

DicloDuo Combi[®] w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesu

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez VP VALEANT POLSKA sp. z o.o. sp. j.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów	9
2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	9
2.1.2 Etiologia i patogenezę	9
2.1.3 Rozpoznawanie.....	10
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	11
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	13
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne	13
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
2.2 Choroba zwyrodnieniowa stawów	18
2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	18
2.2.2 Etiologia i patogenezę	18
2.2.3 Rozpoznanie	19
2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
2.2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	22
2.2.6 Aktualne postępowanie medyczne	22
2.2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
2.3 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	30
2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	30
2.3.2 Etiologia i patogenezę	30
2.3.3 Rozpoznawanie.....	30
2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	30
2.3.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	31
2.3.6 Aktualne postępowanie medyczne	31
2.3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	32
2.4 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy a NLPZ	34
2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	34
2.4.2 Etiologia i patogenezę	35
2.4.3 Rozpoznanie	36
2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	37
2.4.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	38
2.4.6 Aktualne postępowanie medyczne	38

2.4.7	Rekomendacje i wytyczne kliniczne	39
3	Schemat PICOS	44
3.1	Określenie liczebności populacji docelowej	44
3.2	Interwencja	46
3.2.1	Charakterystyka interwencji	46
3.2.2	Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach	52
3.3	Komparatory	58
3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	58
3.3.2	Charakterystyka komparatorów	60
3.4	Efekty zdrowotne	69
3.5	Rodzaj i jakość dowodów	71
4	Podsumowanie	72
5	Aneks 1. NLPZ oraz IPP znajdujące się w wykazie leków refundowanych – na dzień 1 listopada 2017 r.	73
6	Aneks 2. Poziomy wiarygodności danych i stopnie zaleceń	89
	Spis rysunków.....	92
	Spis tabel	93
	Bibliografia	95

Wykaz skrótów i akronimów

ACPA	przeciwciała przeciwko cytrulinowanemu peptydowi
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASA	kwas acetylosalicylowy
ASAS	<i>Ankylosing Spondylitis International Society</i>
BMD	mineralna gęstość kości (ang. <i>bone mineral density</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
ChZS	choroba zwyrodnieniowa stawów
COX-1	cyklooksygenaza typu 1
COX-2	cyklooksygenaza typu 2
CRP	białko C-reaktywne
DDD	dobowa dawka leku (ang. <i>drug daily dose</i>)
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
ggn	górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases</i>)
IPP	inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitor</i>)
IU	jednostki międzynarodowe (ang. <i>international unit</i>)
LMPC_h	leki modyfikujące przebieg choroby
MZ	Minister Zdrowia lub Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	<i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society International</i>
OB	<i>odczyn Biernackiego</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcome, study type</i>)
PLN	polski złoty
RF	czynnik reumatoidalny
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	<i>Spondylitis Association of America</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>

SPARTAN
TNF
ZZSK

Spondyloarthritis Research and Treatment Network
czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*)
zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi® zawierającego diklofenak (w dawce 75 mg) i omeprazol (w dawce 20 mg) w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Choroby reumatyczne cechują się często bogatą symptomatologią, a także nakładaniem się objawów. Podział chorób reumatycznych, ustalany wielokrotnie z powodu nieznannej ich etiologii i tylko częściowo poznanej patogenezы, stanowi jedynie umowne zestawienie grup zespołów klinicznych. Większość zespołów zaliczanych do chorób reumatycznych, w których patogenezы podstawową rolę odgrywają autoimmunizacja i proces zapalny, wiąże się z objawami ze strony wielu układów i narządów.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych oraz powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od obecności lub nieobecności w surowicy przeciwciał odróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu. ChZS charakteryzuje się głównie bólem stawowym, ograniczeniem ruchomości w stawie, trzeszczeniami oraz wtórnymi zmianami zapalnymi (np. wysiękiem w stawie) o różnym nasileniu, którym nie towarzyszą objawy ogólnoustrojowe.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego uszytnienia.

Na podstawie danych epidemiologicznych, danych GUS (dotyczących liczby mieszkańców Polski) oraz uwzględniając odsetek pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia owrzodzeń żołądka i dwunastnicy wśród chorych na RZS, ChZS lub ZZSK oszacowano liczebność populacji docelowej niniejszej analizy na ok. 2 020 506.

Zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi postępowania klinicznego w skład zasad postępowania w przypadku leczenia RZS, ChZS i ZZSK wchodzi:

- leczenie nefarmakologiczne obejmujące ćwiczenia, sprzęt ortopedyczny oraz redukcję masy ciała w przypadku osób otyłych,
- leczenie farmakologiczne obejmujące zarówno doustne środki przeciwbólowe, jak i leki stosowane miejscowo,
- zabiegi operacyjne.

Lekiem przeciwbólowym pierwszego wyboru w leczeniu farmakologicznym powinien być paracetamol, stosowany przez jak najdłuższy czas. Leki stosowane miejscowo (takie jak kapsaicyna czy leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych) zgodnie z rekomendacjami są bezpieczne i skuteczne, i należy je stosować przed lekami podawanymi doustnie. Wytyczne w każdym z wnioskowanych wskazań podkreślają, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane doustnie powinny być stosowane w najniższej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy czas. Odnalezione wytyczne podkreślają, że doustne, nie selektywne niesteroidowe leki przeciwzapalne należy podawać wraz z inhibitorami pompy protonowej (IPP) szczególnie u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego. W takim przypadku należy również rozważyć zastosowanie selektywnych inhibitorów COX-2.

Obecnie w Polsce finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa są 73 produkty lecznicze – 8 substancji czynnych z grupy NLPZ:

diklofenak, diklofenak + lidokaina, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, nabumeton, naproksen, nimesulid. Z kolei w zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia obecnie w Polsce finansowanych jest 113 produktów leczniczych – 4 substancje czynne z grupy IPP: ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol.

Obecnie złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol nie jest refundowany w Polsce. Niniejsza analiza dotyczy wniosku o finansowanie ze środków publicznych leczenia takim właśnie złożonym produktem leczniczym (zawierającym diklofenak i omeprazol) w ramach istniejącej grupy limitowej, 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne”, w refundacji aptecznej.

Komparatorem w raporcie oceny technologii medycznych (HTA) powinna być terapia złożona z diklofenaku w dawce 75 mg i omeprazolu w dawce 20 mg podawanymi w osobnych produktach leczniczych. Zasadność doboru komparatora wynika z faktu finansowania obu leków ze środków publicznych w Polsce oraz ich wskazania zgodnego ze wskazaniem analizowanego złożonego produktu leczniczego jak również pozostaje w zgodzie z wytycznymi postępowania klinicznego. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, nie należy oczekiwać, że DicloDuo Combi® będzie często stosowaną opcją terapeutyczną wśród pacjentów, którzy alternatywnie stosowaliby inny NLPZ niż diklofenak lub inną IPP niż omeprazol. NLPZ różnią się w zakresie bezpieczeństwa (szczególnie dla przewodu pokarmowego oraz układu krążenia), więc wybór musi być poparty znajomością zależnych od pacjenta czynników. Podobnie dla IPP: to zróżnicowana grupa leków i wybór konkretnego produktu leczniczego podyktowany jest względami klinicznymi. Szczególnie należy podkreślić ryzyko interakcji odienne dla omeprazolu (kompetycyjny inhibitor enzymów CYP 2C19 i 2C9) i innych IPP.

Substancje czynne wchodzące w skład produktu leczniczego DicloDuo Combi® (diklofenak i omeprazol) posiadają udowodnioną skuteczność i znany profil bezpieczeństwa na podstawie wyników wielu badań przeprowadzonych dla każdej z tych substancji oddzielnie. Skojarzenie diklofenaku i omeprazolu jest od dawna stosowane w praktyce klinicznej i rekomendowane przez wytyczne postępowania klinicznego (NLPZ + IPP). W związku z powyższym, z punktu widzenia problemu decyzyjnego, istotne jest przedstawienie dowodów biorównoważności, w celu określenia konsekwencji łącznego podawania obu substancji. Z biorównoważności wnioskować można o analogicznej skuteczności teoretycznej i bezpieczeństwie złożonego produktu leczniczego. Jednocześnie, istotna z punktu widzenia obecnego projektu jest ocena możliwych korzyści wynikających ze stosowania złożonego produktu leczniczego na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. *compliance*) w praktyce klinicznej. Z poprawy przestrzegania zaleceń wynikać może większa skuteczność praktyczna.

Objęcie refundacją złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi® nie wpłynie na dostępność pacjentów do jego substancji składowych (tj. diklofenaku i omeprazolu), może natomiast zmienić obciążenia płatnika poprzez mechanizm ustalania cen i wysokości refundacji. Z tego względu zasadniczym elementem całego raportu jest analiza ekonomiczna, która powinna przyjąć postać analizy minimalizacji kosztu, i analiza wpływu na budżet.

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych złożonego produktu leczniczego DicloDuo Combi® zawierającego diklofenak i omeprazol w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS) i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

To określenie problemu decyzyjnego ma objąć kontekst kliniczny stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w docelowej populacji chorych według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) uwzględniającego:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Reumatoidalne zapalenie stawów

2.1.1 Definicja problemu zdrowotnego

RZS (ICD-10: M05, M06) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych oraz powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od obecności lub nieobecności w surowicy przeciwciał (czynnika reumatoidalnego (RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciwko cytrulinowanemu peptydowi (ACPA)) odróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby [Szczeklik 2016].

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Przyczyny RZS nie zostały w pełni poznane. Najprawdopodobniej do rozwoju choroby konieczne jest współistnienie wielu czynników, z których najważniejsze to:

- obciążenie genetyczne – istnieje predyspozycja do występowania RZS u osób blisko spokrewnionych, ale sam czynnik genetyczny nie wywołuje choroby – tak więc obecność RZS u rodzica nie oznacza, że choroba wystąpi u dzieci, jednak ryzyko jej wystąpienia jest 2-5 razy większe,
- defekt układu odpornościowego – prowadzi do błędnego rozpoznania własnych tkanek jako wrogich i produkowania autoprzeciwciał mających na celu ich zniszczenie; zidentyfikowano kilka genów odpowiedzialnych za ten proces (m.in. geny zgodności tkankowej HLA DRB1),
- płeć – kobiety chorują około trzy razy częściej niż mężczyźni,
- czynniki środowiskowe – np. zakażenia wirusowe, mykoplazmatyczne i bakteryjne,
- palenie papierosów – zwiększa ryzyko zachorowania oraz powoduje cięższy przebieg choroby,
- stres – u niektórych pacjentów choroba rozpoczyna się po przeżyciu silnego stresu.

Klasyczna koncepcja patogenezy RZS zakłada istnienie antygeny stawowego (autoantygeny), który jest prezentowany przez komórkę APC, a rozpoznawany przez limfocyty T (CD4+). W wyniku tej reakcji obie komórki ulegają aktywacji, co objawia się produkcją cytokin prozapalnych, a także proliferacją limfocytów T (CD4+), które zaczynają pomagać innym komórkom swoistego układu odpornościowego – limfocytom T (CD4+) i limfocytom B. Cytokiny prozapalne wywołują wiele efektów, wśród których wymienić można niszczenie elementów stawów – chrząstek i kości zarówno bezpośrednio – na przykład czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*, TNF), jak i pośrednio przez aktywację synowocytów, które (wydzielając metaloproteinazy) powodują niszczenie tkanki łącznej. Aktywacja immunologiczna prowadzi do przyciągania do miejsca innych komórek układu odpornościowego poprzez chemotaksję oraz zwiększenie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni naczyni i komórek. Procesy te prowadzą z jednej strony do powstania łuszczki (w której

znajdują się wszystkie komórki), a z drugiej do niszczenia elementów stawów ze wszystkimi tego konsekwencjami [Bryl 2008, Szczeklik 2016].

2. 1.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie RZS ustala się obecnie na podstawie kryteriów opracowanych wspólnie przez *European League Against Rheumatism* (EULAR) oraz *American College of Rheumatology* (ACR) z 2010 r. (por. Tab. 1). Kryteria te umożliwiają rozpoznanie RZS we wczesnej fazie choroby [ACR/EULAR 2010, Szczeklik 2016].

Tab. 1. Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR.

Oceniana populacja (u kogo należy przeprowadzić ocenę w kierunku RZS?): Pacjenci, u których	
<ul style="list-style-type: none"> • występuje klinicznie jawne zapalenie błony maziowej co najmniej jednego stawu (obrzęk), • zapalenia błony maziowej nie można wyjaśnić inną chorobą*. <p>Powyższe kryteria są przeznaczone dla pacjentów ocenianych po raz pierwszy. Ponadto, jako chorych na RZS należy kwalifikować pacjentów z nadżerkami typowymi dla RZS** lub z długotrwałą chorobą (także nieaktywną [leczoną albo nieleczoną]), którzy wcześniej spełniali poniższe kryteria (o czym świadczą dane z historii choroby).</p>	
Kryteria klasyfikacyjne RZS (dodać liczbę punktów z każdej kategorii [A-D]; wynik ≥ 6 pkt = pewne rozpoznanie RZS)***	
A. zajęcie stawów [†]	
1 duży staw ^{††}	0 pkt
2-10 dużych stawów	1 pkt
1-3 małych stawów [‡] (z zajęciem dużych stawów albo bez)	2 pkt
4-10 małych stawów (z zajęciem dużych stawów albo bez)	3 pkt
>10 stawów (w tym ≥ 1 mały staw) ^{‡‡}	5 pkt
B. serologia (konieczny jest wynik ≥ 1 testu) [§]	
RF i ACPA ujemne	0 pkt
RF lub ACPA obecne w niskim mianie	2 pkt
RF lub ACPA obecne w wysokim mianie	3 pkt
C. wskaźnik ostrej fazy (konieczny jest wynik ≥ 1 testu)	
stężenie CRP w normie i OB w normie	0 pkt
stężenie CRP zwiększone lub OB przyspieszony	1 pkt

D. czas trwania objawów ⁵⁵	
<6 tyg.	0 pkt
≥6 tyg.	1 pkt

* rozpoznanie różnicowe może obejmować takie choroby, jak toczeń rumieniowaty układowy, tłuszczycowe zapalenie stawów i dna

** nadżerki (zdefiniowane jako przerwanie ciągłości warstwy korowej kości) uwidocznione na RTG rąk i stóp w ≥3 oddzielnych stawów spośród stawów międzypaliczkowych bliższych, śródrečno-paliczkowych, stawów nadgarstka (liczone jako 1 staw) oraz śródstopno-paliczkowych

*** pacjentów z wynikiem <6 nie klasyfikuje się jako chorych na RZS, ale mogą oni spełniać kryteria w późniejszym czasie (niekoniecznie jednocześnie), podczas kolejnej oceny

† zajęcie stawu oznacza obrzęk lub tkliwość w trakcie badania; można je potwierdzić, wykazując zapalenie błony maziowej za pomocą badań obrazowych. Nie uwzględnia się stawów międzypaliczkowych dalszych, stawu nadgarstkowo-śródrečznego I i stawu śródstopno-paliczkowego I (są one typowo zajęte w ChZS)

†† stawy: barkowy, łokciowy, biodrowy, kolanowy, skokowy

‡ stawy: śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, śródstopno-paliczkowe II - V, międzypaliczkowy kciuka i stawy nadgarstka

‡‡ oprócz ≥1 małego stawu mogą być zajęte inne małe stawy, duże stawy lub stawy niewymienione jako małe lub duże (np. skroniowo-żuchwowy, barkowo-obończykowy, mostkowo-obończykowy itd.)

§ wynik „ujemny” oznacza wartości (wyrażone w IU) nieprzekraczające górnej granicy normy (ggn) dla danego testu w danym laboratorium; „niskie miano” oznacza wartości przekraczające ggn ≤3-krotnie; „wysokie miano” oznacza wartości przekraczające ggn >3-krotnie

§§ podany przez pacjenta czas trwania podmiotowych lub przedmiotowych objawów zapalenia błony maziowej (np. ból, obrzęk, tkliwość) stawów zajętych klinicznie w chwili oceny pacjenta (niezależnie od tego czy jest on leczony)

ACPA – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi; ACR – *American College of Rheumatology*; ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; CRP – białko C-reaktywne; ggn – górna granica normy; EULAR – *European League Against Rheumatism*; IU – jednostki międzynarodowe; OB – odczyn Biernackiego; RF – czynnik reumatoidalny; RTG – badanie rentgenowskie; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów.

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

U większości chorych RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni. Ostry początek choroby obserwowany jest u 10-15% chorych, u których objawy chorobowe występują nagle w ciągu kilku dni. Choroba atakuje te same stawy po obu stronach ciała. Początkowo są to drobne stawy rąk i stóp, a w miarę postępu choroby wiele innych stawów. Nietypowym początkiem choroby jest zapalenie jednego dużego stawu (np. kolanowego lub barkowego) albo wędrowanie choroby po wielu stawach.

1. Objawy charakterystyczne

- ból i obrzęk symetrycznych stawów rąk i stóp, rzadziej dużych stawów np. kolanowego,
- sztywność poranna o różnym czasie trwania, zwykle powyżej godziny, wywołana gromadzeniem się płynu obrzękowego w zmienionych zapalnie tkankach w czasie snu.

2. Objawy ogólnoustrojowe

- stan podgorączkowy,
- ból mięśni,

- uczucie zmęczenia, zwykle niewspółmierne do dolegliwości bólowych,
- brak łaknienia,
- niewielka utrata masy ciała.

3. Zmiany w układzie ruchu

W przebiegu RZS zajęte są przede wszystkim drobne stawy dłoni i stóp. Do 40% pacjentów ma dolegliwości ze strony stawów śródrečno-palcowych i międzypaliczkowych bliższych – jest to najczęstsza lokalizacja RZS. Inne częste lokalizacje to: stawy kciuka, nadgarstka, skokowe i kolanowe. Zazwyczaj stawy są zajęte symetrycznie, tj. zarówno lewy, jak i prawy staw międzypaliczkowy bliższy, śródrečno-palcowy. W późniejszym etapie dochodzi do zajęcia dużych stawów: barkowych, łokciowych i biodrowych.

Widocznym objawem RZS są deformacje stawów. W skrajnych przypadkach, gdy chrząstka stawowa i powierzchnie stawowe są uszkodzone na całej swojej długości, dochodzi do zarośnięcia szpary stawowej i do zrośnięcia się kości tworzących staw. Ryzyko całkowitej destrukcji stawu jest tym większe im jest bardziej aktywny proces zapalny oraz im krótszy wywiad chorobowy. Typowym obrazem skrajnej deformacji stawów dłoni jest ulnaryzacja czyli trwałe odchylenie palców w kierunku łokciowym. Przykurcze w stawach palców dłoni dają obraz „łabędziej szyi”. W stawach stóp może dochodzić do podwichnięć („palce młoteczkowate”), koślawości paluchów (haluksy) i powstawania nagmiotków (modzeli).

4. Zmiany pozastawowe

- guzki reumatoidalne,
- zmiany w układzie krążenia,
- zmiany w płucach,
- zmiany w narządzie wzroku,
- zmiany w nerkach,
- zapalenie naczyń małych i średnich,
- zmiany w układzie nerwowym,
- powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie śledziony.

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności:

- przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, stale postępująca destrukcja stawów – dotyczy ok. 70% chorych,
- przebieg łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, z zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją – dotyczy ok. 15% chorych,
- długotrwałe (nawet kilkuletnie) remisje – dotyczy ok. 10% chorych,
- przebieg epizodyczny lub samoograniczający się – bardzo rzadko.

Zaostrzenie choroby wiąże się z nasileniem objawów klinicznych, zwiększeniem liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, wydłużeniem czasu trwania sztywności porannej, zmniejszeniem wydolności czynnościowej, narastającą niepełnosprawnością, obniżeniem jakości życia oraz wzrostem laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby (OB i CRP).

Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ~50% chorych, a po 10 latach – blisko 100%. Chorzy żyją ~7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu. Wśród niekorzystnych czynników rokowniczych wymienia się:

- starszy wiek,
- płeć męską,
- utrzymującą się dużą aktywność RZS lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego,
- obecność RF/ACPA,
- uszkodzenie stawów.

RZS w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3 krotnie) [Pałasz 2013, Szczeklik 2016].

2. 1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej (w Europie 0,8% w populacji dorosłych). Kobiety chorują trzy razy częściej niż mężczyźni. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia [Szczeklik 2016].

Częstotliwość zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów, w zależności od populacji waha się od 0,5% do 1,5%. Przyjmuje się, że w Polsce na reumatoidalne zapalenie stawów choruje około 1% dorosłej populacji, co oznacza, że schorzenie to przyczynia się do niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 400 000 osób [Jura-Półtorak 2011].

2. 1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowym celem leczenia chorego na RZS jest długotrwała poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, którą można osiągnąć poprzez:

- kontrolę objawów choroby,
- zapobieganie zmianom destrukcyjnym,
- przywrócenie sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie.

W postępowaniu terapeutycznym najważniejsze jest szybkie opanowanie stanu zapalnego, czyli osiągnięcie remisji choroby lub jej małej aktywności u chorych, u których remisja nie jest osiągalna.

Metody stosowane w leczeniu RZS:

- edukacja pacjenta,
- leczenie farmakologiczne:
 - leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – odgrywają podstawowe znaczenie w leczeniu RZS, nie tylko łagodzą objawy zapalne, ale przede wszystkim zapobiegają zmianom destrukcyjnym w stawach lub opóźniają ich wystąpienie,
 - NLPZ – stosowane wyłącznie w celu doraźnego opanowania podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia; w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji można stosować paracetamol lub słabe opioidy (np. tramadol), przydatne może być także miejscowe podanie glikokortykosteroidów,
- rehabilitacja,
- leczenie ortopedyczne – ortezy i operacje ortopedyczne [Szczeklik 2016].

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 17.08.2017 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia RZS przygotowane przez:

- Zespół Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii [Tlustochowicz 2008],
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [NICE 2015],
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [SIGN 2011],
- *European League Against Rheumatism* [EULAR 2007a].

W poniższych rozdziałach dokładnie opisano ww. wytyczne. Podczas opisu poszczególnych wytycznych szczególną uwagę zwrócono na terapię złożoną NLPZ i IPP.

2.1.7.1 Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008

1. W każdym przypadku aktywnego zapalenia stawów (po wykluczeniu tła infekcyjnego), niezależnie od możliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania, należy zastosować glikokortykosteroidy (doustnie, domięśniowo lub w pulsach dożylnych) w dawce pozwalającej na opanowanie objawów zapalenia. Jeśli jest to możliwe, po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej należy stopniowo redukować ich dawkę, aż do zupełnego odstawienia. W przypadku leczenia dawkami większymi niż 7,5 mg prednizonu (lub ich ekwiwalentem) i dłużej niż 3 mies. należy jednocześnie stosować profilaktykę osteoporozy oraz innych działań niepożądanych.
2. We wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów jednocześnie z glikokortykosteroidami, traktowanymi jako leczenie pomostowe, należy wprowadzić leczenie modyfikujące przebieg choroby. W niezróżnicowanym zapaleniu stawów leczenie modyfikujące przebieg choroby należy wprowadzić od 4. mies. trwania zapalenia, niezależnie od możliwości ustalenia ostatecznego rozpoznania.

3. O wyborze LMPCh decydują współistniejące choroby, należy uwzględnić charakterystykę produktu, aspekt prokreacji i potencjalne zagrożenie teratogenne.
4. Lekiem preferowanym jest metotreksat, którego dawka początkowa wynosi 10 mg/tydz. i jest zwiększana w odstępach miesięcznych do dawki pozwalającej na uzyskanie remisji, jednak nie większej niż 25 mg/tydz. W przypadku nietolerancji postaci doustnej należy podjąć próbę leczenia pozajelitowego. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów dawkę metotreksatu należy zmniejszać do dawki podtrzymującej. W trakcie leczenia metotreksatem konieczna jest suplementacja kwasem foliowym w jednorazowej dawce tygodniowej 5-15 mg (z wykluczeniem dnia, w którym jest podawany metotreksat).
5. W przypadku przeciwwskazań lub toksyczności metotreksatu należy rozważyć podanie leflunomidu.
6. Wobec nieskuteczności monoterapii jednym z dwóch powyższych leków zalecane jest leczenie skojarzone kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. W zależności od współistniejących przeciwwskazań i uprzednich doświadczeń u chorego proponowane są następujące połączenia – metotreksat z leflunomidem, metotreksat z cyklosporyną, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną, ewentualnie inne. W leczeniu skojarzonym należy stosować zalecane dawki. Mimo braku danych o zwiększonej toksyczności tego postępowania, w pierwszym okresie należy zwrócić uwagę na możliwość nakładania się działań niepożądanych. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów należy redukować dawkę leku uprzednio nieskutecznego w monoterapii.
7. W przypadku braku skuteczności tego leczenia (wcześniej u chorych młodych lub z agresywnym przebiegiem RZS) należy wdrożyć leczenie antycytokinowe (np. infliksymab, etanercept, adalimumab i inne). Powinno ono być skojarzone z podawaniem metotreksatu w pełnych dawkach, wyjątkowo ze stosowaniem innych leków immunosupresyjnych lub modyfikujących przebieg choroby. Leki te można stosować w monoterapii (nie dotyczy infliksymabu), ale należy spodziewać się ich mniejszej skuteczności.
8. Jeżeli powyższe postępowanie nie jest skuteczne, należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem.
9. **W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie NLPZ, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.**
10. W wybranych przypadkach, przy niepełnej skuteczności leczenia farmakologicznego i utrzymywaniu się zapalenia tylko w pojedynczym stawie, można rozważyć synowiortezę lub synowektomię.

2.1.7.2 NICE 2015

1. LMPCh jako pierwsza linia terapii.
2. Glikokortykoidy – krótkotrwałe leczenie w celu złagodzenia objawów choroby.
3. Leki biologiczne – nie zaleca się jednoczesnego stosowania anakinry z inhibitorami TNF-alfa.
4. Kontrola objawów:

- leczenie przeciwbólowe (paracetamol, kodeina lub leki przeciwbólowe złożone) u chorych z niewystarczającą kontrolą przeciwbólową w celu zmniejszenia potencjalnego długotrwałego czasu leczenia NLPZ oraz inhibitorami COX-2,
- doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 należy stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres czasu,
- **oferując leczenie NLPZ/ inhibitorami COX-2 należy wybrać standardowe leki z tych grup. W takim przypadku lek przeciwbólowy należy przepisać z IPP o najniższej dostępnej cenie,**
- wszystkie doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową. Przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek. Przepisując te leki, należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka,
- jeżeli chory wymaga stosowania niskiej dawki aspiryny, należy najpierw rozważyć podanie innych leków przeciwbólowych niż NLPZ/ inhibitory COX-2 (z IPP), w przypadku, gdy kontrola bólu jest niewystarczająca lub nieskuteczna,
- jeśli NLPZ lub inhibitory COX-2 nie zapewniają zadowalającej kontroli objawów, należy przeanalizować dostępne schematy leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby lub lekami biologicznymi.

2.1.7.3 SIGN 2011

1. Leki przeciwbólowe (paracetamol, kodeina) we wczesnym RZS powinny być używane tylko jako dodatek do NLPZ i terapii LMPCh.
2. Należy zalecać jak najniższą dawkę NLPZ zapewniającą kontrolę objawów choroby [stopień zaleceń A].
3. Należy zmniejszać przyjmowaną dawkę NLPZ, a jeżeli jest to możliwe przerwać ich przyjmowanie, w momencie wystąpienia korzystnej odpowiedzi na LMPCh [stopień zaleceń A].
4. **Należy stosować leki chroniące przewód pokarmowy u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wrzodów żołądka spowodowanych przyjmowaniem NLPZ** [stopień zaleceń B].
5. Niskie dawki kortykosteroidów mogą być stosowane wraz z terapią LMPCh przez krótki czas w celu zmniejszenia nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak również w dłuższej perspektywie w celu zmniejszenia postępu zmian radiologicznych [stopień zaleceń A].
6. Metotreksat i sulfasalazyna to leki z grupy LMPCh do stosowania z wyboru ze względu na korzystny profil skuteczności i bezpieczeństwa [stopień zaleceń A].
7. Terapię lekami z grupy LMPCh należy stosować długotrwale u pacjentów z wczesnym RZS w celu kontrolowania objawów przedmiotowych i podmiotowych [stopień zaleceń B].

8. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na początkowe leczenie lekami z grupy LMPCh stosowanymi w monoterapii należy rozważyć terapię złożoną [stopień zaleceń A].

2.1.7.4 EULAR 2007a, 2016

1. Pacjenci z ryzykiem rozwoju uporczywych lub nadżerkowych zmian zapalnych stawów powinni jak najszybciej rozpocząć stosowanie leków z grupy LMPCh niezależnie czy spełnili wszystkie kryteria kwalifikacyjne opracowane dla zapalnych chorób reumatologicznych.
2. NLPZ należy rozważyć u pacjentów, u których wystąpiły objawy choroby po wykonaniu oceny ryzyka wpływu leków na układ pokarmowy, nerki oraz na układ sercowo-naczyniowy
 - w ustalonym reumatoidalnym zapaleniu stawów zarówno terapia standardowymi NLPZ, jak i selektywnymi inhibitorami COX-2 jest bardziej skuteczna niż zwykłe leki przeciwbólowe w łagodzeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby [poziom wiarygodności danych Ia],
 - stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 lub **standardowych NLPZ wraz z preparatami chroniącymi przewód pokarmowy (mizoprostol, podwójne dawki blokerów H2 oraz IPP)** może zmniejszyć powikłania ze strony przewodu pokarmowego, takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego [poziom wiarygodności danych Ia]. Długotrwałe stosowanie NLPZ, w szczególności selektywnych inhibitorów COX-2, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia,
 - u chorych ze zwiększonym ryzykiem należy stosować NLPZ przez najkrótszy możliwy czas po dokładnej ocenie stanu układu pokarmowego, nerek oraz układu krążenia.
3. Glikokortykoidy ogólnoustrojowe, zmniejszające ból oraz obrzęk, powinny być traktowane jako leczenie uzupełniające (zazwyczaj tymczasowe) dla leków z grupy LMPCh. W celu złagodzenia lokalnych objawów zapalnych należy rozważyć zastosowanie zastrzyków glikokortykosteroidowych dostawowo.
4. Wśród leków LMPCh lekiem pierwszego wyboru, zwłaszcza u pacjentów z ryzykiem wystąpienia uporczywego RZS, powinien być metotreksat.
5. Głównym celem stosowania leków z grupy LMPCh jest osiągnięcie remisji. Regularne monitorowanie leczenia oraz przebiegu choroby prowadzą do podejmowania decyzji odnośnie wyboru oraz zmiany strategii leczenia.

Wytyczne EULAR 2016 zwracają uwagę, że należy zachować ostrożność przepisując NLPZ pacjentom z RZS lub łuszczycowym zapaleniem stawów, u których występuje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych.

2.1.7.5 Podsumowanie wytycznych

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi pierwszą linią terapii w leczeniu RZS powinny być LMPCh.

NLPZ należy stosować w jak najniższej dawce zapewniającej kontrolę objawów choroby.

Stosowanie selektywnych inhibitorów COX-2 lub standardowych NLPZ wraz z produktami leczniczymi chroniącymi przewód pokarmowy może zmniejszyć powikłania ze strony przewodu pokarmowego. Wśród odnalezionych wytycznych dwa dokumenty wskazują na konkretne grupy lekowe stosowane w gastroprotekcji: wytyczne EULAR wskazują na stosowanie mizoprostolu, podwójnych dawek blokerów H₂ oraz IPP, z kolei wytyczne NICE (będące najbardziej aktualnymi spośród odnalezionych) zalecają stosowanie leków przeciwbólowych z IPP.

Leki przeciwbólowe (takie jak paracetamol) we wczesnym RZS powinny być używane tylko jako dodatek do NLPZ i terapii LMPCh.

Glikokortykoidy ogólnoustrojowe, zmniejszające ból oraz obrzęk, powinny być traktowane jako leczenie uzupełniające (zazwyczaj tymczasowe) leków z grupy LMPCh.

2.2 Choroba zwyrodnieniowa stawów

2.2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ICD-10: M15-M19) rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu. ChZS charakteryzuje się głównie bólem stawowym, ograniczeniem ruchomości w stawie, trzeszczeniami oraz wtórnymi zmianami zapalnymi (np. wysiękiem w stawie) o różnym nasileniu, którym nie towarzyszą objawy ogólnoustrojowe [Szczeklik 2016].

2.2.2 Etiologia i patogeneza

Główne czynniki decydujące o zapoczątkowaniu i rozwoju ChZS:

- nadmierne obciążenie – może być wynikiem wadliwej budowy stawu,
- zaburzone właściwości fizykochemiczne chrząstki i innych tkanek stawu.

Do czynników zwiększających ryzyko ChZS zaliczamy:

- starszy wiek,
- nadwagę i otyłość,
- mutacje genetyczne (np. mutacja genu COL2A1 prowadząca do zaburzenia struktury podstawowego składnika macierzy chrząstki stawowej),
- czynniki mechaniczne:
 - praca zawodowa kobiet wymagająca częstego zginania kolan – ryzyko zwiększone 12-krotnie,
 - uprawianie sportu wyczynowego w przeszłości,
 - osłabienie okołostawowych mięśni szkieletowych,
 - przebyte urazy,
- płeć żeńska,

- duża gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*, BMD), natomiast mała BMD – sprzyja złamaniom w obrębie beleczek kostnych warstwy podchrzęstnej nasad kostnych tworzących staw,
- zaburzenia czucia głębokiego [Szczeklik 2016].

Chrzątka stawowa pełni kluczową rolę w fizjologii stawu, w niej też pojawiają się pierwsze zmiany zwyrodnieniowe, ale choroba dotyczy wszystkich tkanek stawu. Występowanie, stopień nasilenia, rozwój i progresja zmian zwyrodnieniowych w stawach zależą od stopnia zaburzeń równowagi pomiędzy procesami destrukcji i naprawy chrząstki, błony maziowej i kości. Podstawowym czynnikiem zaburzającym prawidłową funkcję chrząstki są makro- i mikrotraumatyzmy.

2.2.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie opiera się na współistnieniu objawów klinicznych i charakterystycznego obrazu radiologicznego. Wykrycie typowych zmian zwyrodnieniowych, którym nie towarzyszy ból lub upośledzenie czynności, nie upoważnia do rozpoznania ChZS. Do rozpoznania ChZS wykorzystuje się kryteria opracowane przez ACR (por. Tab. 2) [Leszczyński 2008, Szczeklik 2016].

Tab. 2. Kryteria klasyfikacyjne ChZS wg ACR.

Staw kolanowy
<p>Kryteria kliniczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból kolana przez większą część dni w poprzedzającym miesiącu, 2. trzeszczenia przy czynnych ruchach w stawie, 3. sztywność poranna trwająca ≤ 30 minut, 4. wiek ≥ 38 lat, 5. kostne pogrubienie zarysów stawu wykryte w badaniu przedmiotowym. <p>Rozpoznanie stawiamy, gdy spełnione są kryteria 1 + 2 + 3 + 4 lub 1 + 2 + 5 lub 1 + 5 (czułość 89%, swoistość 88%).</p>
<p>Kryteria kliniczne, laboratoryjne i radiologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból kolana przez większą część dni w poprzedzającym miesiącu, 2. osteofity krawędzi stawowych w RTG, 3. wyniki badania płynu stawowego typowe dla choroby zwyrodnieniowej stawów, 4. wiek chorego ≥ 40 lat, 5. sztywność poranna ≤ 30 minut, 6. trzeszczenia przy czynnych ruchach w stawie. <p>Rozpoznanie stawiamy, gdy spełnione są kryteria: 1 + 2 lub 1 + 3 + 5 + 6 lub 1 + 4 + 5 + 6 (czułość 94%, swoistość 88%).</p>
Staw biodrowy
<p>Kryteria kliniczne i radiologiczne:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból biodra przez większą część dni w ostatnim miesiącu, 2. stwierdzone badaniem radiologicznym osteofity kości udowej lub panewki, 3. OB ≤ 20 mm po 1 h, 4. zwężenie szpary stawowej w RTG. <p>Rozpoznanie stawiamy, gdy spełnione są kryteria 1 + 2 + 3 lub 1 + 3 + 4 lub 1 + 2 + 4.</p>

Stawy rąk

Kryteria kliniczne:

1. ból lub sztywność przez większość dni w ostatnim miesiącu,
2. pogrubienie części kostnych ≥ 2 z 10 wybranych stawów rąk*,
3. obrzęk ≤ 2 stawów śródrečno-paliczkowych,
4. pogrubienie części kostnych ≥ 2 stawów międzypaliczkowych dalszych,
5. zniekształcenie ≥ 2 z 10 wybranych stawów rąk*.

Rozpoznanie, gdy spełnione są kryteria 1 + 2 + 3 + 4 lub 1 + 2 + 3 + 5 (czułość 92%, swoistość 98%).

* 10 wybranych stawów rąk stanowią: nadgarstkowo-śródręczny I oraz międzypaliczkowe bliższe i dalsze palców II i III obu rąk.

ACR – *The American College of Rheumatology*; ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; OB – odczyn Biernackiego; RTG – badanie rentgenowskie.

2.2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Początkowo objawy mają niewielkie nasilenie. Choroba rozwija się powoli, zwykle z okresem zaostreń i złagodzeń objawów klinicznych. Zazwyczaj postępuje niezależnie od sposobu leczenia, chociaż leczenie może wpływać korzystnie na przebieg choroby. Nigdy się nie cofa. Stopień kalectwa zależy od lokalizacji i stopnia zaawansowania zmian. Najczęstszą przyczyną niesprawności jest zajęcie stawu biodrowego, a w następnej kolejności stawu kolanowego i stawów kręgosłupa [Szczeklik 2016].

ChZS zajmuje zwykle jeden lub kilka stawów, rzadko ma postać uogólnioną (wielostawową – zajęte są stawy w ≥ 3 głównych lokalizacjach). Objawy kliniczne choroby pojawiają się w okolicy 40. roku życia. Dominującym objawem jest ból o charakterze mechanicznym, który ma związek z wykonywanym ruchem po okresie bezruchu (ból pierwszych ruchów, tzw. ból startowy). W miarę progresji choroby pojawia się sztywność po okresie bezruchu, która zazwyczaj nie przekracza 30 minut. Ograniczenie ruchomości w stawie może prowadzić do zaników mięśniowych. Rzadziej pojawiającymi się objawami dotyczącymi głównie postaci zaawansowanych ChZS jest poszerzenie i zniekształcenie obrysów kostnych stawu, tkliwość palpacyjna stawu, trzeszczenie drobnoziarniste podczas ruchów oraz obecność wysięku w stawie.

1. Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego

Wyróżnia się postaci z panewką:

- spłyconą (dysplastyczną),
- zbyt głęboką (protruzyjną),
- prawidłową.

Ból jest odczuwany głównie w pachwinie, przedniej części uda i w kolanie. Ból zwykle nie promieniuje w kierunku pośladków i innych tkanek powyżej stawu biodrowego. Szybko dochodzi do ograniczenia ruchomości w stawie biodrowym, głównie rotacji wewnętrznej ($<40^\circ$) oraz przeprostu ($<15^\circ$).

2. Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego

Ból jest odczuwany w stawie oraz górnej części podudzia. Zwykle bardziej utrudnione jest schodzenie ze schodów niż wchodzenie. Ruchy zginania i prostowania stawu mogą powodować wyczuwalne ręką trzeszczenia w kolanie. Niemal zawsze jest zaburzona oś kończyny – częściej mamy do czynienia ze szpotawością niż koślawością. Często w stawie kolanowym pojawia się wysięk, czasem torbiel w dole podkolanowym (torbiel Bakera). Obrisy stawu kolanowego ulegają zniekształceniu i pogrubieniu. W zaawansowanych zmianach prowadzących do ograniczenia ruchów w stawie kolanowym może dojść do zaników mięśnia czworogłowego uda, objawów entezopatii. W zaawansowanym stadium choroby powstaje przykurcz zgięciowy kolana. Często dochodzi do zmian zwyrodnieniowych z zajęciem rzepki, co może objawiać się bólem i tkliwością przy palpacji.

Na podstawie lokalizacji zmian w stawie kolanowym wyróżniamy postaci:

- przyśrodkową – najczęstszą, współistniejącą ze szpotawością kolan,
- boczną – rzadziej występującą, współistniejącą z koślawością kolan,
- rzepkowo-udową (tzw. konflikt rzepkowo-udowy).

3. Choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa

Zajęcie stawów kręgosłupa jest najbardziej powszechne na poziomie C5, Th8 i L3, czyli w obszarach największej ruchomości. Zmiany zwyrodnieniowe obejmują stawy kręgosłupa, ale także krążek międzykręgowy. Dominującym objawem jest ból w okolicy przykręgosłupowej, nasilający się podczas ruchu.

4. Choroba zwyrodnieniowa stawów rąk

Bólowi stawów może towarzyszyć krótkotrwała sztywność poranna (do 30 min.), czasem występująca w ciągu dnia po okresie bezruchu. Zmiany zwyrodnieniowe pojawiają się w obu rękach, powodując pogrubienie obrisów stawów wraz z ich zniekształceniem, najczęściej ich podwinięcie. Najczęściej dochodzi do zajęcia stawów międzypaliczkowych dalszych, bliższych oraz stawu nadgarstkowo-śródręcznego kciuka, który jest uważany za typową lokalizację zmian o charakterze zwyrodnieniowym. Osteofity powstałe w obrębie stawów międzypaliczkowych dalszych, tworzą zniekształcenia nazywane guzkami Heberdena, a w obrębie stawów międzypaliczkowych bliższych guzkami Boucharda. Zmianom zwyrodnieniowym towarzyszy odczyn zapalny o różnym nasileniu.

5. Choroba zwyrodnieniowa innych stawów

ChZS może dotyczyć każdego stawu, w tym ramiennego, barkowo-obojczykowego, krzyżowo-biodrowego, skokowo-goleniowego, skroniowo-żuchwowego, stawów stóp i innych [Leszczyński 2008, Szczeklik 2016].

Powikłania związane z ChZS to:

- pęknięcie torbieli Bakera w chondrozy zwyrodnieniowej stawu kolanowego,
- zwężenie kanału kręgowego w chorobie zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa.

Choroba postępuje niezależnie od stosowanego leczenia i prowadzi do znacznego ograniczenia sprawności i jakości życia, nie ma natomiast bezpośredniego wpływu na długość życia [Szczeklik 2016].

2.2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

ChZS jest najczęstszą przyczyną dolegliwości ze strony układu ruchu. U >50% osób po 40. roku życia można rozpoznać tę chorobę, a u 10-20% powoduje ona istotne ograniczenia sprawności. ChZS najczęściej ujawnia się w wieku 40-60 lat. Występuje z podobną częstością u kobiet i mężczyzn, jednak cięższe postaci ChZS częściej dotyczą kobiet [Szczeklik 2016].

Zachorowalność na ChZS wg przeprowadzonych badań wynosi 100 na 100 000 osób w przypadku ChZS rąk, 88 na 100 000 osób z ChZS biodrowego oraz 240 na 100 000 osób z ChZS kolanowego (w ciągu roku) [Oliveria 1995].

2.2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Podstawowym celem leczenia jest zwalczanie bólu i utrzymanie jak najlepszej sprawności. Leczenie obejmuje metody nefarmakologiczne, farmakologiczne i operacyjne, na ogół wdrażane kolejno, w miarę postępu choroby:

- leczenie zachowawcze nefarmakologiczne – dieta, fizjoterapia, zaopatrzenie ortopedyczne, odpowiednie obuwie,
- leczenie farmakologiczne:
 - paracetamol – lek I rzutu,
 - leki z grupy NLPZ – w najmniejszej skutecznej dawce w monoterapii lub w skojarzeniu z paracetamolem,
 - opioidy – rozpoczynając stosowanie od słabych opioidów (tramadol), w razie niepełnej kontroli bólu, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania leków z grupy NLPZ i paracetamolu,
 - glikokortykosteroidy,
 - wolno działające leki objawowe stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów,
 - inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny,
- leczenie zabiegowe:
 - płukanie stawu 0,9% roztworem NaCl bądź oczyszczenie stawu podczas artroskopii,
 - endoprotezoplastyka,
 - patellektomia, osteotomie korygujące oś kończyny, artrodeza (usztywnienie stawu) [Leszczyński 2008, Szczeklik 2016].

2.2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 22.08.2017 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia ChZS przygotowane przez:

- *National Institute for Health and Care Excellence* [NICE 2014],

- *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* [OARSI 2007, OARSI 2008, OARSI 2010, OARSI 2014],
- *American College of Rheumatology* [ACR 2012],
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* [NHMRC 2009],
- *European League Against Rheumatism* [EULAR 2003, EULAR 2005, EULAR 2007b].

W poniższych rozdziałach dokładnie opisano ww. wytyczne. Podczas opisu poszczególnych wytycznych szczególną uwagę zwrócono na terapię złożoną NLPZ i IPP.

2.2.7.1 NICE 2014

Leczenie nefarmakologiczne:

1. dostęp do odpowiednich informacji,
2. aktywność fizyczna, ćwiczenia,
3. redukcja masy ciała u osób otyłych.

Leczenie farmakologiczne:

1. Doustne leki przeciwbólowe:
 - należy rozważyć podanie paracetamolu w czasie leczenia podstawowego. W pierwszej kolejności należy rozważyć podanie paracetamolu lub NLPZ stosowanych miejscowo przed podaniem doustnych NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów,
 - w przypadku niewystarczającej skuteczności paracetamolu lub NLPZ stosowanych miejscowo należy rozważyć dodanie opioidowych leków przeciwzapalnych.
2. Leki stosowane miejscowo:
 - należy rozważyć zastosowanie miejscowych NLZP w celu łagodzenia bólu w czasie leczenia podstawowego u osób z ChZS kolanowych lub rąk. Należy rozważyć zastosowanie miejscowych NLPZ lub paracetamolu przed podaniem doustnych NLPZ, inhibitorów COX-2 lub opioidów,
 - miejscowe zastosowanie kapsaicyny należy traktować jako uzupełnienie leczenia podstawowego w ChZS kolan lub rąk,
 - nie należy stosować środków rozgrzewających.
3. NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2:
 - chociaż NLPZ oraz wysoce selektywne inhibitory COX-2 mogą być traktowane jako ta sama grupa leków – niesteroidowych leków przeciwzapalnych, należy traktować je jako oddzielne grupy ze względu na różne profile bezpieczeństwa,
 - jeżeli paracetamol lub NLPZ stosowane miejscowo nie są wystarczająco skuteczne należy rozważyć ich zastąpienie przez doustne NLPZ lub inhibitory COX-2,
 - jeżeli działanie przeciwbólowe paracetamolu lub NLPZ stosowanych miejscowo nie jest wystarczające należy rozważyć dodanie do leczenia doustnych NLPZ lub inhibitorów COX-2,

- doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 należy stosować w jak najmniejszej terapeutycznej dawce przez jak najkrótszy czas,
 - lekami pierwszego wyboru powinny być **standardowe NLPZ / inhibitory COX-2 (inne niż etorykoksyb 60 mg)**. W obu przypadkach lek przeciwbólowy należy przepisać z inhibitorem pompy protonowej o najniższej dostępnej cenie,
 - wszystkie doustne NLPZ/ inhibitory COX-2 mają efekt przeciwbólowy o podobnej wielkości, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową; przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek. Przepisując NLPZ/ inhibitory COX-2 należy zwrócić uwagę na właściwą ocenę lub ciągłe monitorowanie tych czynników ryzyka,
 - jeżeli chory przyjmuje niskie dawki aspiryny, należy rozważyć podanie innych leków niż NLPZ/ inhibitory COX-2 (z IPP), które w tym przypadku są nieskuteczne.
4. Iniekcje dostawowe:
- wstrzyknięcie dostawowe kortykosteroidów należy rozważyć jako uzupełnienie podstawowych metod leczenia w celu łagodzenia bólu od umiarkowanego do ciężkiego,
 - nie zaleca się iniekcji hialuronowych wewnątrzstawowych do leczenia ChZS.

5. Rozważenie zabiegu operacyjnego stawów.

2.2.7.2 OARSI 2007, 2008, 2010, 2014

Osteoarthritis Research Society International przedstawiło zalecenia dotyczące leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych i biodrowych: część I [OARSI 2007], część II [OARSI 2008], część III [OARSI 2010] oraz rekomendacje dotyczące leczenia niechirurgicznego choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [OARSI 2014].

1. Optymalne leczenie ChZS wymaga połączenia leczenia niefarmakologicznego z farmakologicznym.
2. Leczenie niefarmakologiczne – edukacja chorych; ćwiczenia fizyczne; sprzęt (kijki); zmniejszenie masy ciała w przypadku osób otyłych lub z nadwagą; miejscowe stosowanie ciepłych okładów; przezskórna stymulacja nerwów.
3. Leczenie farmakologiczne:
 - paracetamol – (do 4 g/dzień) w leczeniu bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego; zalecany jako niepewny przy obecności chorób współistniejących,
 - NLPZ – stosowane w najniższej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy czas; **pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu pokarmowego powinni stosować selektywne inhibitory COX-2 lub nieselektywne NLPZ z IPP lub mizoprostol o działaniu gastroprotekcyjnym**; NLPZ należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym,

- leki stosowane miejscowo (NLPZ i kapsaicyna) – skuteczna alternatywa dla substancji doustnych; miejscowe NLPZ szczególnie zalecane jako bezpieczne i lepiej tolerowane od NLPZ stosowanych doustnie,
- opioidowe leki przeciwbólowe – doustne i przezskóme są rekomendowane jako niepewne ze względu na wysokie ryzyko działań niepożądanych,
- iniekcje dostawowe kortykosteroidów – w przypadku pacjentów nie reagujących na leczenie doustne,
- glukozamina i chondroityna – rekomendowane jako niepewne w działaniach objawowych i niezalecane jako leki modyfikujące.

2.2.7.3 ACR 2012

Choroba zwyrodnieniowa stawów ręki

1. Metody nefarmakologiczne

2. Leczenie farmakologiczne:

- powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - kapsaicynę miejscowo,
 - miejscowe NLPZ, w tym salicylan trolaminy,
 - doustnie NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2,
 - tramadol.
- nie powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - leków stosowanych dostawowo: glikokortykosteroidów i kwasu hialuronowego,
 - analgetyków opioidowych.
- u chorych powyżej 75 r.ż. zaleca się stosowanie miejscowych NLPZ zamiast przyjmowania ich w formie doustnej.

Choroba zwyrodnieniowa stawu kolanowego

1. Metody nefarmakologiczne

2. Leczenie farmakologiczne:

- powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - paracetamol,
 - doustne NLPZ,
 - miejscowe NLPZ,
 - tramadol,
 - glikokortykosteroidy w iniekcjach dostawowych.
- nie powinno się stosować (zalecenia słabe):

- o siarczanu chondroityny,
- o glukozaminy,
- o kapsaicyny miejscowo.
- nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania:
 - o kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych.

Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego

1. Metody nefarmakologiczne

2. Leczenie farmakologiczne:

- powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - o paracetamol,
 - o doustne NLPZ,
 - o tramadol,
 - o glikokortykosteroidy w iniekcjach dostawowych.
- nie powinno się stosować (zalecenia słabe):
 - o siarczanu chondroityny,
 - o glukozaminy.
- nie sformułowano zaleceń dotyczących stosowania:
 - o NLPZ miejscowo,
 - o kwasu hialuronowego w iniekcjach dostawowych,
 - o duloksetyny,
 - o analgetyków opioidowych.

2.2.7.4 NHMRC 2009

Choroba zwyrodnieniowa stawu biodrowego/kolanowego

1. Metody nefarmakologiczne

2. Leczenie farmakologiczne:

Głównymi celami interwencji farmakologicznych dla ChZS jest łagodzenie bólu oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Leczenie ma na celu poprawę funkcjonowania i jakości życia, przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka wystąpienia efektów ubocznych.

- paracetamol – (do 4 g/ dzień) jako lek w pierwszej linii leczenia bólu chorych z ChZS [stopień zaleceń A],
- doustne NLPZ – NLPZ oraz inhibitory COX-2 są skuteczne w zmniejszeniu bólu w krótkim okresie leczenia ChZS, gdzie proste środki przeciwbólowe i działanie nefarmakologiczne są nieskuteczne; potencjalne korzyści z NLPZ muszą zostać zmierzone w stosunku do potencjalnych szkód [stopień zaleceń B],

- opioidy – w leczeniu bólu od umiarkowanego do ciężkiego, u osób, które nie odpowiedziały na leczenie lub źle tolerują inne leki przeciwbólowe lub NLPZ i w przypadku których leczenie chirurgiczne jest przeciwwskazane lub odroczone [stopień zaleceń A],
- kortykosteroidy w iniekcjach dostawowych – jako leczenie krótkotrwałe [stopień zaleceń B],
- NLPZ stosowane miejscowo – jako leczenie krótkotrwałe [stopień zaleceń C],
- kapsaicyna stosowana miejscowo – leczenie krótkotrwałe [stopień zaleceń D],
- kwas hialuronowy, chlorowodorek glukozaminy, siarczan glukozaminy [stopień zaleceń C].

2.2.7.5 EULAR 2003, 2005, 2007b

European League Against Rheumatism wydał następujące rekomendacje dotyczące leczenia ChZS:

- zalecenia dotyczące leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych [EULAR 2003],
- zalecenia dotyczące leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych [EULAR 2005],
- zalecenia dotyczące leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów rąk [EULAR 2007b].

Zgodnie z ww. zaleceniami celem leczenia ChZS jest edukacja chorych, zmniejszenie bólu, poprawa funkcji stawu i hamowanie postępu choroby. Optymalne leczenie polega na jednoczesnym stosowaniu metod niefarmakologicznych i farmakologicznych.

Choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych

1. Leczenie niefarmakologiczne – edukacja; ćwiczenia; sprzęt ortopedyczny; redukcja masy ciała.
2. Leczenie farmakologiczne:
 - paracetamol – doustny lek pierwszego wyboru, stosowany przez jak najdłuższy czas,
 - leki stosowane miejscowo (NLPZ, kapsaicyna) – są skuteczne i bezpieczne,
 - doustne NLPZ – do rozważenia u pacjentów, którzy nie reagują na paracetamol; **pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze układu pokarmowego powinni stosować niselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi** lub selektywne inhibitory COX-2,
 - analgetyki opioidowe – stosowane z paracetamolem lub bez niego, w przypadku przeciwwskazań do stosowania, nieskuteczności i lub złej tolerancji NLPZ,
 - SYSADOA – siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, frakcje olejów z awokado i soi, diacerein i kwas hialuronowy,
 - iniekcje śródstawowe kortykosteroidów o długotrwałym działaniu – wskazane w celu złagodzenia bólu kolana, szczególnie gdy towarzyszy mu wysięk.
3. Leczenie chirurgiczne:

- osteotomia – rozważana u młodych chorych,
- protezoplastyka – zalecana u chorych ze zmianami radiologicznymi, uporczywym bólem i niepełnosprawnością.

Choroba zwyrodnieniowa stawów biodrowych

1. Leczenie ChZS biodrowego powinno być dostosowane do: czynników ryzyka związanych ze stawem biodrowym (otyłość, niekorzystne czynniki mechaniczne, aktywność fizyczna, dysplazja), ogólnych czynników ryzyka (wiek, płeć, choroby współistniejące, przyjmowanie innych leków), poziomu intensywności bólu, niepełnosprawności, upośledzenia, miejsca i stopnia strukturalnego uszkodzenia stawu, życzeń i oczekiwań pacjenta.
2. Terapia niefarmakologiczna – edukacja chorych; ćwiczenia fizyczne; sprzęt (kijki, wkładki); zmniejszenie masy ciała w przypadku osób otyłych lub z nadwagą.
3. Leczenie farmakologiczne:
 - paracetamol – do 4 g/dzień, powinien być doustnym lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu od łagodnego do umiarkowanego, stosowany przez jak najdłuższy okres,
 - doustne NLPZ – należy zastosować (w najmniejszej skutecznej dawce) u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol; **pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować nioselektywne NLPZ z lekami ochronnymi (takimi jak mizoprostol, podwójne dawki blokerów H2 oraz IPP)** lub selektywne inhibitory COX-2 (koksyby),
 - opioidowe leki przeciwbólowe – stosowane z/bez paracetamolu są alternatywą dla pacjentów, u których NLPZ/ selektywne inhibitory COX-2 (koksyby) są przeciwwskazane, nieskuteczne lub słabo tolerowane,
 - SYSADOA – (siarczan glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, kwas hialuronowy) mogą powodować niewielkie zmniejszenie nasilenia objawów, przy małej toksyczności,
 - iniekcje dożylnie kortykosteroidów o długotrwałym działaniu – wskazane w celu złagodzenia bólu kolana, szczególnie gdy towarzyszy mu wysięk.
 - śródstawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu – wskazana w zaostrzeniu choroby zwyrodnieniowej, które nie reaguje na leki przeciwbólowe i NLPZ.
4. Leczenie chirurgiczne:
 - osteotomia i operacje zachowujące stawy powinny zostać rozważone u młodych chorych z objawami ChZS biodrowego, zwłaszcza w obecności dysplazji lub szpotawości/koślawości,
 - wymiana stawu powinna być rozważona u chorych z ChZS biodrowego potwierdzoną radiologicznie, opornym na leczenie bólem oraz niepełnosprawnością.

Choroba zwyrodnieniowa stawów ręki

1. Leczenie ChZS dłoni powinno być dostosowane indywidualnie do lokalizacji choroby; czynników ryzyka (wiek, płeć, niekorzystne czynniki mechaniczne); typu ChZS; obecności zapalenia; nasilenia zmian strukturalnych; poziomu bólu, niepełnosprawności

- i ograniczenia jakości życia; współwystępowanie oraz stosowanie innych leków; życzeń i oczekiwań pacjenta.
2. Leczenie nefarmakologiczne – edukacja odnośnie do ochrony stawów wraz ze schematem ćwiczeń dla wszystkich chorych; miejscowe stosowanie ciepłych okładów, zwłaszcza przed ćwiczeniami, ultradźwięki; szyny dla podstawy kciuka i ortezy.
 3. Leczenie farmakologiczne:
 - leki stosowane miejscowo (NLPZ, kapsaicyny) – terapie preferowane zamiast ogólnoustrojowych, zwłaszcza w przypadku, gdy ból jest łagodny do umiarkowanego oraz dotyczy kilku stawów,
 - paracetamol – (do 4 g/dzień) powinien być doustnym lekiem pierwszego wyboru stosowanym przez jak najdłuższy okres,
 - doustne NLPZ – należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy okres u pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na paracetamol; **pacjenci z podwyższonym ryzykiem ze strony układu pokarmowego powinni stosować nioselektywne NLPZ z preparatami ochronnymi (IPP, antagoniści H₂, mizoprostol) lub selektywne inhibitory COX-2,**
 - SYSADOA – (np. glukozaminy, siarczan chondroityny, substancje niezmydlające z awokado/soi, diacereina, dostawowe iniekcje kwasu hialuronowego) mogą dać objawowe korzyści o niewielkim stopniu, przy małej toksyczności leczenia,
 - dostawowa iniekcja długo działającego kortykosteroidu – wskazana w bolesnych zaostrzeniach choroby, zwłaszcza ChZS siodełkowatego.
 4. Zabieg operacyjny – (np. wymiana stawu, osteotomia lub artrodeza) jest skuteczną metodą leczenia ciężkiej ChZS podstawy kciuka i należy rozważyć u pacjentów z wyraźnym bólem lub niepełnosprawnością, gdy leczenie zachowawcze nie powiodło się.

2.2.7.6 Podsumowanie wytycznych

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że w leczeniu ChZS istotną rolę odgrywa zarówno leczenie farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne, obejmujące ćwiczenia, sprzęt ortopedyczny oraz redukcję masy ciała.

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu farmakologicznym powinien być paracetamol.

Wytyczne wskazują, że leki stosowane miejscowo są skuteczną alternatywą dla substancji doustnych. Miejscowe NLPZ są szczególnie zalecane jako bezpieczne i lepiej tolerowane od NLPZ stosowanych doustnie.

NLPZ podawane doustnie powinny być zastosowane, jeżeli paracetamol lub NLPZ stosowane miejscowo nie są wystarczająco skuteczne. Doustne NLPZ oraz inhibitory COX-2 należy stosować w najniższej skutecznej dawce, przez jak najkrótszy czas. Pacjenci z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony układu pokarmowego powinni stosować selektywne inhibitory COX-2 lub nioselektywne NLPZ z IPP. NLPZ należy stosować z ostrożnością u pacjentów z ryzykiem wystąpienia powikłań w układzie sercowo-naczyniowym.

2.3 Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

2.3.1 Definicja problemu zdrowotnego

ZZSK (ICD-10: M45) to przewlekły, przeważnie postępujący proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, prowadzący do ich stopniowego usztywnienia [Szczeklik 2016].

2.3.2 Etiologia i patogenezą

Etiologia choroby nie jest poznana. Bardzo często obecność antygenu HLA-B27 stanowi podstawę hipotezy, że ZZSK jest uwarunkowaną genetycznie zaprogramowaną odpowiedzią immunologiczną na czynniki środowiskowe (takie jak antygeny bakteryjne). HLA-B27 obecny jest u 80-98% chorych rasy białej, a u 8% osób w ogólnej populacji. Wśród czynników genetycznych bierze się ostatnio pod uwagę geny IL-1, IL-23R i aminopeptydazy siateczki endoplazmatycznej-1.

W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają limfocyty T (CD4+ i CD8+) oraz makrofagi. Proces zapalny jest indukowany przez cytokiny prozapalne – IL-23, IL-17, IL-6; szczególnie ważną rolę odgrywają TNF-alfa [Szczeklik 2016].

2.3.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie ZZSK jest ustalane na podstawie Zmodyfikowanych Nowojorskich Kryteriów Diagnostycznych dla ZZSK, w których rolę decydującą o rozpoznaniu ma kryterium radiologiczne (por. Tab. 3) [Linden 1984].

Tab. 3. Zmodyfikowane Nowojorskie Kryteria Diagnostyczne dla ZZSK.

Kryteria kliniczne	Kryteria radiologiczne	Rozpoznanie ZZSK
1) ból dolnej części pleców i uczucie sztywności trwające dłużej niż 3 miesiące z poprawą po ćwiczeniach, ale nieustępujące w czasie odpoczynku,	obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronne 3-4 stopnia	Pewne – spełnione kryterium radiologiczne oraz ≥ 1 kryterium kliniczne Prawdopodobne – spełnione 3 kryteria kliniczne lub tylko jedno kryterium radiologiczne
2) ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w płaszczyznach strzałkowej i czołowej,		
3) ograniczenie rozszerzalności oddechowej w odniesieniu do wartości prawidłowych skorelowanych z wiekiem i płcią.		

ZZSK – zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

2.3.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

ZZSK może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji. Często ma jednak przebieg przewlekły i postępujący. Postęp choroby charakteryzuje się utratą prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostatecznym usztywnieniem. Również często zmiany w stawach obwodowych przyczyniają się do zmiany postawy oraz przykurczy w obrębie kończyn. Zapalenie błony

naczyniowej gałki ocznej powoduje upośledzenie wzroku. Ból odczuwany w nocy, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji.

Początek choroby jest zazwyczaj trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo. Dolegliwości bólowe i ograniczenia ruchowe kręgosłupa narastają stopniowo w miarę obejmowania przez proces zapalny coraz wyższych odcinków kręgosłupa. Ból często nasila się w nocy, rano dochodzi uczucie sztywności. Nasilenie bólu zmniejsza się po wykonaniu ćwiczeń fizycznych. Zmiany w odcinku piersiowym kręgosłupa i w stawach żebrowo-kręgowych powodują ból w obrębie klatki piersiowej, nasilający się przy oddychaniu. Ból ten promieniuje od kręgosłupa ku przodowi, wzdłuż żeber.

Zajęcie przez proces zapalny szyjnego odcinka kręgosłupa powoduje początkowo ograniczenie jego ruchomości, później całkowitą jej utratę. Jednym z najwcześniej stwierdzonych objawów jest zniesienie fizjologicznej lordozy w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz bolesność stawów krzyżowo-biodrowych. Stopniowo, w miarę obejmowania przez proces zapalny wyższych odcinków kręgosłupa dochodzi do ograniczenia jego ruchomości i do ograniczenia rozszerzalności klatki piersiowej. Usztywnienie odcinka piersiowego powoduje zanik mięśni przykręgosłupowych. Zrastanie się kręgów w odcinku szyjnym i często zniesienie lordozy lub nawet wytworzenie się kifozy, powodują coraz większą „odległość potylicy od ściany”. Odcinek ten jest wówczas narażony na złamanie [Szczeklik 2016].

W przebiegu choroby może dochodzić do zapalenia tęczówki u 25% chorych, reaktywnej amyloidozy u 6% i zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Z różną częstością i w zmiennym stopniu zmiany te obejmują osierdzie, mięsień sercowy, płatki zastawek wraz z aparatem zastawkowym, wielkie naczynia i układ bodźcoprzewodzący [Peregud-Pogorzelska 2005].

Pierwsza dekada choroby jest szczególnie ważna dla dalszego rokowania – często następuje wówczas upośledzenie sprawności chorych, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa. Czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami – amyloidozą, złamaniami kręgosłupa i zmianami narządowymi. 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby [Szczeklik 2016].

2.3.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Średnia częstość występowania ZZSK w całej Europie wynosi 23,8 na 10 000 osób (średnia ważona 18,6 na 10 000 osób) [Dean 2013].

Częstość występowania ZZSK ocenia się na 0,3-1,5% populacji: w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Zapadalność roczna wynosi 0,5-14/100 000. Choroba występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko po 40. roku życia – u ~80% chorych pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30., a u <5% po 45. roku życia [Szczeklik 2016].

2.3.6 Aktualne postępowanie medyczne

Schemat leczenia ZZSK wygląda następująco:

- leczenie niefarmakologiczne – kinezyterapia,
- zalecanymi lekami I rzutu u chorych z bólem i sztywnością są NLPZ,

- w przypadku gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane, należy zastosować paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol),
- glikokortykosteroidy stosowane miejscowo,
- syntetyczne leki zmieniające przebieg choroby – sulfasalazyna i metotreksat,
- inhibitory TNF – wskazane u chorych z aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego,
- zabiegi chirurgiczne – endoprotezoplastyka stawu biodrowego.

2.3.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 24.08.2017 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące leczenia ZZSK przygotowane przez:

- Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii [Wiland 2008],
- *American College of Rheumatology / Spondylitis Association of America (SAA) / Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) [ACR/SAA/SPARTAN 2015]*,
- *Ankylosing Spondylitis International Society (ASAS) / European League Against Rheumatism [ASAS/EULAR 2010]*.

W poniższych rozdziałach dokładnie opisano ww. wytyczne. Podczas opisu poszczególnych wytycznych szczególną uwagę zwrócono na terapię złożoną NLPZ i IPP.

2.3.7.1 Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii 2008

1. Leczenie niefarmakologiczne – edukacja chorego; regularne, codzienne ćwiczenia fizyczne w domu; okresowe ćwiczenia w grupie pod kontrolą fizjoterapeuty; w niektórych przypadkach wskazane jest stosowanie zabiegów fizjoterapeutycznych.
2. Leczenie farmakologiczne:
 - NLPZ – leki I rzutu; **u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać niselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową** lub zastosować selektywny inhibitor COX-2,
 - leki analgetyczne (paracetamol lub tramadol) – w przypadku nieskuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania NLPZ,
 - glikokortykosteroidy – powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł,
 - LMPCh – działają w bardzo ograniczonym zakresie; dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych,
 - leczenie biologiczne – inhibitorami TNF- α .

2.3.7.2 ACR/SAA/SPARTAN 2015

Rekomendacje zalecane przez ACR/SAA/SPARTAN dla chorych na ZZSK to:

- w leczeniu pacjentów z czynną formą ZZSK rekomenduje się stosowanie leków z grupy NLPZ,
- u pacjentów z utrzymującą się czynną formą choroby pomimo stosowania NLPZ rekomenduje się zastosowanie inhibitorów TNF,
- pacjentom z czynną formą ZZSK nie rekomenduje się żadnego konkretnego produktu leczniczego z grupy inhibitorów TNF, z wyjątkiem pacjentów z współistniejącym nieswoistym zapaleniem jelita lub nawracającym zapaleniem jelita,
- chorym na ZZSK z współistniejącym nieswoistym zapaleniem jelita rekomenduje się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi będącymi inhibitorami TNF niż etanerceptem,
- u dorosłych z czynną formą ZZSK rekomenduje się leczenie ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami,
- u dorosłych z czynną formą ZZSK rekomenduje się stosowanie fizjoterapii,
- u dorosłych chorych na ZZSK z przewlekłym zapaleniem stawu biodrowego rekomenduje się całkowitą alloplastykę stawu biodrowego.

2.3.7.3 ASAS/EULAR 2010

1. Leczenie ZZSK powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i powinno być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza. Optymalna terapia wymaga łączenia metod farmakologicznych z нефarmakologicznymi.
2. Leczenie zależy od obecności objawów choroby i stopnia ich nasilenia oraz od ogólnego stanu klinicznego chorego.
3. Monitorowanie przebiegu choroby.
4. Leczenie нефarmakologiczne – edukacja pacjenta; regularne ćwiczenia.
5. Objawy pozastawowe i choroby współistniejące – często obserwowane objawy pozastawowe, takie jak łuszczyca czy zapalenie tęczówki, powinny być konsultowane z odpowiednimi specjalistami; zwiększone ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych i osteoporozy.
6. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne:
 - NLPZ, w tym koksyby, są rekomendowane w I linii leczenia u chorych odczuwających ból oraz sztywność stawów,
 - leczenie ciągłe, a nie doraźne, preferowane jest u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą,
 - wybierając NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek.
7. Analgetyki – (paracetamol lub opioïdy) mogą być stosowane w celu kontroli bólu u pacjentów, u których wcześniejsze metody leczenia zawiodły, są przeciwwskazane lub źle tolerowane.

8. Glikokortykoidy – iniekcje do miejsc objętych procesem zapalnym; stosowanie ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK nie jest poparte dowodami.
9. Leki modyfikujące przebieg choroby – nie ma dowodów na skuteczność LMPCh (w tym sulfasalazyny lub metotreksatu) w postaci osiowej ZZSK, leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z obwodowym zapaleniem stawów.
10. Inhibitory TNF – u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo tradycyjnej terapii (wg zaleceń ASAS); nie ma dowodów na poparcie stosowania czynników biologicznych innych niż inhibitory TNF.
11. Leczenie chirurgiczne – całkowitą endoprotezoplastykę stawu biodrowego należy rozważyć u chorych (niezależnie od wieku) z bólem opornym na leczenie, niepełnosprawnych lub w przypadku uszkodzenia strukturalnego stawu (potwierzonego radiologicznie); osteotomia korekcyjna kręgosłupa może zostać przeprowadzona u chorych z ciężką deformacją, u pacjentów z ZZSK oraz złamaniem kręgów kręgosłupa należy rozważyć operację.
12. Zmiany w przebiegu choroby – w przypadku wystąpienia zmian niepowiązanych z ZZSK należy podjąć odpowiednie działania.

2.3.7.4 Podsumowanie wytycznych

Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie leków z grupy NLPZ w pierwszej linii leczenia ZZSK. Wybierając NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego. U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor COX-2. W przypadku nieskuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania NLPZ należy rozważyć podanie leków analgetycznych. U pacjentów z ZZSK można rozważać podanie glikokortykoidów w formie iniekcji do miejsc objętych procesem zapalnym. Wytyczne zgodnie wskazują, że brak dowodów odnośnie skuteczności LMPCh w leczeniu ZZSK. U pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo tradycyjnej terapii należy zastosować leczenie biologiczne inhibitorami TNF.

2.4 Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy a NLPZ

2.4.1 Definicja problemu zdrowotnego

Choroba wrzodowa (wrzód żołądka ICD-10: K25, wrzód dwunastnicy ICD-10: K26) to cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy. Wrzód trawienny jest ograniczonym ubytkiem sięgającym w głąb poza blaszkę mięśniową błony śluzowej, z naciekiem zapalnym i martwicą skrzepową w otoczeniu. Powstają one tylko w tych odcinkach przewodu pokarmowego, których błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym i pepsyną. Najczęściej umiejscawiają się w opuszcce dwunastnicy i żołądka, rzadziej w dolnej części przetyku lub pętli dwunastnicy [Szczeklik 2016].

2.4.2 Etiologia i patogeneza

Do częstych przyczyn powstawania choroby wrzodowej zalicza się zakażenie *Helicobacter pylori* (odpowiadające za 75-90% wrzodów dwunastnicy i ok. 70% wrzodów żołądka) oraz stosowanie NLPZ. Rzadkie przyczyny jej powstawania to: stres fizjologiczny w warunkach oddziaływania intensywnej terapii, zespół Zollingera i Ellisona, choroba Leśniowskiego i Crohna, kortykosteroidy (w skojarzeniu z NLPZ), mastocytoza układowa, zespół rakowiaka, bazofilia w nowotworach mieloproliferacyjnych, przerost komórek G w części odźwiernikowej żołądka, idiopatyczny (*H. pylori* – ujemny) hipersekrecyjny wrzód dwunastnicy, zakażenie wirusami opryszczki zwykłej i cytomegalii, zakażenie *H. helimanni*, leki (chlórek potasu, bisfosfoniany, mykofenolan mofetylu), zwężenie dwunastnicy (np. przez trzustkę obrączkową), napromienianie, chemioterapia (np. fluorouracyl), sarkoidoza, idiopatyczne.

Uwarunkowanie genetyczne choroby wrzodowej może dotyczyć liczby (masy) komórek okładzinowych żołądka wytwarzających kwas solny oraz ich wrażliwości na działanie gastryny. Grupa krwi O sprzyja rozwojowi choroby wrzodowej dwunastnicy w taki sposób, że jedna z determinant antygenowych tej grupy (antygen Lewis b) jest receptorem na komórkach nabłonkowych żołądka, sprzyjającym przyleganiu do nich *H. pylori* i warunkującym patogenne działanie bakterii.

Uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego przez NLPZ są wynikiem miejscowego i ogólnoustrojowego działania tych leków. Zarówno kwas acetylosalicylowy (ASA), jak i większość innych NLPZ są słabymi kwasami, które łatwo dyfundują do wnętrza komórek nabłonka błony śluzowej żołądka, gdzie ulegają jonizacji i uwięzieniu jako aniony. Aniony te wywierają bezpośredni toksyczny wpływ na komórki nabłonka powierzchniowego, będąc główną przyczyną ostrych uszkodzeń błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Ogólnoustrojowe działanie klasycznych NLPZ polega przede wszystkim na zmniejszaniu wytwarzania prostaglandyn w błonie śluzowej poprzez zahamowanie aktywności cyklooksygenazy typu 1 (COX-1). Najważniejsze znaczenie ma zmniejszenie syntezy PGE₁, PGE₂, PGI₂. Substancje te, a zwłaszcza PGE₂, mają działanie ochronne, a ich niedobór sprzyja uszkodzeniom błony śluzowej żołądka i dwunastnicy przez kwas solny i pepsynę. Blokując syntezę prostaglandyn, NLPZ hamują główne mechanizmy obronne: ukrwienie błony śluzowej, wydzielanie śluzu i wodorowęglanów przez komórki nabłonkowe oraz proliferację komórkową warunkującą procesy odnowy.

Ogólnoustrojowy wpływ NLPZ ma większe znaczenie niż działanie miejscowe, o czym świadczy fakt, że preparaty dojelitowe i proleki o organicznym działaniu miejscowym w żołądku i dwunastnicy powodują niewiele mniejsze skutki niepożądane.

Ryzyko uszkodzeń błony śluzowej przez NLPZ zwiększają:

- wiek >60 lat,
- przebyty wrzód trawienny lub krwawienie wrzodowe,
- inne ciężkie choroby,
- równoczesne przyjmowanie kilku NLPZ lub w dużej dawce,
- leczenie glikokortykosteroidami,

- zakażenie *H. pylori*.

Rodzaj NLPZ ma mniejsze znaczenie, chociaż leki te różnią się siłą hamowania COX-1. Uważa się, chociaż niewiele jest wiarygodnych danych z porównawczych badań klinicznych, że wśród najczęściej stosowanych klasycznych NLPZ stosunkowo małą toksycznością charakteryzuje się diklofenak, a dużą – naproksen i ibuprofen. Mały wpływ uszkadzających żołądek i dwunastnicę mają wybiórcze inhibitory COX-2, zwane koksymbami (rofekoksyb, celekoksyb, waldekoksyb i inne). Ich korzystny profil bezpieczeństwa w stosunku do przewodu pokarmowego wynika z tego, że nawet duże dawki nie hamują COX-1 i nie zwiększają istotnie ryzyka uszkodzeń błony śluzowej. Niektóre koksymby zwiększają jednak częstość powikłań zakrzepowych w układzie sercowo-naczyniowym, prowadzących do zawału serca i zgonu (obecnie wiadomo, że powikłania te mogą też powodować przynajmniej niektóre klasyczne NLPZ z wyjątkiem naproksenu). Spowodowało to wycofanie rofekoksybu i waldekoksybu z rynku. Profil bezpieczeństwa celekoksybu, zarówno sercowo-naczyniowego, jak i w stosunku do przewodu pokarmowego, wydaje się podobny do profilu bezpieczeństwa diklofenaku [Szczeklik 2016].

2.4.3 Rozpoznanie

Warunkiem rozpoznania choroby wrzodowej dwunastnicy jest stwierdzenie nadżerek lub blizn w badaniu endoskopowym. Wrzody żołądka najczęściej są zlokalizowane na krzywiznie mniejszej żołądka i na granicy trzonu oraz części przedodźwiernikowej żołądka (tzw. kąć żołądka). Wrzody w rejonie tylnej ściany żołądka, w okolicy przedodźwiernikowej, rozległe wrzody o średnicy powyżej 2 cm oraz wrzody mnogie sugerują etiologię polekową, związaną z NLPZ [Mach 2016]. W obrazie endoskopowym wrzód żołądka może mieć postać ostro ograniczonego, okrągłego ubytku o średnicy ok. 1 cm albo nieregularnego zagłębienia z nacieczonym obrzeżem. Obraz makroskopowy może sugerować charakter zmiany (łagodna lub nowotworowa), ale do ustalenia ostatecznego rozpoznania konieczna jest ocena histologiczna. W dwunastnicy wrzód lokalizuje się najczęściej (50%) na przedniej ścianie opuszki. U ok. 15% chorych stwierdza się dwa owrzodzenia opuszki. Większość wrzodów dwunastnicy ma średnicę <1 cm. Następstwem zagojenia wrzodu jest zniekształcenie opuszki i powstanie uchyłku rzekomego, utrzymującego się trwale, nawet po wyleczeniu choroby wrzodowej. W przeciwieństwie do wrzodu żołądka pobranie wycinków z dwunastnicy jest wskazane tylko w razie podejrzenia innej etiologii niż zakażenie *H. pylori*. Pilnym wskazaniem do endoskopii jest krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Przed wykonaniem badań wykrywających zakażenie *H. pylori* (z wyjątkiem testów serologicznych) należy, jeśli to możliwe, przerwać leczenie IPP na dwa tygodnie. Do testów wykrywających zakażenie *H. pylori* zalicza się metody inwazyjne (wymagające wykonania endoskopii), takie jak: test ureazowy, badanie histologiczne wycinka z części odźwiernikowej, hodowla bakteryjna oraz testy nieinwazyjne, do których zalicza się: testy oddechowe, testy wykrywające antygen *H. pylori* w kale i testy serologiczne.

Rozpoznanie różnicowe: inne przyczyny bólu brzucha i dyspepsji, inne przyczyny nudności i wymiotów. W celu zróżnicowania charakteru wrzodu żołądka (niezłśliwy czy złśliwy) konieczna jest ocena histologiczna ≥ 6 wycinków pobranych z obrzeża i dna owrzodzenia. Pobranie wycinków z dwunastnicy jest wskazane tylko w razie podejrzenia innej etiologii niż zakażenie *H. pylori* [Szczeklik 2016].

2.4.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Do objawów najczęściej występujących należą dyskomfort lub ból w nadbrzuszu o różnym nasileniu, o charakterze palącym, niekiedy uporczywy. Typowy ból wywoływany obecnością wrzodu żołądka pojawia się zwykle w 1-3 godziny po posiłku, a w przypadku wrzodu dwunastnicy zwykle na czczo (tzw. bóle głodowe, występujące w nocy lub wczesnie rano i ustępujące nawet po niewielkim posiłku). Charakterystyczne jest ustępowanie dolegliwości bólowych u pacjentów po zażyciu leków zobojętniających kwaśną treść żołądkową. Czułość objawów spowodowanych obecnością wrzodów jest dość wysoka, ale specyficzność jest niska (ok. 50% chorych z tymi objawami nie ma choroby wrzodowej). U tych chorych po wykonaniu diagnostyki obrazowej rozpoznaje się dyspepsję czynnościową. W ostatnich latach coraz częściej przywiązuje się wagę do:

- czynników genetycznych,
- wieku,
- płci, czynników środowiskowych (takich jak palenie tytoniu, zażywanie NLPZ, zakażenie *H. pylori*), które mogą być czynnikami ryzyka rozwoju dyspepsji organicznej [Mach 2016].

Do powikłań choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy zalicza się krwawienie, przedziurawienie oraz zwężenie odźwiernika. Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego wiąże się ze 5–10% śmiertelnością. Główne objawy to krwiste lub fusowate wymioty i krwiste lub smoliste stolce, w zależności od objętości krwi i szybkości perystaltyki. Wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy jest źródłem krwawienia u ok. 50% przypadków. Ryzyko krwotoku wrzodowego wybitnie wzrasta u osób przyjmujących NLPZ. Większość z nich jest równocześnie zakażona *H. pylori*, toteż ustalenie, który z tych czynników jest odpowiedzialny za krwotok, na ogół nie jest możliwe.

Przedziurawienie (perforacja) zdarza się u ok. 2-7% chorych. Objawia się nagłym przeszywającym bólem w nadbrzuszu, po którym szybko rozwijają się objawy rozlanego zapalenia otrzewnej. Ponad połowa chorych z perforacją nie ma poprzedzających objawów dyspeptycznych. Przyjmowanie NLPZ kilkakrotnie zwiększa ryzyko tego powikłania, a wśród chorych z przedziurawionym wrzodem odsetek osób przyjmujących te leki sięga 50%. Ważnym czynnikiem ryzyka wydaje się też palenie papierosów. *H. pylori* ma niewielki dodatkowy wpływ na częstość tego powikłania u osób przyjmujących NLPZ. Leczenie perforacji wrzodu dwunastnicy może polegać na jej zamknięciu i dalszym leczeniu eradykacyjnym. W części przypadków wykonuje się wysoko wybiórczą wagotomię.

Zwężenie odźwiernika powstaje w wyniku nawracających owrzodzeń zlokalizowanych w kanale odźwiernika lub w opuszkę dwunastnicy u ok. 2-4% wszystkich chorych. Zwężony odźwiernik lub opuszka nie przepuszczają treści żołądkowej do jelit, co powoduje jej zaleganie, nudności i obfite wymioty. U części chorych rozwija się hipokaliemia i zasadowica. Zwężenie odźwiernika nie zawsze jest spowodowane przez trwałe zmiany bliznowate; w części przypadków przyczyną jest obrzęk i czynne zapalenie w okolicy wrzodu. W miarę leczenia stan zapalny i obrzęk ustępują i drożność odźwiernika się poprawia. Trwałe zwężenie odźwiernika wymaga leczenia operacyjnego [Szczeklik 2016].

2.4.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy należy do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Chorobowość szacuje się na 5-10% dorosłej populacji. W Polsce w latach 80. XX w. mężczyźni chorowali dwukrotnie częściej niż kobiety, a 64% wrzodów było zlokalizowanych w dwunastnicy. Obecnie obserwuje się mniej wrzodów trawiennych.

U ok. 60% osób przewlekle przyjmujących NLPZ występują nudności i dyspepsja, u 30-50% – nadżerki w żołądku, u 25% – wrzody trawienne żołądka lub dwunastnicy albo też jelit. Około 30-40% owrzodzeń trawiennych przebiega zupełnie bezobjawowo, a 60% krwawień wrzodowych nie jest poprzedzone objawami przepowiadającymi. Ryzyko powikłań wrzodowych – krwawienia i perforacji – w czasie stosowania NLPZ ocenia się na 2% rocznie [Szczeklik 2016].

2.4.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.4.6.1 Leczenie

Niepowikłany wrzód żołądka lub dwunastnicy wymaga odstawienia NLPZ i leczenia lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego. Przed planowanym długotrwałym leczeniem NLPZ, zwłaszcza u osób z chorobą wrzodową w wywiadach, należy wykonać test na obecność *H. pylori* i w przypadku dodatniego wyniku przeprowadzić leczenie eradykacyjne.

Leczenie krwawień wrzodowych i perforacji wywołanych przez NLPZ nie różni się od leczenia tych powikłań spowodowanych innymi czynnikami [Szczeklik 2016].

2.4.6.2 Zapobieganie

U chorych z ≥ 2 ww. czynnikami ryzyka powikłań stosowania NLPZ, u których nie można odstawić tych NLPZ lub zastąpić ich lekiem mniej szkodliwym (np. paracetamolem), wskazane jest równoczesne stosowanie IPP w pełnej dawce przeciwwrzdodowej.

Działanie ochronne i gojące owrzodzenia wykazuje także mizoprostol. Lek ten wywołuje jednak biegunkę w 20-30% przypadków i w bezpośrednim porównaniu wypada gorzej od omeprazolu.

H₂ blokery mają słabsze niż IPP działanie zapobiegające powstawaniu uszkodzeń przewodu pokarmowego przez NLPZ.

Przed planowanym długotrwałym leczeniem NLPZ, zwłaszcza u osób z chorobą wrzodową w wywiadach, należy wykonać test na obecność *H. pylori* i w przypadku dodatniego wyniku przeprowadzić leczenie eradykacyjne.

Stosowanie preparatów kwasu acetylosalicylowego powlekanych (uwalniających lek dopiero w jelicie cienkim) lub zbuforowanych nie zmniejsza ryzyka powikłań. Nie zaleca się też zastępowania ASA klopidogrelem w celu zmniejszenia ryzyka nowotworowego krwawienia wrzodowego u chorych należących do grupy dużego ryzyka, gdyż takie postępowanie jest gorsze niż stosowanie kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z IPP.

2.4.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 07.12.2017 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki i leczenia wrzodów żołądka i dwunastnicy przygotowane przez:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) [Mach 2016],
- *American College of Gastroenterology* (ACG) [ACG 2009].

W poniższych rozdziałach dokładnie opisano ww. wytyczne. Podczas opisu poszczególnych wytycznych szczególną uwagę zwrócono na profilaktykę powikłań i leczenie wrzodów żołądka i dwunastnicy po zastosowaniu NLPZ.

2.4.7.1 Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG) 2016

Profilaktyka powikłań po NLPZ

U każdego chorego leczonego długotrwale NLPZ lub ASA z czynnikami ryzyka działania niepożądanego, u którego nie można odstawić leku lub zastąpić innym, mniej szkodliwym (np. paracetamolem, tramadolem), wskazane jest postępowanie zapobiegawcze. Postępowanie to polega na: stosowaniu preparatu o potencjalnie najmniejszej toksyczności, przez krótki okres, w najmniejszych dawkach terapeutycznych, unikaniu łączenia kilku NLPZ, nieprzyjmowaniu NLPZ z glikokortykosteroidami i doustnymi antykoagulantami.

W zapobieganiu powikłaniom po NLPZ, w tym u chorych stosujących kardioprotekcyjne dawki ASA, u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka i wymagających przewlekłego ich stosowania wskazane jest równoczesne stosowanie leku ochronnego.

IPP w dawce podtrzymującej, która jest połową dawki standardowej, zmniejszają ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Zalecana dobową dawką zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego i jego rejestracją wynosi:

- omeprazol 20 mg,
- pantoprazol 20 mg,
- lanzoprazol 15 mg,
- esomeprazol 20 mg.

Lekiem gastroprotekcijnym jest również mizoprostol, analog PGE₂ (stosowany w 0,4-0,8 mg/d w 2 lub 4 dawkach podzielonych). Lek ten jest mniej skuteczny i często wywołuje objawy niepożądane, np. biegunkę.

H₂ blokery mają słabsze od IPP działanie i nie są powszechnie stosowane w zapobieganiu powikłaniom po NLPZ.

Zakażenie *H. pylori* zwiększa ryzyko działań niepożądanych u leczonych NLPZ, np. ryzyko wrzodu jest ok. 3,5-krotnie wyższe w porównaniu z nieleczonymi. Przed planowanym

długotrwałym stosowaniem NLPZ należy wykonać test na obecność zakażenia *H. pylori*. Dodatni wynik jest wskazaniem do przeprowadzenia eradykacji bakterii według zasady „test and treat”.

To postępowanie jest szczególnie ważne u chorych z dyspepsją lub chorobą wrzodową w wywiadzie. Podobne zasady obowiązują u chorych stosujących ASA ze wskazań kardiologicznych w przypadku współistnienia czynników ryzyka powikłań. Po eradykacji należy kontynuować leczenie IPP.

Ocena endoskopowa górnego odcinka przewodu pokarmowego jest wskazana u pacjentów z objawami ze strony przewodu pokarmowego oraz z grupy chorych bezobjawowych z wysokim ryzykiem powikłań. Zaleca się wykonanie gastroskopii pod koniec pierwszego miesiąca leczenia NLPZ. Nie ma potrzeby wykonywania tego badania u każdego leczonego NLPZ.

Leczenie uszkodzeń po NLPZ

U chorego z wrzodem żołądka lub dwunastnicy w trakcie leczenia NLPZ wskazane są dwie metody postępowania:

1. odstawienie NLPZ i zastosowanie standardowej dawki IPP lub H₂ blokera celem wygojenia wrzodu,
2. jeśli NLPZ bezwzględnie wskazane – kontynuowanie leczenia NLPZ w najmniejszej dawce, najmniej szkodliwego i równoczesne stosowanie IPP w dawce dwukrotnie wyższej niż standardowa.

U osób z chorobą wrzodową lub jej powikłaniami w wywiadzie, po zagojeniu wrzodu zalecane jest postępowanie „test and treat” (test na *H. pylori* i eradykacja). Test na *H. pylori* powinien być wykonany przed planowanym długoterminowym leczeniem NLPZ. IPP są skuteczne we wtórnej prewencji powikłań wrzodowych u osób długotrwałe leczonych NLPZ i ASA. U chorych leczonych ASA, celem zmniejszenia ryzyka powikłań, zalecane jest dodanie IPP w standardowej dawce. Zamiana ASA na inne leki o działaniu przeciwplatekcyjnym (klopidogrel, tiklopidyna) nie zapobiega krwawieniom.

U chorych z niewielkim ryzykiem powikłań naczyniowych bierze się pod uwagę czynniki ryzyka ze strony przewodu pokarmowego (por. Tab. 4, Rys. 1), chorzy z jednym lub dwoma czynnikami ryzyka, leczeni ASA lub NLPZ, powinni otrzymywać IPP. Postępowanie profilaktyczne u chorych kardiologicznych stosujących leki przeciwplatekowe zostały ustalone przez zespół ekspertów (por. Rys. 2).

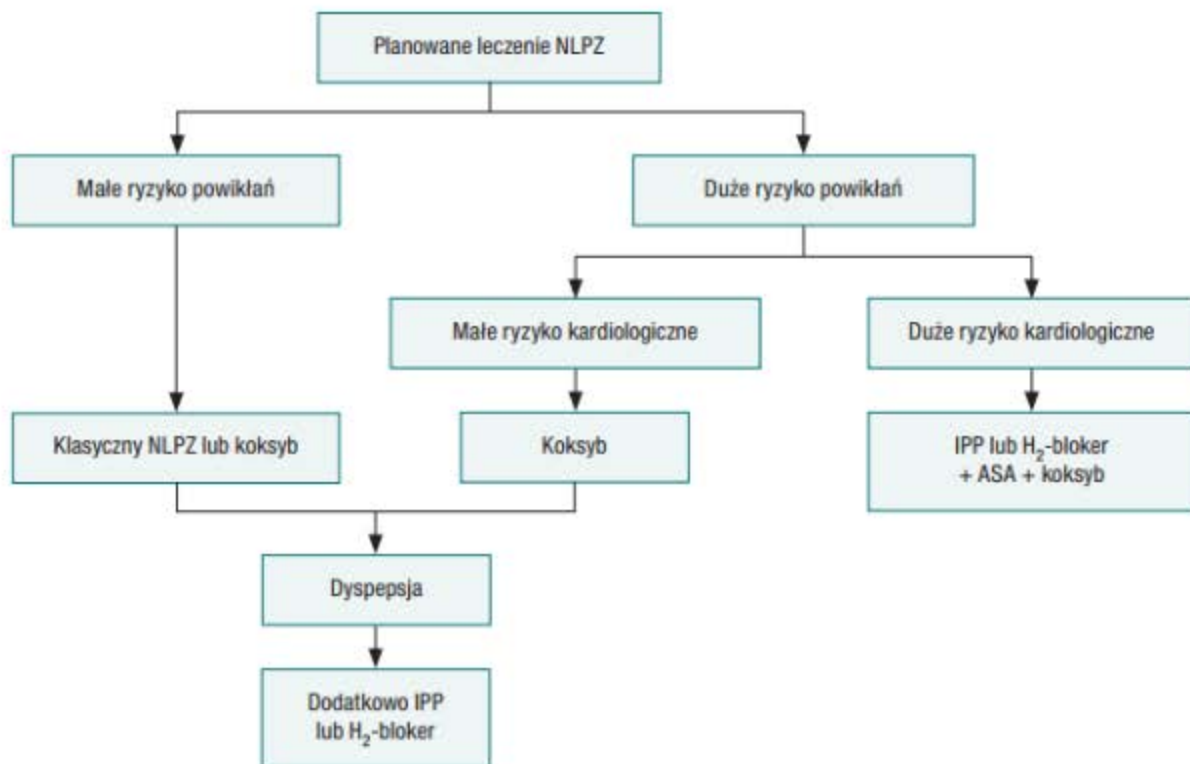
Tab. 4. Leczenie wrzodu żołądka lub dwunastnicy u osób stosujących NLPZ.

Kontynuacja leczenia NLPZ	Zalecane leczenie przeciwwrzodowe	Dawka
nie	IPP (lub bloker H ₂)	standardowa
tak*	IPP	podwójna dawka standardowa

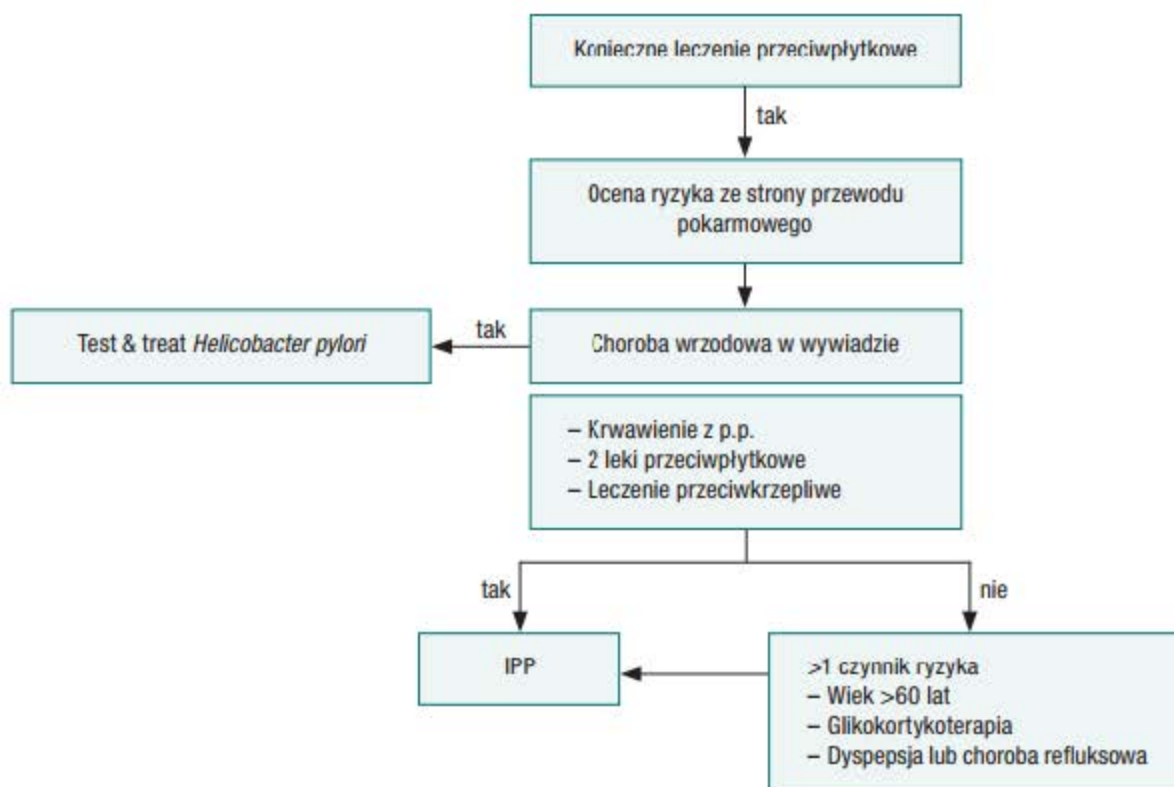
* bezwzględne wskazanie do kontynuacji leczenia

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; IPP – inhibitory pompy protonowej.

Rys. 1. Zapobieganie powikłaniom ze strony przewodu pokarmowego podczas leczenia NLPZ.



Rys. 2. Postępowanie w przypadku konieczności leczenia przeciwpłytkowego ze wskazań kardiologicznych według zaleceń Polskiego Kongresu Grupy Roboczej w sprawie prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych.



2.4.7.2 ACG 2009

1. Pacjenci wymagający leczenia NLPZ obarczeni wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych (krwawienie wrzodowe w wywiadzie, czynniki ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych) powinni otrzymywać alternatywną terapię lub w przypadku konieczności leczenia przeciwzapalnego stosować inhibitory COX-2 oraz stosować dodatkowo mizoprostol lub IPP w wysokich dawkach [poziom dowodów 1, stopień zaleceń B].
2. Pacjenci w grupie umiarkowanego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych mogą być leczeni samym inhibitorem COX-2 lub tradycyjnymi NLPZ w połączeniu z mizoprostolem lub IPP [poziom dowodów 1, stopień zaleceń B].
3. Pacjenci w grupie niskiego ryzyka powikłań żołądkowo-jelitowych (tj. bez czynników ryzyka) mogą być leczeni przy użyciu nieselektywnych NLPZ [poziom dowodów 1, stopień zaleceń A].
4. Pacjenci, u których zaleca się stosowanie leków przeciwzapalnych, przeciwbólowych, wymagający również leczenia ASA w chorobach układu krążenia, mogą być leczeni naproksenem z mizoprostolem lub IPP [poziom dowodów 2, stopień zaleceń C].
5. Pacjenci o umiarkowanym ryzyku powikłań żołądkowo-jelitowych, z wysokim ryzykiem powikłań układu krążenia, powinni być leczeni naproksenem z mizoprostolem lub IPP. Pacjenci w grupie wysokiego ryzyka powikłańmi żołądkowo-jelitowymi oraz układu

krążenia powinni unikać stosowania NLPZ oraz koksycybów. W takim przypadku należy rozważyć terapię alternatywną [poziom dowodów 2, stopień zaleceń C].

6. Wszyscy pacjenci, niezależnie od stopnia ryzyka powikłań, rozpoczynający długotrwałą terapię tradycyjnymi NLPZ powinni rozważyć przeprowadzenie testu na *H. pylori* (w przypadku pozytywnego wyniku powinni być leczeni w tym kierunku) [poziom dowodów 2, stopień zaleceń A].

Tab. 5. Podsumowanie zaleceń dotyczących zapobiegania chorobie wrzodowej związanej z przyjmowaniem NLPZ.

	Ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych*		
	niskie	umiarkowane	wysokie
niskie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych	NLPZ (z najmniejszym ryzykiem owrzodzeń w najmniejszej skutecznej dawce)	NLPZ + IPP/mizoprostol	terapia alternatywna (jeśli to możliwe) lub inhibitor COX-2+ IPP/mizoprostol
wysokie ryzyko powikłań układu krążenia† (wymagana niska dawka ASA)	naproksen + IPP/mizoprostol	naproksen + IPP/mizoprostol	unikanie NLPZ oraz inhibitorów COX-2; stosowanie terapii alternatywnej

* ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych: niskie (brak czynników ryzyka), umiarkowane (obecność jednego lub dwóch czynników ryzyka), wysokie (wiele czynników ryzyka, choroba wrzodowa w wywiadzie lub równoczesne stosowanie kortykosteroidów lub leków przeciwzakrzepowych)

† wysokie ryzyko powikłań układu krążenia zdefiniowane arbitralnie jako konieczność stosowania niskich dawek ASA w celu zapobiegania poważnym incydentom ze strony układu krążenia. Wszyscy pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie, którzy wymagają leczenia NLPZ, powinni zostać przebadani na obecność *H. pylori*, a jeśli infekcja jest obecna, powinni być poddani leczeniu zakażenia

ASA – kwas acetylosalicylowy; COX-2 – cyklooksygenaza typu 2; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; IPP – inhibitory pompy protonowej.

2.4.7.3 Podsumowanie wytycznych

Odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie leków z grupy NLPZ wraz z lekami gastroprotekcyjnymi u chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań żołądkowo-jelitowych.

Wytyczne zgodnie wskazują na stosowanie leków blokujących pompę protonową. Wytyczne wskazują również na stosowanie mizoprostolu jako leku chroniącego przewód pokarmowy, jednak polskie wytyczne [Mach 2016] wskazują, że jest on mniej skuteczny i często wywołuje objawy niepożądane. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce oraz ESPCG wspominają również o blokerach H₂, zwracając jednak uwagę, że mają one słabsze od IPP działanie i nie są powszechnie stosowane w zapobieganiu powikłań po NLPZ.

Powyższe wytyczne zalecają także wykonanie testu na obecność zakażenia *H. pylori* przed planowanym długotrwałym stosowaniem NLPZ a w przypadku dodatniego wyniku - poddanie pacjenta leczeniu zakażenia.

3 Schemat PICOS

3.1 Określenie liczebności populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku, stanowią dorośli pacjenci z RZS, ChZS lub ZZSK z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ.

W niniejszym rozdziale dokonano oszacowań liczebności populacji na podstawie danych epidemiologicznych, natomiast dodatkowe informacje rynkowe przedstawiono w Analizie wpływu na budżet [BIA DicloDuo Combi 2017].

Do przybliżonego oszacowania populacji chorych z ChZS, RZS i ZZSK w Polsce może posłużyć badanie „Nasze zdrowie, Nasze dolegliwości” [Instytut Reumatologii 2002] mające na celu ocenę rozpowszechnienia podstawowych dolegliwości i chorób reumatycznych w populacji dorosłych mieszkańców Polski oraz określenie czynników demograficzno-społecznych i zdrowotnych związanych z ich występowaniem. W badaniu tym co piąta osoba deklarowała, że lekarz rozpoznał u niej chorobę zwyrodnieniową stawów lub kręgosłupa, 4% badanych deklarowało, że rozpoznano u nich RZS, a 2%, że rozpoznano ZZSK. Powyższe dane wykorzystano do obliczeń przedstawionych w Tab. 6.

Do rozpoznań deklarowanych przez badanych należy jednakże podchodzić z dużą ostrożnością. Z badań przeprowadzonych w innych krajach wiadomo na przykład, że zgłaszane przez respondentów RZS po weryfikacji lekarskich potwierdza się w 20-25% [Instytut Reumatologii 2002].

Dodatkową próbę oszacowania populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których można zastosować złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi® przeprowadzono na podstawie danych epidemiologicznych. Według, których ChZS można rozpoznać u ponad 50% osób po 40 roku życia [Sanofi 2014], inne dane mówią, że w Polsce na ChZS cierpi 17% społeczeństwa [POXIMA pharma 2017]. Natomiast ze statystyk wynika, że w Polsce na ChZS cierpi blisko 2 mln osób [Reumatologia 2014]. Częstość występowania RZS, w zależności od źródła danych, szacuje się na 0,5-1,2% całej populacji [Program polityki zdrowotnej, Kwiatkowska, Kwiatkowska 2015, Batko 2015]. Inne dane podają, że na RZS choruje w Polsce 0,2-0,7% całej populacji [Samoliński 2015]. ZZSK występuje natomiast stosunkowo rzadko, szacuje się, że w Polsce dotyczy ok. 0,5% populacji dorosłej [Tlustochowicz], natomiast według danych zawartych w poradniku na temat ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015] szacunkowa liczba chorych na ZZSK w Polsce wynosi ok. 50 000 osób.

Ze względu na brak spójności danych dotyczących liczby pacjentów z poszczególnymi schorzeniami precyzyjne oszacowanie populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, jest trudne. W związku z tym wyciągnięto średnie, odpowiednio dla ChZS, RZS i ZZSK, z liczby chorych w Polsce (otrzymanej na podstawie opisanych powyżej źródeł) (por. Tab. 6).

Tab. 6. Szacowania wielkości populacji chorych na RZS, ChZS oraz ZZSK.

Rozpoznanie lekarskie	Odsetek pacjentów	Liczba chorych w Polsce*	Źródło
ChZS	20%	6 307 423	Instytut Reumatologii 2002
	ponad 50% osób po 40. r.ż. (przyjęto 51%)	9 866 945	Sanofi 2014
	-	2 000 000	Reumatologia 2014
	17%	5 361 309	POXIMA pharma 2017
	średnia	5 883 919	obliczenia własne
RZS	4%	1 261 485	Instytut Reumatologii 2002
	0,2-0,7%	63 074-220 760 (141 917)	Samoliński 2015
	0,9%	283 834	Kwiatkowska
	0,5-1,2%	157 686-378 445 (268 066)	Program polityki zdrowotnej
	0,9%	283 834	Batko 2015
	0,5-0,8%	157 686-252 297 (204 992)	Kwiatkowska 2015
	średnia	407 355	obliczenia własne
ZZSK	2%	630 742	Instytut Reumatologii 2002
	-	50 000	Stanisławska-Biernat 2015
	0,5%	157 686	Tłustochowicz
	średnia	279 476	obliczenia własne

* przy założeniu wielkości populacji osób dorosłych w Polsce wynoszącej 31 537 114, w tym 19 346 950 osób po 40 r.ż. (całkowita populacja Polski wynosi 38 432 992 osoby) – za danymi prezentowanymi w Roczniku Demograficznym 2016, stan na 31.12.2016r. [GUS 2016]
ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Wykorzystując powyższe dane oraz dane GUS dotyczące liczby mieszkańców Polski na dzień 31.12.2016 r. [GUS 2016] oszacowano liczebność populacji chorych na RZS, ChZS lub ZZSK na ok. 6 570 750 (suma z poszczególnych rozpoznań: 5 883 919, 407 355 i 279 476, odpowiednio ChZS, RZS i ZZSK).

Według danych farmakoepidemiologicznych problem występowania powikłań ze strony przewodu pokarmowego dotyczy aż 30% pacjentów przyjmujących NLPZ [Woroń 2012]. Z innych danych wynika, że 12-30% chorych leczonych przewlekłe NLPZ ma wrzód żołądka, a 2-19% wrzód dwunastnicy [Wiśłowska 2004]. Dane te wykorzystano do obliczeń przedstawionych w Tab. 7. W związku z tym liczebność populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana, oszacowano na ok. 2 020 506 osób.

Tab. 7. Szacowania wielkości populacji docelowej.

Rozpoznanie lekarskie	Odsetek pacjentów	Wielkość populacji docelowej*	Źródło
powikłania ze strony układu pokarmowego	30%	1 971 225	Woroń 2012
wrzód żołądka lub dwunastnicy, w tym:	-	2 069 786 [†]	obliczenia własne

Rozpoznanie lekarskie	Odsetek pacjentów	Wielkość populacji docelowej*	Źródło
wrzód żołądka	12-30%	788 490-1 971 225 (1 379 857)	Wisłowska 2004
wrzód dwunastnicy	2-19%	131 415-1 248 442 (689 929)	Wisłowska 2004
średnia		2 020 506	obliczenia własne

* przy założeniu wielkości populacji osób chorych na RZS, ChZS lub ZZSK w Polsce wynoszącej 6 570 750 osób

† suma średnich z wielkości populacji ze wrzodami żołądka i wrzodami dwunastnicy

3.2 Interwencja

Rozważaną interwencją w niniejszym raporcie jest złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak w dawce 75 mg i omeprazol w dawce 20 mg. Decyzję Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego DicloDuo Combi® wydano w dniu 18.05.2015 r.

3.2.1 Charakterystyka interwencji

W Tab. 8 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL DicloDuo Combi].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	DicloDuo Combi®, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. w blistrach, kod EAN 5909991220600
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: pochodne kwasu octowego i substancje pokrewne, kod ATC: M01AB55.
Substancja czynna	sól sodowa diklofenaku oraz omeprazol
Wnioskowane wskazanie	Objawowe leczenie RZS, ChZS i ZZSK u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ.
Dawkowanie	Zgodnie z ChPL DicloDuo Combi. Jedna kapsułka na dobę (diklofenak 75 mg / omeprazol 20 mg).
Droga podania	doustna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Diklofenak jest związkiem niesteroidowym o wyraźnym działaniu przeciwbólowym/przeciwzapalnym. Jest to inhibitor syntetazy prostaglandynowej (cyklooksygenazy).</p> <p>Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest to swoisty inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia zahamowanie objawów przez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu żołądkowego przy podawaniu raz na dobę.</p> <p>Omeprazol jest słabą zasadą; substancja ta osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanałków wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie hamuje aktywność H⁺ K⁺-ATP-azy - pompy protonowej. Ten wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.</p>
--	--

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Opracowano na podstawie ChPL DicloDuo Combi

3.2.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: 18.05.2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Objawowe leczenie RZS, ChZS i ZZSK u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie wydane na okres do dnia: 17.05.2020 r.

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Opracowano na podstawie ChPL DicloDuo Combi, URPL

3.2.1.2 Przeciwwskazania

Poniżej zestawiono wszystkie przeciwwskazania stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol (na podstawie ChPL DicloDuo Combi):

- nadwrażliwość na substancje czynne, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- występujące w przeszłości reakcje nadwrażliwości (np. astma, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy lub nieżyt nosa) po zastosowaniu ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ,
- ciężka niewydolność wątroby, nerek i serca,
- ostatni trymestr ciąży,

- aktywne lub występujące w wywiadzie nawrotowe owrzodzenie trawienne/krwawienie z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej osobnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- występujące w wywiadzie krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego związane z wcześniejszym stosowaniem NLPZ,
- omeprazolu, podobnie jak innych produktów leczniczych z grupy inhibitorów pompy protonowej, nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem,
- stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, ang. *New York Heart Association*), choroba niedokrwienna serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) zaburzenia krążenia mózgowego [ChPL DicloDuo Combi].

3.2.1.3 Przedawkowanie

3.2.1.3.1 Diklofenak

Objawy obejmują bóle głowy, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, krwawienie z przewodu pokarmowego, rzadko biegunkę, dezorientację, pobudzenie, śpiączkę, senność, zawroty głowy, szumy uszne, omdlenie, a niekiedy drgawki. W przypadkach ciężkiego zatrucia może rozwinąć się ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Leczenie ostrego zatrucia produktami leczniczymi z grupy NLPZ zasadniczo obejmuje stosowanie leczenia podtrzymującego i objawowego. W ciągu jednej godziny od przyjęcia leku w ilości potencjalnie toksycznej należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Alternatywnie, u osób dorosłych, należy rozważyć płukanie żołądka w ciągu jednej godziny od momentu potencjalnie zagrażającego życiu przedawkowania leku. Należy zapewnić odpowiednią diurezę. Należy też dokładnie monitorować czynność nerek i wątroby. Pacjentów należy uważnie monitorować przez co najmniej cztery godziny po przyjęciu potencjalnie toksycznej ilości leku. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek należy włączyć leczenie diazepamem podawanym dożylnie. Mogą też być wskazane inne działania w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Specjalne środki, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja prawdopodobnie są nieskuteczne w eliminowaniu NLPZ, ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm tych produktów leczniczych. Należy zastosować leczenie podtrzymujące i objawowe w przypadku powikłań takich, jak: spadek ciśnienia krwi, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz depresja oddechowa [ChPL DicloDuo Combi].

3.2.1.3.2 Omeprazol

Dostępne są ograniczone dane na temat skutków przedawkowania omeprazolu u ludzi. W piśmiennictwie opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły przypadków zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej od dawki zalecanej). Odnotowano następujące objawy przedawkowania omeprazolu: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję i splątanie. Opisywane objawy miały charakter przemijający i nie odnotowano po ich ustąpieniu poważnych następstw klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniły szybkości eliminacji leku

(kinetyka pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, powinno być wyłącznie objawowe [ChPL DicloDuo Combi].

3.2.1.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL DicloDuo Combi].

3.2.1.5 Działania niepożądane

3.2.1.5.1 Diklofenak

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych należy odstawić produkt leczniczy DicloDuo Combi. Najczęściej występujące działania niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego [ChPL DicloDuo Combi].

Wyniki badań klinicznych i dane epidemiologiczne jednoznacznie wskazują, że stosowanie diklofenaku, zwłaszcza w dużych dawkach (150 mg na dobę) i przez dłuższy czas może być związane z nieznacznym podwyższeniem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) [ChPL DicloDuo Combi]. Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych raportowanych dla produktu DicloDuo Combi® (por. Tab. 10).

Tab. 10. Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz dane epidemiologiczne.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieswoiste reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne (w tym niedociśnienie i wstrząs) i anafilaktyczne. Reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność.	Rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja, dezorientacja, bezsenność, drażliwość, reakcje psychotyczne, koszmary senne.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zawroty głowy.	Często
	Senność.	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
	Zaburzenia pamięci, zaburzenia czucia, aseptyczne zapalenie opon mózgowych (w szczególności u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami autoimmunologicznymi, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) z objawami takimi jak sztywność karku, bóle głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja. Splątanie, omamy, złe samopoczucie, uczucie zmęczenia i senność, zaburzenia smaku, drżenia, drgawki, niepokój, zaburzenia krążenia mózgowego	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (nieostre widzenie), podwójne widzenie, zapalenie nerwu wzrokowego.	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy.	Często
	Zaburzenia słuchu, szumy uszne.	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Obrzęki.	Rzadko
	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca.	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niewielkie podwyższenie ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych naczyń tętniczych (na przykład zawału serca lub udaru mózgu).	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma (w tym duszność).	Rzadko
	Zapalenie płuc.	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha, wzdęcia, utrata apetytu.	Często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty krwawe, krwotoczna biegunka, smoliste stolce, owrzodzenie przewodu pokarmowego (z krwawieniem lub perforacją bądź bez takich powikłań), wrzody trawienne, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, które mogą mieć następstwa śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku.	Rzadko
	Nasilenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego i Crohna, zaparcia, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka, zaburzenia dotyczące przetyku, struktury błoniaste w jeliach, zapalenie trzustki.	Bardzo rzadko
	Niedokrwienne zapalenie okrężnicy.	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Często
	Żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby (w izolowanych przypadkach piorunujące).	Rzadko
	Martwica wątroby, niewydolność wątroby.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka.	Często
	Pokrzywka.	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
	Nadwrażliwość na światło, wykwity skórne, zmiany pęcherzowe, wyprysk, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa i Johnsona, martwica toksyczna naskórka (zespół Lyella), wypadanie włosów, złuszczające zapalenie skóry, plamica, plamica alergiczna, świąd.	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nefrotoksyczność o różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, białkomoocz, martwica brodawek nerkowych, zespół nerczycowy, ostra niewydolność nerek, zaburzenia układu moczowego (np. krwiomocz).	Bardzo rzadko

Źródło: ChPL DicloDuo Combi

3.2.1.5.2 Omeprazol

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u 1%-10% pacjentów) obejmują bóle głowy, bóle brzucha, zaparcia, biegunkę, wzdęcia i nudności/wymioty [ChPL DicloDuo Combi]. Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych raportowanych dla produktu DicloDuo Combi® (por. Tab. 11).

Tab. 11. Działania niepożądane zidentyfikowane lub podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, małopłytkowość	Rzadko
	Agranulocytoza, pancytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia	Rzadko
	Hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia, która może prowadzić do hipokalcemii	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niezbyt często
	Pobudzenie, splątanie, depresja	Rzadko
	Agresja, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezje, senność	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodnie)	Często
	Suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego	Rzadko
	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Rzadko
	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Niezbyt często
	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka	Bardzo rzadko
	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie w okolicy biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa	Niezbyt często
	Bóle stawów, bóle mięśni	Rzadko
	Oslabienie mięśni	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe	Niezbyt często
	Zwiększona potliwość	Rzadko

Źródło: ChPL DicloDuo Combi

3.2.1.6 Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

3.2.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Obecnie produkt DicloDuo Combi® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

W skład produktu leczniczego DicloDuo Combi® wchodzi dwie substancje czynne: diklofenak oraz omeprazol, obie obecnie refundowane w Polsce. Diklofenak podawany doustnie finansowany jest w ramach grupy limitowej 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne”, natomiast omeprazol – w ramach grupy limitowej 2.0, „Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie”.

Poniżej zamieszczono informację o statusie refundacyjnym złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w innych krajach (por. Tab. 12).

Tab. 12. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.

Kraj	Poziom refundacji
Estonia	50%
Rumunia	100%
Słowacja	26%
Węgry	55%

3.2.2.1 Warunki refundacji dla DicloDuo Combi®

Niniejszy wniosek zakłada finansowanie złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol w ramach refundacji aptecznej. Zakłada się, że złożony produkt leczniczy zawierający diklofenak i omeprazol będzie przepisywany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, w opiece specjalistycznej lub w lecznictwie szpitalnym.

Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w pełnym zakresie wskazań z ChPL.
Poziom odpłatności	50%
Grupa limitowa	141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postacie farmaceutyczne”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; PLN – polski złoty.

Tab. 14. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Objawowe leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
--	---

3.2.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla DicloDuo Combi®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania DicloDuo Combi® ze środków publicznych w objawowym leczeniu RZS, ChZS oraz ZZSK u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [Ustawa refundacyjna 2011] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2) *podobnej skuteczności.*”

Złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi[®] składa się z diklofenaku i omeprazolu, tym samym posiada substancje czynne o takiej samej nazwie międzynarodowej jak refundowane obecnie produkty lecznicze. Ponadto przedmiotowy produkt spełnia kryteria podobnego działania terapeutycznego, zbliżonego mechanizmu działania oraz tych samych wskazań lub przeznaczeń w stosunku do doustnych NLPZ (w tym diklofenaku). Z tego powodu w raporcie HTA założono, że złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi[®] będzie refundowany w ramach grupy limitowej 141.1, „Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej – stałe postaci farmaceutyczne”, z limitem refundacji ustalonym do DDD diklofenaku. Przyjęte założenie wynika z faktu, że aktualnie diklofenak refundowany jest w ramach wnioskowanego wskazania w tejże grupie. Ponadto grupa limitowa 141.1, jak wskazuje jej nazwa, uwzględnia zarówno produkty jednoskładnikowe, jak i skojarzone z IPP.

Limit refundacji ustalono do DDD diklofenaku, zgodnie z art. 5 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa refundacyjna 2011], gdyż jest to substancja o najwyższym koszcie za DDD. Cenę detaliczną oraz limit refundacji ustalono w oparciu o produkt leczniczy wyznaczający limit w grupie 141.1 tj. Meloxistad[®] 15 mg, 20 tabl. powł. EAN: 5909990431168 na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 października 2017 r. [Obwieszczenie MZ].

Przyjęto, że poziom odpłatności dla wnioskowanego produktu leczniczego wyniesie 50% (zgodnie z praktyką w obrębie wnioskowanej grupy limitowej, 141.1), co jest zgodne z zapisami art. 14, ust. 1, pkt 3 ustawy o objęciu refundacją [Ustawa refundacyjna 2011]. Słuszność powyższego założenia potwierdza również czas stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, który według opinii eksperta klinicznego nie przekracza 30 dni. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2000 PLN [Rozporządzenie RM 2016]. Produkt leczniczy DicloDuo Combi[®] wymaga stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz jego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy, przy odpłatności 50% limitu finansowania, nie przekracza 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę (600 PLN) i wynosi ██████████. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 15 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2018 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2018 roku ustalono na 2100 PLN [Rozporządzenie RM 2017]. W związku z czym również w kolejnym roku kalendarzowym miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy produktu leczniczego DicloDuo Combi[®], przy odpłatności 50% limitu finansowania, nie przekroczy 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę (630 PLN).

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

zachodzą przesłanki art. 13.3 [Ustawa refundacyjna 2011], ponieważ analiza kliniczna [AKL DicloDuo Combi 2017] nie wykazała istotnej statystycznie przewagi wnioskowanego produktu leczniczego nad obecnie refundowaną technologią medyczną (terapia złożona diklofenaku i omeprazolu). Efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej interwencji są takie same jak komparatora (z uwagi na biorównoważność wykazaną w analizie klinicznej [AKL DicloDuo Combi 2017]), więc zapisy art. 13.3. sprowadzają się do porównania kosztu płatnika publicznego stosowania interwencji i najtańszej refundowanej technologii. Jedyną refundowaną opcjonalną technologią medyczną to diklofenak i omeprazol podawane w osobnych tabletkach, w dawkach identycznych jak w produkcie leczniczym DicloDuo Combi[®] (por. rozdz. 3.3.1). Porównywany koszt stosowania (wnioskowanej interwencji z najtańszą refundowaną technologią) – jak pokazuje rozdział 3.2. analizy minimalizacji kosztów [CMA DicloDuo Combi 2017] – jest niższy dla produktu leczniczego DicloDuo Combi[®].

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu leku DicloDuo Combi[®], kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. przyjęto na poziomie [REDACTED]. Cenę hurtową brutto (tj. z 5% marżą) przyjęto na poziomie [REDACTED]. Cenę detaliczną (tj. z marżą detaliczną) przyjęto na poziomie [REDACTED]. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy przy poziomie odpłatności 50% będzie wynosić [REDACTED] (por. Tab. 15).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc na przeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

[REDACTED]

Tab. 15. Wnioskowana cena leku DicloDuo Combi® – wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	LD, PLN	Poziom odpłatności, %	Refundacja NFZ, PLN	WDŚ, PLN
DicloDuo Combi®, kapsułki twarde o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg + 20 mg, 30 kaps. w blistrach, kod EAN 5909991220600	■	■	■	■	■	■	■	■

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; LD – limit detaliczny; PLN – polski złoty; RSS – mechanizm dzielenia ryzyka; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

3.2.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dotychczas nie wydano jakichkolwiek rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce. Nie odnaleziono również jakichkolwiek wcześniejszych uchwał/stanowisk/rekomendacji/opinii Agencji dotyczących terapii DicloDuo Combi®.

3.2.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu DicloDuo Combi®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia, PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee), <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Francja, HAS (Haute Autorité de Santé), <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia, Zorginstituut Nederland, <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Irlandia, NCPE Ireland (National Centre for Pharmacoeconomics), <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada, CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), <http://www.cadth.ca>
- Niemcy, IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Norwegia, The Knowledge Centre for the Health Services, <http://www.kunnskaps-senteret.no/en/publications>
- Nowa Zelandia, PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency of New Zealand), <http://www.pharmac.health.nz>
- Szkocja, SMC (Scottish Medicines Consortium), <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Szwecja, SBU (Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Service) <http://www.sbu.se/en/>
- Walia, AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group), <http://www.awmsg.org/>
- Wielka Brytania, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), <http://www.nice.org.uk/>

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych dla produktu DicloDuo Combi®.

3.2.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ] z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) w objawowym leczeniu RZS, ChZS oraz ZZSK są 73 produkty lecznicze – 8 substancji czynnych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych:

- diklofenak,
- diklofenak + lidokaina,
- ibuprofen,
- ketoprofen,
- meloksykam,
- nabumeton,
- naproksen,
- nimesulid.

Z kolei w zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia obecnie w Polsce finansowanych jest 113 produktów leczniczych – 4 substancje czynne z grupy inhibitorów pompy protonowej:

- ezomeprazol,
- lanzoprazol,
- omeprazol,
- pantoprazol.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 23.

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, z kolei w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2012].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „*Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.*” [AOTMiT 2016].

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. [Obwieszczenie MZ] w leczeniu RZS, ChZS i ZZSK refundowane są obecnie 73 produkty lecznicze należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym 15 zawierających diklofenak, dwa złożone produkty lecznicze zawierające diklofenak i lidokainę oraz 56 produktów leczniczych zawierających inne substancje czynne (por. Tab. 23). Natomiast w zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia refundowanych jest 113 produktów leczniczych należących do grupy inhibitorów pompy protonowej, w tym 37 zawierających omeprazol.

Część produktów leczniczych z grupy NLPZ, w tym złożone produkty lecznicze zawierające diklofenak i lidokainę, mają inną drogę podania niż doustna – podawane są doodbytniczo lub pozajelitowo – co zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami i wytycznymi postępowania klinicznego [NICE 2014] sugeruje, że te produkty lecznicze nie zostaną zastąpione przez wnioskowany złożony produkt leczniczy podawany doustnie.

W skład produktu leczniczego DicloDuo Combi® wchodzi dwie substancje czynne: diklofenak oraz omeprazol. Obie te substancje czynne są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] oraz zgodnie z praktyką kliniczną stosowane w połączeniu w takich samych wskazaniach co wnioskowany produkt leczniczy.

Rekomendacje i wytyczne postępowania klinicznego [NICE 2015, OARSI 2007, OARSI 2008, OARSI 2010, Wiland 2008] oraz aktualna praktyka kliniczna [Szczeklik 2016, Rell 2011] potwierdzają zasadność stosowania terapii skojarzonej NLPZ z IPP we wnioskowanych wskazaniach. Powyższa praktyka kliniczna została potwierdzona przez eksperta klinicznego.

Wytyczne NICE [NICE 2014, NICE 2015] zwracają również uwagę, że doustne NLPZ mają efekt przeciwbólowy o podobnej sile, ale różnią się potencjalnym toksycznym wpływem na przewód pokarmowy, wątrobę oraz na toksyczność sercowo-nerkową w związku z czym przed wyborem leku oraz dawki należy uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka pacjenta, w tym wiek.

Odpowiedni dobór leku z grupy NLPZ, dostosowanie dawki i równoczesne zastosowanie leków osłaniających może istotnie zmniejszyć częstość powikłań. Produkty lecznicze z grupy NLPZ istotnie różnią się w zakresie bezpieczeństwa, szczególnie dla przewodu pokarmowego oraz dla układu krążenia. Wybór NLPZ musi być poparty gruntowną znajomością parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych tej grupy leków, a także znajomością zależnych od pacjenta czynników, które mogą wpływać na bezpieczeństwo leczenia. Nie bez znaczenia jest także farmakoterapia stosowana w związku z chorobami współistniejącymi, z uwagi na konieczność oceny ryzyka interakcji. Dokonując wyboru leku z grupy NLPZ należy zwrócić szczególną uwagę na zrównoważenie działania przeciwzapalnego i przeciwbólowego z działaniami niepożądanymi, dlatego ważne jest staranne zebranie wywiadu dotyczącego stosowanych w przeszłości NLPZ, ich skuteczności, tolerancji i objawów niepożądanych występujących u danego pacjenta. Odpowiedni wybór schematu leczenia zwiększa skuteczność postępowania terapeutycznego, a jednocześnie minimalizuje ryzyko występowania powikłań [Farkouh 2013, Woron 2012, Rell 2011]. Dokładnie tej samej natury argumenty dotyczą leków z grupy IPP. Jest to także zróżnicowana grupa leków i wybór konkretnego produktu leczniczego podyktowany jest względami klinicznymi, szczególnie należy podkreślić ryzyko interakcji bardzo odmienne dla omeprazolu (kompetycyjny inhibitor enzymów CYP 2C19 i 2C9) i innych leków z tej grupy. Wybór schematu terapeutycznego z zakresu terapii złożonej lekami z grupy NLPZ i IPP podyktowany jest licznymi kryteriami klinicznymi, tak więc nie oczekujemy zmiany leczenia dotychczasowymi substancjami czynnymi na złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi® w przypadku jego refundacji. Tego typu rozumowanie zostało potwierdzone przez eksperta klinicznego.

Objęcie finansowaniem produktu leczniczego DicloDuo Combi® nie wprowadza więc nowego schematu terapeutycznego, a jedynie zwiększa wygodę stosowania połączenia obu leków z perspektywy pacjenta (oraz wpływa na konsekwencję finansowe z perspektywy płatnika). W związku z tym produkt złożony, będący przedmiotem wniosku, może zastąpić dotychczas

stosowaną praktykę podawania składowych terapii oddzielnie. Dodatkowo należy mieć na uwadze fakt, że aktualnie (grudzień 2017 rok) w Polsce nie jest refundowany żaden złożony produkt leczniczy stanowiący połączenie diklofenaku i omeprazolu.

Na podstawie powyższych przesłanek jako komparator dla złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol przyjęto terapię skojarzoną produktami leczniczymi diklofenaku i omeprazolu przyjmowanymi oddzielnie w takich samych dawkach jak dawki zawarte w złożonym produkcie leczniczym (tj. 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu).

3.3.2 Charakterystyka komparatorów

3.3.2.1 Diklofenak

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 16) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 17) diklofenaku.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Diclac 75 Duo, ChPL DicloDuo, ChPL Naklofen Duo, ChPL Olfen 75 SR].

Tab. 16. Charakterystyka diklofenaku.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 10 szt. (1 blist.po 10 szt.), EAN 5909990957729 Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 szt. (2 blist.po 10 szt.), EAN 5909990957712 DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), EAN 5909990752010 Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg, 20 szt., EAN 5909990487714 Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 szt. (3 blist.po 10 szt.), EAN 5909990974122
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego, kod ATC: M01AB05.
Substancja czynna	diklofenak sodowy
Dawkowanie	Ogólnie zaleca się indywidualne ustalenie dawkowania produktu leczniczego. Występowanie działań niepożądanych można ograniczyć stosując produkt w najmniejszej skutecznej dawce i nie dłużej niż to konieczne do kontrolowania objawów. 75 mg diklofenaku sodowego (1 tabletkę Diclac 75 Duo) jeden raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 150 mg na dobę. Nie należy stosować dawki dobowej większej niż 150 mg. Jeśli objawy choroby są nasilone w nocy lub rano, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Diclac 75 Duo wieczorem. W łagodniejszych przypadkach, także w długotrwałym stosowaniu, dawkę 75 mg uważa się za wystarczającą.
Droga podania	doustna

Mechanizm działania na podstawie ChPL	Diklofenak sodowy jest związkiem niesteroidowym o działaniu przeciwreumatycznym, przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Wykazano doświadczalnie, że w mechanizmie działania diklofenaku istotne znaczenie ma hamowanie biosyntezy prostaglandyn. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki. In vitro diklofenak sodowy w zakresie stężeń odpowiadających wartościom osiąganym w organizmie ludzkim nie hamuje biosyntezy proteoglikanów w chrząstce.
--	---

Opracowane na podstawie ChPL Diclac 75 Duo

Tab. 17. Status rejestracyjny diklofenaku.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.09.2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.08.2012 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> • zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, zespołów bólowych związanych ze zmianami w kręgosłupie, reumatyzmu pozastawowego, • bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękami, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych, • stanów bólowych i zapalnych w ginekologii, np. pierwotnego bolesnego miesiączkowania lub zapalenia przydatków.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	–

Opracowane na podstawie ChPL Diclac 75 Duo

Przeciwwskazania

Poniżej wymieniono najważniejsze przeciwwskazania stosowania diklofenaku:

- nadwrażliwość na diklofenak lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynna lub podawana w wywiadzie choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy, krwawienie lub perforacja,
- podawane w wywiadzie krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ. Czynna lub podawana w wywiadzie nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwotok (co najmniej dwa odrębne przypadki potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- ostatni trymestr ciąży,
- niewydolność wątroby,
- niewydolność nerek,
- stwierdzona zastoinowa niewydolność serca (klasa II-IV wg NYHA), choroba niedokrwienności serca, choroba naczyń obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych,

- podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), nie należy stosować produktu leczniczego Diclac 75 Duo u osób, u których podanie kwasu acetylosalicylowego lub innych leków hamujących syntezę prostaglandyn może być przyczyną wystąpienia napadu astmy, pokrzywki lub ostrego zapalenia błony śluzowej nosa [ChPL Diclac 75 Duo].

Przedawkowanie

Brak charakterystycznych objawów klinicznych przedawkowania diklofenaku. Przedawkowanie może wywołać takie objawy, jak wymioty, krwotok z przewodu pokarmowego, biegunka, zawroty głowy, szumy uszne lub drgawki. W przypadku znacznego zatrucia może nastąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby.

Leczenie ostrego zatrucia NLPZ, w tym diklofenakiem, zasadniczo obejmuje stosowanie środków podtrzymujących czynności życiowe i leczenie objawowe. Leczenie podtrzymujące i objawowe należy zastosować w przypadku takich powikłań, jak: znaczne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, niewydolność nerek, drgawki, zaburzenia żołądka i jelit oraz zaburzenia oddychania. Wymuszona diureza, dializa lub przetaczanie krwi nie przyspieszają eliminowania NLPZ (w tym diklofenaku) z organizmu ze względu na dużą zdolność wiązania z białkami i rozległy metabolizm. Po przyjęciu potencjalnie toksycznej dawki należy rozważyć podanie węgla aktywnego i opróżnienie żołądka (np. spowodowanie wymiotów, płukanie żołądka) [ChPL Diclac 75 Duo].

Działania niepożądane

Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych raportowanych dla diklofenaku w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu i innych postaci diklofenaku, stosowanych krótko- lub długotrwale (por. Tab. 18) [ChPL Diclac 75 Duo].

Tab. 18. Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym niedociśnienie tętnicze i wstrząs)	Rzadko
	obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy)	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychiatryczne	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	Często
	senność	Rzadko
	parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, lęk, drżenie mięśni, jałowe zapalenie opon mózgowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, podwójne widzenie	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy	Często
	szumy uszne, zaburzenia słuchu	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma (w tym duszność)	Rzadko
	zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcia, zmniejszony apetyt	Często
	zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawe biegunka, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (z krwawieniem lub bez i z perforacją), zapalenie odbytnicy	Rzadko
	zapalenie okrężnicy (także krwotoczne zapalenie okrężnicy oraz zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna), zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym wrzodziejące zapalenie jamy ustnej), zapalenie języka, zaburzenia w obrębie przetyku, błoniaste zwężenie jelit, zapalenie trzustki, zaostrzenie guzków krwawniczych	Bardzo rzadko
	niedokrwienne zapalenie okrężnicy	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
	zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby	Rzadko
	piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	Często
	pokrzywka	Rzadko
	wysypka pęcherzowa, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (zespół Lyella), złuszczające zapalenie skóry, tyfus, reakcje nadwrażliwości na światło, plamica, choroba Schönleina-Henocha, świąd	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk	Rzadko

Źródło: ChPL Diclac 75 Duo

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że

przyjmowanie diklofenaku, szczególnie w dużych dawkach (150 mg/dobę) i w leczeniu długotrwałym zwiększa ryzyko zakrzepicy tętnic (np. zawału serca lub udaru) [ChPL Diclac 75 Duo].

Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL Diclac 75 Duo].

Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

3.3.2.2 Omeprazol

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące charakterystyki (por. Tab. 19) oraz dopuszczenia do obrotu (por. Tab. 20) omeprazolu w dawce 20 mg.

Dane odnoszące się do analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [ChPL Agastin].

Tab. 19. Charakterystyka omeprazolu.

<p>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</p>	<p>Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909990068425 Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 28 szt. (1 poj.po 28 szt.), kod EAN 5909990880225 Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg, 14 szt. (1 poj.po 14 szt.), kod EAN 5909990880218 Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909990420537 Gasec-20 Gastrocaps, kaps., 20 mg, 56 szt., kod EAN 5909990420544 Gasec-20 Gastrocaps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909991272418 Goprazol 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN 5909990077663 Helicid 20, kaps., 20 mg, 90 szt. (but. 70 ml), kod EAN 5909990422654 Helicid 20, kaps., 20 mg, 14 szt. (but. 20 ml), kod EAN 5909990420612 Helicid 20, kaps., 20 mg, 28 szt. (but. 40 ml), kod EAN 5909990420629 Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909990889600 Loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN 5909991100926 Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909990920747 Omeprazol Farmax, kaps. dojelitowe, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909991189020 Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909990668779 Omeprazolium 123ratio, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 1 but.po 28 szt., kod EAN 5909990659456 Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN 5909990613205 Ortanol 20 Plus, kaps., 20 mg, 56 szt. (8 blist.po 7 szt.), kod EAN 5909990615230 Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt. (4 blist.po 7 szt.), kod EAN 5909990772667 Prazol, kaps., 20 mg, 28 szt. (1 poj.po 28 szt.), kod EAN 5909990772933 Prazol, kaps., 20 mg, 14 szt. (1 poj.po 14 szt.), kod EAN 5909990772919 Prazol, kaps., 20 mg, 7 szt. (1 poj.po 7 szt.), kod EAN 5909990772926 Prenome, kaps. dojelitowe, twarde, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909991272753 Progestim, kaps. dojel., 20 mg, 1 but.po 28 szt., kod EAN 5909990635450 Ultop, kaps. dojel., 20 mg, 56 tabl., kod EAN 5909990796359 Ultop, kaps. dojel. twarde, 20 mg, 28 szt., kod EAN 5909990796298</p>
<p>Kod ATC i nazwa grupy</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C01.</p>
<p>Substancja czynna</p>	<p>omeprazol</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ W leczeniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ zalecane jest stosowanie produktu Agastin 20 mg w dawce 20 mg jeden raz na dobę. U większości pacjentów wygojenie zmian następuje w okresie do czterech tygodni. U pacjentów, u których w tym czasie nie doszło do pełnego wygojenia po wstępnej serii podawania</p>

	<p>leku, proces ten zachodzi zwykle podczas kolejnych czterech tygodni leczenia.</p> <p>Zapobieganie powstawaniu owrzodzenia żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z podwyższonym ryzykiem ich wystąpienia</p> <p>W profilaktyce owrzodzenia żołądka lub owrzodzenia dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów podwyższonego ryzyka ich wystąpienia (wiek > 60 lat, wcześniejsze występowanie owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, wcześniejsze występowanie krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego) zalecana dawka produktu Agastin 20 mg wynosi 20 mg jeden raz na dobę.</p>
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Omeprazol, będący racemiczną mieszaniną dwóch enancjomerów, zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest szybkie i zapewnia kontrolę objawów poprzez odwracalne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku przy podawaniu jeden raz na dobę. Omeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej - H⁺/K⁺-ATP-azy. Wpływ na ostatni etap powstawania kwasu solnego w żołądku jest zależny od dawki i zapewnia wysoce skuteczne hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, zarówno podstawowego, jak i stymulowanego, niezależnie od czynnika pobudzającego to wydzielanie.</p>

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Opracowane na podstawie ChPL Agastin

Tab. 20. Status rejestracyjny omeprazolu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.08.2007 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Dorośli</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie owrzodzenia dwunastnicy • Zapobieganie nawrotom owrzodzenia dwunastnicy • Leczenie owrzodzenia żołądka • Zapobieganie nawrotom owrzodzenia żołądka • W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami, terapia eradykacyjna <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) w chorobie wrzodowej • Leczenie owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ • Zapobieganie powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia • Leczenie refluksowego zapalenia przełyku • Długoterminowe leczenie podtrzymujące pacjentów po wygojeniu refluksowego zapalenia przełyku • Leczenie objawowej choroby refluksowej przełyku • Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona. <p>Dzieci i młodzież</p>

	<p>Dzieci w wieku powyżej 1 roku oraz o masie ciała ≥ 10 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie refluksowego zapalenia przełyku • Refluksowe zapalenie przełyku: leczenie objawowe zgagi i zwrzucania kwaśnej treści żołądkowej w chorobie refluksowej przełyku. <p>Dzieci w wieku powyżej 4 lat i młodzież</p> <ul style="list-style-type: none"> • W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu owrzodzenia dwunastnicy wywołanego przez <i>H. pylori</i>.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki do puszczania do obrotu	–

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Opracowane na podstawie ChPL Agastin

Przeciwwskazania

Poniżej wymieniono najważniejsze przeciwwskazania stosowania omeprazolu:

- nadwrażliwość na substancję czynną, podstawiony benzoimidazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- omeprazolu, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem [ChPL Agastin].

Przedawkowanie

Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat wpływu przedawkowania omeprazolu u ludzi. W literaturze opisywano przypadki przyjęcia dawek do 560 mg, a pojedyncze doniesienia dotyczyły przypadków zastosowania pojedynczej dawki doustnej do 2400 mg omeprazolu (dawki 120-krotnie większej niż zalecana dawka kliniczna). Zaobserwowane objawy przedawkowania omeprazolu to: nudności, wymioty, zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka i bóle głowy. W pojedynczych przypadkach opisywano również apatię, depresję, splątanie.

Wszystkie objawy opisywane w odniesieniu do przedawkowania omeprazolu były przemijające i nie obserwowano po ich ustąpieniu poważnych skutków klinicznych. Zwiększone dawki omeprazolu nie zmieniały szybkości eliminacji leku (kinetyka pierwszego rzędu). Leczenie, o ile jest potrzebne, jest wyłącznie objawowe [ChPL Agastin].

Działania niepożądane

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych omeprazolu (występujących u 1-10% pacjentów) należą: bóle głowy, ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie oraz nudności/wymioty.

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały odnotowane lub były oczekiwane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie było zależne od dawki [ChPL Agastin]. Poniżej zestawiono wykaz działań niepożądanych raportowanych dla omeprazolu (por. Tab. 21).

Tab. 21. Działania niepożądane omeprazolu.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, trombocytopenia.	Rzadko
	Agranulocytoza, pancytopenia.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna/wstrząs.	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiponatremia.	Rzadko
	Hipomagnezemia. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.	Częstość nieznaną
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność.	Niezbyt często
	Pobudzenie, splątanie, depresja.	Rzadko
	Agresja, omamy.	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy.	Często
	Uczucie zawrotu głowy, parestezje, senność.	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku.	Rzadko
Zaburzenia oczne	Niewyraźne widzenie.	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy.	Niezbyt często
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Skurcz oskrzeli.	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodnie).	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego.	Rzadko
	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy.	Częstość nieznaną
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.	Niezbyt często
	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej.	Rzadko
	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka.	Niezbyt często
	Wypadanie włosów (łysienie), nadwrażliwość na światło.	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka.	Bardzo rzadko
	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego.	Częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie kości biodrowej, nadgarstka i kręgosłupa.	Niezbyt często
	Bóle stawów, bóle mięśni.	Rzadko
	Ostabienie siły mięśniowej.	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Śródmiąższowe zapalenie nerek.	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia.	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania leku	Złe samopoczucie, obrzęki obwodowe.	Niezbyt często
	Zwiększona potliwość.	Rzadko

Źródło: ChPL Agastin

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo omeprazolu zostało zbadane łącznie u 310 dzieci w wieku od 0 do 16 lat z rozpoznaniem choroby związanej z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego pochodzące od 46 dzieci, które otrzymywały terapię podtrzymującą omeprazolem podczas badania klinicznego dotyczącego ciężkiego nadżerkowego zapalenia przełyku przez okres do 749 dni. Profil zdarzeń niepożądanych był zasadniczo taki sam jak u dorosłych, zarówno podczas leczenia krótkoterminowego jak i długoterminowego. Brak dostępnych długoterminowych danych dotyczących wpływu leczenia omeprazolem na dojrzewanie i wzrost organizmu [ChPL Agastin].

Monitorowanie stosowania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu [ChPL Agastin].

Kompetencje personelu

Brak jest specjalnych zaleceń dotyczących stosowania produktu.

3.4 Efekty zdrowotne

Wnioskowany złożony produkt leczniczy DicloDuo Combi® składa się z dwóch substancji czynnych: diklofenaku i omeprazolu. Zarówno diklofenak, jak i omeprazol są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce oraz stosowane, również w połączeniu. Zasadność stosowania terapii skojarzonej NLPZ z IPP we wnioskowanych wskazaniach potwierdzają odnalezione rekomendacje i wytyczne postępowania klinicznego [NICE 2015, OARSI 2007, OARSI 2008, OARSI 2010, Wiland 2008]. W związku z tym skuteczność analizowanego schematu terapeutycznego nie jest poddawana w wątpliwość. Wnioskowana technologia nie spowoduje udostępnienia pacjentom nowego schematu terapeutycznego, a jedynie zwiększa wygodę stosowania połączenia obu, dobrze przebadanych, leków z perspektywy pacjenta.

W związku z powyższym w analizie klinicznej największy nacisk zostanie położony na przedstawienie dowodów o biorównoważności połączenia diklofenaku i omeprazolu względem tych substancji podawanych w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych. Biorównoważność ta pozwoli wnioskować o równoważności w zakresie skuteczności teoretycznej

i bezpieczeństwa. Dodatkowo istotna z punktu widzenia obecnego projektu jest ocena możliwych korzyści wynikających ze stosowania złożonego produktu leczniczego na zwiększenie przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (ang. *compliance*) w praktyce klinicznej. Z poprawy przestrzegania zaleceń wynikać może większa skuteczność praktyczna.

Mając na uwadze wytyczne [AOTMiT 2016] w analizie klinicznej, w miarę dostępności danych, zostaną również uwzględnione punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi, zgodnie z którymi 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,
- mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W związku z powyższym w ramach analizy skuteczności klinicznej należy uwzględnić następujące punkty końcowe:

- globalna ocena stanu zdrowia,
- ocena poziomu bólu (wg pacjenta, wg lekarza),
- jakość życia,
- inne punkty końcowe skuteczności odnalezione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane w odnalezionych badaniach klinicznych, w tym z uwzględnieniem zaburzeń układu nerwowego (zawroty głowy, bóle głowy) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, bóle brzucha, bóle zębów, biegunka, zakażenia zębów, wzdęcia brzucha, zaparcia),
- przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu

zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

3.5 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej zostaną włączone opracowania:

- wtórne:
 - niezależne raporty oceny technologii medycznych,
 - kompletne, dostępne opracowania spełniające kryteria wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- pierwotne:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności zostaną wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne oraz badania biorównoważności,
 - w ramach analizy skuteczności praktycznej zostaną uwzględnione również badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe.

4 Podsumowanie

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania złożonego produktu leczniczego zawierającego diklofenak i omeprazol (DicloDuo Combi®) w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka występowania owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci z: <ul style="list-style-type: none">• RZS,• ChZS,• ZZSK, z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia owrzodzeń żołądka i (lub) dwunastnicy po zastosowaniu produktów leczniczych z grupy NLPZ
Interwencja (I)	złożony produkt leczniczy zawierający 75 mg diklofenaku i 20 mg omeprazolu
Komparator (C)	terapia złożona diklofenaku (w dawce 75 mg) i omeprazolu (w dawce 20 mg), substancje podawane w dwóch jednoskładnikowych produktach leczniczych
Efekty zdrowotne (O)	skuteczność: <ul style="list-style-type: none">• globalna ocena stanu zdrowia,• ocena poziomu bólu (wg pacjenta, wg lekarza),• jakość życia,• inne punkty końcowe skuteczności odnalezione w zakwalifikowanych badaniach klinicznych. punkty dotyczące biorównoważności – farmakokinetyka substancji czynnych bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych.
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne, analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne, analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne, badania jednoramienne oraz badania obserwacyjne i rejestry

ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; ZZSK – zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

5 Aneks 1. NLPZ oraz IPP znajdujące się w wykazie leków refundowanych – na dzień 1 listopada 2017 r.

Tab. 23. NLPZ oraz IPP znajdujące się w wykazie leków refundowanych odpowiednio w leczeniu RZS, ChZS, ZZSK oraz w zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia – stan na dzień 1 listopada 2017 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDŚ, PLN
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: diklofenak									
Didac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	10 amp.po 3 ml	5909990753024	2016-01-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,61	12,19	10,51	50%	9,73
Didac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.po 3 ml	5909990753017	2016-01-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	5,78	6,07	5,25	50%	4,98
Didac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990957828	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,37	6,69	7,69	50%	5,03
Didac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt.	5909997199627	2016-11-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,83	12,42	15,38	50%	8,48
Didac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	12,74	13,38	15,38	50%	9,44
Didac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990957729	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	3,94	4,14	3,84	50%	3,34

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Didac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,99	8,39	7,69	50%	6,73
DidoDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,07	11,62	11,53	50%	8,89
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	20 szt.	5909990033614	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	5,13	5,39	8,14	50%	4,07
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	5 amp.po 3 ml	5909990241910	2016-01-01 - dla kolumny M, 2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	5,81	6,10	5,25	50%	5,01
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	5909990487714	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,74	7,08	7,69	50%	5,42
Oifen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,45	12,02	11,53	50%	9,29
Oifen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,96	17,81	22,68	50%	11,34
Oifen UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990457137	2016-11-01 - dla kolumny M, <1>2017-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	22,68	23,81	31,37	50%	15,69
Oifen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990457113	2016-01-01 - dla kolumny M, <1>2016-09-01/<2>2017-01-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,37	6,69	7,69	50%	5,03

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDŚ, PLN
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: diklofenak + lidokaina									
Didoratio, roztwór do wstrzykiwań, (75+20) mg/2 ml	3 szt.	5909990413829	2016-01-01	3 lata	3,65	3,83	3,15	50%	3,18
Ofen 75, roztwór do wstrzykiwań, (37,5+10) mg/ml	5 amp.po 2 ml	5909990161119	2016-01-01	3 lata	10,80	11,34	5,25	50%	10,25
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: ibuprofen									
Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	60 szt.	5909990853540	2016-03-01	3 lata	4,45	4,67	5,13	ryczałt	4,24
Ibuprofen Polfarmex, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	5909990830732	2016-01-01	3 lata	4,37	4,59	5,13	ryczałt	4,16
Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	60 szt. (3 blist.po 20 szt.)	5909990132928	2016-01-01	3 lata	5,18	5,44	5,13	ryczałt	5,01
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: ketoprofen									
Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990412112	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,50	9,98	10,25	50%	7,61
Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990413317	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	13,93	14,63	13,67	50%	11,30
Ketonal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	10 amp.po 2 ml	5909990659524	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,48	6,80	9,34	50%	4,67
Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990064694	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,85	17,69	15,38	50%	13,75
Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	30 szt.	5909990046485	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,34	11,91	10,25	50%	9,54

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	10 amp.po 2 ml	5909990794607	2016-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,05	6,35	8,89	50%	4,45
Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	20 szt.	5909990794553	2016-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	5,75	6,04	6,83	50%	4,63
Profenid, czopki, 100 mg	10 szt. (2 blist.po 5 szt.)	5909990098514	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,94	8,34	9,17	50%	6,30
Profenid, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	5909990760718	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,64	9,07	10,25	50%	6,70
Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990790418	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,72	10,21	9,57	50%	8,03
Refastin, tabl. powł., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990675593	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,01	11,56	10,25	50%	9,19
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: meloksykam									
Agjan 15, tabl., 15 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990224883	2016-07-01	3 lata	9,59	10,07	10,25	50%	7,70
Agjan 15, tabl., 15 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990610006	2016-07-01	3 lata	11,33	11,90	15,38	50%	7,96
Aspicam, tabl., 15 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990997527	2016-03-01	3 lata	9,61	10,09	10,25	50%	7,72
Aspicam, tabl., 15 mg	60 szt.	5907695215168	2015-07-01	3 lata	21,42	22,49	28,36	50%	14,18
Mel Forte, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	20 szt.	5909991228262	2016-09-01	3 lata	6,75	7,09	9,83	50%	4,92
Mel Forte, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	30 szt.	5909991228279	2016-09-01	3 lata	9,72	10,21	13,96	50%	6,98

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Meloxicam, tabl. powł., 15 mg	10 szt. (1 blist. po 10 szt.)	5909990431151	2016-03-01	3 lata	4,32	4,54	5,13	50%	3,48
Meloxicam, tabl. powł., 15 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990431168	2016-03-01	3 lata	7,13	7,49	10,25	50%	5,13
Movalis, tabl., 15 mg	10 szt. (1 blist. po 10 szt.)	5909990464425	2016-01-01	3 lata	6,26	6,57	5,13	50%	5,51
Movalis, tabl., 15 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990464418	2016-01-01	3 lata	10,37	10,89	10,25	50%	8,52
Opokan forte, tabl., 15 mg	10 szt. (1 blist. po 10 szt.)	5909990612406	2016-03-01	3 lata	3,56	3,74	5,13	50%	2,68
Opokan forte, tabl., 15 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990612420	2016-03-01	3 lata	9,72	10,21	13,96	50%	6,98
Trosicam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg	20 szt.	5909990866625	2016-11-01	3 lata	7,13	7,49	10,25	50%	5,13
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: nabumeton									
Nabuton VP, tabl., 0.5 g	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990962419	2016-01-01	3 lata	13,50	14,18	5,13	50%	13,12
Nabuton VP, tabl., 0.5 g	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990962426	2016-01-01	3 lata	39,96	41,96	15,38	50%	38,02
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: naproksen									
Anapran, tabl. powł., 275 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990615438	2016-01-01	3 lata	7,72	8,11	5,64	50%	6,94
Anapran, tabl. powł., 275 mg	60 szt.	5909990948536	2016-11-01	3 lata	16,74	17,58	16,91	50%	13,10
Anapran, tabl. powł., 550 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990624515	2016-01-01	3 lata	15,44	16,21	11,28	50%	13,54
Anapran, tabl. powł., 550 mg	60 szt.	5909990948543	2016-11-01	3 lata	33,48	35,15	33,83	50%	24,45
Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	60 szt.	5909991054991	2016-01-01	3 lata	14,58	15,31	15,38	50%	11,37
Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	60 szt.	5909991055066	2016-01-01	3 lata	29,43	30,90	30,75	50%	21,40

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Apo-Napro, tabl., 250 mg	30 szt.	5909990661404	2016-01-01	3 lata	8,15	8,56	7,69	50%	6,90
Apo-Napro, tabl., 250 mg	90 szt.	5909990661435	2016-01-01	3 lata	23,22	24,38	23,06	50%	17,72
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990661442	2016-01-01	3 lata	16,52	17,35	15,38	50%	13,40
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909997213224	2015-05-01	3 lata	11,77	12,36	15,38	50%	8,42
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	10 szt.	5909991023782	2016-07-01	3 lata	5,51	5,79	5,64	50%	4,62
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	20 szt.	5909991023799	2016-07-01	3 lata	11,02	11,57	11,28	50%	8,90
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	30 szt.	5909991023805	2016-07-01	3 lata	16,52	17,35	16,91	50%	12,86
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	60 szt.	5909991023836	2016-07-01	3 lata	33,05	34,70	33,83	50%	24,00
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	30 szt.	5909991040529	2016-01-01	3 lata	8,21	8,62	7,69	50%	6,96
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	50 szt.	5909991040536	2016-01-01	3 lata	13,72	14,41	12,81	50%	11,32
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	15 szt.	5909990644179	2016-01-01	3 lata	8,21	8,62	7,69	50%	6,96
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990644186	2015-01-01	3 lata	15,20	15,96	15,38	50%	12,02
Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	10 szt.	5909990914319	2016-01-01	3 lata	6,48	6,80	6,88	50%	5,39
Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	10 szt.	5909990914418	2016-01-01	3 lata	9,72	10,21	13,75	50%	6,88
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990860692	2016-09-01	3 lata	7,99	8,39	7,69	50%	6,73

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Naproxen Polfarmex, tabl., 250 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990466726	2016-01-01	3 lata	14,26	14,97	12,81	50%	11,88
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990466818	2016-01-01	3 lata	12,47	13,09	10,25	50%	10,72
Naproxen Polfarmex, tabl., 500 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990860685	2016-09-01	3 lata	15,16	15,92	15,38	50%	11,98
Pabi-Naproxen, tabl., 250 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990133215	2016-01-01	3 lata	14,31	15,03	12,81	50%	11,94
Pabi-Naproxen, tabl., 500 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990133314	2016-01-01	3 lata	11,45	12,02	10,25	50%	9,65
niesteroidowe leki przeciwzapalne, substancja czynna: nimesulid									
Minesulin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg	30 sasz.	5909990997220	2017-09-01	5 lat	12,74	13,38	17,60	50%	8,80
inhibitory pompy protonowej, substancja czynna: ezomeprazol									
Emanera, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 kaps.	5909990926497	2017-05-01	2 lata	6,13	6,44	8,87	50%	4,44
Emanera, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	56 kaps.	5909991074975	2017-05-01	2 lata	12,27	12,88	16,95	50%	8,48
Emanera, kapsułki dojelitowe, twarde, 40 mg	28 kaps.	5909990926534	2017-05-01	2 lata	12,27	12,88	16,95	50%	8,48
Emanera, kapsułki dojelitowe, twarde, 40 mg	56 kaps.	5909991074999	2017-05-01	2 lata	24,54	25,77	32,13	50%	16,07
Helides, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990841332	2017-03-01	2 lata	8,06	8,46	8,87	50%	6,46
Helides, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990841363	2017-03-01	2 lata	16,11	16,92	17,74	50%	12,12

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Mesopral, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990876280	2017-05-01	2 lata	6,15	6,46	8,87	50%	4,46
Mesopral, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990876778	2017-05-01	2 lata	12,30	12,92	16,99	50%	8,50
Texibax, tabl., 20 mg	28 szt.	5909991268275	2017-01-01	2 lata	6,05	6,35	8,78	50%	4,39
Texibax, tabl., 40 mg	28 szt.	5909991268282	2017-01-01	2 lata	12,10	12,71	16,78	50%	8,39
inhibitory pompy protonowej, substancja czynna: lanzoprazol									
Lansoprazole Genoptim, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 szt.	5909991207489	2017-01-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,37	6,69	6,65	50%	5,30
Lansoprazole Genoptim, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 szt.	5909991207649	2017-01-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	12,74	13,38	13,30	50%	10,13
Lanzul, kaps., 30 mg	14 szt. (2 blist. po 7 szt.)	5909990727025	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	10,15	10,66	6,65	50%	9,27
Lanzul, kaps., 30 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990727032	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,12	15,88	13,30	50%	12,63
Lanzul, kaps., 30 mg	7 szt. (1 blist. po 7 szt.)	5909990727018	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,56	7,94	3,33	50%	7,24
Lanzul S, kaps., 15 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990869817	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,56	7,94	6,65	50%	6,55
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 15 mg	28 szt.	5909990064045	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,36	6,68	6,65	50%	5,30
Zalanzo, kaps. dojel. twarde, 30 mg	28 szt.	5909990064076	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	12,72	13,36	13,30	50%	10,11
inhibitory pompy protonowej, substancja czynna: omeprazol									

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Agastin 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990068425	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,81	8,20	11,60	50%	5,80
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	14 szt. (1 poj.po 14 szt.)	5909990880218	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,77	9,21	6,65	50%	7,82
Bioprazol, kaps. twarde, 20 mg	28 szt. (1 poj.po 28 szt.)	5909990880225	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,98	16,78	13,30	50%	13,53
Bioprazol, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909991140779	2016-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	19,76	20,75	26,11	50%	13,06
Bioprazol, kaps. dojelitowe twarde, 40 mg	56 szt.	5909991140809	2016-07-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	30,56	32,09	40,38	50%	20,19
Gasec-20 Gastro-caps, kapsułki dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	5909991272418	2016-07-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,51	7,89	11,29	50%	5,65
Gasec-20 Gastro-caps, kaps., 20 mg	28 szt.	5909990420537	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,12	15,88	13,30	50%	12,63
Gasec-20 Gastro-caps, kaps., 20 mg	56 szt.	5909990420544	2016-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	25,38	26,65	26,61	50%	18,71
Goprazol 20 mg, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990077663	2016-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,31	8,73	12,13	50%	6,07
Helicid 20, kaps., 20 mg	14 szt. (but. 20 ml)	5909990420612	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,07	8,47	6,65	50%	7,08
Helicid 20, kaps., 20 mg	28 szt. (but. 40 ml)	5909990420629	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,42	17,24	13,30	50%	13,99
Helicid 20, kaps., 20 mg	90 szt. (but. 70 ml)	5909990422654	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	39,64	41,62	42,77	50%	27,39

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Tem in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Helicid Forte, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990921324	2016-07-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	23,32	24,49	26,61	50%	16,55
Heligen, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990889600	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,67	8,05	11,45	50%	5,73
Heligen, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990891351	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	14,90	15,65	21,01	50%	10,51
loseprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909991100926	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,94	10,44	13,30	50%	7,19
Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990920747	2016-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,70	7,04	10,44	50%	5,22
Omeprazol Aurobindo, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt.	5909990920983	2015-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,34	11,91	17,27	50%	8,64
Omeprazol Farmax, kaps. dojelitowe, 20 mg	28 szt.	5909991189020	2015-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,75	7,09	10,48	50%	5,24
Omeprazole Genoptim, kaps., 20 mg	28 szt.	5909990668779	2015-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,82	8,21	11,61	50%	5,81
Omeprazole Genoptim, kaps. dojelitowe, twarde, 40 mg	28 szt.	5909991271442	2017-01-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	12,74	13,38	18,74	50%	9,37
Omeprazolium 123ratio, kaps. dojel. twarde, 20 mg	1 but.po 28 szt.	5909990659456	2016-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,26	8,67	12,07	50%	6,04
Ortandol 20 Plus, kaps., 20 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990613205	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,55	16,33	13,30	50%	13,08
Ortandol 20 Plus, kaps., 20 mg	56 szt. (8 blist. po 7 szt.)	5909990615230	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	28,08	29,48	26,61	50%	21,54

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Tem in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Ortandi 40 Plus, kaps., 40 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990613359	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	28,08	29,48	26,61	50%	21,54
Polprazol, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990772667	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,63	17,46	13,30	50%	14,21
Polprazol PPH, kaps. dojel. twarde, 40 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990077731	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	24,84	26,08	26,61	50%	18,14
Prazol, kaps., 20 mg	14 szt. (1 poj. po 14 szt.)	5909990772919	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	10,48	11,00	6,65	50%	9,62
Prazol, kaps., 20 mg	28 szt. (1 poj. po 28 szt.)	5909990772933	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	14,63	15,36	13,30	50%	12,11
Prazol, kaps., 20 mg	7 szt. (1 poj. po 7 szt.)	5909990772926	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	5,62	5,90	3,33	50%	5,20
Prenome, kaps. dojelitowe, twarde, 20 mg	28 szt.	5909991272753	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,80	7,14	10,54	50%	5,27
Prenome, kaps. dojelitowe, twarde, 40 mg	28 szt.	5909991272739	2016-09-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,34	11,91	17,27	50%	8,64
Progastim, kaps. dojel., 20 mg	1 but. po 28 szt.	5909990635450	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	10,80	11,34	13,30	50%	8,09
Uitop, kaps. dojel. twarde, 10 mg	28 szt.	5909990796205	2016-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,64	9,07	6,65	50%	7,68
Uitop, kaps. dojel. twarde, 20 mg	28 szt.	5909990796298	2016-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	12,58	13,21	13,30	50%	9,96
Uitop, kaps. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909990796359	2015-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	23,98	25,18	26,61	50%	17,23

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Ultop, kaps. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909990796533	2015-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	23,98	25,18	26,61	50%	17,23
inhibitory pompy protonowej, substancja czynna: pantoprazol									
Anesteloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621026	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,78	9,22	6,65	50%	7,83
Anesteloc 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990621040	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,12	15,88	13,30	50%	12,63
Contix, tabl. powl., 20 mg	112 szt. (8 blist.po 14 szt.)	5909991246525	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	17,55	18,43	23,78	50%	11,89
Contix, tabl. dojel., 20 mg	14 szt. (1 poj.po 14 szt.)	5909991128814	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	3,46	3,63	3,33	50%	2,93
Contix, tabl. powl., 40 mg	112 szt. (8 blist.po 14 szt.)	5909991246532	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	35,10	36,86	45,15	50%	22,58
Contix, tabl. dojel., 40 mg	14 szt. (1 poj.po 14 szt.)	5909991128418	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,80	7,14	6,65	50%	5,75
Contracid, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990736706	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,10	8,51	6,65	50%	7,12
Contracid, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990736720	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,63	17,46	13,30	50%	14,21
Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990478767	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	3,78	3,97	3,33	50%	3,27
Controloc 20, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990478774	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,56	7,94	6,65	50%	6,55
Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	14 szt. (1 blist.po 14 szt.)	5909990689842	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,56	7,94	6,65	50%	6,55

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Controloc 40, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990689859	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,12	15,88	13,30	50%	12,63
Gastrostad, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990653409	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,48	6,80	6,65	50%	5,41
Gastrostad, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990653539	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	11,88	12,47	13,30	50%	9,22
Gerdin 20 mg, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909991245399	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,36	4,58	6,51	50%	3,26
Gerdin 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909991245337	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,74	9,18	12,58	50%	6,29
IPP 20, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990085033	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,32	8,74	6,65	50%	7,35
IPP 40, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990082643	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,20	17,01	13,30	50%	13,76
Noacid, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645640	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,48	6,80	6,65	50%	5,41
Noacid, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990645732	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	12,96	13,61	13,30	50%	10,36
Nolpaza, tabl. dojel., 20 mg	90 szt.	5909990845521	2015-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,34	16,11	20,71	50%	10,36
Nolpaza, tabl. dojel., 40 mg	90 szt.	5909990845552	2015-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	31,21	32,77	39,92	50%	19,96
Nolpaza 20, tabl. dojel., 20 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	5909990075041	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	13,00	13,65	13,30	50%	10,40

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Tem in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Nolpaza 20 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990075003	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,34	7,71	6,65	50%	6,32
Nolpaza 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	5909990075126	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	26,01	27,31	26,61	50%	19,37
Nolpaza 40 mg tabletki dojelitowe, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	5909990075089	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	14,69	15,42	13,30	50%	12,17
Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990892761	2016-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,53	4,76	6,65	50%	3,37
Ozzion, tabl. dojel., 20 mg	56 tabl.	5909991186371	2015-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,49	9,96	13,30	50%	6,71
Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990892853	2016-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,86	9,30	12,70	50%	6,35
Ozzion, tabl. dojel., 40 mg	56 tabl.	5909991186418	2015-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	19,00	19,95	25,31	50%	12,66
Pamyl 20 mg, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909991046897	2016-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,45	4,67	6,60	50%	3,30
Pamyl 40 mg, tabl. dojel., 40 mg	28 tabl.	5909991046941	2015-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,73	9,17	12,57	50%	6,29
Panprazox, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990817184	2016-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,80	5,04	6,65	50%	3,65
Panprazox, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990817320	2016-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,61	10,09	13,30	50%	6,84
Panrazol, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	5909990698974	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,78	5,02	6,65	50%	3,63

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Tem in wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDS, PLN
Panrazol, tabl. dojel., 20 mg	56 szt. (8 blist. po 7 szt.)	5909990698981	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,45	9,92	13,30	50%	6,68
Panrazol, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909991231378	2015-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,95	9,40	12,80	50%	6,40
Panrazol, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909991256890	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,86	8,25	11,65	50%	5,83
Panrazol, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990699209	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,59	10,07	13,30	50%	6,82
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990943890	2015-07-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,50	6,83	6,65	50%	5,44
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 20 mg	56 szt.	5909990943944	2015-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	13,00	13,65	13,30	50%	10,40
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990944095	2015-07-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	13,00	13,65	13,30	50%	10,40
Pantoprazol KRKA, tabl. dojel., 40 mg	56 szt.	5909990944125	2015-05-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	26,01	27,31	26,61	50%	19,37
Pantoprazol Witama, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909991202040	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	3,92	4,12	6,04	50%	3,02
Pantoprazol Witama, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909991202101	2016-05-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,84	8,23	11,63	50%	5,82
Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990793907	2016-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,37	4,59	6,52	50%	3,26
Pantoprazole Bluefish, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990794188	2016-09-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,75	9,19	12,59	50%	6,30

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ, PLN	CHB, PLN	LF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909991139759	2015-11-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,46	4,68	6,61	50%	3,31
Pantoprazole Genoptim, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909991035631	2016-03-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,18	9,64	13,04	50%	6,52
Pantoprazole Mercapham, tabl. dojel., 20 mg	28 szt.	5909990964673	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	4,00	4,20	6,13	50%	3,07
Pantoprazole Mercapham, tabl. dojel., 40 mg	28 szt.	5909990964765	2016-11-01 - dla kolumny M, 2017-09-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,99	8,39	11,79	50%	5,90
Panzol, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990652334	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	8,15	8,56	6,65	50%	7,17
Panzol, tabl. dojelitowe, 20 mg	56 szt.	5909991069681	2016-07-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	9,71	10,20	13,30	50%	6,95
Panzol, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990652372	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	16,31	17,13	13,30	50%	13,88
Ranloc, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990730100	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	6,80	7,14	6,65	50%	5,75
Ranloc, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (4 blist. po 7 szt.)	5909990730179	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	13,61	14,29	13,30	50%	11,04
Xotepic, tabl. dojel., 20 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990059546	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	7,56	7,94	6,65	50%	6,55
Xotepic, tabl. dojel., 40 mg	28 szt. (2 blist. po 14 szt.)	5909990059591	2016-01-01 - dla kolumny M, 2016-03-01 - dla kolumny N	3 lata - dla kolumny M, 3 lata - dla kolumny N	15,12	15,88	13,30	50%	12,63

CHB – cena hurtowa brutto; LF – wysokość limitu finansowania; PLN – polski złoty; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

6 Aneks 2. Poziomy wiarygodności danych i stopnie zaleceń

Tab. 24. Stopień zaleceń wg SIGN.

Stopień zaleceń	Definicja
A	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RTC oceniona jako 1++ i odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej lub dowody oparte głównie na badaniach ocenionych jako 1+, odnoszące się bezpośrednio do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników
B	<ul style="list-style-type: none"> dowody oparte na badaniach ocenionych jako 2++ odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 1++ lub 1+
C	<ul style="list-style-type: none"> dowody oparte na badaniach ocenionych jako 2+ odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++
D	<ul style="list-style-type: none"> dowody z badań na poziomie 3 lub 4 lub dane ekstrapolowane z badań ocenionych jako 2++

Stopień zaleceń odnosi się do siły dowodów, na podstawie, których sformułowano zalecenie. Nie odzwierciedla on klinicznego znaczenia zalecenia.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Źródło: SIGN 2011

Tab. 25. Poziom wiarygodności danych wg SIGN.

Poziom dowodów	Definicja
1++	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
1+	Poprawnie zaprojektowane metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych. Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd i wysokim prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.
2+	Poprawnie zaprojektowane badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd i umiarkowanym prawdopodobieństwem przyczynowo-skutkowego związku.
2-	Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego lub wprowadzenia w błąd oraz znacznym ryzykiem braku przyczynowo-skutkowego związku.
3	Badania opisowe, takie jak raporty przypadków, serie przypadków.

Poziom dowodów	Definicja
4	Opinia ekspertów.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Źródło: SIGN 2011

Tab. 26. Poziom wiarygodności danych wg EULAR.

Kategoria	Definicja
Ia	dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych
Ib	dowody pochodzące z co najmniej jednego randomizowanego badania klinicznego
IIa	dowody pochodzące z co najmniej jednej kontrolowanej próby klinicznej bez randomizacji
IIb	dowody pochodzące z co najmniej jednego badania quasi-eksperymentalnego
III	dowody pochodzące z badań opisowych takich jak badania porównawcze, współzależności, kliniczno-kontrolne
IV	dowody pochodzące z ekspertyz, opinii lub doświadczenia klinicznego ekspertów

Źródło: EULAR 2007a

Tab. 27. Stopień zaleceń wg NHMRC.

Stopień zaleceń	Definicja
stopień A	zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości
stopień B	zalecenie oparte na dowodach dobrej jakości
stopień C	zalecenie poparte niewieloma dowodami, należy stosować je z ostrożnością
stopień D	zalecenie poparte niewieloma dowodami o niskiej jakości, zaleca się stosowanie go z ostrożnością

Źródło: NHMRC 2009

Tab. 28. Poziom dowodów wg ACG.

Poziom dowodów	Definicja
1	poziom dowodów zdecydowanie popiera rekomendacje
2	poziom dowodów sprzyja rekomendacji
3	poziom dowodów na korzyść rekomendacji jest niejednoznaczny
4	poziom dowodów nie sprzyja rekomendacji

Źródło: ACG 2009

Tab. 29. Stopień zaleceń wg ACG.

Stopień zaleceń	Definicja
A	mocne dowody z wielu opublikowanych poprawnie zaprojektowanych badań RCT lub poprawnie zaprojektowanych systematycznych metaanaliz
B	mocne dowody z co najmniej jednego opublikowanego badania RCT lub poprawnie zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych

Sto pie ń zalece ń	Definicja
C	konsensus autorytatywnych opinii ekspertów oparty na dowodach klinicznych lub dobrze zaprojektowanych, ale niekontrolowanych lub nierandomizowanych badaniach klinicznych

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Źródło: ACG 2009

Spis rysunków

Rys. 1. Zapobieganie powikłaniom ze strony przewodu pokarmowego podczas leczenia NLPZ.	41
Rys. 2. Postępowanie w przypadku konieczności leczenia przeciwplatekowego ze wskazań kardiologicznych według zaleceń Polskiego Kongresu Grupy Roboczej w sprawie prewencji powikłań żołądkowo-jelitowych.....	42

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria klasyfikacyjne RZS wg ACR i EULAR.	10
Tab. 2. Kryteria klasyfikacyjne ChZS wg ACR.	19
Tab. 3. Zmodyfikowane Nowojorskie Kryteria Diagnostyczne dla ZZSK.	30
Tab. 4. Leczenie wrzodu żołądka lub dwunastnicy u osób stosujących NLPZ.	40
Tab. 5. Podsumowanie zaleceń dotyczących zapobiegania chorobie wrzodowej związanej z przyjmowaniem NLPZ.	43
Tab. 6. Szacowania wielkości populacji chorych na RZS, ChZS oraz ZZSK.	45
Tab. 7. Szacowania wielkości populacji docelowej.	45
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	46
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	47
Tab. 10. Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz dane epidemiologiczne.	49
Tab. 11. Działania niepożądane zidentyfikowane lub podejrzewane w programie badań klinicznych dotyczących omeprazolu oraz po dopuszczeniu tego produktu leczniczego do obrotu.	51
Tab. 12. Informacje na temat statusu refundacyjnego w innych krajach.	53
Tab. 13. Wnioskowany sposób finansowania.	53
Tab. 14. Wnioskowane wskazanie	53
Tab. 15. Wnioskowana cena leku DicloDuo Combi® – wariant bez RSS.	56
Tab. 16. Charakterystyka diklofenaku.	60
Tab. 17. Status rejestracyjny diklofenaku.	61
Tab. 18. Działania niepożądane diklofenaku zaobserwowane w badaniach klinicznych.	62
Tab. 19. Charakterystyka omeprazolu.	65
Tab. 20. Status rejestracyjny omeprazolu.	66
Tab. 21. Działania niepożądane omeprazolu.	68
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	72
Tab. 23. NLPZ oraz IPP znajdujące się w wykazie leków refundowanych odpowiednio w leczeniu RZS, ChZS, ZZSK oraz w zapobieganiu powstawaniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych z przyjmowaniem NLPZ u pacjentów narażonych na ryzyko ich wystąpienia – stan na dzień 1 listopada 2017 r.	73
Tab. 24. Stopień zaleceń wg SIGN.	89
Tab. 25. Poziom wiarygodności danych wg SIGN.	89
Tab. 26. Poziom wiarygodności danych wg EULAR.	90
Tab. 27. Stopień zaleceń wg NHMRC.	90
Tab. 28. Poziom dowodów wg ACG.	90

Tab. 29. Stopień zaleceń wg ACG.....	90
--------------------------------------	----

Bibliografia

- ACG 2009** Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38.
- ACR 2012** Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(4):465-474.
- ACR/EULAR 2010** Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT i wspł. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-1588.
- ACR/SAAR/SPARTAN 2015** Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(2):282-98.
- AKL DicloDuo Combi 2017** [redacted] DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017 r.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, sierpień 2016.
- ASAS/EULAR 2010** Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanisławska-Biernat E, Wendling D, Özgöçmen S, van Drogen C, van Royen BJ, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904.
- Batko 2015** Batko B, Stajszczyk M, Swierkot J, Raciborski F, Włand P. Prevalence and Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis in Poland: First Nationwide Study. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. 2015. <http://acrabstracts.org/abstract/prevalence-and-clinical-characteristics-of-rheumatoid-arthritis-in-poland-first-nationwide-study/>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- BIA DicloDuo Combi 2017** [redacted] DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2017 r.
- Bryl 2008** Bryl E, Witkowski JM. Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów. *Forum Medycyny Rodzinnej.* 2008;2(3):196-207.
- ChPL DicloDuo Combi** Charakterystyka Produktu Leczniczego DicloDuo Combi®. https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/sites/default/files/Chpl_DicloDuo%20Combi.pdf, ostatni dostęp: 08.11.2017 r.
- ChPL Diclac 75 Duo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac 75 Duo. http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac_75_duo_tabl_75mg.pdf, ostatni dostęp: 18.12.2017 r.

- ChPL DicloDuo** Charakterystyka Produktu Leczniczego DicloDuo. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Dicloduo_kap_o_zmo_uwal.pdf, ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
- ChPL Naklofen Duo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Naklofen Duo. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_NaklofenDuo_kaps_o_zmodyf_uwal.pdf, ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
- ChPL Olfen 75 SR** Charakterystyka Produktu Leczniczego Olfen 75 SR. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Olfen_75SR_prt.pdf, ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
- ChPL Agastin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Agastin. http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Agastin_kap_doj_tw.pdf, ostatni dostęp: 18.12.2017 r.
- CMA DicloDuo Combi 2017** [REDACTED] DicloDuo Combi® w objawowym leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, 2017 r.
- Dean 2013** Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-7.
- EULAR 2003** Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55.
- EULAR 2005** Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669-81.
- EULAR 2007a** Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JMM, Klareskog L, Machold K, Martin-Mola E, Nielsen H, Silman A, Smolen J, Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-35.
- EULAR 2007b** Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, Dincer F, Dziedzic K, Häuselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Maheu E, Martin-Mola E, Pavelka K, Punzi L, Reiter S, Sautner J, Smolen J, Verbruggen G, Zimmermann-Górska I. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):377-88.
- EULAR 2016** Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitis GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.

- Farkouh 2013** Farkouh ME. Getting to the heart of the matter: a trialist's approach to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for patients with chronic pain syndromes. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(9):433-5.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Ludność według płci, wieku, województw i powiatów. Stan w dniu 31 XII 2016.
- Instytut Reumatologii 2002** Badanie wykonane przez Instytut Reumatologii i Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Nasze Zdrowie, Nasze Dolegliwości. Raport z badań dotyczących rozpowszechnienia chorób reumatycznych w Polsce.
- Jura-Półtorak 2011** Jura-Półtorak A, Olczak K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Journal of Laboratory Diagnostics.* 2011;47(4):432-438.
- Kwiatkowska** Kwiatkowska B. Wczesne wykrywanie reumatoidalnego zapalenia stawów. zdrowie.gov.pl/ks/aktualnosci/download/file_id/32292/doc_id/2678.html, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- Kwiatkowska 2015** Kwiatkowska B. Wczesne zapalenia stawów - raport Instytut Reumatologii. Post EULAR - inne aktualności w reumatologii. http://www.infozdrowie.org/images/pdf/2015/16_06/1_kwiatkowska.pdf, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- Leszczyński 2008** Leszczyński P, Pawlak-Buś K. Choroba zwyrodnieniowa stawów - epidemia XXI wieku. *Farmacja Współczesna.* 2008;1:79-87.
- Linden 1984** van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
- Mach 2016** Mach T, Zwolińska-Wcisło M, Palka M. Zasady postępowania w dyspepsji, chorobie wrzodowej i infekcji *Helicobacter pylori*. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz European Society for Primary Care Gastroenterology (ESPCG). Kolegium Lekarzy Medycznych w Polsce. Kraków 2016 r.
- NHMRC 2009** National Health and Medical Research Council. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the non-surgical management of hip and knee osteoarthritis. 2009. http://www.racgp.org.au/download/documents/Guidelines/Musculoskeletal/racgp_oa_guideline.pdf, ostatni dostęp: 08.09.2017 r.
- NICE 2014** National Institute for Health and Care Excellence. Osteoarthritis: care and management Osteoarthritis: care and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>, ostatni dostęp: 08.09.2017 r.
- NICE 2015** National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79>, ostatni dostęp: 17.08.2017 r.
- OARSI 2007** Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. i wsp. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part 1: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2007;15:981-1000.
- OARSI 2008** Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137-62.
- OARSI 2010** Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476-99.
- OARSI 2014** McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-

- surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-88.
- Obwieszczenie MZ** Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, ostatni dostęp: 25.09.2017 r.
- Oliveria 1995** Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995;38(8):1134-41.
- Pałusz 2013** Pałusz K. Czym jest reumatoidalne zapalenie stawów? <http://poruszycswiat.pl/reumatoidalne-zapalenie-stawow/o-chorobie/czym-jest-reumatoidalne-zapalenie-stawow/>, ostatni dostęp: 17.08.2017 r.
- Peregud-Pogorzelska 2005** Peregud-Pogorzelska M, Przepiera-Będzak H, Kaźmierczak J, Brzosko M, Brzosko I, Płońska E, Kornacewicz-Jach Z. Echokardiograficzna ocena zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. *Folia Cardiol*. 2005;12(3):221-228.
- POXIMA pharma 2017** Choroba Zwyrrodnieniowa Stawów. <http://proxima-pharma.pl/choroba-zwyrodnieniowa-staw%C3%B3w.html>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- Program polityki zdrowotnej** Program polityki zdrowotnej. Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów. Okres realizacji: 2016-2020.
- Rell 2011** Rell K. Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia NLPZ. *Pediatr Med. Rodz*. 2011;7(1):41-8.
- Reumatologia 2014** Choroba zwyrodnieniowa stawów - niepokojące symptomy. <https://reumatologia.mp.pl/aktualnosci/108226,choroba-zwyrodnieniowa-stawow-niepokojace-symptomy>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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.
- Rozporządzenie RM 2016** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. [Dz.U. 2016 poz. 1456], <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456>, ostatni dostęp: 09.09.2017 r.
- Rozporządzenie RM 2017** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. [Dz.U. 2017 poz. 1747], <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20170001747>; ostatni dostęp: 27.10.2017 r.
- Samoliński 2015** Samoliński B, Raciborski F, Gołąb J. Konstruktywni. Zdrowie, aktywność i zdolność do pracy. Wydawnictwo Naukowe SCHOLAR. Warszawa, 2015 r.
- Sanofi 2014** Choroba zwyrodnieniowa stawów. <http://www.sanofi.pl/l/pl/pl/layout.jsp?cnt=3D9669BF-930D-4ACE-904A-9FBEEA2DA685>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- SIGN 2011** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Part of NHS Quality Improvement Scotland. www.sign.ac.uk/assets/sign123.pdf, ostatni dostęp: 17.08.2017 r.
- Stanisławska-Biernat 2015** Stanisławska-Biernat E. Poradnik dla pacjentów. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Akademia Nowoczesnej Reumatologii. 2015 r. https://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Zeszywniajace%20Zapalenie%20Stawow%20Kregoslupa_Poradnik%20dla%20Pacjentow.pdf, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.

- Szczeklik 2016** Interna Szczeklika 2016. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016 r.
- Tłustochowicz** Tłustochowicz W. ZZSK - kiedy kręgosłup woła o pomoc. <http://www.byczdrowym.info/kosci-i-stawy/zzsk-kiedy-kręgosłup-wola-o-pomoc>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- Tłustochowicz 2008** Tłustochowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kucharz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Wiland P. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia. 2008;46(3):111-114.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Pozwolenie nr 22439 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. 2015 r.
- Ustawa refundacyjna 2011** 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]
- Wiland 2008** Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kucharz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Tłustochowicz W, Brzosko M. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. Reumatologia. 2008;46(4):191-197.
- Wiśłowska 2004** Wiśłowska M. Przewlekłe stosowanie NLPZ - zagrożenia, potencjalne powikłania. Medycyna Rodzinna. 2004;1:22-26. <http://www.czytelniamedyczna.pl/504,przewlekłe-stosowanie-nlpz-zagrożenia-potencjalne-powikłania.html>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.
- Woroń 2012** Woroń J. Racjonalne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w terapii bólu. <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/90989,racjonalne-stosowanie-niesteroidowych-lekow-przeciwzapalnych-w-terapii-bolu>, ostatni dostęp: 27.11.2017 r.