dawkowania pacjenci mogą przyjmować do ok. 8 rozpyleń na dobę (leczenie okresowe i długotrwałe) lub ok. 4 lub więcej rozpyleń (ostre napady). Autorzy raportu przyjęli zatem założenie konserwatywne, że wyższa dawka w mniejszej liczbie rozpyleń odpowiada mniejszej dawce w większej liczbie rozpyleń. Analogicznie postępowano w przypadku wybranego komparatora (ipratropium).

5.5. Przeciwwskazania, przedawkowania

Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Berodual N[®] nie powinien być stosowany jeżeli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na bromowodorek fenoterolu, substancje atropino podobne lub jakiegokolwiek substancje pomocnicze produktu leczniczego (kwas cytrynowy bezwodny, woda oczyszczona, etanol bezwodny, 1,1,1,2-tetrafluoroetan).

Produkt leczniczy Berodual N[®] jest przeciwwskazany w przypadku pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia).

Przedawkowania

Objawy przedawkowania wiążą się głównie z działaniem bromowodorku fenoterolu w następstwie nadmiernej stymulacji β -adrenergicznej. Obserwowano: tachykardię, kołatanie serca, drżenie, podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie różnicy pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, bóle wieńcowe, zaburzenia rytmu serca, zaczerwienienie twarzy.

Potencjalne objawy przedawkowania bromku ipratropiowego (takie jak suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji) są łagodne, ze względu na fakt niewielkiej dostępności bromku ipratropiowego w krążeniu ogólnym.

Leczenie: podawanie środków uspakajających, w ciężkich przypadkach intensywna terapia. Jako specyficzne antidota można zastosować leki blokujące receptory β -adrenergiczne, najlepiej β_1 selektywne, pamiętając jednak o możliwym zmniejszeniu drożności oskrzeli i o szczególnie ostrożnym dostosowaniu dawki u pacjentów cierpiących na astmę oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, by nie doprowadzić do zagrażającego życiu ciężkiego skurczu oskrzeli.

5.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnych i ich postaci, jak i nazwę handlową preparatu je zawierającą (Berodual N®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.07.2014, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 12.2).

Na chwilę obecną (stan na dn. 02.07.2014 r.) żadna z analizowanych instytucji: polska AOTM, australijska PBAC, kanadyjska CADATH/CEDAC, brytyjska NICE, szkocka SMC, francuskie HAS, niemiecka IQWIG czy szwedzkie SBU nie oceniały zasadności finansowania ze środków publicznych fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w astmie oskrzelowej i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

5.7. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach

Przegląd decyzji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnych i ich postaci, jak i nazwę handlową preparatu je zawierającą (Berodual N®). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.07.2014. Listę przeszukanych źródeł podano w załączniku (rozdział 12.3.).

W tabeli poniżej omówiono wydane decyzje refundacyjne dotyczące fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®), stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w astmie oskrzelowej i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

Tabela 23.

Omówienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla FEN/IPR_{aero} (Berodual N®) stosowanego w astmie oskrzelowej i POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.)

Organizacja / kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji
Danish Medicines Agency (DMA) / Dania	
College voor zorgverzekeringen (CVZ) / Holandia	
Open Drug Database (ODD) / Niemiecka część Szwajcarii	
Szwajcaria	
Francja	
Czechy	
Słowacja	
Słowenia	
Estonia	
Rumunia	
Węgry	
Łotwa	
Austria	
Włochy	
Belgia	
Luksemburg	
Niemcy	
Litwa	

Pozostałe z przeanalizowanych organizacji (BIL/MZ, TLV, MPD, MSPS, HAS, NICE, CBIP, AIF, PHARMAC, PBS, HC) zajmujące się wydawaniem decyzji refundacyjnych nie wypowiedziały się w sprawie refundacji fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w astmie oskrzelowej i w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc.

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Berodual N® (fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny) w postaci aerozolu do inhalacji (w jednym opakowaniu) od lat '90 znajdował się na Wykazie leków refundowanych (z niewiadomych przyczyn został usunięty z Wykazu leków refundowanych w 2002 roku).

6. INTERWENCJE OPCJONALNE (KOMPARATORY)

6.1. Wybór interwencji opcjonalnych (komparatorów)

6.1.1. Wstęp do wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2], [3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza efektywności klinicznej polega na porównaniu efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowych populacjach pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji, zgodnie z wytycznymi AOTM powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Powyższe

kryterium wyboru komparatora jest również opracowane przy uwzględnieniu aktualnego Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3].

Oceniana interwencja – fenoterol bromowodorku/ipratropiowy bromek jednowodny (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) zawiera dwie substancje czynne wykazujące działanie rozszerzające oskrzela: bromowodorek fenoterolu pobudzający receptory β -adrenergiczne oraz bromek ipratropiowy o działaniu antycholinergicznym. Preparat przeznaczony jest do stosowania kilka razy na dobę (jedna dawka wynosi 1 lub 2 rozpylenia, maksymalnie do 8 rozpyleń na dobę; przeciętnie 1 lub rozpylenia 3 razy na dobę), jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Produkt leczniczy Berodual N® może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 6 lat oraz dorosłych. Z kolei podawanie ocenianego preparatu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia) [4].

6.1.2. Leczenie zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej

Ogólne zasady leczenia astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc zostały omówione odpowiednio w rozdziałach 4.2.10. i 4.3.10. niniejszego opracowania. Z kolei w rozdziałach 4.4.1 i 4.4.3. oraz 4.4.2. i 4.4.4. przedstawiono szczegółowe informacje w zakresie interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu odpowiednio astmy oskrzelowej oraz POChP.

W oparciu o zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej (polskie oraz zagraniczne) przedstawiono rekomendowane metody terapii stosowanej w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP w zakresie leków rozszerzających oskrzela. Zestawienie rekomendowanych metod leczenia zostało przedstawione tabelarycznie i zamieszczone w rozdziale 12.4.

6.1.3. Leki zarejestrowane i refundowane w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Z grup leków składających się na terapie rekomendowane w wytycznych (polskich i zagranicznych) stosowane u pacjentów z astmą oskrzelową i POChP wybrano leki zarejestrowane (na podstawie [40]) i jednocześnie refundowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu przedmiotowych wskazań (na podstawie danych z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. [41]). Zestawienie informacji o dopuszczeniu do obrotu i refundacji wspomnianych leków zestawiono w tabeli poniżej. Tłustym, zielonym drukiem wyróżniono leki spełniające oba przyjęte kryteria.

Tabela 24.
Potencjalne komparatory – zestawienie informacji o rejestracji i refundacji w Polsce

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja [40]	Refundacja [41]	
			X - tak	Komentarz
Leki jednoskładnikowe				
Długodziałające leki	tiotropium*	X	X	POChP

Grupa leków	Substancja czynna	Rejestracja [40]	Refundacja [41]	
			X - tak	Komentarz
cholinolityczne (LAMA)	glikopironium*	X		
	aklidynium*	X		
Krótkodziałające leki cholinolityczne (SAMA)	uneklidinium			
	ipratropium*	X	X	Astma, POChP
	oksytropium*			
	formoterol	X	X	Astma, POChP
Długodziałający β ₂ -agoniści (LABA)	arformoterol			
	salmeterol	X	X	Astma, POChP
	indakaterol	X		
	tulobuterol**			
	olodaterol			
Krótkodziałający β ₂ -agoniści (SABA)	vilanterol			
	fenoterol	X		
	albuterol	X		
	salbutamol	X		
	lewakbuterol			
	terbutalina	X		
wGKS	budezonid	X	X	Astma, POChP
	flutikazon	X	X	Astma, POChP
	beklometazon	X	X	Astma, POChP
LTRA	ciclesonidum	X	X	Astma, POChP
	mometazon	X	X	Astma, POChP
Metyloksantyny	teofilina	X	X	Astma
Anty-IgE	omalizumab	X	X	Ciężka astma alergiczna
Kromony	kromoglikan sodowy	X	X	Astma, POChP
Preparaty złożone (w 1 inhalatorze)				
LABA + wGKS	formoterol/budezonid	X	X	Astma, POChP
	formoterol/flutikazon			
	salmeterol/flutikazon	X	X	Astma, POChP
	salmeterol/budezonid			
	salmeterol/beklometazon			
	formoterol/beklometazon	X	X	Astma, POChP
	inadakaterol/budezonid			
	inadakaterol/flutikazon			
	inadakaterol/beklometazon			
	arformoterol/budezonid			
	arformoterol/flutikazon			
	arformoterol/beklometazon			
wGKS+LTRA	tulobuterol/budezonid			
	tulobuterol/flutikazon			
SABA + SAMA [^]	tulobuterol/beklometazon			
	formoterol/mometazon			
	fenoterol/ipratropium* (roztwór do nebulizacji)	X	X	Astma, POChP
	salbutamol/ipratropium*	X		

* w postaci bromku; ** system transdermalny. [^]z uwagi na mnogość połączeń uwzględniono tylko preparaty, które są zarejestrowane i/lub refundowane w Polsce.

6.1.4. Leczenie najczęściej stosowane w polskiej praktyce klinicznej

Astma oskrzelowa

Na stronie AOTM zidentyfikowano 2 najbardziej aktualne raporty: z 2012 roku dotyczący produktu leczniczego Xolair[®] (omalizumab) stosowanego w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej (opinie 3-8) [42] oraz z 2011 roku dotyczący produktu leczniczego Alvesco[®] (cyklezonid) stosowanego w astmie oskrzelowej (opinie 1-2) [16]. W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów klinicznych przedstawione w raportach AOTM.

Tabela 25.

Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej oraz ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [16], [42])

Grupa leków	Opinie z 2011 roku (astma oskrzelowa) [16]		Opinie z 2012 roku (ciężka astma alergiczna IgE-zależna) [42]					
	1	2	3	4	5	6	7	8
wGKS	+	+ (dwupropionian beklometazonu, budesonid, propionian flutykazonu)	+ (duże dawki)		+ (duże dawki)		+ (duże dawki)	
Doustne GKS			+			+	+	+
LABA	+				+		+	
SABA	+							
LTRA					+		+	+
wGKS + LABA	+	+ (dwupropionian beklometazonu +formoterol, budesonid +formoterol, propionian flutykazonu +salmeterol)		Nie istnieje				+
wGKS + LABA lub + LTRA lub + długodziałające metyloksantyny						+		
Długodziałające metyloksantyny (teofilina)							+	+
Leki immunosupresyjne							+ (ale niestosowane w Polsce)	
Cyklosporyna							+	
Metotreksat							+	
Makrolity							+	
Tlenoterapia							+	

W obu uwzględnionych raportach [16], [42] zamieszczono dane ekspertów klinicznych.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Na stronie AOTM zidentyfikowano 3 najbardziej aktualne raporty: z 2014 roku dotyczący produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) [45], z 2013 roku dotyczący produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (bromek glikopironium) [43] oraz z 2014 roku dotyczący produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indekaterol maleinian) [44]. W tabeli poniżej zestawiono opinie ekspertów klinicznych przedstawione w raportach AOTM.

Tabela 26.

Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [43], [44], [45])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego			
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan		Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [43]	
		opinia z 2013 roku [43]	opinia z 2014 roku [44] [45]		
SABA	Salbutamol	+	+	+	+
	Fenoterol	+			
	Albuterol		+	+	+
LABA	Salmeterol	+	+	+	+
	Formoterol	+	+	+	+
	indakaterol	+	+	+	+
SAMA	Bromek ipratropium	+	+	+	+
	Tiotropium	+	+	+	+
LAMA	Bromek glikopironium		+	+	
	Bromek akolidium			+	
SABA+SAMA	Fenoterol + bromek	+			

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego			
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [43]
		opinia z 2013 roku [43]	opinia z 2014 roku		
			[44]	[45]	
	ipratropium				
	Salbutamol + bromek ipratropium		+	+	+
Metyloksantyny	Teofilina	+	+	+	+
	Aminofilina		+	+	+
PDE4-inh	Roflumilast	+	+	+	+
wGKS	Beklometazon		+		+
	Budezonid		+		+
	Flutikazon		+		+
LABA+wGKS	Formoterol + budezonid		+	+	+
	Formoterol + beklometazon			+	
	Salmeterol + flutikazon		+		+
GKS doustne	Prednizon		+	+	+
	Metylprednizolon		+	+	+

6.1.5. Najtańsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu w Polsce

Astma oskrzelowa

Poniżej przedstawiono informacje w zakresie najtańszych substancji stosowanych w leczeniu astmy w Polsce na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTM: z 2012 roku dotyczący produktu leczniczego Xolair® (omalizumab) stosowanego w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej (opinie 3-8) [42] oraz z 2011 roku dotyczący produktu leczniczego Alvesco® (cyklezonid) stosowanego w astmie oskrzelowej (opinie 1-2) [16].

Tabela 27.
Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej oraz ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [16], [42])

Grupa leków	Opinie z 2011 roku (astma oskrzelowa) [16]		Opinie z 2012 roku (ciężka astma alergiczna IgE zależna) [42]					
	1	2	3	4	5	6	7	8
wGKS	+							
Doustne GKS			+					
Leczenie immunosupresyjne							+	+
		Brak możliwości odczytania danych.		Nie istnieje	Nie istnieje	Nie istnieje		

*Jednak koszty odległe stosowania tych leków z powodu powikłań mogą być większe niż stosowanie ocenianej w tym przypadku (omalizumab) interwencji.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najtańszych substancji stosowanych w leczeniu POChP w Polsce na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTM: z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) [45], z 2013 roku dotyczącej produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (bromek glikopironium) [43] oraz z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indekaterol maleinian) [44].

Tabela 28.

Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [43], [44], [45])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego		
		Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan		Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [43]
		opinia z 2013 roku [43]	opinia z 2014 roku [44] [45]	
SABA	Salbutamol	+		
	Fenoterol	+		
SAMA	Bromek ipratropium	+		
LAMA	Tiotropium			+
LABA	Formoterol		+	
LABA+LAMA	Formoterol + tiotropium			+

6.1.6. Najskuteczniejsze leczenie we wnioskowanym wskazaniu

Astma oskrzelowa

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najskuteczniejszych metod leczenia astmy na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTM: z 2012 roku dotyczący produktu leczniczego Xolair® (omalizumab) stosowanego w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej (opinie 3-8) [42] oraz z 2011 roku dotyczący produktu leczniczego Alvesco® (cyklezonid) stosowanego w astmie oskrzelowej (opinie 1-2) [16].

Tabela 29.

Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [16], [42])

Grupa leków	Opinie z 2011 roku (astma oskrzelowa) [16]		Opinie z 2012 roku (ciężka astma alergiczna IgE zależna) [42]					
	1	2	3	4	5	6	7	8
wGKS + LABA	+							
Terapia wielolekowa + Omalizumab								+
Doustne GKS							+	(wysokie dawki)
Leczenie immunosupresyjne Omalizumab			+		+		+	
-		*		Nie istnieje			Nie istnieje	

*Różnica w działaniu poszczególnych grup wGKS nie dotyczy ich skuteczności (istnieją dawki ekwiwalentne), ale profilu bezpieczeństwa, który zależy od wielu czynników (np.: depozycji w płucach, efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, zdolności wiązania z białkami, który jest zalecany u kobiet ciężarnych). Jednak podobnie jak inne nie był badany w ciąży, kwalifikacja opiera się na danych z raportów obserwacyjnych i wynika z tego, że najdłużej jest na rynku.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

W tabeli poniżej przedstawiono informacje w zakresie najskuteczniejszych metod leczenia POChP na podstawie opinii ekspertów klinicznych przytoczonych w ramach analiz weryfikacyjnych AOTM: z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Ultibro Breezhaler® (indakaterol+glikopironium) [45], z 2013 roku dotyczącej produktu leczniczego Seebri Breezhaler® (bromek glikopironium) [43] oraz z 2014 roku dotyczącej produktu leczniczego Onbrez Breezhaler® (indekaterol maleinian) [44].

Tabela 30.

Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [43], [44], [45])

Grupa leków	Substancja czynna	Opinia eksperta klinicznego Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan			Dr med. Piotr Dąbrowiecki, opinia z 2013 roku [43]
		opinia z 2013 roku [43]	opinia z 2014 roku		
			[44]	[45]	
SABA lub SAMA	-				chorzy z grupy A
LAMA	Tiotropium	+			chorzy z grupy A,B
LABA	-				chorzy z grupy B
SABA+SAMA	-				chorzy z grupy A
LABA+LAMA	-				chorzy z grupy B,C,D
LABA+wGKS lub LAMA	-			+	chorzy z grupy C
LABA+wGKS i/lub LAMA	-				chorzy z grupy D
LAMA+wGKS +PDE-4	-				chorzy z grupy D
LAMA+PDE-4	-				chorzy z grupy D
-	-				Żadne zalecenia nie wskazują jednoznacznie przewagi LABA nad LAMA i na odwrót pozostawiając decyzję wyboru lekarzowi; część chorych lepiej odpowiada na LABA część na LAMA, a część chorych uzyskuje poprawę dopiero po zastosowaniu leczenia skojarzonego LABA/LAMA.

6.1.7. Zestawienie informacji w celu wyboru adekwatnych komparatorów do porównania z ocenianą interwencją

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku w ramach analizy efektywności klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu.

Mając zatem na uwadze status finansowania, rejestrację w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej (przede wszystkim polskie [6], [18], [19] oraz zagraniczne [21], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35]), jak również opinie ekspertów klinicznych [16], [42], [43], [44], [45] do dalszych rozważań nad wyborem odpowiedniego komparatora dla fenoterolu bromowodorku + ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) podawanego w przedmiotowych wskazaniach wybrane zostają następujące metody leczenia:

- długodziałające leki cholinolityczne (LAMA) – tiotropium (w postaci proszku do inhalacji w kapsułkach twardych), dotyczy tylko wskazania POChP;
- długodziałający β_2 -agoniści (LABA) – formoterol, salmeterol, indakaterol;
- krótkodziałający β_2 -agoniści (SABA) – ipratropium;

- wziewne kortykosteroidy (wGKS) – budezonid, flutikazon, beklometazon, cyklozonid, dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej;
- metyloksantyny – teofilina, dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej;
- anty-IgE – omalizumab, dotyczy tylko wskazania ciężkiej astmy alergicznej;
- kromony – kromoglikan sodowy, dotyczy tylko wskazania astmy oskrzelowej;
- LABA + wGKS – formoterol/budezonid, salmeterol/flutikazon, formoterol/beklometazon;
- SABA + SAMA – fenoterol/ipratropium, dotyczy tylko wskazania POChP;

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie informacji w ramach wyboru komparatorów – refundowanych technologii opcjonalnych do porównania z fenoterolem bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Zastosowano ocenę punktową (przyznawaną przez analityka IA) w zależności od odpowiedzi udzielonej na postawione pytanie („++” to 2 punkty; „+” to 1 punkt; „+/-” to 0,5 punktu; „-” to 0 punktów). W zależności od kategorii oceniających użyto następujących skal:

- czy substancja czynna/ schemat leczenia ma to samo wskazanie rejestracyjne co FEN/IPR_{aero} (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na identyczne wskazanie rejestracyjne; „+” wskazuje na częściowo zgodne wskazanie rejestracyjne; „-” wskazuje na wskazanie niezgodne z analizowanym);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia należy do tej samej grupy leków (SAMA+SABA) co FEN/IPR_{aero} (skala od „++” do „-”; „++” wskazuje na tę samą grupę leków; „+” wskazuje na częściowo zgodną grupę leków; „-” wskazuje na inną grupę leków);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia ma tę samą drogę podania co FEN/IPR_{aero} – wziewna (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowych wskazaniach na podstawie polskich wytycznych praktyki klinicznej (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez ekspertów klinicznych (skala od „++” do „-”; „++” tak przez wszystkich lub w większość, „+” tak, przez niektórych, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu na podstawie zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (skala od „++” do „-”; „++” tak we wszystkich lub w większości zidentyfikowanych, „+” tak, ale w niektórych, „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest wymieniany przez ekspertów klinicznych jako najtańsza interwencją opcjonalną (skala od „+” do „-”; „+” tak, „-” nie);

- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest wymieniany przez ekspertów klinicznych jako najskuteczniejsza interwencją w przedmiotowym wskazaniu (skala od „++” do „-“; „++” tak przez wszystkich ekspertów klinicznych; „+” tak przez większość ekspertów klinicznych; „-” nie);
- czy substancja czynna/ schemat leczenia jest refundowany ze środków publicznych w Polsce do stosowania w przedmiotowych wskazaniach (skala od „+” do „-“; „+” tak, „+/-” tylko jedna ze składowych schematu, „-” nie);
- koszt refundacji w latach 2011-2014 (skala od „++” do „-“; „++” wysoki, „+” średni, „-” niski);
- dostępność pierwotnych badań klinicznych (typu RCT) bezpośrednio porównujących zastosowanie interwencji wnioskowanej z potencjalnym komparatorem (skala od „+” do „-“; „+” tak, „-” nie).

Maksymalna liczba punktów, którą dany lek/ schemat leczenia może otrzymać wynosi – 17.

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Tabela 31.

Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla FEN/IPR_{ero} w leczeniu astmy oskrzelowej

Substancja czynna (grupa leków)	Nazwa	Wskazanie rejestracyjne	Grupa leków	Droga podania	Polska praktyka kliniczna		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej ***	Najlepsza opcja w opinii ekspertów klinicznych **	Najskuteczniejsza opcja w opinii ekspertów klinicznych*†	Refundacja w Polsce w astmie oskrzelowej	Wielkość sprzedaży w Polsce (na podstawie Tabela 45)	Dostępność badań RCT (porównanie bezporednie)	Wynik
					wytyczne praktyki klinicznej*	opinie ekspertów klinicznych **							
Interwencja wnioskowana													
Ipratropium/ fenoterol (SAMA + SABA)	Berodual N® (aerozol do inhalacji) [4]	Środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)	SAMA + SABA	Wziewna (obie substancje czynne)	-	-	-	-	-	-	Nd	Nd	Nd
Potencjalne (refundowane) komparatory													
Formoterol (LABA)	Foradil® [52] Foramed® [53] Forastmin® [54] Formoterol Easyhaler® [55] Oxis Turbuhaler® [56] Oxodil PPH® [57] Zafiron® [58]	++	-	+	+	+	-	-	-	+	++	-	8/17^^
Salmeterol (LABA)	Atimos® [51] Pulmoterol® [59] Pulveril® [60] Servent® [61] Servent Dysk® [62]	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	6/17
Indakaterol (LABA)	Onbrez Breezhaler® [92]	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	4/17
Ipratropium (SABA)	Atrovent® [63] Atrovent N® [64] Steri-Neb Ipratropium® [65]	++ -	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	9/17^^
Budezonid (wGKS)	Budefin Novolizer 200® [66] Budair® [67] Mifonide® [68] Nebbud® [69] Nepht Easyhaler® [70] Pulmicort® [71] Pulmicort Turbuhaler® [72] Ribuspir® [73]	++	-	+	+	++	+	+	-	+	++	-	11/17
Flutikazon (wGKS)	Flixotide® [74] Flixotide Dysk® [75]	++	-	+	+	++	+	+	-	+	-	-	9/17

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozemną lub bez rozemny płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna (grupa leków)	Nazwa	Wskazanie rejestracyjne	Grupa leków	Droga podania	Polska praktyka kliniczna		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej ***	Najlepsza opcja w opinii ekspertów klinicznych **	Najsukuczniejsza opcja w opinii ekspertów klinicznych**	Refundacja w Polsce w 8mie oskrzelowej	Wielkość sprzedaży w Polsce (na podstawie tabeli 45	Dostępność badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik
					wytyczne praktyki klinicznej*	opinie ekspertów klinicznych **							
Beklometazon (wGKS)	Flutixon® [76] Cortare® [77]	+	-	+	+	++	+	+	-	+	+	-	9/17
Cyklozonid (wGKS)	Alvesco® [78]	++	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	9/17
Monietazon (LTRA)	Asmanex Twisthaler® [79]	++	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	8/17
Teofilina (metyloksantyny)	Euphyllin CR retard® [80] Euphyllin Long® [81] Theopirex retard® [82] Theovent 300® [83]	++	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	5/17
Omalizumab (anty- IgE)	Xolair® [84]	+	-	-	-	-	-	-	+	+	B.d. ^a	-	3/17
Kromoglikan sodowy (kromony)	Cromoxal® [85]	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	4/17
Formoterol/ budezonid (LABA+wGKS)	Symbicort Turbuhaler® [86]	++	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	9/17
Salmeterol/ flutikazon (LABA+wGKS)	Asaris® [87] Salmex® [88] Seretide® [89] Seretide Dysk® [90]	++	-	+	+	+	+	-	+	+	++	-	10/17
Formoterol/ beklometazon (LABA + wGKS)	Fostex® [91]	++	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	9/17

Nd – nie dotyczy. *Chazan z 2012 roku (dorośli) [6], SPPTA z 2007 roku [18]. **Opinie ekspertów klinicznych zamieszczone w raportach AOTM [16], [42]. ***GINA z 2014 roku [17], BTS/SIGN z 2012 roku [27], ICSI z 2012 roku [26], VoA/DoD z 2009 roku [29], VLDI z 2009 roku [30]. ^W przypadku ciężkiej astmy alergicznej. ^Uwzględniono najwyższą uzyskaną punktację. &Omalizumab jest refundowany w ramach programu lekowego i nie możliwe jest przedstawienie danych w zakresie wielkości jego sprzedaży.

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozemną lub bez rozemny płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Tabela 32.

Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla FEN/IPR_{ero} w leczeniu POChP

Substancja czynna (grupa leków)	Nazwa	Wskazanie rejestracyjne	Grupa leków	Droga podania	Polska praktyka kliniczna		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej ***	Najlepsza opcja w opinii ekspertów klinicznych **	Najskuteczniejsza opcja w opinii ekspertów klinicznych**	Refundacja w Polsce w POChP	Wielkość sprzedaży w Polsce (na podstawie Tabela 45)	Dostępność badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik
					wytyczne praktyki klinicznej*	opinie ekspertów klinicznych **							
Interwencja wnioskowana													
Ipratropium/ fenoterol (SABA + SAMA)	Berodual N® (aerozol do inhalacji) [4]	Środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozemną lub bez rozemny płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)	SAMA + SABA	Wziewna (obie substancje czynne)	-	-	-	-	-	-	Nd	Nd	Nd
Potencjalne (refundowane) komparatory													
Tiotropium (LAMA)	Spiriva® [94]	++	-	+	+	++	++	+	++	+	++	-	14/17
Formoterol (LABA)	Atimos® [51] Foradil® [52] Foramed® [53] Forastmin® [54] Formoterol Easyhaler® [55] Oxis Turbuhaler® [56] Oxodil PPH® [57] Zafiron® [58]	++	-	+	+	++	++	+	+	+	++	-	13/17
Salmeterol (LABA)	Pulmoterol® [59] Pulveril® [60] Servent® [61] Servent Dysk® [62]	++	-	+	+	++	++	-	+	+	+	-	11/17
Indakaterol (LABA)	Onbrez Breezhaler® [92]	+	-	+	+	++	+	-	+	+	-	-	8/17
Ipratropium (SABA)	Atrovent® [63] Atrovent N® [64] Steri-Neb Ipratropium® [65]	++	+	+	+	+	++	++	+	+	+	+	14/17
Formoterol/ budezonid (LABA+wGKS)	Symbicort Turbuhaler® [86]	+	-	+	+	++	+	-	+	+	+	-	9/17
Salmeterol/ flutikazon (LABA+wGKS)	Asaris® [87] Salmex® [88] Seretide Dysk® [90] Seretide® [89]	+	-	+	+	++	+	-	+	+	++	-	10/17 [^]
Formoterol/	Fostex® [91]	-	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	7/17



Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Substancja czynna (grupa leków)	Nazwa	Wskazanie rejestracyjne	Grupa leków	Droga podania	Polska praktyka kliniczna		Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej ***	Najlepsza opcja w opinii ekspertów klinicznych **	Najskuteczniejsza opcja w opinii ekspertów klinicznych**	Refundacja w Polsce w POChP	Wielkość sprzedaży w Polsce (na podstawie tabeli 45)	Dostępność badań RCT (porównanie bezpośrednie)	Wynik
					wytyczne praktyki klinicznej*	opinie ekspertów klinicznych **							
beklometazon (LABA + wGKS) Ipratropium/ fenoterol (SABA + SAMA)	Berodual® [93]	++	++	+	+	+	+	-	-	+	-	+	10/17

Nd – nie dotyczy. *PTChO z 2014 roku [19]. **Opinie ekspertów klinicznych zamieszczone w raportach AOTM [43], [44], [45]. ***GOLD z 2014 roku [19], ERS/ ACP/ ACCP/ ATS z 2011 roku [31], NICE z 2010 roku [32], ICSI z 2013 roku [34], CzPPS z 2013 roku [35]. ^Uwzględniono najwyższą uzyskaną punktację.

6.2. Podsumowanie wyboru interwencji opcjonalnych (komparatorów)

Mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanych wskazaniach, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, drogę podania, dostępność badań klinicznych, a także stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako ostateczny komparator do analiz HTA dla ocenianej interwencji (fenoterol bromowodorku/iprotopiowy bromek jednowodnego w jednym opakowaniu w postaci aerozolu do inhalacji Berodual N®) wybrano:

- w przypadku astmy oskrzelowej: ipratropium (SABA); budesonid (wGKS); flutikazon/salmeterol (wGKS+LABA);
- w przypadku PoChP: ipratropium (SABA); tiotropium (LAMA); formoterol (LABA).

Mając na uwadze zapis z Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, że w ramach analizy efektywności klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3], Analitycy IA zdecydowali się na wybór:

- co najmniej jednej refundowanej technologii opcjonalnej, z którą możliwe będzie przeprowadzenie porównania bezpośredniego (w obu wskazaniach ipratropium), jako najbardziej wiarygodnego porównania;
- co najmniej jednej refundowanej technologii opcjonalnej, która uzyskała najwyższą liczbę punktów w ze stawieniu przedstawionym w Tabela 31. i Tabela 32., a z którą możliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (w przypadku astmy: budesonid – 11 punktów lub flutikazon/salmeterol – 10 punktów; w przypadku POChP: tiotropium – 14 punktów lub formoterol – 13 punktów).

Należy podkreślić, że polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej wskazują jako terapię pierwszego wyboru w leczeniu POChP następujące leki: krótkodziałające β 2-mimetyki wziewne (SABA – np. ipratropium) i/lub krótkodziałające leki przeciwcholinergiczne wziewne (SAMA), natomiast alternatywę niniejszej terapii w następnej kolejności stanowią długodziałające β -2 mimetyki wziewne (LABA - np. formoterol) i/lub długodziałające leki przeciwcholinergiczne wziewne (LAMA - np. tiotropium).

W związku z powyższym warto zaznaczyć, że **ostatecznie w przypadku wskazania dla POChP zdecydowano (mając na uwadze polskie i zagraniczne wytyczne praktyki w zakresie leków stosowanych w pr zedmiotowym wskazaniu), że porównanie ocenianej interwencji (FEN/IPR_{aero}) z ipratropium można uznać za wystarczające** oraz nie ma konieczności przeprowadzania dodatkowych porównań (w tym przypadku pośrednich, cechujących się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie) z tiotropium lub formoterolem.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie powyżej wskazanej terapii jako komparatorów zestawiono poniżej.

Tabela 33.
Wybrane komparatory (technologie refundowane) z uzasadnieniem

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie
Leczenie rozszerzające oskrzela w przypadku astmy oskrzelowej	Ipratropium (SABA)	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; należy do tej samej grupy leków co jedna ze składowych leku złożonego (SABA); ma tę samą drogę podania (wziewna); rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez niektórych polskich ekspertów klinicznych; refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; cechuje się średnią wielkością sprzedaży; będzie znajdował się w tej samej grupie limitowej co oceniana interwencja; istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego na podstawie badań RCT.
	Budezonid (wGKS)	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; mają tę samą drogę podania (wziewna); rekomendowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; zalecane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez większość polskich ekspertów klinicznych; w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawane za leki najtańsze w przedmiotowym wskazaniu; refundowane w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; cechuje się wysoką wielkością sprzedaży.
	Salmeterol/ flutikazon (LABA+wGKS)	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowane w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; mają tę samą drogę podania (wziewna); rekomendowane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; zalecane do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez niektórych polskich ekspertów klinicznych; w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawane za leki najskuteczniejsze w przedmiotowym wskazaniu; refundowane w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; cechuje się wysoką wielkością sprzedaży.
Leczenie rozszerzające oskrzela w przypadku POChP	Ipratropium (SABA)	<ul style="list-style-type: none"> zarejestrowany w Polsce do stosowania w tym samym wskazaniu; należy do tej samej grupy leków co jedna ze składowych leku złożonego (SABA); ma tę samą drogę podania (wziewna); rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej; zalecany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez niektórych polskich ekspertów klinicznych; w opinii polskich ekspertów klinicznych uznawane za lek najtańszy i najskuteczniejszy w przedmiotowym wskazaniu; refundowany w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce; cechuje się średnią wielkością sprzedaży; będzie znajdował się w tej samej grupie limitowej co oceniana interwencja; istnieje możliwość przeprowadzenia porównania bezpośredniego na podstawie badań RCT.

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną procedurą stosowaną w przedmiotowym wskazaniu) [2], [3], jak i zalecenia wytycznych AOTM (aktualna praktyka kliniczna w Polsce,

zgodna z wytycznymi klinicznymi; w opinii ekspertów klinicznych stanowią najtańszą i/lub najskuteczniejszą interwencję w przedmiotowych wskazaniach) [1].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [3]. Charakterystyki leków, stanowiących wybrane komparatory wobec ocenianej interwencji przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

6.3. Charakterystyka interwencji opcjonalnej (komparatora)

Ipratropium

Na polskim rynku dostępne są aktualnie cztery preparatów zawierających ipratropium, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce – produkt leczniczy: Atrovent[®] (płyn do inhalacji z nebulizatora), Atrovent N[®] (aerozol wziewny, roztwór), Steri-Neb Ipratropium[®] (roztwór do nebulizacji) oraz Steri-Neb Ipratropium[®] (roztwór do nebulizacji). Poniżej przedstawiono opis ipratropium w oparciu o ChPL Atrovent N[®] (podmiot odpowiedzialny Boehringer Ingelheim International GmbH) [64].

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Atrovent N[®] jest preparatem zawierającym czterorzędową pochodną amonową o właściwościach przeciwcholinergicznych (parasympatykolitycznych). Z badań przedklinicznych wynika, że jako antagonist acetylocholin, neuroprzebieżnika uwalnianego z nerwu błędnego, hamuje odruchy przewodzone drogą nerwu błędnego. Leki przeciwcholinergiczne zapobiegają wzorstowi stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznego guanozynomonofosforanu w następstwie oddziaływania acetylocholin na receptory muskarynowe w mięśniach gładkich oskrzeli.

Rozszerzenie oskrzeli w następstwie inhalacji produktu leczniczego Atrovent N[®] jest wywołane miejscowym stężeniem produktu leczniczego, wystarczającym do wywarcia wpływu przeciwcholinergicznego na mięśnie gładkie oskrzeli; nie jest natomiast wywoływane ogólnoustrojowym stężeniem produktu leczniczego.

Badania, w których leczono przez okres do 3 miesięcy pacjentów dorosłych z astmą i POChP oraz dzieci z astmą oskrzelową, porównujące produkt leczniczy Atrovent N[®] zawierający w składzie HFA (hydrofluoroalkan) z produktem zawierającym CFC (chlorofluorowęgiel), wykazały, że obydwa produkty lecznicze są równoważne pod względem terapeutycznym.

Wskazania do stosowania

- jako środek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym stanów skurczowych oskrzeli w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), obejmującej przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc oraz w astmie oskrzelowej.

Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dawkowanie

Jeśli lekarz nie przepisze inaczej, zaleca się następujące dawkowanie u osób dorosłych i dzieci w wieku szkolnym: 2 odmierzone dawki (rozpylenia) 4 razy dziennie.

Potrzeba zwiększania dawki sugeruje konieczność włączenia dodatkowych produktów leczniczych, nie należy więc przekraczać dawki całkowitej 12 rozpyleń w ciągu doby.

Jeśli leczenie nie przynosi znaczącej poprawy lub jeśli stan pacjenta ulega pogorszeniu, należy skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia nowego planu leczenia. W przypadku nagłej lub gwałtownie nasilającej się duszności (trudności w oddychaniu), należy bezzwłocznie skonsultować się z lekarzem.

W przypadkach świeżych zaostrzeń POChP może być wskazane leczenie produktem leczniczym Atrovent[®] płyn do inhalacji z nebulizatora.

Ze względu na niewystarczającą ilość informacji na temat stosowania produktu u dzieci, produkt leczniczy Atrovent N[®], aerozol wziewny, roztwór powinien być stosowany tylko po przepisaniu produktu przez lekarza i pod kontrolą osoby dorosłej.

Sposób podania

Właściwe stosowanie aerozolu wziewnego ma istotne znaczenie dla skuteczności terapii. Szczegółowa instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi inhalatora znajduje się w ChPL Atrovent N[®] punkt 4.2.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Przeciwwskazania

- nie powinien być stosowany przez pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na atropinę lub jej pochodne, bądź jakkolwiek inny składnik produktu.

Przedawkowanie

Nie stwierdzono objawów typowych dla przedawkowania. Biorąc pod uwagę szeroki zakres terapeutyczny i miejscową drogę podawania produktu leczniczego, nie należy spodziewać się żadnych poważnych objawów działania przeciwocholinergicznego. Mogą występować łagodne ogólnoustrojowe objawy działania przeciwocholinergicznego produktu, takie jak: suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia akomodacji ocznej oraz przyspieszenie czynności serca.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Atrovent N[®] oddziałujące na receptory beta-adrenergiczne i produkty ksantynowe mogą nasilać działanie rozszerzające oskrzela.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Atrovent N®

Tabela 34.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Atrovent N® [64]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Atrovent N®
Substancja czynna	Ipratropiowy bromek bezwodny
Postać farmaceutyczna	Aerozol wziewny, roztwór
Postać leku	Aerozol wziewny, roztwór
Zawartość opakowania	Pojemnik ze stali nierdzewnej, z zastawką dozującą i ustnikiem w tekturowym pudełku. Jeden pojemnik zawierający 10 ml roztworu (200 dawek). Jedna odmierzona dawka (rozpylenie) zawiera 0,021 mg ipratropiowego bromku w postaci ipratropiowego bromku bezwodnego – 0,020 mg.
Numer dopuszczenia do obrotu	9990
Grupa farmakoterapeutyczna	Preparaty przeciwcholinergiczne.
Kod ATC	R03BB01
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	11.09.2003/ 23.09.2008
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	10.12.2008

Budezonid

Na polskim rynku dostępnych jest aktualnie osiem preparatów zawierających budezonid, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce – produkt leczniczy: Budelin Novolizer® (proszek do inhalacji), Budiair® (aerozol wziewny, roztwór), Miflonide® (proszek do inhalacji w kapsułkach twardej), Nebbud® (zawiesina do nebulizacji), Neplit Easyhaler® (proszek do inhalacji), Pulmicort® (zawiesina do nebulizacji), Pulmicort Turbohaler® (proszek do inhalacji) oraz Ribuspir® (aerozol wziewny, roztwór). Poniżej przedstawiono opis budezonidu w oparciu o ChPL Budiar® (podmiot odpowiedzialny Chiesi Pharmaceuticals GmbH) [67].

Mechanizm działania

Budezonid, substancja czynna produktu leczniczego Budiair®, jest syntetycznym, niehalogenowym kortykosteroidem przeznaczonym do podawania wyłącznie miejscowo w leczeniu wziewnym, który charakteryzuje się silnym działaniem przeciwzapalnym oraz jest pozbawiony działań ogólnoustrojowych lub hamujących czynność kory nadnerczy, jeśli lek stosuje się w zalecanych dawkach. Po przyjęciu wziewnym budezonidu, poprawa kontroli astmy może wystąpić w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, jednak największą skuteczność leczenia obserwuje się po kilku tygodniach nieprzerwanego leczenia.

Dokładny mechanizm działania kortykosteroidów na proces zapalny związany z astmą nie jest znany. Budezonid wykazuje szeroki zakres działań hamujących na aktywność kilku rodzajów komórek (np. eozynofile, makrofagi, komórki tłuszczne, limfocyty i neutrofile) i mediatorów (np. cytokiny, leukotrieny, eikozanoidy i histamina) uczestniczących w alergicznych i niealergicznymi zakażeniach układu oddechowego. Skuteczność budezonidu w leczeniu astmy może mieć związek z tymi działaniami, powodując zmniejszenie nadmiernego wydzielania, nadwrażliwości oskrzeli i zahamowanie skurczów oskrzeli. U pacjentów z nadwrażliwością, podanie budezonid zmniejsza reaktywność dróg oddechowych po stymulacji histaminą lub metacholiną.

Wskazania do stosowania

- leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej.

Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu

Dawkowanie leku należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od stopnia ciężkości astmy i fazy leczenia. W przypadku zmiany leczenia innymi lekami stosowanymi wziewnie na leczenie produktem leczniczym Budiair[®], należy przyjąć indywidualne dawkowanie. Należy uwzględnić stosowaną wcześniej substancję czynną, schemat dawkowania i sposób podawania leku.

Dawkowanie

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: w ciężkiej astmie, w początkowym okresie leczenia kortykosteroidami wziewnymi lub po zmniejszeniu dawki bądź odstawieniu kortykosteroidów doustnych, zalecana dawka leku wynosi 200 mikrogramów (1 rozpylenie) 2 do 4 razy na dobę. W okresach zaostrzenia objawów astmy, dobową dawkę leku można zwiększyć maksymalnie do 1600 mikrogramów. Dawkę podtrzymującą ustala się indywidualnie, i powinna być ona najmniejszą dawką zapewniającą kontrolę objawów astmy: 200 mikrogramów (1 rozpylenie) na dobę zazwyczaj jest wystarczające.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat: zazwyczaj 200 mikrogramów (jedno rozpylenie) na dobę. W razie konieczności dawkę leku można zwiększyć do 400 µg na dobę. Dolna granica wieku pacjentów zależy od możliwości prawidłowego zastosowania produktu. Dawkę należy zmniejszyć do minimalnej dawki leku zapewniającej odpowiednią kontrolę objawów astmy.

Pacjenci nie leczeni kortykosteroidami: działanie terapeutyczne budezonidu występuje zazwyczaj w ciągu 10 dni od rozpoczęcia leczenia; jednak u pacjentów z obfitą wydzieliną oskrzelową, która uniemożliwia wchłanianie substancji czynnej przez błonę śluzową, zaleca się krótkotrwałe leczenie skojarzone (przez około dwa tygodnie) doustnymi kortykosteroidami. Należy rozpocząć podawanie całkowitej dawki leku, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę, aż do najmniejszej dawki, przy której będzie utrzymana odpowiednia kontrola objawów astmy za pomocą produktu leczniczego Budiair[®]. Zaostrzenia astmy wywołane zakażeniami bakteryjnymi należy leczyć antybiotykami oraz poprzez zwiększenie dawki leku Budiair[®].

Pacjenci leczeni kortykosteroidami: zmiana z leczenia doustnymi kortykosteroidami na leczenie produktem leczniczym Budiair[®] wymaga zastosowania specjalnych środków ostrożności, ze względu na powolne przywrócenie tych czynności podwzgórza, które zostały zaburzone w wyniku długotrwałego leczenia doustnymi kortykosteroidami. Wprowadzenie do leczenia produktu leczniczego Budiair[®] może nastąpić wówczas, gdy stan pacjenta jest względnie stabilny. Produkt leczniczy Budiair[®] należy podawać jednocześnie z kortykosteroidami doustnymi przez około 10 dni; następnie dawkę tych leków należy stopniowo zmniejszać, aż do osiągnięcia minimalnej dawki, która w skojarzeniu z produktem leczniczym Budiair[®] zapewnia stabilizację stanu pacjenta. W wielu przypadkach możliwe jest całkowite odstawienie leków doustnych, jednak u niektórych pacjentów będzie konieczne kontynuowanie leczenia minimalną dawką kortykosteroidów doustnych. Niemniej jednak, w niektórych przypadkach podczas zmiany z leczenia doustnego na leczenie

produktem leczniczym Budiair[®], ogólnoustrojowe działanie steroidów może ulec osłabieniu, dając takie objawy, jak zapalenie błony śluzowej nosa, wyprysk, bóle głowy, bóle mięśni i stawów oraz, w rzadkich przypadkach, nudności i wymioty. W razie wystąpienia tych objawów, lekarz oceni możliwość utrzymania u pacjenta leczenia wziewnego. Przywrócenie fizjologicznego wytwarzania naturalnych kortykosteroidów może potrwać dłuższy czas i w pewnych warunkach, takich jak stres fizyczny spowodowany ciężkimi zakażeniami, urazami lub zabiegami chirurgicznymi, może być konieczne skojarzone leczenie produktem leczniczym Budiair[®] i doustnymi kortykosteroidami; także w przypadku zaostrzenia objawów astmy, zwłaszcza ze zwiększeniem lepkości śluzu i tworzeniem się czopów śluzowych, może być konieczne jednoczesne, krótkotrwałe leczenie doustnymi steroidami. Jest niezwykle ważne, by pacjent przestrzegał zaleceń dotyczących stosowania leku.

Sposób podania

Podczas stosowania należy postępować zgodnie z poniższą instrukcją przedstawioną w ChPL Budiair[®] punkt 4.2.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego.

Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie budezonidu, nawet po zastosowaniu znacznych dawek, nie powinno stanowić problemu klinicznego. Objawy przedawkowania: ostra toksyczność budezonidu jest mała.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek może spowodować wystąpienie ogólnoustrojowych działań glikokortykosteroidów, takich jak: zwiększona podatność na zakażenia, nadczynność kory nadnerczy i zahamowanie czynności nadnerczy. Może dojść do zaniku kory nadnerczy i zaburzeń zdolności przystosowania się do sytuacji stresowych.

Postępowanie w przypadku przedawkowania: w przypadku ostrego przedawkowania nie ma konieczności podejmowania szczególnych działań doraźnych. Należy kontynuować leczenie budezonidem wziewnym w zalecanej dawce w celu kontroli objawów astmy.

Czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza powraca do normy w ciągu kilku dni.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

U pacjentów przyjmujących doustne kortykosteroidy należy stopniowo zmieniać leczenie na leczenie tylko produktem leczniczym Budiair[®] w postaci aerozolu. Po uzyskaniu stabilizacji stanu pacjenta, można rozpocząć jednoczesne podawanie produktu leczniczego Budiair[®] i stopniowo zmniejszać dawkę doustnych kortykosteroidów. Należy przy tym regularnie oceniać stan ogólny pacjenta. Jest to konieczne, ze względu na powolne przywracanie czynności nadnerczy, zahamowanej przez długotrwałe leczenie doustnymi kortykosteroidami.

Budezonid jest metabolizowany głównie za pośrednictwem cytochromu CYP3A4. Dlatego inhibitory tego enzymu, np. ketokonazol i itrakonazol, mogą wielokrotnie zwiększać ekspozycję

ogólnoustrojową na budezonid. Ze względu na brak danych dotyczących zalecanego dawkowania, należy unikać podawania takiej kombinacji leków. Jeżeli nie jest to możliwe, pomiędzy stosowaniem tych leków należy zachować możliwie długą przerwę, a także należy rozważyć zmniejszenie dawki budezonidu. Ograniczone dane dotyczące tego typu interakcji budezonidu wziewnego w dużych dawkach wskazują, że jego stężenie w osoczu może zostać znacznie zwiększone (średnio czterokrotnie), jeżeli jednocześnie z budezonidem w postaci wziewnej (1000 µg w dawce pojedynczej) podawany jest itrakonazol w dawce 200 mg raz na dobę. Zwiększone stężenie leku w osoczu oraz nasilone działanie kortykosteroidów obserwowano u kobiet, którym podawano estrogeny lub steroidowe środki antykoncepcyjne, natomiast nie zaobserwowano żadnego wpływu u kobiet stosujących jednocześnie budezonid i złożone środki antykoncepcyjne zawierające małą dawkę hormonów.

Ponieważ może dochodzić do hamowania czynności nadnerczy, test stymulacji z ACTH stosowany w diagnostyce niewydolności przysadki może dawać fałszywe wyniki (zaniżone wartości).

Produkt zawiera niewielką ilość etanolu. Istnieje teoretyczna możliwość interakcji z disulfiramem lub metronidazolem u szczególnie wrażliwych pacjentów przyjmujących te leki.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Budiair®

Tabela 35.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Budiair® [67]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Budiair®
Substancja czynna	Budezonid
Postać farmaceutyczna	Aerozol inhalacyjny, roztwór
Postać leku	Aerozol inhalacyjny, roztwór
Zawartość opakowania	<p><i>Opakowanie bezpośrednie:</i> aluminiowy pojemnik pod ciśnieniem z dozującym zaworem zmiany kierunku przepływu, zaopatrzony w standardowy inhalator z ustnikiem i nasadką ochronną lub w inhalator z komorą inhalacyjną Jet z polipropylenu z ustnikiem i nasadką ochronną.</p> <p><i>Opakowanie zewnętrzne:</i> pudełko z cienkiej tektury z nadrukiem.</p> <p><i>Dostępne opakowania:</i> jeden pojemnik pod ciśnieniem, zaopatrzony w standardowy inhalator, dostarczający 200 dawek odmierzonych; jeden pojemnik pod ciśnieniem, zaopatrzony w inhalator z komorą inhalacyjną Jet, dostarczający 200 dawek odmierzonych.</p> <p>Jedna dawka odmierzona zawiera 200 mikrogramów budezonidu.</p>
Numer dopuszczenia do obrotu	11758
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych leki wziewne, glikokortykosteroidy.
Kod ATC	R03BA02
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	08.08.2005/ 02.10.2009
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	16.04.2012

Salmeterol/flutikazon

Na polskim rynku dostępne są aktualnie cztery preparaty zawierające w jednym opakowaniu salmeterol i flutikazon, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce – produkt leczniczy: Asaris® (proszek do inhalacji), Salmex® (proszek do inhalacji, roztwór), Seretide® (aerolozol wziewny, zawiesina) oraz Seretide Dysk® (proszek do inhalacji). Poniżej przedstawiono opis leku złożonego salmeterol/flutikazon w oparciu o ChPL Seretide® (podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline Export Ltd) [89].

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Seretide® zawiera salmeterol i flutikazon, substancje o różnych mechanizmach działania. Odpowiednie mechanizmy działania obu substancji opisano poniżej.

Salmeterol: jest wybiórczym, długodziałającym (12 godzin) agonistą receptorów β -adrenergicznych, o długim łańcuchu bocznym, który wiąże się z mniejszym pozareceptorowym. Salmeterol powoduje rozszerzenie oskrzeli trwające dłużej, przynajmniej 12 godzin, w porównaniu do działania zalecanych dawek zwykle stosowanych krótkodziałających β_2 -agonistów.

Flutikazon: podawany wziewnie w zalecanych dawkach wywiera działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, którego wynikiem jest zmniejszenie nasilenia objawów i częstości zaostrzeń astmy oskrzelowej. Wywołuje mniej działań niepożądanych niż kortykosteroidy podawane ogólnie.

Wskazania do stosowania

- systematyczne leczenie astmy oskrzelowej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie długodziałającego β_2 -mimetyku i wziewnego kortykosteroidu: u pacjentów, u których objawów astmy nie można opanować mimo stosowania kortykosteroidu wziewnego oraz krótkodziałającego β_2 -mimetyku, stosowanego doraźnie; u pacjentów, u których objawy astmy można opanować kortykosteroidem wziewnym i długodziałającym β_2 -mimetykiem.

Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu

Produkt leczniczy Seretide® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania wziewnego. Pacjenta należy poinformować, że w celu uzyskania pożądanej skuteczności należy stosować codziennie, nawet gdy objawy nie występują.

Należy ustalić najmniejszą dawkę zapewniającą skuteczną kontrolę objawów. Po uzyskaniu poprawy stanu pacjenta, u którego stosowano najmniejszą dawkę produktu leczniczego, złożonego z dwóch substancji, podawanego dwa razy na dobę, należy podjąć próbę dalszego leczenia produktem leczniczym zawierającym tylko kortykosteroid wziewny.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat: dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 50® zawierające 25 μ g salmeterol i 50 μ g flutikazonu dwa razy na dobę lub dwie dawki inhalacje produktu leczniczego Seretide 125® zawierające 25 μ g salmeterol i 125 μ g flutikazonu dwa razy na dobę lub dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 250® zawierające 25 μ g salmeterol i 250 μ g flutikazonu dwa razy na dobę.

Krótkotrwałe stosowanie produktu leczniczego Seretide® może być rozważane jako początkowe leczenie podtrzymujące u dorosłych i młodzieży z przewlekłą, umiarkowaną astmą (pacjenci określani jako pacjenci z objawami występującymi w dzień, stosujący lek w razie potrzeby, z umiarkowanym do dużego ograniczeniem przepływu w drogach oddechowych), u których szybka kontrola astmy ma duże znaczenie. W takich przypadkach, zalecaną dawką początkową jest jedna inhalacja 25 μ g salmeterol i 50 μ g flutikazonu dwa razy na dobę. Jeżeli tylko kontrola astmy zostanie osiągnięta, leczenie należy zweryfikować i rozważyć, czy pacjent może

stosować tylko wziewny kortykosteroid. Ważne jest, aby regularnie oceniać stan pacjenta po rozpoczęciu stosowania kortykosteroidu tylko w postaci wziewnej.

Nie wykazano wyraźnych korzyści w porównaniu do stosowania wziewnego flutikazonu jako początkowego leczenia podtrzymującego, jeśli jeden lub dwa objawy z kryteriów określających ciężkość nie występują. Zazwyczaj u większości pacjentów wziewne kortykosteroidy są lekami „pierwszego rzutu”.

Produkt leczniczy Seretide® nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym leczeniu łagodnej astmy.

Produkt leczniczy Seretide 50® nie jest odpowiedni do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci z ciężką astmą; u pacjentów z ciężką astmą zaleca się ustalenie odpowiedniej dawki wGKS przez zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Dzieci w wieku od 4 lat: dwie inhalacje produktu leczniczego Seretide 50® zawierające 25 µg salmeterol i 50 µg flutikazonu dwa razy na dobę.

Maksymalna dopuszczalna do stosowania u dzieci dawka flutikazonu podawana w postaci aerozolu Seretide® wynosi 100 µg dwa razy na dobę.

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Seretide® u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat mogą mieć trudności z synchronizacją uwolnienia aerozolu z wykonaniem wdechu. U pacjentów, którzy mają lub mogą mieć trudności ze skoordynowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu zaleca się stosowanie komory inhalacyjnej. W przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu komory inhalacyjnej, pacjent powinien być poinstruowany, jak prawidłowo używać komory inhalacyjnej. Pacjent powinien używać stale tego samego typu komory inhalacyjnej, gdyż wszelkie zmiany mogą prowadzić do zmian dawek dostarczanych do płuc.

Szczególne grupy pacjentów: nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Seretide® u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Sposób podania

Szczegółowa instrukcja przygotowania do stosowania i obsługi inhalatora znajduje się w ChPL Seretide® punkt 4.2.

Przeciwwskazania, przedawkowanie

Przeciwwskazania

- u pacjentów z nadwrażliwością (alergią) na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą.

Przedawkowanie

Brak danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Seretide®, jednak dane dotyczące przedawkowania obu substancji czynnych zawartych w preparacie opisano poniżej. *Objawy przedawkowania salmeterolu to:* drżenia, ból głowy i tachykardia. Jako odtrutkę zaleca się kardioselektywne β -adrenolityki, które należy stosować ostrożnie u pacjentów ze skurczem oskrzeli w wywiadzie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Seretide® musi być przerwane z powodu objawów przedawkowania β_2 -agonisty zawartego w produkcie, należy kontynuować leczenie odpowiednią dawką steroidu. Ponadto, może wystąpić hipokaliemia. W takim przypadku należy rozważyć podanie potasu.

Ostre przedawkowanie: zastosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutikazonu może powodować przemijające zahamowanie czynności kory nadnerczy. Sytuacja ta nie wymaga intensywnego leczenia, ponieważ czynność kory nadnerczy powraca do normy w ciągu kilku dni. Może to być zweryfikowane przez oznaczenie stężenia kortyzolu w osoczu.

Długotrwałe stosowanie wziewne większych niż zalecane dawek flutikazonu: ryzyko niewydolności kory nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie rezerwy nadnerczowej. W przypadku przedawkowania flutikazonu, może być nadal kontynuowane leczenie produktem leczniczym Seretide® w dawce zapewniającej kontrolę objawów.

Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Zarówno leki wybiórczo, jak i niewybiórczo blokujące receptory β -adrenergiczne nie powinny być stosowane u pacjentów z astmą, chyba że istnieją inne przyczyny uzasadniające ich zastosowanie.

Jednoczesne stosowanie innych leków działających na receptory β -adrenergiczne może potencjalnie spowodować działanie addycyjne.

Flutikazon: w normalnych warunkach po podaniu wziewnym, w osoczu krwi występują małe stężenia flutikazon w wyniku nasilonego metabolizmu pierwszego przejścia oraz dużego klirensu osoczowego, zależnego od aktywności izoenzymu 3A4 cytochromu P450 w przewodzie pokarmowym i wątrobie. Dlatego znaczące klinicznie interakcje flutikazon są mało prawdopodobne. Badania interakcji flutikazon podawanego donosowo zdrowym ochotnikom wykazały, że rytonawir (bardzo silny inhibitor izoenzymu 3A4 cytochromu P450) podawany w dawce 100 mg dwa razy na dobę zwiększa kilkaset razy stężenie flutikazon w osoczu, w wyniku czego dochodzi do znaczącego zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy. Informacja o tej interakcji nie ma znaczenia w odniesieniu do podawanego wziewnie flutikazon w osoczu. Odnotowano przypadki zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Dlatego należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków, chyba że korzyść przewyższa ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykosteroidów. W małym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników ketokonazol (niewiele słabszy od rytonawiru inhibitor CYP3A), spowodował zwiększenie ekspozycji na flutikazon o 150% po podaniu wziewnym pojedynczej dawki. To spowodowało większe zmniejszenie stężenia kortyzolu w osoczu, w porównaniu do podawania samego flutikazon. Jednoczesne stosowanie z innymi silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak itrakonazol, może także spowodować zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na flutikazon i ryzyka wystąpienia

ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Zalecana jest ostrożność i należy unikać, jeśli to możliwe, długotrwałego stosowania z takimi lekami.

Salmeterol: jednoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg raz na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 7 dni u 15 zdrowych osób powodowało znaczne zwiększenie stężenia salmeterolu w surowicy (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 15-krotne zwiększenie AUC). Może to prowadzić do zwiększenia częstości występowania objawów ogólnoustrojowych podczas leczenia salmeterolem (np. wydłużenia odstępu QYc i kołatania serca) w porównaniu do leczenia salmeterolem lub ketokonazolem oddzielnie.

Nie zaobserwowano klinicznie znaczących zmian ciśnienia tętniczego krwi, częstości bicia serca, stężenia glukozy i stężenia potasu we krwi. Jednoczesne podawanie z ketokonazolem nie powodowało wydłużenia czasu półtrwania salmeterolu ani nie zwiększyło kumulacji po podaniu wielokrotnym.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leku z ketokonazolem, chyba że korzyści przeważają nad potencjalnym zwiększeniem ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych salmeterolu. Wydaje się prawdopodobne, że podobne ryzyko interakcji dotyczy również innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu), telitromycyny, rytonawiru).

Jednoczesne podawanie erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę, doustnie) i salmeterolu (50 mikrogramów dwa razy na dobę, wziewnie) przez 6 dni u 15 zdrowych osób powodowało małe, nieistotne statystycznie zwiększenie ekspozycji na salmeterol (1,4-krotne zwiększenie C_{max} i 1,2-krotne zwiększenie AUC). Jednoczesne podawanie z erytromycyną nie było związane z wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych.

Informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Seretide[®]

Tabela 36.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Seretide[®] [89]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Seretide [®]
Substancja czynna	Salmeterol/flutikazon propionianu
Postać farmaceutyczna	Aerozol inhalacyjny, zawiesina
Postać leku	Aerozol inhalacyjny, zawiesina (koloru białego lub prawie białego)
Zawartość opakowania	Pojemnik aluminiowy zamknięty zaworem dozującym, zaopatrzone w plastikowy dozownik z licznikiem dawek, w tekturowym pudełku. Jeden pojemnik pod ciśnieniem zawiera 120 dawek. Każda pojedyncza dawka produktu leczniczego Seretide [®] zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • Seretide 50[®] dawkę inhalacyjną 50µg+25µg; • Seretide 125[®] dawkę inhalacyjną 125µg+25µg; • Seretide 250[®] dawkę inhalacyjną 250µg+25µg.
Numer dopuszczenia do obrotu	Seretide 50 [®] : 9069; Seretide 125 [®] : 9070; Seretide 250 [®] : 9071
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki działające na receptory adrenergiczne i inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych
Kod ATC	R03AK06
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ data przedłużenia pozwolenia	06.12.2001/ 25.10.2011
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL	19.07.2012

7. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], według których ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

7.1. Wyniki zdrowotne – astma oskrzelowa

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Rozważane punkty końcowe

W oparciu o informacje zawarte w publikacji *Chazan 2013* (dotyczy populacji dorosłych) oraz zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej leczenia astmy oskrzelowej u dzieci (*Bręborowicz 2007*) ocenie powinny podlegać: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1), szczytowy przepływ wydechowy (PEF) [6], [18] oraz inne zmienne takie jak: pomiar oporu dróg oddechowych, testy weryfikujące rozpoznanie (próby odwracalności obturacji) czy testy nieswoistje prowokacji oskrzeli [18].

Wytyczne EMA (z 2002 roku oraz draftowa wersja uaktualnienia wytycznych z 2013 roku) zawierają następujące zalecenia odnośnie oceny skuteczności nowych leków w leczeniu astmy:

- ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych tj.: natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) jako najbardziej odpowiedni wskaźnik, szczytowego przepływu wydechowego (PEF); inne parametry spirometryczne takie jak: określenie pojemności życiowej (VC) czy wskaźniki przepływu wydechowego (np. przepływ wydechowy przy 75%-25% pojemności życiowej powyżej objętości zalegającej – RV) oraz wskaźnik FEV_1 i natężona pojemność życiowa (FVC) oceniana po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela mogą być wykorzystane jako dodatkowe punkty końcowe;
- ocena nadreaktywności oskrzeli oraz próby prowokacyjne;

- kontrola objawów choroby – uwzględniająca ocenę objawów choroby; obiektywne pogorszenie niedrożności dróg oddechowych; uzyskanie kontroli choroby;
- ocena zaostrzeń – należy rozważyć ocenę częstości i/lub ciężkości zaostrzeń;
- punkty końcowe oceniane przez pacjenta lub badacza – wyniki oceny objawów, ograniczeń fizycznych, ogólnego dobrostanu i postrzegania własnego stanu zdrowia – stan zdrowia i jakość życia, ocena objawów astmy, objawy nocne i dzienne; liczba dni wolnych od objawów, liczba przypadków konieczności wstawania w nocy stanowią zmienne uznane za istotne w ocenie;
- złożone punkty końcowe – np. liczba dni, w których kontrolowano astmę; tygodnie dobrze kontrolowanej lub ogólnie kontrolowanej astmy; można stosować również skale: Asthma Control Test (ACT), the Asthma Control Scoring System (ACSS), the Asthma Control Questionnaire (ACQ) and the Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ);
- redukcja kontroli leczenia (jako klinicznie istotny punkt końcowy);
- tolerancja wysiłku;
- stosowanie leków ratunkowych – stosowanie leków ratunkowych odzwierciedla wpływ leczenia na objawy; najlepszą miarą jest ocena, ile razy zastosowano lek ratunkowy [95], [96]

Wytyczne EMA podkreślają również, że wybór odpowiednich punktów końcowych do oceny efektywności klinicznej zależy od tego czy dany lek jest stosowany jako leczenie doraźne czy kontrolujące przebieg choroby oraz z jakim stopniem zaawansowania astmy mamy do czynienia [95], [96].

W ramach oceny bezpieczeństwa EMA wymaga dostarczenia pełnej oceny bezpieczeństwa, obejmującej ocenę bezpieczeństwa pojedynczego leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania w określonych kombinacjach, w jakich będzie mógł być stosowany. W ocenie bezpieczeństwa leków stosowanych w astmie EMA rekomenduje ocenę: obrony i supresji immunologicznej (w przypadku leków, które hamują funkcję układu odpornościowego), specyficznych działań niepożądanych związanych z drogą inhalacji (np. miopatia przewodzenia głosowego, grzybicze zakażenie błony śluzowej jamy ustnej, zaćma), funkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (w przypadku wziewnych GKS), wzrostu oraz gęstości kości (u dzieci) [95], [96].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA od czasu trwania leczenia oraz intensywności leczenia, które zależą od stopnia ciężkości choroby. Często leczenie jest rozpoczynane w młodym wieku i podawane jest przez wiele lat; w wytycznych EMA nie podano jednak dokładnego, wystarczającego do oceny efektywności klinicznej okresu obserwacji [95], [96]. Jednakże długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo leku powinny trwać co najmniej 1 rok [95].

W przypadku dzieci w wieku od 6 roku życia i starszych wytyczne EMA zalecają ocenę: kontroli choroby i zmian funkcjonowania płuc z wykorzystaniem złożonych punktów końcowych [95].

7.2. Wyniki zdrowotne – przewlekła obturacyjna choroba płuc

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

Rozważane punkty końcowe

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi PTChP (2014), leczenie chorych na POChP powinno łagodzić objawy choroby, poprawiać wentylację płuc, zmniejszać liczbę i ciężkość zaostrzeń oraz ograniczać roczny ubytek FEV₁ [19]. Z kolei w wytycznych GOLD (2014) cele leczenia stabilnej POChP sformułowano jako: ograniczenie objawów (złagodzenie nasilenia objawów, poprawa tolerancji wysiłku, poprawa ogólnego stanu zdrowia) oraz redukcję ryzyka (prewencja progresji POChP, prewencja i leczenie zaostrzeń, zmniejszenie śmiertelności) [19].

Aktualne wytyczne EMA zawierają następujące zalecenia odnośnie oceny skuteczności nowych leków w podtrzymującym leczeniu POChP:

- ocena funkcji płuc – oceny należy dokonywać poprzez ocenę zmian w zakresie parametrów spirometrycznych; najszerszym stosowanym wskaźnikiem, wykazującym również dużą powtarzalność wyników, jest natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁); wpływ leczenia w zakresie poprawy funkcji płuc może być również scharakteryzowany poprzez pomiar pojemności wydechowej (IC), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), objętości zalegającej/ całkowitej pojemności płuc (RV/TLC), natężonej pojemności życiowej (FVC), pojemności życiowej określanej podczas powolnych manewrów oddechowych (SVC, slow VC) oraz zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO);
- ocena zaostrzeń – należy rozważyć ocenę częstości i/lub ciężkości zaostrzeń; przykładowe punkty końcowe to zmniejszenie liczby zaostrzeń, roczna częstość i ciężkość zaostrzeń, czas do pierwszego zaostrzenia; z uwagi na wahania sezonowe częstość zaostrzeń powinna być oceniana w co najmniej rocznym okresie obserwacji;
- punkty końcowe oceniane przez pacjenta lub badacza – wyniki oceny objawów, ograniczeń fizycznych, ogólnego dobrostanu i postrzegania własnego stanu zdrowia w kwestionariuszach specyficznych dla choroby oraz skalach oceny duszności i innych objawów, które są uważane za wyniki właściwe dla scharakteryzowania odpowiedzi na leczenie; w tej kategorii rozważono:
 - stan zdrowia i jakość życia – ocenie w regularnych odstępach czasu powinien podlegać wpływ choroby na życie codzienne pacjenta, aktywność i dobrostan; można stosować zarówno kwestionariusze swoiste dla POChP (np. CRQ, SGRQ, CAT), jak i nieswoiste (np. SF-36, Nottingham EADL, London EADL) oraz kwestionariusze sprawności;
 - duszność – do skal często stosowanych w RCT należą BDI, TDI i komponent duszności CRQ; opcjonalnie można stosować inne metody, np. skale VAS lub CR10 (ang. *Borg Category Rating Dyspnea Score*);
 - ocena objawów POChP – 3 objawy kardynalne POChP, tj. duszność, odkrztuszanie plwociny i kaszel, mogą być oceniane za pomocą dzienniczków pacjenta; zaleca się

uwzględnianie m.in. objawów nocnych, przebudzeń w ciągu nocy, objawów dziennych, kaszlu, świszczącego oddechu, duszności, wytwarzania plwociny;

- tolerancja wysiłku – mogą być stosowane standaryzowane testy laboratoryjne, jak również proste testy, np. 6-minutowy test marszu lub wahadłowy test chodu;
- stosowanie leków ratunkowych (doraźnie, na żądanie) – stosowanie leków ratunkowych odzwierciedla wpływ leczenia na objawy; najlepszą miarą jest ocena, ile razy zastosowano lek ratunkowy; stosowane są również pomiary liczby wdechów;
- złożone punkty końcowe – np. wskaźnik BODE, stanowiący złożony miernik oparty na BMI, stopniu obturacji, duszności i tolerancji wysiłku; można stosować również inne skale, o ile zostały poddane walidacji;
- obrazowanie – nie jest zalecane stosowanie wyników badań obrazowych (tomografii płuc) jako pierwszo- lub istotnego drugorzędowego punktu końcowego w badaniach klinicznych, ze względu na brak pełnej walidacji;
- inne potencjalne punkty końcowe – jako drugorzędowy punkt końcowy można rozważyć ocenę aktywności fizycznej [97].

W ramach oceny bezpieczeństwa EMA wymaga dostarczenia przed rejestracją pełnej oceny bezpieczeństwa, obejmującej ocenę bezpieczeństwa pojedynczego leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania w określonych kombinacjach, w jakich będzie mógł być stosowany. W ocenie bezpieczeństwa leków stosowanych w POChP EMA rekomenduje ocenę całkowitej śmiertelności i zaleca ocenę zmian masy ciała. Ponadto, np. w odniesieniu do oceny terapii łączących leki z różnych grup szczególnie wnikliwej ocenie powinny zostać poddane działania niepożądane ze strony układu krążenia (zawał, dusznica bolesna, nadciśnienie, migotanie przedsionków, zgon sercowo-naczyniowy, wydłużenie odcinka QT, udar, itp.). W cytowanych wytycznych zwrócono również uwagę na konieczność dostarczenia danych dotyczących bezpieczeństwa, uzyskanych w minimum rocznym okresie obserwacji [97].

Wymagany czas trwania badania uzależniony jest, według wytycznych EMA, od ocenianych punktów końcowych – do oceny wpływu leczenia na funkcję płuc i objawy wystarczający może być okres 12 – 24 tygodni, natomiast wykazanie wpływu na zaostrzenia wymaga co najmniej roku [97].

7.3. Wyniki zdrowotne – wybrane punkty końcowe i okres obserwacji

Uwzględniając cytowane wyżej wytyczne, do oceny w analizie klinicznej wybrano punkty końcowe, pozwalające na obiektywną ocenę funkcji płuc (parametry spirometryczne), ocenę wyników szczególnie istotnych z perspektywy pacjentów - kontroli objawów i jakości życia pacjentów, ocenę redukcji ryzyka oraz szeroką ocenę bezpieczeństwa. W tabeli poniżej przedstawiono, które punkty końcowe będą oceniane w ramach analizy efektywności klinicznej w zależności od analizowanego wskazania (astmy oskrzelowej oraz POChP).

Tabela 37.
Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji

Oceniany punkt końcowy		Wskazanie	
		Astma oskrzelowa	POChP
Skuteczność kliniczna	Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁)	X	X
	PD20 FEV ₁ (próba prowokacyjna)	X	
	Nateżona pojemność życiowa (FVC)	X	X
	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	X	
	Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach nateżonego wydechu (MEF ₂₅₋₅₀₋₇₅)	X	X
	Nateżony przepływ środkowy wydechowy (FEF _{25-75%})	X	
	Objętość zalegająca (RV)	X	X
	Pojemność życiowa (VC)		X
	Ocena objawów choroby	X	X
	Pogorszenie choroby	X	
	Zmiana nasilenia objawów choroby (dobowa, nocna, dzienna)	X	
	Dni wolne od objawów choroby	X	
	Ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS		X
	Terapia ratunkowa (terapia doraźna)*	X	X
	Ocena tolerancji wysiłku	X	X
	Ocena zaostrzeń**	X	X
	Jakość życia pacjentów	X	X
Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. <i>compliance</i>)	X	X	
Zgony	X	X	
Profil bezpieczeństwa	Zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne)	X	X
	Specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	X	X
	Parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG)		X
	Rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia	X	X

*Np. ocena zużycia leków ratunkowych, dni wolne od stosowania terapii ratunkowej, częstość stosowania terapii ratunkowej. **Np. liczba pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia, wystąpienie pierwszego/ jakiegokolwiek zaostrzenia lub zaostrzenia o różnym stopniu ciężkości, częstość występowania zaostrzeń, czas do wystąpienia zaostrzenia danego rodzaju.

Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie czasu trwania obserwacji.

8. TYPY BADAŃ

W pierwszej kolejności w ramach analizy głównej przeprowadzony zostanie przegląd medycznych baz danych pod kątem opublikowanych badań wtórnych tj. innych przeglądów systematycznych, meta-analiz czy raportów HTA dla interwencji ocenianej w przedmiotowych wskazaniach.

Następnie do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1] planowano włączyć badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej.

Przewidziano ponadto możliwość włączenia do analizy oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa podlegały również (jeśli będą dostępne):

- dane z ChPL Berodual N[®];
- dane z raportów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL;
- dane z raportu PSUR (dostarczonego przez Zamawiającego);
- dane dodatkowe (badania pierwotne oceniające FEN/IPR_{aero} z placebo);
- dane z badań długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (≥ 8 tygodni);
- dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Warto również zaznaczyć, że włączeniu do przeglądu systematycznego (analizy efektywności klinicznej) podlegać będą zarówno badania opublikowane, jak i nieopublikowane (te ostatnie pod warunkiem, iż ich uwzględnienie będzie zasadne dla oceny ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu klinicznym).

9. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Berodual N® przedstawiono poniżej.

Tabela 38.
Podsumowanie – schemat PICOS

Populacja	Pacjenci (dorośli oraz dzieci w wieku powyżej 6 roku życia) z astmą oskrzelową i POChP (terapia rozszerzająca oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc). Dodatkowo należy zaznaczyć, że zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Berodual N® preparat ten jest przeciwwskazany u pacjentów z zaporową kardiomiopatią przerostową lub zaburzeniami rytmu z przyspieszoną czynnością serca (tachyarytmia). W związku z powyższym populacja docelowa nie będzie obejmowała pacjentów z powyżej wymienionymi chorobami współistniejącymi.																																																											
Interwencje	Fenoterol bromowodorku + ipratropiowy bromek jednowodny (FEN/IPR _{aero}) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®).																																																											
Komparatory	Astma oskrzelowa: ipratropium, budezonid, salmeterol/flutikazon. POChP: ipratropium.																																																											
Wyniki zdrowotne	Skuteczność																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Astma oskrzelowa</th> <th>POChP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV₁)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PD20 FEV₁ (próba prowokacyjna)</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Nateżona pojemność życiowa (FVC)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach nateżonego wydechu (MEF₂₅₋₅₀₋₇₅)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Nateżony przepływ środkowowydechowy (FEF_{25-75%})</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objętość zalegająca (RV)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Pojemność życiowa (VC)</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ocena objawów choroby</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Pogorszenie choroby</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zmiana nasilenia objawów choroby (dobowa, nocna, dzienna)</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dni wolne od objawów choroby</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Terapia ratunkowa (terapia doraźna)*</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ocena tolerancji wysiłku</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Ocena zastrzeżeń**</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Jakość życia pacjentów</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance)</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Astma oskrzelowa	POChP	Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁)	X	X	PD20 FEV ₁ (próba prowokacyjna)	X		Nateżona pojemność życiowa (FVC)	X	X	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	X		Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach nateżonego wydechu (MEF ₂₅₋₅₀₋₇₅)	X	X	Nateżony przepływ środkowowydechowy (FEF _{25-75%})	X		Objętość zalegająca (RV)	X	X	Pojemność życiowa (VC)		X	Ocena objawów choroby	X	X	Pogorszenie choroby	X		Zmiana nasilenia objawów choroby (dobowa, nocna, dzienna)	X		Dni wolne od objawów choroby	X		Ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS		X	Terapia ratunkowa (terapia doraźna)*	X	X	Ocena tolerancji wysiłku	X	X	Ocena zastrzeżeń**	X	X	Jakość życia pacjentów	X	X	Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance)	X	X		
	Punkt końcowy	Astma oskrzelowa	POChP																																																									
	Nateżona objętość wydechowa pierwszosekundowa (wartość FEV ₁)	X	X																																																									
	PD20 FEV ₁ (próba prowokacyjna)	X																																																										
	Nateżona pojemność życiowa (FVC)	X	X																																																									
	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	X																																																										
	Maksymalny przepływ wydechowy w wybranych momentach nateżonego wydechu (MEF ₂₅₋₅₀₋₇₅)	X	X																																																									
	Nateżony przepływ środkowowydechowy (FEF _{25-75%})	X																																																										
	Objętość zalegająca (RV)	X	X																																																									
	Pojemność życiowa (VC)		X																																																									
	Ocena objawów choroby	X	X																																																									
	Pogorszenie choroby	X																																																										
	Zmiana nasilenia objawów choroby (dobowa, nocna, dzienna)	X																																																										
	Dni wolne od objawów choroby	X																																																										
	Ocena stopnia duszności, np. w skali TDI/BDI/CR10/VAS		X																																																									
	Terapia ratunkowa (terapia doraźna)*	X	X																																																									
	Ocena tolerancji wysiłku	X	X																																																									
	Ocena zastrzeżeń**	X	X																																																									
	Jakość życia pacjentów	X	X																																																									
Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. compliance)	X	X																																																										
Bezpieczeństwo																																																												
<ul style="list-style-type: none"> • zgony; • zdarzenia/ działania niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne); • specyficzne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; • parametry laboratoryjne, związane z czynnością układu krążenia (w tym wydłużenie odstępu QT, nieprawidłowości w EKG) – tylko w przypadku wskazania POChP; • rezygnacje z udziału w badaniu lub rezygnacje z leczenia. 																																																												
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> • w ramach analizy głównej: <ul style="list-style-type: none"> o badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA); o pierwotne badania kliniczne z grupą kontrolną i randomizacją (RCT); o w przypadku braku badań RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania nierandomizowane, badania obserwacyjne z grupą lub bez grupy kontrolnej; o przewidziano możliwość włączenia do analizy badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną; o badania kliniczne przeprowadzone na ludziach; • w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa (jeśli dostępne): dane z ChPL Berodual N®, EMA, FDA, URPL, PSUR, dane dodatkowe (badania pierwotne porównujące FEN/IPR_{aero} z placebo). 																																																											

Status publikacji

- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów i/lub protokołów/ raportów badań klinicznych nadesłanych przez Zamawiającego;
- badania nieopublikowane (w uzasadnionych przypadkach);
- publikacje w języku: polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.

Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie czasu trwania obserwacji. Wyjątek stanowią badania o charakterze badań obserwacyjnych, bez grupy kontrolnej, uwzględnione w poszerzonej ocenie → w tym przypadku włączane będą badania z czasem obserwacji ≥ 8 tygodni.

10. PIŚMIENICTWO

- [1] Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
- [2] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. Zm.)
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Charakterystyki produktu leczniczego Berodual N® (fenoterol bromowodorku + ipratropiowy bromek jednowodny; aerozol do inhalacji, roztwór) [[aktualna ChPL dostarczona przez Zleceniodawcę](#)].
- [4] Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2013 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2013; [[dostęp do wersji drukowanej](#)].
- [5] Chazan R. Rozpoznanie i postępowanie w astmie w 2012 roku. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 375–382.
- [6] http://www.mojaastma.org.pl/files/polastma_pl.pdf (stan na: lipiec 2014).
- [7] <http://icd10.pl/index5.php> (stan na: lipiec 2014).
- [8] <http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=7> (stan na: lipiec 2014).
- [9] <http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=21> (stan na: lipiec 2014).
- [10] Balińska-Miśkiewicz W. Diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej u osób dorosłych. *Farm Pol.* 2009, 65(11): 793-803.
- [11] http://www.qinasthma.org/local/uploads/files/GINA_Pocket_April20_1.pdf (stan na: lipiec 2014).
- [12] Pirożyński M, Solarski Z. Astma oskrzelowa. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 11/2007, s. 466-478. http://www.czytelniamedyczna.pl/2781_astma-oskrzelowa.html# (stan na: lipiec 2014).
- [13] http://www.qinasthma.org/local/uploads/files/GINABurdenSummary_1.pdf (stan na: lipiec 2014).
- [14] <http://portal.abczdrowie.pl/astma-oskrzelowa> (stan na: lipiec 2014).
- [15] http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/OT-266_Alvesco_cyklezonid.pdf (stan na: lipiec 2014).
- [16] http://www.qinasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf (stan na: lipiec 2014).
- [17] Bręborowicz A, Emeryk A, Kulus M i wsp. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w astmie oskrzelowej u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12 (3): 129-141.
- [18] Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (3): 227-263.
- [19] Jassem E. Chory na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) w opiece lekarza rodzinnego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82 (supl,2):11-21.
- [20] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Dostępne online pod adresem: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html> (stan na: maj 2014r.).
- [21] Beers MH, Porter RS, Jones TV i wsp. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: 1501-1539; [[dostęp do wersji drukowanej](#)].
- [22] The European White Lung Book 2013. *European Respiratory Society*. <http://www.erswhitebook.org/chapters/> (stan na: lipiec 2014r.)
- [23] Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F, Buist AS i wsp. Prevalence of COPD and tobacco smoking in Malopolska region - results from the BOLD study in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2007; 117 (9): 402-410.
- [24] Zieliński J. POChP – choroba zbyt rzadko rozpoznawana nie tylko we wczesnym okresie, *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 2-4.
- [25] Sveum R, Bergstrom J, Brottman G i wsp. Institute for Clinical Systems Improvement. *Diagnosis and Management of Asthma*. Updated July 2012.
- [26] BTS/ SIGN, British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline 2012. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-guideline-on-the-management-of-asthma/> (stan na: lipiec 2014).
- [27] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, i wsp. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul 1;180(1):59-99.

- [29] Management of Asthma Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Washington (DC): Department of Veteran Affairs, Department of Defense; 2009. 126 p. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=15706&search=asthma> (stan na: lipiec 2014).
- [30] Asthma. In: Pulmonary (acute & chronic). Encinitas (CA): Work Loss Data Institute; 2013 Oct 29. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47572&search=asthma> (stan na: lipiec 2014).
- [31] Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE i wsp. American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):179-91.
- [32] National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Issued: June 2010. NICE clinical guideline 101. guidance.nice.org.uk/cg101
- [33] National Clinical Guideline Centre. (2010) Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. London: National Clinical Guideline Centre. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English> (stan na: maj 2014 roku).
- [34] ICSI, https://www.icsi.org/_asset/yw83gh/COPD.pdf (stan na: lipiec 2014 roku).
- [35] Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V i wsp. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013 Jun;157(2):189-201.
- [36] DMA, <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2> (stan na: lipiec 2014 roku).
- [37] CVZ, <http://www.medicijnkosten.nl/stap4.asp?art=2825899&niveau=FG&aantal=0&zoek=Berodual> (stan na: lipiec 2014 roku).
- [38] ODD, http://ch.oddb.org/de/qcc/search/zone/drugs/search_query/Berodual/search_type/st_oddb?#best_result (stan na: lipiec 2014 roku).
- [39] Informacje o refundacji produktu leczniczego Berodual N[®] [dane dostarczone przez Zamawiającego].
- [40] Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia*, Warszawa, dnia 21 marca 2014 r. Poz. 45.
- [41] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.
- [42] http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/AWA/043_AWA_OT_4351_2_XOLAIR_ASTMA_2012.08.09.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [43] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/251/AWA/251_AWA_OT_4350_18_SeebriBreezhaler_POChP_2013.11.08.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [44] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/331/AWA/331_AWA_OT_4350_28_OnbrezBreezhaler_150mcg_300mcg_2013.12.27.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [45] http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/080/AWA/080_AWA_OT_4350_15_UltibroBreezhaler_pochp_2014.06.13.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [46] Siatkowska H, Kozielski J, Ziara D. Chorzy na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78 (2): 112–120.
- [47] Jahnz-Różyk K, Targowski T, From S. Koszty leczenia zaostreń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w warunkach ambulatoryjnych i szpitalnych w 2007 roku – wyniki wielośrodkowego badania polskiego. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVI, 153, 208.
- [48] Plywaczewski R., Bednarek M., Jonczak L., Zielinski J. Prevalence of COPD in Warsaw population. *Pneumonol Alergol Pol.* 2003; 71: 329-335 (abstrakt).
- [49] Niepsuj G., Kozielski J., Niepsuj K., et al. Chronic obstructive pulmonary disease in inhabitants of Zabrze. *Wiad Lek.* 2002; 55: 354-359 (abstrakt).
- [50] Krzyzanowski M., Jedrychowski W., Wysocki M. Factors associated with the change in ventilatory function and the development of chronic obstructive pulmonary disease in a 13-year follow-up of the Cracow Study. Risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 1011-1019 (abstrakt).
- [51] Charakterystyka produktu leczniczego Atimos[®] (formoterol).
- [52] Charakterystyka produktu leczniczego Foradil[®] (formoterol).
- [53] Charakterystyka produktu leczniczego Foramed[®] (formoterol).
- [54] Charakterystyka produktu leczniczego Forastmin[®] (formoterol).
- [55] Charakterystyka produktu leczniczego Formoterol Easyhaler[®] (formoterol).
- [56] Charakterystyka produktu leczniczego Oxis Turbuhaler[®] (formoterol).
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Oxodil PPH[®] (formoterol).
- [58] Charakterystyka produktu leczniczego Zafiron[®] (formoterol).
- [59] Charakterystyka produktu leczniczego Pulmoterol[®] (salmeterol).
- [60] Charakterystyka produktu leczniczego Pulveril[®] (salmeterol).
- [61] Charakterystyka produktu leczniczego Servent[®] (salmeterol).
- [62] Charakterystyka produktu leczniczego Servent Dysk[®] (salmeterol).
- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Atrovent[®] (ipratropium).
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Atrovent N[®] (ipratropium).

- [65] Charakterystyka produktu leczniczego Steri-Neb Ipratropium[®] (ipratropium).
- [66] Charakterystyka produktu leczniczego Budelin Novolizer 200[®] (budezonid).
- [67] Charakterystyka produktu leczniczego Budiair[®] (budezonid).
- [68] Charakterystyka produktu leczniczego Miflonide[®] (budezonid).
- [69] Charakterystyka produktu leczniczego Nebbud[®] (budezonid).
- [70] Charakterystyka produktu leczniczego Neplit Easyhaler[®] (budezonid).
- [71] Charakterystyka produktu leczniczego Pulmicort[®] (budezonid).
- [72] Charakterystyka produktu leczniczego Pulmicort Turbuhaler[®] (budezonid).
- [73] Charakterystyka produktu leczniczego Ribuspir[®] (budezonid).
- [74] Charakterystyka produktu leczniczego Flixotide[®] (flutikazon).
- [75] Charakterystyka produktu leczniczego Flixotide Dysk[®] (flutikazon).
- [76] Charakterystyka produktu leczniczego Flutixon[®] (flutikazon).
- [77] Charakterystyka produktu leczniczego Cortare[®] (beklometazon).
- [78] Charakterystyka produktu leczniczego Alvesco[®] (cyklozonid).
- [79] Charakterystyka produktu leczniczego Asmanex Twisthaler[®] (mometazon).
- [80] Charakterystyka produktu leczniczego Euphyllin CR retard[®] (teofilina).
- [81] Charakterystyka produktu leczniczego Euphyllin Long[®] (teofilina).
- [82] Charakterystyka produktu leczniczego Theospirex retard[®] (teofilina).
- [83] Charakterystyka produktu leczniczego Theovent 300[®] (teofilina).
- [84] Charakterystyka produktu leczniczego Xolair[®] (omalizumab).
- [85] Charakterystyka produktu leczniczego Cromoxal[®] (kromoglikan sodowy).
- [86] Charakterystyka produktu leczniczego Symbicort Turbuhaler[®] (formoterol/ budezonid).
- [87] Charakterystyka produktu leczniczego Asaris[®] (salmeterol/ flutikazon).
- [88] Charakterystyka produktu leczniczego Salmex[®] (salmeterol/ flutikazon).
- [89] Charakterystyka produktu leczniczego Seretide[®] (salmeterol/ flutikazon).
- [90] Charakterystyka produktu leczniczego Seretide Dysk[®] (salmeterol/ flutikazon).
- [91] Charakterystyka produktu leczniczego Fostex[®] (formoterol/ beklometazon).
- [92] Charakterystyka produktu leczniczego Onbrez Breezhaler[®] (indakaterol).
- [93] Charakterystyka produktu leczniczego Berodual[®] (ipratropium/fenoterol).
- [94] Charakterystyka produktu leczniczego Spiriva[®] (tiotropium).
- [95] European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma. 27 June 2013 CHMP/EWP/2922/01 Rev.1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC50014496_4.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [96] European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products for treatment of asthma. November 2002 CPMP/EWP/2922/01. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50000355_5.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [97] European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 -corr. Respiratory Drafting Group. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/document/document_detail.jsp?webContentId=WC500130880&mid=WC0b01ac058009a3dc (stan na: lipiec 2014 rok).
- [98] Ucińska R, Damps-Konstańska I, Siemińska A, Jassem E. Przewlekła obturacyjna choroba płuc u kobiet. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 2: 140-145; <http://czasopisma.viamedica.pl/pap/article/viewFile/27602/22292> (stan na: lipiec 2014 rok).
- [99] Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B i wsp. Prevalence and risk factors for asthma in Poland: results from the PMSEAD study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(6):367-74.
- [100] Antonicelli L, Bucca C, Neri M. *Asthma severity and medical resource utilization.* *Eur Respir J* 2004; 23: 723-729.
- [101] Antczak A.; Wielka Interna Pulmonologia częśćII; Medical Tribune Polska; str. 129-186; [dostęp do wersji drukowanej].
- [102] Kuna P. Astma oskrzelowa – epidemiologia, patofizjologia, klinika. *Przew Lek* 2002, 5,4:22-31.
- [103] http://ecap.pl/pdf/ECAP_wstep_pl.pdf (stan na: lipiec 2014 rok).
- [104] Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od stycznia do grudnia 2013 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>, (stan na: lipiec 2014 rok).
- [105] Narodowy Fundusz Zdrowia. Kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2012 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5537>, (stan na: lipiec 2014 rok).
- [106] Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4835>, (stan na: lipiec 2014 rok).
- [107] Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do marca 2014 r. <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6198>, (stan na: lipiec 2014 rok).

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Pozycja astmy oskrzelowej w klasyfikacji ICD-10 [8].....	12
Tabela 2. Klasyfikacja astmy ze względu na stopień kontroli choroby według <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) [5], [12].....	13
Tabela 3. Czynniki ryzyka zachorowania na astmę (opracowano na podstawie [5], [11], [18])	13
Tabela 4. Klasyfikacja ciężkości astmy – dorośli chorzy przed rozpoczęciem leczenia (opracowano na podstawie [5], [13] w oparciu o wytyczne GINA)	19
Tabela 5. Klasyfikacja ciężkości astmy – dzieci >6 roku życia, przed rozpoczęciem leczenia (opracowano na podstawie [18]).....	20
Tabela 6. Klasyfikacja ciężkości astmy – dorośli chorzy już leczeni; na podstawie stosowanego leczenia i jego skuteczności (opracowano na podstawie [13]).....	20
Tabela 7. Pozycja POChP w klasyfikacji ICD-10 [8]	23
Tabela 8. Czynniki ryzyka wystąpienia POChP (opracowano na podstawie [5], [19])	24
Tabela 9. Zmodyfikowana skala nasilenia duszności mMRC (ang. <i>British Medical Research Council</i>) [19], [20]	26
Tabela 10. Test oceny POChP CAT [19]	26
Tabela 11. Ocena ryzyka zaostrzeń (opracowano na podstawie [20])	27
Tabela 12. Chorobowość na POChP w Polsce	29
Tabela 13. Stopnie zaawansowania choroby [19].....	31
Tabela 14. Klasyfikacja zaawansowania POChP, uwzględniająca związek pomiędzy objawami i oceną spirometryczną a ryzykiem zaostrzeń (według GOLD 2014) [19]	31
Tabela 15. Leki stosowane w przewlekłym leczeniu POChP [19], [20].....	34
Tabela 16. Leki stosowane u dzieci ≥6 roku życia w leczeniu przewlekłym astmy.....	37
Tabela 17. Leki stosowane w początkowej terapii stabilnej POChP według zaleceń PTChP z 2014 roku* [19]... 38	38
Tabela 18. Szczegółowe zalecenia PTChP z 2014 roku dotyczące farmakoterapii w POChP, w zależności od zaawansowania choroby [19].....	38
Tabela 19. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu astmy oskrzelowej na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.).....	39
Tabela 20. Przegląd interwencji zalecanych do stosowania w leczeniu POChP na podstawie zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej – leczenie farmakologiczne (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.)	42
Tabela 21. Pozycja FEN/IPR _{aero} (Berodual N [®]) w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oskrzelowej i POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.).....	44
Tabela 22. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Berodual N [®] [4]	45
Tabela 23. Omówienie zidentyfikowanych decyzji refundacyjnych dla FEN/IPR _{aero} (Berodual N [®]) stosowanego w astmie oskrzelowej i POChP (zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 02.07.2014 r.).....	50
Tabela 24. Potencjalne komparatory - zestawienie informacji o rejestracji i refundacji w Polsce.....	51
Tabela 25. Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej oraz ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [16], [42]).....	53
Tabela 26. Zestawienie informacji w zakresie technologii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [43], [44], [45]).....	53
Tabela 27. Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej oraz ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [16], [42])	54
Tabela 28. Zestawienie informacji w zakresie najtańszych substancji stosowanych w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [43], [44], [45])	55
Tabela 29. Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej oraz ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [16], [42])	55
Tabela 30. Zestawienie informacji w zakresie najskuteczniejszych metod stosowanych w leczeniu POChP (na podstawie opinii ekspertów klinicznych [43], [44], [45]).....	56
Tabela 31. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla FEN/IPR _{aero} w leczeniu astmy oskrzelowej.....	59
Tabela 32. Zestawienie danych w zakresie wyboru komparatora (refundowana technologia opcjonalna) dla FEN/IPR _{aero} w leczeniu POChP	61
Tabela 33. Wybrane komparatory (technologie refundowane) z uzasadnieniem	64
Tabela 34. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Atorvent N [®] [64].....	67
Tabela 35. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Budair [®] [67]	70
Tabela 36. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Seretide [®] [89]	74
Tabela 39. Wybrane punkty końcowe i okres obserwacji	79
Tabela 40. Podsumowanie - schemat PICOS.....	81
Tabela 41. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach: astma oskrzelowa i POChP – (stan wyszukiwania do dn. 02.07.2014 r.)..	88
Tabela 42. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla FEN/IPR _{aero} (Berodual N [®]) we wskazaniach: astma oskrzelowa i POChP (stan wyszukiwania do dn. 02.07.2014 r.)	89

Tabela 43. Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych dla FEN/IPR _{aero} (Berodual N®) we wskazaniach: astma oskrzelowa i POChP (stan wyszukiwania do dn. 02.07.2014 r.)	90
Tabela 44. Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych w astmie	91
Tabela 45. Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych w POChP	94
Tabela 46. Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP [41]	97
Tabela 47. Kwota refundacji potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP w latach 2011-2014	104

12. ZAŁĄCZNIKI

12.1. Wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia astmy oskrzelowej znajdują się w rozdziałach 4.4.1. i 4.4.3., a odnoszące się do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w rozdziałach 4.4.2. oraz 0. Poszukiwano możliwie najnowszych wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 39.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniach: astma oskrzelowa i POChP – (stan wyszukiwania do dn. 02.07.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (PTChP)	Polska	http://www.ptchp.org/	Zidentyfikowano dla POChP (2012 rok). Nie zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej.
		www.google.com	Zidentyfikowano dla POChP (2014 rok) [19]. Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej (Chazan 2012 rok) [6]. Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej (dzieci, 2007 rok) [18].
Sekcja Pediatria Polskiego Towarzystwa Alergologicznego	Międzynarodowe (świat)	http://www.goldcopd.com/	Zidentyfikowano dla POChP (2014 rok) [21].
Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)		http://www.ginasthma.org/	Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej (2014 rok) [17].
Global Initiative for Asthma (GINA)	Międzynarodowe (świat)	http://www.guideline.gov/	Zidentyfikowano dla POChP wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [31]. Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej wytyczne opracowane przez: VA/DoD (2009 rok) [29], VLDA (2009 rok) [30]. Nie zidentyfikowano dla POChP (nowszych niż z 2010 roku).
National Guideline Clearinghouse (NGC)		http://www.ersnet.org/	Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej wytyczne opracowane przez ATS/ ERS (2009 rok) [28].
European Respiratory Society (ERS)	Europa	http://www.ersnet.org/	Zidentyfikowano dla POChP (2010 rok) [32]. Nie zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	Zidentyfikowano dla POChP wytyczne NICE (2010 rok) [32]. Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej (2012 rok) [27].
British Thoracic Society (BTS)		https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/	Nie zidentyfikowano dla POChP. Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej (2012 rok) [27].
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Szkocja	http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html	Zidentyfikowano dla POChP (2013 rok) [35].
Czech Pneumological and Phthysiological Society (CzPPS)	Czechy	www.google.com	Zidentyfikowano dla POChP (2013 rok) [35].

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
American College of Physicians (ACP)	Stany Zjednoczone	https://www.acponline.org/	Zidentyfikowano dla POChP wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [31]. Nie zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej.
American College of Chest Physicians (ACCP)		http://www.chestnet.org/	Zidentyfikowano dla POChP wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [31]. Nie zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej.
American Thoracic Society (ATS)		http://www.thoracic.org/	Zidentyfikowano dla POChP wytyczne opracowane przez (łącznie): ERS, ACP, ACCP, ATS (2011 rok) [31]. Nie zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej.
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)		https://www.icsi.org/	Zidentyfikowano dla POChP (2013 rok) [34]. Zidentyfikowano dla astmy oskrzelowej (2013 rok) [26].

Wyszukiwanie uzupełniające: *google.com*

12.2. Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie rekomendacji refundacyjnych dotyczących zastosowania fenoterolu bromowodorku/ ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu; produkt leczniczy Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w astmie oskrzelowej oraz w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc znajduje się w rozdziale 5.6.

Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: (fenoterol AND ipratropium) OR Berodual N.

Tabela 40.

Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji rekomendacji refundacyjnych dla FEN/IPR_{aero} (Berodual N®) we wskazaniach: astma oskrzelowa i POChP (stan wyszukiwania do dn. 02.07.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)	Polska	http://www.aotm.gov.pl/	Nie zidentyfikowano.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Australia	https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Pharmaceutical+Benefits+Advisory+Committee-1	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) i Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC)	Kanada	http://www.cadth.ca/	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	http://www.scottishmedicines.org.uk/Home	
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia	http://www.awmsg.org/	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012	
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	https://www.iqwig.de/	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	http://www.sbu.se/en/	

12.3. Wyszukiwanie decyzji refundacyjnych – przeszukiwane źródła

Szczegółowe omówienie decyzji refundacyjnych dotyczących zastosowania fenoterolu bromowodorku/ ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu; produkt leczniczy Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w astmie oskrzelowej oraz w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc znajduje się w rozdziale 5.7.

Słowa kluczowe użyte podczas wyszukiwania: (fenoterol AND ipratropium) OR Berodual N.

Tabela 41.
Lista organizacji, których strony internetowe przeszukiwano w celu identyfikacji decyzji refundacyjnych dla FEN/IPR_{aero} (Berodual N®) we wskazaniach: astma oskrzelowa i POChP (stan wyszukiwania do dn. 02.07.2014 r.)

Organizacja	Kraj	Strona www	Komentarz
Biuletynu Informacji o Lekach/ Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) i/lub aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia	Polska	http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start http://www.mz.gov.pl/	Nie wydano decyzji dla FEN/IPR _{aero} (Berodual N®) we wnioskowanych wskazaniach.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	http://www.nice.org.uk/	
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/	
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2	Zidentyfikowano [36].
College voor zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	http://www.medicijnkosten.nl/	Zidentyfikowano [37].
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en	Nie wydano decyzji dla FEN/IPR _{aero} (Berodual N®) we wnioskowanych wskazaniach.
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	http://ch.oddb.org/	Zidentyfikowano [38].
Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (CBIP)	Belgia	http://www.cbip.be/	Nie wydano decyzji dla FEN/IPR _{aero} (Berodual N®) we wnioskowanych wskazaniach.
Agenzia Italiana del Farmac (AIF)	Włochy	http://www.agenziafarmaco.gov.it/	
Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS)	Hiszpania	http://www.msssi.gob.es/	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012	
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	http://www.pharmac.health.nz/	
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	http://www.pbs.gov.au/pbs/home	
Health Canada (HC)	Kanada	www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php	

12.4. Zestawienie zalecanych metod leczenia astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc na podstawie polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 42.
Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych w astmie

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja						
Grupa leków	Substancja czynna	Polska		Zagranica				
		Chazna 2012 (dorośli) [6]	Sekcja Pediatryczna Polskiego Towarzystwa Alergologicznego 2007 (dzieci w wieku >6 lat) [10]	GINA 2014 [17]	BTS/ SIGN 2012 [27]	ICSI 2012 [^] [26]	VoA/DoD 2009 [^] [29]	VLDI 2009 [^] [30]
Stopień 1 astmy								
wGKS	Nie podano konkretnych substancji	+		+				
wGKS + LABA	Nie podano konkretnych substancji	+		(niska dawka)				
LTRA	Nie podano konkretnych substancji						+	
SABA	Nie podano konkretnych substancji			+	+	+		+
SAMA	Nie podano konkretnych substancji				+			
β ₂ -mimetyki w postaci tabletek lub syropu	Nie podano konkretnych substancji				+			
Pochodna metyloksantyny	teofilina				+			
Kromony	Nie podano konkretnych substancji						+	
Stopień 2 astmy								
	Nie podano konkretnych substancji	+	+	+		+	+	+
	Beklametazon		(niska dawka)	(niska dawka)		(niska dawka)		(niska dawka)
	Budezonid				+			
	Flutekazon				+			
	Mometazon				+			
	Cyklezonid				+			
wGKS + LABA	Nie podano konkretnych substancji	+			+		+	
LABA	Nie podano konkretnych substancji	+						
LTRA	Nie podano konkretnych substancji	+	+	+	+	+		+
wGKS + LTRA	Nie podano konkretnych substancji	+					+	
Pochodna metyloksantyny	teofilina			+	+			+
SABA	Nie podano konkretnych substancji			+				

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Kromony	kromoglikan sodowy					+				
	nedokromil sodu					+				
Antyhistaminy	Nie podano konkretnych substancji								+	
	ketotifen					+				
Stadium 3 astmy										
wGKS	Nie podano konkretnych substancji	+	+	(średnia dawka)	+	(średnia dawka; dzieci w wieku 6-11 lat) lub (alternatywnie w średniej/ wysokiej dawce)	+	(średnia dawka)	(średnia dawka)	(średnia dawka)
wGKS + LABA	Nie podano konkretnych substancji		+	(niska dawka wGKS)	+	(niska dawka wGKS; dorośli)	+	+++ (niska dawka wGKS)	+	(niska dawka wGKS)
	LABA - formoterol				+	(niska dawka wGKS) ***				
wGKS + LTRA	Nie podano konkretnych substancji		+	(niska dawka wGKS)	+	(niska dawka wGKS)	+	+++ (niska dawka wGKS)		
wGKS + LTRA +/- pochodna metyloksantyny +/- zileuton	Pochodna metyloksantyny - teofilina									+
wGKS + pochodna metyloksantyny	Pochodna metyloksantyny - teofilina		+	(niska dawka wGKS)	+	(niska dawka wGKS; teofilina**)	+			
SABA	Nie podano konkretnych substancji					+				
wGKS + SABA w tabletkach	Nie podano konkretnych substancji						+			
Stadium 4 astmy										
wGKS	Nie podano konkretnych substancji	+					+	(wysoka dawka)	+	(średnia dawka)
wGKS + LABA	Nie podano konkretnych substancji	+	+	(średnia lub wysoka dawka wGKS)	+	(średnia lub wysoka dawka wGKS)		+	+# (średnia dawka wGKS)	+
	LABA - formoterol				+	(niska dawka wGKS) ***				
wGKS + LTRA	Nie podano konkretnych substancji				+	(wysoka dawka wGKS)	+	(wysoka dawka wGKS)	+	(średnia dawka wGKS)
wGKS + LTRA +/- pochodna metyloksantyny +/- zileuton	Pochodna metyloksantyny - teofilina									+
wGKS + pochodna metyloksantyny	Pochodna metyloksantyny - teofilina				+	(wysoka dawka wGKS; teofilina**)	+	(wysoka dawka wGKS)		
wGKS + LABA + LTRA	Nie podano konkretnych substancji		+	(średnia lub wysoka dawka wGKS)						
wGKS + LABA + pochodna metyloksantyny	Pochodna metyloksantyny - teofilina		+	(średnia lub wysoka dawka wGKS)						

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

wGKS + LABA + LTRA + pochodna metyloksantyny	Pochodna metyloksantyny - teofilina			+				
SABA	Nie podano konkretnych substancji				+			
wGKS + SABA w tabletkach	Nie podano konkretnych substancji					+		(wysoka dawka wGKS)
Stopień 2 astmy*								
wGKS	Nie podano konkretnych substancji	+				+		(wysoka dawka)
Doustne GKS	Nie podano konkretnych substancji					+		(wysoka dawka)
wGKS + LABA	Nie podano konkretnych substancji						+	(wysoka dawka wGKS; jeden lub więcej LABA)
wGKS + LABA +/- przeciwciała anti-IgE	LABA - formoterol				+			(niska dawka wGKS) ***
wGKS + LTRA	Nie podano konkretnych substancji						+	
wGKS + LTRA +/- przeciwciała anti-IgE	Nie podano konkretnych substancji							+# (wysoka dawka wGKS)
wGKS + LABA + doustny GKS +/- przeciwciała anti-IgE	Nie podano konkretnych substancji	+			+			+# (wysoka dawka wGKS)
wGKS + LABA + LTRA + doustny GKS +/- przeciwciała anti-IgE	Nie podano konkretnych substancji				+			+++ (wysoka dawka wGKS)
wGKS + pochodna metyloksantyny + doustny GKS +/- przeciwciała anti-IgE	Pochodna metyloksantyny - teofilina							+
wGKS + LABA + pochodna metyloksantyny + doustny GKS +/- przeciwciała anti-IgE	Pochodna metyloksantyny - teofilina				+			(średnia lub wysoka dawka wGKS)
wGKS + LABA + LTRA + pochodna metyloksantyny + doustny GKS +/- przeciwciała anti-IgE	Pochodna metyloksantyny - teofilina				+			(średnia lub wysoka dawka wGKS)
SABA	Nie podano konkretnych substancji						+	
Stopień 3 astmy*								
wGKS	Nie podano konkretnych substancji	+						+# (wysoka dawka)

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

wGKS + LABA + doustny GKS	Nie podano konkretnych substancji					+ (wysoka dawka wGKS)		+ (wysoka dawka wGKS) u pacjentów z alergią +/- przeciwciała anty-IgE
wGKS + LABA +/- przeciwciała anty-IgE	Nie podano konkretnych substancji						+	
wGKS + LTRA + doustny GKS	Nie podano konkretnych substancji					+# (wysoka dawka wGKS)		
wGKS + LABA + doustny GKS + LTRA +/- przeciwciała anty-IgE						+## (wysoka dawka wGKS)		

*Stosowany, gdy: nieumiejętność leczenia inhalacyjnego; odmowa podawania steroidów wziewnych; dobra kontrola przez 3-6 miesięcy bez konieczności podawania steroidów systemowych. ** Nie zalecana u dzieci w wieku 6-11 lat. *** U pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali niskie dawki budesonidu + formoterolu lub beklametazonu + formoterolu. A – dzieci w wieku 5-12 lat. B – młodzież >12 roku życia i dorośli. ^W razie potrzeby należy zastosować SABA (bez względu na stopień astmy). #Dzieci w wieku 5-11 lat. ##Młodzież (w wieku od 12 lat) i dorośli.

Tabela 43.
Zestawienie rekomendowanych metod terapii stosowanych w POChP

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja			
Grupa leków	Substancja czynna	Polska	Zagranica		
		PTChP 2014 [19]	GOLD 2014 [19]	ICSI 2013 [34]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [31]
Kategoria A (magnia) POChP					
SABA	fenoterol	+	+		Wziewne leki rozszerzające oskrzela
	falbutamol	+			
	lewakbuterol		+	+	
	salbutamol		+		
	terbutalina		+		
SAMA	albuterol			+	
	bromek ipratropium	+	+	+	
	bromek oksytropium		+		
	formoterol	+	+		
	salmeterol	+	+		
LABA	indakaterol	+	+		
	arformoterol		+		
	tulobuterol		+		
	olodaterol				
	vilanterol				
LAMA	bromek tiotropium	+	+		
	bromek glikopironium	+	+		
	bromek akliidinium		+		
	umekl dinium				
SABA i SAMA	fenoterol i bromek ipratropium	+			
	falbutamol i bromek ipratropium	+			
SABA + LABA	fenoterol + formoterol		+		
	lewakbuterol + formoterol		+		
	salbutamol + formoterol		+		
	terbutalina + formoterol		+		
	fenoterol + salmeterol		+		
	lewakbuterol + salmeterol		+		
	salbutamol + salmeterol		+		
	terbutalina + salmeterol		+		
	fenoterol + indakaterol		+		
lewakbuterol + indakaterol		+			

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja			
Grupa leków	Substancja czynna	Polska	Zagranica		
		PTChP 2014 [19]	GOLD 2014 [19]	ICS1 2013 [34]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [31]
	salbutamol + inadakaterol		+		
	terbutalina + inadakaterol		+		
	fenoterol + arformoterol		+		
	lewakbuterol + arformoterol		+		
	salbutamol + arformoterol		+		
	terbutalina + arformoterol		+		
	fenoterol + tulobuterol		+		
	lewakbuterol + tulobuterol		+		
	salbutamol + tulobuterol		+		
terbutalina + tulobuterol		+			
Kategoria B (Średnia) POChP					
LABA	formoterol	+	+	+	Wziewne leki rozszerzające oskrzela
	salmeterol	+	+	+	
	inadakaterol	+	+		
	arformoterol		+	+	
	tulobuterol		+		
LAMA	olodaterol				
	vilanterol				
	bromek tiotropium	+	+	+	
	bromek glikopironium	+	+		
	bromek akolidinium		+	+	
LABA i LAMA	umekl dinium				
	formoterol i bromek tiotropium	+	+		
	formoterol i bromek glikopironium	+	+		
	formoterol i bromek akolidinium	+	+		
	salmeterol i bromek tiotropium	+	+		
	salmeterol i bromek glikopironium	+	+		
	salmeterol i bromek akolidinium	+	+		
	inadakaterol i bromek tiotropium	+	+		
	inadakaterol i bromek glikopironium	+	+		
	inadakaterol i bromek akolidinium	+	+		
	arformoterol i bromek tiotropium	+	+		
	arformoterol i bromek glikopironium	+	+		
	arformoterol i bromek akolidinium	+	+		
	bromek akolidinium i bromek tiotropium	+	+		
	bromek akolidinium i bromek glikopironium	+	+		
bromek akolidinium i bromek akolidinium	+	+			
Kategoria C (ciężka) POChP					
LABA + wGKS	formoterol + budesonid	+	+		
	formoterol + flutikazon	+	+		
	formoterol + beklometazon	+	+		
	salmeterol + budesonid	+	+		
	salmeterol + flutikazon	+	+		
	salmeterol + beklometazon	+	+		
	inadakaterol + budesonid	+	+		
	inadakaterol + flutikazon	+	+		
	inadakaterol + beklometazon	+	+		
	arformoterol + budesonid	+	+		
	arformoterol + flutikazon	+	+		
	arformoterol + beklometazon	+	+		
	tulobuterol + budesonid	+	+		
	tulobuterol + flutikazon	+	+		
	tulobuterol + beklometazon	+	+		
LAMA	bromek tiotropium	+	+		

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozdemą lub bez rozdemy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Rekomendowany schemat leczenia		Organizacja			
Grupa leków	Substancja czynna	Polska	Zagranica		
		PTChP 2014 [19]	GOLD 2014 [19]	ICS1 2013 [34]	ERS/ ACP/ ACCP/ ATS 2011 [31]
LABA i LAMA	bromek glikopironium	+	+		
	bromek akliidinium		+		
	formoterol i bromek tiotropium	+	+		
	formoterol i bromek glikopironium	±	±		
	formoterol i bromek akliidinium		+		
	salmeterol i bromek tiotropium	+	+		
	salmeterol i bromek glikopironium	+	+		
	salmeterol i bromek akliidinium		+		
	inadakaterol i bromek tiotropium	+			
	inadakaterol i bromek glikopironium	+			+
	inadakaterol i bromek akliidinium		+		
	arformoterol i bromek tiotropium		+		
	arformoterol i bromek glikopironium		+		
	arformoterol i bromek akliidinium		±		
	tulobuterol i bromek tiotropium		±		
tulobuterol i bromek glikopironium		±			
tulobuterol i bromek akliidinium		±			
Kategoria D (bardzo ciężka) POChP					
LABA + wGSK	formoterol + budezonid	+			
	formoterol + flutikazon	+			
	formoterol + beklometazon	+			
	salmeterol + budezonid	+			
	salmeterol + flutikazon	±			+
	salmeterol + beklometazon	±			
	inadakaterol + budezonid	±			
	inadakaterol + flutikazon	±			
LAMA	inadakaterol + beklometazon	±			
	bromek tiotropium	+			
LABA i LABA	bromek glikopironium	+			
	formoterol i bromek tiotropium		+		
	formoterol i bromek glikopironium		+		
	formoterol i bromek akliidinium		±		
	salmeterol i bromek tiotropium		±		
	salmeterol i bromek glikopironium		±		
	salmeterol i bromek akliidinium		±		
	inadakaterol i bromek tiotropium		±		
	inadakaterol i bromek glikopironium		±		
	inadakaterol i bromek akliidinium		±		
	arformoterol i bromek tiotropium		±		
	arformoterol i bromek glikopironium		±		
	arformoterol i bromek akliidinium		±		
	tulobuterol i bromek tiotropium		±		
	tulobuterol i bromek glikopironium		±		
tulobuterol i bromek akliidinium		±			

+ Oznacza, że dany schemat leczenia jest rekomendowany. *Wskazano rekomendowaną grupę leków, nie podano konkretnych substancji czynnych.

W tabeli powyżej nie zamieszczono informacji w zakresie metod leczenia zalecanych w czeskich wytycznych praktyki (CzPPS) z 2013 roku [35] oraz brytyjskich wytycznych praktyki klinicznej (NICE) z 2010 roku [32] ponieważ podano w nich ogólne dane, które leki powinny być stosowane w POChP (bez rozróżnienia na kategorię POChP). Wytyczne praktyki klinicznej z Czech i Wielkiej Brytanii zostały zatem przedstawione w Tabeli 20. i nie przytaczano ich tutaj ponownie.

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N[®]) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedną lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

12.5. Aktualny stan finansowania substancji stosowanych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. [41].

Tabela 44.
Aktualny stan finansowania produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP [41]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom. odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Beclometasonum	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	36,18	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	6,67
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)		29,05	37,29	31,79		ryczałt	8,70
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj. po 200 daw.)		60,48	73,72	63,57		ryczałt	15,48
	Cortare, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj. po 200 daw.)		75,06	94,46	94,46		ryczałt	13,33
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 poj.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	162,00	186,31	177,23		ryczałt	13,88
Budesonidum	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj. a 200 daw. (+inhal. Novolizer)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	62,97	76,34	63,57		ryczałt	18,10
	Budelin Novolizer 200 (Tafen Novolizer 200), proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj. a 200 daw.		56,70	69,76	63,57		ryczałt	11,52
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. a 200 daw. (z ustnikiem)		54,00	66,92	63,57		ryczałt	8,68
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. a 200 daw. (+kom.inh.)		55,08	68,05	63,57		ryczałt	9,81
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)		19,00	24,88	19,07		ryczałt	9,01
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)		32,72	42,00	38,14	ryczałt	7,06	
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	46,12	57,77	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli/ Ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; Nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci	ryczałt	3,20
	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe -	70,74	86,21	86,21	Astma, przewlekła obturacyjna	ryczałt	3,20

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedną lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa terytorialna	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	
			postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach				choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli			
		Nepilit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	42,12	51,02		63,57	ryczałt	22,43
		Nepilit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)		63,72	77,13		63,57	ryczałt	18,89
		Nepilit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)		51,84	64,65		63,57	ryczałt	6,41
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach	72,34	88,06		88,06	ryczałt	3,20
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach	64,80	77,38		57,77	ryczałt	22,81
		Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	93,94	110,57		86,21	ryczałt	27,56
		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	35,62	44,19		31,79	ryczałt	15,60
		Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.		31,86	40,24		31,79	ryczałt	11,65
		Ribuspír, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z ustnik.)		54,00	66,92		63,57	ryczałt	8,68
		Ribuspír, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	1 poj. (z komorą inhal.)		55,08	68,05		63,57	ryczałt	9,81
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw. 5	199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	62,87	75,57	58,99	ryczałt	19,78		
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	72,32	85,57	59,08	ryczałt	29,69		
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	125,45	145,95	128,82	ryczałt	20,33		
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 120 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	130,68	152,57	152,57	ryczałt	12,80		
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poj.a 60 daw.		65,34	79,97	76,29	ryczałt	10,08		
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 120 daw.		98,28	114,55	76,29	ryczałt	44,66		
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poj.a 60 daw.		49,14	59,25	38,14	ryczałt	24,31		
Fenoterolum +	Berodual, roztwór do	20 ml (but.)		18,36	22,94	13,66	Astma, przewlekła	ryczałt	12,48	

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedną lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość, opakowanie	Grupa taryfowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Ipratropii bromidum	nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml						obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli/ Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucnąm dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych		
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46		ryczałt	3,20
	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82		ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	64,20	78,65	78,65		ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	81,60	98,46	98,46		ryczałt	3,20
	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	109,13	128,82	128,82		ryczałt	3,20
	Seretide 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	101,65	119,51	98,46		ryczałt	24,25
	Seretide 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	155,15	177,14	128,82		ryczałt	51,52
	Seretide 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 pojed. 120 daw.	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	78,00	93,14	78,65		ryczałt	17,69
	Seretide Dysk 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu – produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	85,60	101,12	78,65		ryczałt	25,67

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedłą lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa farmakologiczna	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]	
	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	108,82	127,04	98,46		ryczałt	31,78	
	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	145,52	167,03	128,82		ryczałt	41,41	
Fluticasonum	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozol	29,16	34,41	12,71		ryczałt	24,90	
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)		32,40	38,38	15,89		ryczałt	25,69	
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)		64,80	74,83	31,79		ryczałt	46,24	
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)		59,40	69,16	31,79		ryczałt	40,57	
	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)		112,78	128,64	63,57		ryczałt	70,40	
	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poj.a 2 ml		200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji	30,24	37,88	28,88		ryczałt	12,20
	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poj.a 2 ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	73,44	89,04	86,21		ryczałt	6,03	
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	19,44	22,63	6,36		ryczałt	19,47	
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.		32,40	37,81	12,71		ryczałt	28,30	
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.		64,48	74,50	31,79		ryczałt	45,91	
	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.		108,00	123,62	63,57		ryczałt	65,38	
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)		33,26	41,71	31,79		ryczałt	13,12	
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)		61,41	74,70	63,57		ryczałt	16,46	
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 125 µg	120 kaps.		61,41	74,70	63,57		ryczałt	16,46	
	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 250 µg	120 kaps.		122,82	143,18	127,14		ryczałt	26,71	
	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	1 poj.a 120 daw.		198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	101,52	120,20	120,20		ryczałt	6,40
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.			57,67	70,14	60,60		ryczałt	12,74
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)			47,52	59,50	59,50		ryczałt	3,20
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	48,06			60,06	60,06		ryczałt	3,20	
Formoterol Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.)	97,09	115,54		115,54		ryczałt	6,40		
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	32,83	40,79		30,30		ryczałt	13,69		

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedną lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa farmakologiczna	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)		41,90	53,60	53,60		ryczałt	3,20
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)		48,57	60,60	60,60		ryczałt	3,20
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.		97,14	115,60	115,60		ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	120 kaps.		97,15	115,61	115,61		ryczałt	6,40
	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.		48,58	60,61	60,60		ryczałt	3,21
	Indacaterolum	Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 150 µg		30 kaps. + inhalator	97,98	112,48		60,60	30%
Onbrez Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 300 µg		30 kaps. + inhalator	97,98	116,48	116,48	30%	34,94		
Ipratropii bromidum	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	11,61	15,85	13,66	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli/ Mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna dyskineza rzęsek, ostre stany zapalne oskrzeli – w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	5,39
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)		20,55	27,32	27,32		ryczałt	3,56
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 1 ml		11,34	15,57	13,66		ryczałt	5,11
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 µg/ml	20 amp.a 2 ml		22,68	29,55	27,32		ryczałt	5,79
Mometasonum	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	86,29	101,96	76,29	Asthma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	32,07
	ApoMontessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	21,60	28,41	27,28	30%		9,31	
	Astmodil, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	20,52	27,28	27,28	30%		8,18	
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabs.	11,88	15,56	10,91	30%		7,92	
	Astmodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabs.	14,04	18,39	13,64	30%		8,84	
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	15,12	19,53	13,64	30%		9,98	
	Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	22,68	29,54	27,28	30%		10,44	
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	13,99	17,78	10,91	30%		10,44	
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	14,58	18,96	13,64	30%		9,41	
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	13,99	17,78	10,91	30%		10,14	
	Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	21,60	28,41	27,26	30%		9,31	
	Montelukast Arrow, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	18,74	25,41	25,41	30%		7,62	
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	8,21	11,71	10,91	30%		4,07	
	Montelukast Bluefish, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	10,15	14,31	13,64	30%		4,76	
	Montelukast Bluefish, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	18,36	25,01	25,01	30%		7,50	

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodoru/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedną lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa farmakologiczna	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		25,92	32,95	27,28		30%	13,85
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		14,47	18,27	10,91		30%	10,63
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		16,20	20,66	13,64		30%	11,11
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)		16,20	20,10	10,91		30%	12,46
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)		16,42	20,89	13,64		30%	11,34
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)		21,55	28,36	27,28		30%	9,26
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.		7,13	10,59	10,59		30%	3,18
	Romilast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.		8,91	13,01	13,01		30%	3,90
	Romilast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.		17,82	24,44	24,44		30%	7,33
	Symlikast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		18,79	25,46	25,46		30%	7,64
	Symlikast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		14,36	18,17	10,91		30%	10,53
	Symlikast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)		15,12	19,53	13,64		30%	9,98
Natrii cromoglicias	Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml 5	202.0, Wziewne kromony	32,40	41,62	41,62		ryczałt	3,20
Salmeterolum	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	49,03	61,08	60,60		ryczałt	3,68
	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)		73,55	89,38	89,38		ryczałt	4,80
	Pulvenil, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek		52,02	64,22	60,60		ryczałt	6,82
	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)		69,36	82,44	60,60		ryczałt	25,04
	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)		71,32	84,49	60,60		ryczałt	27,09
Tiotropii bromidum	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)	201.2, Wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	119,84	140,62	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	42,19
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist.)		119,84	140,62	140,62	Ciężka postać POChP z udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 < 50% oraz ujemną próbą rozkurczową	ryczałt	3,20
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)		125,19	146,24	140,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	30%	47,81
	Spiriva, proszek do inhalacji w kaps., 18 µg/dawkę inhalacyjną	30 kaps. (blist. + Handihaler)		125,19	146,24	140,62	Ciężka postać POChP z	ryczałt	8,82

Analiza problemu decyzyjnego dla fenoterolu bromowodorku/ipratropiowego bromku jednowodnego (w jednym opakowaniu) w postaci aerozolu do inhalacji (Berodual N®) stosowanego jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej (zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli z rozedną lub bez rozedmy płuc) i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość, opakowanie	Grupa taryfowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
	µg/dawkę inhalacyjną						udokumentowanym badaniem spirometrycznym z wartością wskaźnika FEV1 <50% oraz ujemną próbą rozkurczową		
Theophyllinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	203.0, inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu	5,40	7,44	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/bradykardja u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,64
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		6,48	8,22	4,80		ryczałt	6,62
	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)		8,64	11,16	7,20		ryczałt	7,16
	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.		8,42	12,00	12,00		ryczałt	4,00
	Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		6,31	8,40	6,00		ryczałt	5,60
	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)		8,51	12,09	12,00		ryczałt	4,09
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk. 0,5 ml	1102.0, Omalizumabum	783,00	822,15	822,15	Ciężka astma alergiczna IgE zależna	bezpłatnie	0,00
	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk. 1 ml		1 566,00	1 644,30	1 644,30		bezpłatnie	0,00

12.6. Wielkość sprzedaży potencjalnych komparatorów w Polsce we wnioskowanych wskazaniach

Informacje przedstawione poniżej opracowano na podstawie referencji [104], [105], [106], [107] (dane NFZ).

Tabela 45.

Kwota refundacji potencjalnych komparatorów stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP w latach 2011-2014

Nazwa substancji czynnej	Okres do grudnia 2011		Okres do grudnia 2012		Okres do grudnia 2013		Okres do marca 2014	
	Kwota refundacji	%	Kwota refundacji	%	Kwota refundacji	%	Kwota refundacji	%
Indakaterol	169 228,25	0,02	74 291,43	0,01	53 104,80	0,01	14 484,19	0,01
Mometazon	0,00	0,00	1 188,90	0,00	136 710,12	0,02	95 015,90	0,05
Kromoglikan sodowy	172 851,27	0,02	105 763,82	0,02	87 038,67	0,01	22 440,48	0,01
Beklametazon	6 674 482,86	0,83	5 132 860,75	0,78	4 800 515,25	0,66	1 150 698,50	0,59
Beklametazon/ formoterol	46 499 813,87	5,80	55 349 840,60	8,38	72 323 343,54	9,88	19 515 220,96	9,97
Fenoterol/ ipratropium	3 408 148,17	0,43	3 836 664,94	0,58	5 188 838,42	0,71	1 985 918,13	1,01
Budezonid/ formoterol	44 540 397,85	5,56	76 731 706,79	11,61	56 759 414,89	7,75	13 948 398,01	7,12
Cyklezonid	100 334 336,92	12,52	63 815 902,70	9,66	77 578 829,43	10,60	20 002 040,98	10,22
Flutikazon	136 969 171,86	17,09	20 657 823,28	3,13	27 592 605,35	3,77	6 623 734,32	3,38
Salmeterol	69 702 089,21	8,70	41 247 927,72	6,24	43 396 919,63	5,93	10 135 325,35	5,18
Flutikazon/ salmeterol	66 170 292,64	8,26	158 383 558,09	23,96	134 105 165,08	18,32	35 317 597,78	18,04
Ipratropium	33 219 756,81	4,15	29 921 018,62	4,53	33 383 971,17	4,56	9 217 953,30	4,71
Teofilina	8 134 091,25	1,02	10 260 756,54	1,55	9 952 302,80	1,36	2 382 102,70	1,22
Formoterol	125 172 040,36	15,62	94 582 024,04	14,31	148 279 792,21	20,25	37 191 534,21	19,00
Budezonid	160 215 732,59	19,99	100 818 397,07	15,25	118 562 613,44	16,19	38 188 566,25	19,51
Tiotropium*	111 683 019,39	48,28	83 435 982,31	27,36	92 611 215,97	29,93	23 888 520,01	28,88

*Refundowany tylko w leczeniu POChP. **Obliczenia przeprowadzone przez Analityków IA.