



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie w sprawie oceny efektywności
produktów leczniczych w populacji osób
powyżej 75 roku życia
część 2/3**

Nr: OT.4322.1.2018

Data ukończenia: 18 kwietnia 2018

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
AAO	American Academy of Ophthalmology
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACEI	inhibitor konwertazy angiotensyny
AchR	receptor acetylocholiny
ACR	American College of Rheumatology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALP	fosfataza alkaliczna
ARB	bloker receptora angiotensynowego
ASA	kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid)
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA	American Urology Association
AUR	ostre zatrzymanie moczu (ang. Acute Urinary Retention)
BiPAP	wentylacja z dwufazowym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. Bilevel Positive Airway Pressure)
CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass grafting)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CPAP	wentylacja pod ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. Continuous Positive Airway Pressure)
CTH	chemioterapia
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability-adjusted life years)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DO	nadreaktywność wypieracza (ang. detrusor overactive)
DW	współczynnik obciążenia chorobą (ang. disability weights)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EAU	European Association of Urology
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EKG	elektrokardiografia
ENS	European Neurological Society
ERS	European Respiratory Society
ESA	European Society of Anaesthesiology
ESC	European Society of Cardiology
ESCRS	European Society of Cataract and Refractive Surgeons
ESMO	European Society for Medical Oncology
EULAR	European League Against Rheumatism

GBD	The Global Burden of Disease Study
GGN	galaktoglukomannan
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją (ang. heart failure with reduced ejection fraction)
IF	czynnik wewnętrzny
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IOZ	Instytut Ochrony Zdrowia
IR	o natychmiastowym uwalnianiu (ang. immediate release)
ISBI	International Society for Burn Injury
KM	Kwas moczowy
LBA	leki β -adrenolityczne
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LUTS	objawy ze strony dolnych dróg moczowych, (ang. Lower Urinary Tract Symptoms)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction)
LZSKM	Leczenie zmniejszające stężenie kwasu moczowego
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. No ST Elevation Acute Coronary Syndrome)
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (non-ST elevation myocardial infarction)
NYHA	New York Heart Association
OAB	zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. <i>overactive bladder syndrome</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OZW	ostre zespoły wieńcowe
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis)
PCD	pierwotna dyskineza rzęsek (ang. primary ciliary dyskinesia)
PCDF	Primary Ciliary Dyskinesia Foundation
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary interventions)
PCRM	The Physicians Committee for Responsible Medicine
PDD	prescribed daily dose
PO	poziom odpłatności
PONV	ang. postoperative nausea and vomiting
PSA	swoisty antygen sterczowy
PTG	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

PTLR	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RP	Rekomendacja Prezesa
s.l.	podjęzykowo (łac. sub linquam)
SAA	Society for Ambulatory Anaesthesiology
SaO2	wysycenie krwi tętniczej tlenem (ang. oxygen saturation)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction)
TLS	Zespół rozpadu guza (ang. tumor lysis syndrome)
UA	niestabilna dławica piersiowa (ang. unstable angina)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UD	dawka jednostkowa (ang. unit dose)
UDCA	kwasy ursodeoksycholowe
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHS	Wound Healing Society
WLF	wysokość limitu finansowania
YLD	lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową
YLL	lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową
ZSC	Zespół stopy cukrzycowej

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	5
1. Przedmiot i historia zlecenia	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Charakterystyka populacji docelowej	8
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+	9
2.3. Metodologia opracowania	14
3. Problemy zdrowotne	16
3.1. Nudności i wymioty w nowotworach i operacjach	16
3.1.1. Opis choroby	16
3.1.2. Rekomendacje kliniczne	17
3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta	25
3.2. Pierwotna dyskineza rzęsek	27
3.2.1. Opis choroby	27
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	28
3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta	30
3.3. Pierwotna żółciowa marskość wątroby	31
3.3.1. Opis choroby	31
3.3.2. Rekomendacje kliniczne	32
3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta	36
3.4. Dławica piersiowa	37
3.4.1. Opis choroby	37
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	40
3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta	45
3.5. Niedokrwistość megaloblastyczna	46
3.5.1. Opis choroby	46
3.5.2. Rekomendacje kliniczne	47
3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta	49
3.6. Stany przedoperacyjne oka – zaćma	50
3.6.1. Opis choroby	50
3.6.2. Rekomendacje kliniczne	51
3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta	53
3.7. Owrzodzenia i oparzenia	54
3.7.1. Opis choroby	54
3.7.2. Problem zdrowotny	54
3.7.3. Rekomendacje kliniczne	57
3.7.4. Dostępność leków dla pacjenta	61
3.8. Zespół pęcherza nadreaktywnego	62

3.8.1.	Opis choroby	62
3.8.2.	Rekomendacje kliniczne	63
3.8.3.	Dostępność leków dla pacjenta	66
3.9.	Hiperurykemia z odkładaniem złogów moczanowych	68
3.9.1.	Opis choroby	68
3.9.2.	Rekomendacje kliniczne	70
3.9.3.	Dostępność leków dla pacjenta	73
3.10.	Hiperurykemia w chorobach nowotworowych	74
3.10.1.	Opis choroby	74
3.10.2.	Rekomendacje kliniczne	75
3.10.3.	Dostępność leków dla pacjenta	77
3.11.	Miastenia	78
3.11.1.	Opis choroby	78
3.11.2.	Rekomendacje kliniczne	80
3.11.3.	Dostępność leków dla pacjenta	83
3.12.	Pooperacyjne zatrzymanie moczu	84
3.12.1.	Opis choroby	84
3.12.2.	Rekomendacje kliniczne	84
3.12.3.	Dostępność leków dla pacjenta	86
3.13.	Krwawienia związane z fibrynolizą	87
3.13.1.	Opis choroby	87
3.13.2.	Rekomendacje kliniczne	88
3.13.3.	Dostępność leków dla pacjenta	92
4.	Źródła	93
5.	Załączniki	98

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 22.03.2018, znak PLO.461.26.2018.BRB.1282434, (data wpływu do AOTMiT 22.03.2018), skorygowanym pismem z dnia 23.03.2018 r., znak: PLO.461.26.2018.BRB.2.1282434 (data wpływu 23.03.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opracowania AOTMiT, opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm) w przedmiocie efektywności wskazanych w załączniku produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75. roku życia oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji 75 r.ż. na podstawie podręczników medycznych, danych o chorobie, obciążenia pacjenta chorobą tj. wpływem choroby podstawowej na stan pacjenta - w skali od 0 do 1;
- skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków – w skali od 0 do 1.

Ze względu na obszerność zlecenia listę opracowanych leków podzielono na 3 części, dla których stopniowo będą przygotowywane opracowania Agencji (zgodnie z pismem znak: OT.4322.1.2018.MPa.4 przekazany MZ dnia 9.04.2018 r.).

Listę dotyczącą drugiej części leków z załącznika, których opracowanie zadkelarowano w pierwszej kolejności wraz z uwzględnionymi wskazaniem przedstawiono w rozdz. 2.2.

Niniejsze opracowanie przygotowano w oparciu o wcześniejsze analizy Agencji w zakresie leków zleconych do oceny w populacji powyżej 75. roku życia (Opracowanie nr. OT.434.25.2016, OT.434.55.2016). Tam gdzie było to możliwe (szczególnie w zakresie jednostek chorobowych) wykorzystano wcześniej opracowane materiały.

2. Problem decyzyjny

2.1. Charakterystyka populacji docelowej

Populację docelową opracowania stanowią pacjenci w wieku powyżej 75 lat. Ograniczenie wiekowe zlecenia wynika z treści ustawy z dnia 18 marca 2016 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw. Populacja ta została również uwzględniona w ustawie z dnia 28 listopada 2003 r. o świadczeniach rodzinnych (Dz.U. 2003 Nr 228 poz. 2255). Zgodnie z nią, osoby w wieku powyżej 75 lat kwalifikują się do otrzymywania zasiłku pielęgnacyjnego.

Populacja osób starszych cechuje się pewnymi odrębnościami zarówno jeśli chodzi o diagnostykę, jak i leczenie specyficznych jednostek chorobowych. Istotnym elementem leczenia jest prawidłowa relacja pomiędzy pacjentem a lekarzem, która warunkuje zrozumienie i akceptację, a co za tym idzie prawidłowe wypełnianie zaleceń leczniczych. Zalecenia muszą być sformułowane w sposób możliwie prosty i jasny, aby zminimalizować ryzyko pomyłki tzn. niewłaściwego zastosowania leku lub zapomnienia, czyli zaniechania dalszego leczenia.

Chorzy geriatryczni często mają utrwalone nawyki dotyczące leczenia oraz stosowania określonych środków, co wynika z przyzwyczajenia dającego poczucie bezpieczeństwa. Precyzyjne wyjaśnienie problemu zdrowotnego oraz możliwości terapii pozwala uniknąć prób wymuszania na lekarzu przepisywania określonych leków lub prób „samoleczenia” przy pomocy leków już posiadanych lub preparatów dostępnych bez recepty. Lekarze wchodzący w skład zespołu geriatrycznego muszą również umieć odróżnić objawy procesu chorobowego od zmian związanych ze starzeniem się organizmu. W wielu przypadkach nie jest to łatwe, np.: spowolnienie reakcji, trudności w zapamiętywaniu czy zaburzenia koncentracji, które są charakterystyczne i postępują wraz ze starzeniem się organizmu mogą również wynikać z niedoczynności tarczycy bądź chorób upośledzających ukrwienie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (do czego może dochodzić w zaawansowanej miażdżycy tętnic szyjnych).

Istotnym elementem utrudniającym leczenie chorego jest tzw. „wielochorobowość”, wymagająca zastosowania wielu leków np. w przypadku migotania przedsionków, infekcji układu oddechowego, choroby wrzodowej żołądka i choroby zwyrodnieniowej stawów. Stwarza to ryzyko niebezpiecznych interakcji np. pomiędzy doustnymi lekami przeciwrzepliwymi i niektórymi antybiotykami czy lekami przeciwbólowymi. Należy pamiętać, że objawy choroby w wieku podeszłym mogą się różnić w zależności od stanu ogólnego chorego czy chorób towarzyszących, a niektóre z nich mogą być wynikiem prowadzonej farmakoterapii. Specyficzną manifestacją zawału serca czy nasilenia POCHP mogą być np. upadki związane ze zmniejszonym zaopatrzeniem w tlen OUN. Przy wprowadzaniu nowych leków należy się liczyć ze zmianami dotyczącymi zarówno farmakodynamiki, jak i farmakokinetyki leku. Wielu chorych wymaga zmienionej dawki, zarówno ze względu na charakterystyczne dla zaawansowanego wieku zmniejszenie zawartości tkanki tłuszczowej czy zaniku tkanki mięśniowej, jak i zaburzeń funkcji wątroby i nerek, a więc możliwości upośledzenia metabolizmu i eliminacji leku.

W populacji chorych geriatrycznych należy się również liczyć z wystąpieniem tzw. efektu domina, czyli postępującej dysfunkcji jednego narządu, która w konsekwencji prowadzi do upośledzenia czynności kolejnych. Przykładem takiej sytuacji może być chory, u którego w wyniku niewydolności serca dochodzi do pogorszenia funkcji OUN, nerek, zaburzeń wchłaniania czy zmniejszenia sprawności ruchowej. Obok „efektu domina” występują również mechanizmy prowadzące do tzw.: kaskad, czyli ciągów objawów wzajemnie z siebie wynikających i cykli – mechanizmów samonapędzających się błędnych kół chorobowych. Przykładem cyklu może być sytuacja chorego niedożywionego, co powoduje zmniejszenie mobilności, co z kolei prowadzi do depresji i braku motywacji do przygotowywania posiłków. W literaturze dotyczącej opieki nad chorym geriatrycznym opisywane są również tzw. wielkie zespoły geriatryczne, które często występują jednocześnie i są ogromnym wyzwaniem podczas terapii chorego geriatrycznego. Należą do nich takie schorzenia jak nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny oraz osteoporoza. Powyższe zespoły geriatryczne tworzą sieć przyczynowo-skutkową, co oznacza, że wystąpienie jednego z nich zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych. Nigdy jednak nie są one wynikiem jedynie zaawansowanego wieku i choć trudno poddają się leczeniu powinny być przez chorych raportowane i leczone w stopniu umożliwiającym bezpieczne funkcjonowanie.

Podejmując się opieki i leczenia chorego geriatrycznego należy pamiętać, że osoba w wieku podeszłym nie posiada rezerw, które mogłyby uchronić ją przed nagłym pogorszeniem stanu zdrowia w reakcji na silny stres. „Zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*) charakteryzuje się wystąpieniem takich objawów jak niezamierzona

utrata masy ciała, uczucie zmęczenia, osłabienie, wolne tempo poruszania się i niski poziom aktywności fizycznej, które prowadzą do nasilonych zaburzeń homeostazy i stwarzają ryzyko wystąpienia ciężkiej niesprawności.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

Cechy charakterystyczne populacji docelowej:

- lekceważenie potrzeb zdrowotnych (doprowadza do wystąpienia powikłań) bądź nadmierne skupienie na dolegliwościach co skutkuje „wymuszaniem leczenia” i samoleczeniem (polipragmazja);
- konieczność leczenia kilku jednostek chorobowych jednocześnie – wielochorobowość i wielolekowość (interakcje);
- niespecyficzność objawów chorobowych;
- trudności w odróżnieniu zmian chorobowych od zmian będących konsekwencją starzenia się;
- wysokie ryzyko wystąpienia „efektu domina”: dysfunkcja jednego narządu może prowadzić do uszkodzenia kolejnych;
- ryzyko wystąpienia kaskad (ciągi objawów wzajemnie z siebie wynikających) i cykli (mechanizmy samonapędzających się błędnych kół) objawowych;
- „zespół słabości” (ang. *frailty syndrome*): wyczerpywanie się rezerw w reakcji na stres co może prowadzić do załamania homeostazy i niesprawności;
- konieczność zmiany dawkowania leków (niewydolność nerek, wątroby – zmiany w eliminacji);
- nieprawidłowe przyjmowanie leków, brak zrozumienia zaleceń;
- zaburzenia wchłaniania i zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego;
- zmiany w farmakokinetyce leków (niedokrwistość, hipoalbuminemia);
- problemy lokomocyjne, transportowe i logistyczne (utrudniony dojazd/dostęp do lekarza);
- feminizacja i singularyzacja starości;
- „wielkie zespoły geriatryczne” opisywane w literaturze: nowotwory, zaburzenia układu krążenia, cukrzyca, zaburzenia równowagi, upośledzenie lokomocji, upadki, zespoły otępienne, depresja, osłabienie pamięci, bezsenność, nietrzymanie moczu i stolca, zaparcia, upośledzenie wzroku i słuchu, kurcze nocne mięśni kończyn dolnych, odleżyny, osteoporoza.

[Źródła: Szczekliak 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+

W populacji geriatrycznej często wystąpienie jednej jednostki chorobowej zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju innych schorzeń. Poniżej przedstawiono zestawienie najczęściej występujących chorób oraz ich przyczyn i czynników ryzyka:

- nadciśnienie tętnicze: dyslipidemie, cukrzyca, złe nawyki żywieniowe (spożywanie sodu, tłuszcze nasycone, alkohol), leczenie hormonalne;
- choroba niedokrwienna serca: miażdżycy (hiperlipidemia);
- niewydolność serca: choroba niedokrwienna serca (miażdżycy), choroby obejmujące mięsień serca, zastawki i układ przewodzący;
- udar mózgu: miażdżycy naczyń mózgowych, choroba zakrzepowo-zatorowa;
- choroba zakrzepowo-zatorowa: uszkodzenie śródbłonna naczyniowego, zaburzenia przepływu krwi (żylaki), zaburzenia w składzie krwi (choroby hematologiczne);

- astma: procesy zapalne u osób podatnych, ze zwiększoną reaktywnością dróg oddechowych na bodźce;
- POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc, obejmuje przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę): nieprawidłowa odpowiedź zapalna płuc na szkodliwe cząstki i gazy, które skutkuje postępującym, nie w pełni odwracalnym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
- cukrzyca: zmniejszenie wydzielania insuliny, insulinooporność, zmniejszenie masy mięśniowej;
- depresja: przyczyny endogenne (choroba afektywna), psychologiczne (depresje reaktywne) i somatyczne (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał serca, operacje, urazy);
- otępienie: zmiany zwyrodnieniowe typu alzheimerowskiego, choroby naczyniowe (miażdżyca), choroba Parkinsona.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009, Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia 137/2016]

Opracowanie odnosi się do oceny poszczególnych leków tylko w zakresie wybranych, najistotniejszych wskazań do stosowania w populacji osób starszych, tj. nie wszystkie wskazania do stosowania leków wymienionych w załączniku do zlecenia zostały uwzględnione w raporcie. Jest to uzasadnione ze względu na zapisy ustawy, zgodnie, z którymi sporządzona zostanie lista leków wydawanych bezpłatnie, bez dopłat pacjenta, niezależnie od wskazań, których dotyczą. Jednocześnie, zgodnie z treścią komunikatu MZ z dnia 28.08.2016 r. w sprawie leków dla seniorów: „Przysługują one uprawnionym pacjentom we wskazaniach określonych w decyzji o objęciu refundacją. Jeżeli lek jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, to jest w nich wszystkich bezpłatny dla pacjenta. Jeżeli natomiast lek jest refundowany w określonych wskazaniach, to jest bezpłatny dla seniorów tylko i wyłącznie w tych właśnie wskazaniach.” W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu oceniano tylko wskazania refundowane wskazane w aktualnym Obwieszeniu MZ w sprawie leków refundowanych.

Dobór problemów zdrowotnych omówionych w niniejszym opracowaniu został wykonany na podstawie zarówno zarejestrowanych, jak i niezarejestrowanych wskazań refundacyjnych (tzw. „off-label”) produktów leczniczych znajdujących się w załączniku do przedmiotowego zlecenia. W doborze problemów zdrowotnych uwzględniono również fakt, iż część leków znajdujących się na liście leków refundowanych posiada dwa lub więcej poziomy odpłatności. W takich przypadkach, zgodnie z treścią zlecenia MZ analizowano problemy zdrowotne odrębnie dla każdego poziomu odpłatności. Przede wszystkim oceniono jednostki chorobowe charakterystyczne dla populacji osób w podeszłym wieku i mające znaczący wpływ na jakość ich życia.

Listę ocenionych substancji wraz z uwzględnionymi wskazaniami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Lista leków wraz z przypisanymi im kodami ATC i uwzględnionymi wskazaniami

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Leki oftalmologiczne	Leki rozszerzające źrenicę i porażające akomodację	Leki cholinolityczne	S01FA06	Tropicamidum	Stany przedoperacyjne oka - zaćma	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki oftalmologiczne	Leki przeciwzapalne	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	S01BC03	Diclofenacum		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby	Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych	Leki zawierające kwasy żółciowe	A05AA02	Acidum ursodeoxycholicum	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą
						Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby
Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości	Witamina B12 i kwas foliowy	Witamina B12 (cyjanokobalamina i pochodne)	B03BA01	Cyanocobalaminum (vit. B12)	Niedokrwistość megaloblastyczna	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki nasercowe	Leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca	Organiczne azotany	C01DA02	Glyceroli trinitras	Dławica piersiowa	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki nasercowe	Leki rozszerzające naczynia stosowane w leczeniu chorób serca	Organiczne azotany	C01DA14	Isosorbidi mononitras		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Preparaty do leczenia ran i owrzodzeń	Enzymy	Enzymy proteolityczne	D03BA02	Collagenasum	Owrzodzenia i oparzenia	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki stosowane w urologii	Inne leki stosowane w urologii, łącznie z przeciwskurczowymi	Leki przeciwskurczowe stosowane w urologii	G04BD08	Solifenacinum	Zespół pęcherza nadreaktywnego	Zespół pęcherza nadreaktywnego
Leki stosowane w urologii	Inne leki stosowane w urologii, łącznie z przeciwskurczowymi	Leki przeciwskurczowe stosowane w urologii	G04BD07	Tolterodinum		Zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Leki przeciw dnie moczanowej	Leki przeciw dnie moczanowej	Leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego	M04AA03	Febuxostat#	Hiperurykemia w ch. nowotworowych	Zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza, gdy leczenie allopurinolem jest przeciwwskazane lub nie może być kontynuowane z powodu wystąpienia działań niepożądanych
					Hiperurykemia gdy wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych	Leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych, gdy leczenie allopurinolem jest przeciwwskazane lub nie może być kontynuowane z powodu wystąpienia działań niepożądanych
Leki przeciwkrwotoczne	Leki przeciwfibrinolityczne	Aminokwasy	B02AA02	Acidum tranexamicum	Krwawienia związane z f brynolizą	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom	Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom	-	A4A9^	Thiethylperazinum (w nowotworach i operacjach)##	Nudności i wymioty (w nowotworach/ operacjach)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom	Leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom	Antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT3	A04AA01	Ondansetronum (w nowotworach złośliwych)		Nowotwory złośliwe
Inne leki działające na układ nerwowy	Parasympatykomimetyki	Leki hamujące cholinoesterazę	N07AA02	Pyridostigmini bromidum###	Miastenia	Miastenia
					Porażenna niedrożność jelit lub zatrzymanie moczu pooperacyjne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania*
Preparaty przeciwko kaszlowi i przeziębieniom	Leki wykrztuśne, z wyłączeniem preparatów złożonych zawierających leki przeciwkaszlowe	Mukolityki	R05CB03	Carbocisteinum	Dyskineza rzęsek	Mukowiscydoza
						Pierwotna dyskineza rzęsek

* wymieniono wskazania refundacyjne zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi

#febuxostat dostępny jest dla pacjentów w ramach dwóch odpłatności w zależności od wskazań (30% – leczenie przewlekłej hiperurykემii, 50% – zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykემii)

##tietylperazyna dostępna jest dla pacjentów w ramach dwóch odpłatności w zależności od wskazań (ryczałt – nowotwory złośliwe, 30% – wszystkie zarejestrowane wskazania)

###pirydozyna dostępna jest dla pacjentów w ramach dwóch odpłatności w zależności od wskazań (ryczałt – miastenia, 30% – wszystkie zarejestrowane wskazania)

^kod ATC pochodzi z ChPL Torecan (Thiethylperazinum) i nie znajduje się na liście kodów ATC przedstawionych na stronie WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, data: 16.04.2018 r.), aczkolwiek odnosi się on najprawdopodobniej do klasyfikacji Anatomical Classification of Pharmaceutical Products EphMRA z 2006 roku (grupa leków oznaczona kodem A4A9 została opisana jako „inne leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom”, ang. *other antiemetics and antinauseants*) (<http://farmacia.udec.cl/wp-content/uploads/2015/09/atc.pdf>, data: 16.04.2018 r.)

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu problemy zdrowotne są jednostkami chorobowymi o charakterze przewlekłym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta lub o charakterze ostrym, które mają wpływ na długość lub jakość życia pacjentów.

[Źródła: Szczeklik 2015, Rosenthal 2009, Kostka 2009]

2.3. Metodologia opracowania

Opracowanie podzielono na poszczególne jednostki chorobowe, których wybór przedstawiono we wcześniejszym rozdziale.

W zakresie **kategorii A** wskazanej w zleceniu, tj. *uwzględnienie znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z populacji powyżej 75. r.ż.*, starano się odnaleźć informacje na temat obciążenia chorobą w populacji docelowej. W tym celu przeszukano podręczniki medyczne, w szczególności poświęcone populacji geriatrycznej oraz inną literaturę fachową.

W opracowaniu przedstawiono wartość wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY). Parametr ten wyraża łącznie: lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową (ang. *years of life lost*, YLL) oraz lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową (ang. *years lost due to disability*, YLD). Wskaźnik ten pozwala na pomiar obciążenia danej populacji określoną jednostką chorobową. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, którego przyczyną może być przedwczesna śmierć lub inwalidztwo. Wskaźnik ten jest wykorzystywany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) oraz inne instytucje z obszaru zdrowia publicznego do szacowania wpływu danej jednostki chorobowej na zdrowie społeczeństwa. Wartość wskaźnika DALY podawana jest w tysiącach.

Jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DALY, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości dotyczą populacji polskiej w wieku powyżej 70 lat na podstawie *Global Health Estimates 2015: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015*. Geneva, World Health Organization; 2016. W przypadku problemów zdrowotnych, które stanowiły temat wcześniejszych opracowań, obok wartości DALY pochodzącej z opracowania WHO 2016 przedstawiono wartości, które zostały wykorzystane we wcześniejszych raportach.

W opracowaniu przedstawiono również wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (ang. *disability weights*, DW). Parametr ten odzwierciedla dotkliwość danej choroby/stanu zdrowia w skali od 0 (pełne zdrowie) do 1 (odpowiednik śmierci). W uzasadnionych przypadkach (szczególnie w przypadku braku wartości *disability weight* dla danej jednostki chorobowej ogółem) przedstawiono również wartość DW dla powikłań określonej jednostki chorobowej.

Podobnie jak w przypadku DALY, jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DW, w opracowaniu przedstawiono wartość dla innej jednostki chorobowej o zbliżonej charakterystyce. Przedstawione wartości zostały oszacowane dla populacji ogólnej. W opracowaniu przedstawiono wartości DW pochodzące z *The Global Burden of Disease Study 2016* (GBD 2016). W przypadku problemów zdrowotnych przedstawionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji, przedstawiono również wartości DW pochodzące z wcześniejszych publikacji.

W odniesieniu do **kategorii B** zlecenia, tj. *skuteczności i bezpieczeństwa oraz siły zaleceń dotyczących stosowania leku*, ocena została wykonana na podstawie informacji z rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej.

W związku z ograniczeniami czasowymi oraz kadrowymi Agencji, nie było możliwe przeprowadzenie pełnego przeglądu systematycznego opublikowanych opracowań. Wyszukiwania zostały ograniczone do najnowszych polskich, brytyjskich (NICE) i/lub międzynarodowych (europejskie lub światowe) rekomendacji i wytycznych (ostatnie 6 lat), odnoszących się do zastosowania wskazanych substancji czynnych w danym problemie zdrowotnym, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia populacji geriatrycznej. W pierwszej kolejności koncentrowano się na opracowaniach, w których przedstawiono siłę rekomendacji oraz jakość dowodów, na podstawie których została wydana. W przypadku gdy nie odnaleziono rekomendacji dotyczących bezpośrednio danej substancji leczniczej, przedstawiono zalecenia dotyczące zastosowania danej grupy leków. W trakcie wyszukiwania starano się odnaleźć opracowania dotyczące wszystkich substancji leczniczych/grup leków objętych przedmiotowym zleceniem. W przypadku odnalezienia wytycznych europejskich i światowych, przedstawiano jedynie najnowszą publikację. W przypadku braku odnalezienia wytycznych brytyjskich i międzynarodowych przedstawiano wytyczne pochodzące z USA. W przypadku braku

odnalezienia jakichkolwiek wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 6 lat, przedstawiono starsze opracowania.

W opisach rekomendacji szczególną uwagę zwrócono na informacje dotyczące umiejscowienia ocenianej substancji czynnej/grupy leków w stosunku do innych opcji terapeutycznych zalecanych w tym wskazaniu.

W opracowaniu przedstawiono również informacje o wydanych przez Agencję rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących ocenianych substancji w uwzględnionych wskazaniach. W przypadku substancji leczniczych, dla których nie wydano rekomendacji Prezesa w analizowanych wskazaniach, poszukiwano opinii Rady Przejrzystości lub Rady Konsultacyjnej (wskazania off-label).

Ponadto, w rozdziałach dotyczących rekomendacji klinicznych zamieszczono dodatkowe informacje z ChPL (o ile takie informacje były podane), dotyczące stosowania analizowanych leków w populacji osób w podeszłym wieku.

Kategorię C zlecenia, tj. *dostępność dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii*, wyznaczono poprzez wskazanie wielkości dopłat pacjentów do wymienionych leków w wybranych jednostkach chorobowych.

W opracowaniu uwzględniono produkty lecznicze, które znalazły się na liście refundacyjnej, obowiązującej od 1 marca 2018 roku i których poziom odpłatności był inny niż bezpłatny.

Wartość dopłaty świadczeniobiorcy (WŚD) w przeliczeniu na DDD/PDD obliczono wg poniższego wzoru:

$$\frac{WDS}{\text{ilość DDD}} = \frac{WDS}{\frac{\text{dawka} \times \text{liczba dawek}}{DDD}}$$

przy czym, zawsze gdzie było to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD. W przypadku produktów złożonych, wykorzystano dane dotyczące DDD pochodzące ze strony WHO: https://www.whocc.no/ddd/list_of_dds_combined_products/. W przypadku maści, dla których nie ma ustalonego DDD, ani PDD, przyjęto, iż opakowanie leku wystarcza na miesiąc terapii.

Zawsze gdy należało rozstrzygnąć, którą wartość PDD do oszacowania uwzględnić (np. jeżeli PDD było wyrażone zakresem stosowanych dawek), przyjmowano założenie konserwatywne (tj. uwzględniając większe zużycie leku). Założenie to jest na korzyść dla pacjenta, ponieważ większe koszty leczenia z perspektywy pacjenta oznaczają większą potrzebę refundacji leku (zgodnie z przyjętą metodyką) w analizowanej populacji pacjentów.

W przypadku kropli do oczu, PDD obliczono na podstawie danych z charakterystyk produktów leczniczych, przyjmując za wielkość jednej kropli 0,05 ml, zgodnie z informacjami podanymi przez WHO (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=S01EA05&showdescription=yes).

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubieniem zaznaczono te produkty, które stanowią podstawę limitu w swoich grupach. Należy zwrócić uwagę, że nie zawsze oznacza to, że stanowią podstawę limitu dla wszystkich produktów, zawierających daną substancję czynną, ze względu np. na odmienną drogę podania.

3. Problemy zdrowotne

3.1. Nudności i wymioty w nowotworach i operacjach

3.1.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla nudności i wymiotów w przebiegu leczenia nowotworach i operacjach. Poniżej przedstawiono wartości współczynnika obciążenia jednostką chorobową (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych do ocenianego w opracowaniu:

- Diagnoza i pierwszy etap leczenia nowotworu: 0,288 (0,193 – 0,399);
- Terminalna faza nowotworu: 0,54 (0,377 – 0,687).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla nowotworów złośliwych: 406,2 tys. wg. danych za 2016 rok.

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania podczas gdy wymioty są definiowane jako gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. U chorych na nowotwory nudności i wymioty są uciążliwym objawem samej choroby lub niepożądanym działaniem leczenia.

Wymieniane są następujące przyczyny wystąpienia nudności i wymiotów: leki i toksyny (w tym cystostatyki i niektóre leki immunosupresyjne), choroby ośrodkowego układu nerwowego, choroby przewodu pokarmowego i otrzewnej, choroby gruczołów wewnątrzwydzielniczych i przemiany materii, choroby układu moczowego, ciąża i inne. Najwyższy potencjał emetogenny spośród chemioterapeutyków wykazują: cisplatyna $\geq 50\text{mg/m}^2$, cyklofosfamid $>1500\text{mg/m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $>250\text{mg/m}^2$, chlormetyna (mechloretoamina) i streptozocyna oraz połączenie antybiotyku z grupy antracyklin z cyklofosfamidem. Wywołują one wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. [raport OT-4321-1/2018]

Epidemiologia

W przypadku chemioterapii nudności i wymioty występują, w zależności od zastosowanego schematu, u około 70-80% chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Leki o wysokim potencjale emetogennym jak cisplatyna $\geq 50\text{mg/m}^2$, cyklofosfamid $>1500\text{mg/m}^2$, dakarbazyna i karmustyna $>250\text{mg/m}^2$, chlormetyna (mechloretoamina) i streptozocyna wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. Większa predyspozycja do występowania nasilonych nudności i wymiotów oraz mniejsza skuteczność leczenia zapobiegawczego dotyczą chorych w młodszym wieku i kobiet oraz osób z wywiadem choroby lokomocyjnej. [raport OT-4321-1/2018]

Ogólna częstość występowania wymiotów wynosi około 30%, a nudności około 50%. W podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, wskaźnik pooperacyjnych nudności i wymiotów (PONV, ang. *postoperative nausea and vomiting*) może wynieść nawet 80%. [SAA 2014]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Intensywne wymioty mogą prowadzić do licznych powikłań w tym do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej, zasadowicy metabolicznej, zachłyśnięcia i zachłystowego zapalenia płuc, pęknięcia ściany przełyku, linijnego pęknięcia błony śluzowej w rejonie połączenia żołądkowo-przełykowego oraz niedożywienia. [raport OT-4321-1/2018]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Głównym celem terapii jest zapobieganie wystąpieniu nudności i wymiotów polegające na stosowaniu profilaktyki przed rozpoczęciem chemioterapii i radioterapii oraz operacji. Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom typu późnego polega na dobrej kontroli nudności i wymiotów typu ostrego.

Całkowita eliminacja wymiotów typu ostrego (wczesnego) jest możliwa w około 80% przypadków, a późnego 40-50%. Szacuje się, że nudności można skutecznie kontrolować u $>50\%$ chorych. [raport OT-4321-1/2018]

Nudności i wymioty pooperacyjne pociągają za sobą wiele niekorzystnych następstw: zmniejszają komfort i stysfakcję pacjenta z leczenia, opóźniają wprowadzenie żywienia, utrudniają wczesną rehabilitację ruchową, mogą prowadzić do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych, wydłużają pobyt w szpitalu, a co za tym idzie zwiększają koszty. [Owczuk 2013]

3.1.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 11-12.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących nudności i wymiotów w przebiegu chorób nowotworowych oraz operacji z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- thiethylperazinum (w przebiegu chorób nowotworowych i operacji);
- ondasetronum (w nowotworach złośliwych).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*, *Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAiIT)*;
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- międzynarodowe: *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*, *Society for Ambulatory Anaesthesiology (SAA)*;
- europejskie: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *European Society of Anaesthesiology (ESA)*;
- amerykańskie: *American Society of Anaesthesiologists (ASA)*.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Wytyczne praktyki klinicznej – nudności i wymioty (w nowotworach/operacjach)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nudności i wymioty w nowotworach	
Rekomendacje polskie	
PTOK 2013 (Polska)	<p>Wytyczne odnoszą się do zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w leczeniu wspomagającym dorosłych. Uwzględniają postępowanie zapobiegawcze oraz ratunkowe w przypadku wystąpienia zaburzeń ze strony układu pokarmowego w tym nudności i wymiotów związanych z chemioterapią i radioterapią.</p> <p><u>Jako podstawowe leki o działaniu antyemetogennym wytyczne wymieniają:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron); • inhibitory receptora NK-1 (aprepitant); • kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon). <p>Dodatkowo jako leki uzupełniające terapię (mające niższą aktywność) wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2 (metoklopramid); • pochodne fenotiazyny (tietylperazyna); • pochodne butyrofenonu (wykazują niższą skuteczność przy hamowaniu receptora D2 niż metoklopramid); • leki przeciwhistaminowe (taksoidy, oksalipiatyna); • Benzodiazepiny (olanzapina). <p>Leiki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ Poszczególne leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ (setrony) różnią się strukturą chemiczną i parametrami farmakokinetycznymi, ale charakteryzują się podobną aktywnością i profilem toksyczności (wyjątek stanowi palonosetron). Jednoznacznie wykazano większą skuteczność antagonistów 5-HT₃ wobec innych leków (np. antagonistów D2) w zapobieganiu nudności i wymiotów typu ostrego występujących po CTH o wysokim lub średnim potencjale emetogennym, przy czym aktywność nie zależy od tego, jakie konkretne leki cytotoksyczne są stosowane ani od drogi i sposobu podania leku przeciwwymiotnego (postać doustna lub doustna — tabletki, syrop</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
Nudności i wymioty w nowotworach									
<p>bądź czopki) czy schematu dawkowania (skuteczność pojedynczej dawki dobowej i wielokrotnych dawek podzielonych jest porównywalna). Nie udowodniono przewagi antagonistów 5-HT3 nad innymi lekami w zapobieganiu nudności i wymiotów typu późnego. Wyjątek stanowi palonosetron, który charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i większym powinowactwem do receptora 5-HT3 w porównaniu z innymi setronami.</p> <p>W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT3 i kortykosteroidami w zapobieganiu nudności i wymioty typu ostrego i późnego, co uzasadnia łączne stosowanie tych leków w przypadku schematów CTH o wysokim ryzyku wystąpienia nasilonych nudności i wymiotów.</p> <p>Pochodne fenotiazyny Obecnie stosowane są w ograniczonym zakresie z powodu niewielkiej aktywności przeciwwymiotnej.</p> <p><u>Postępowanie zapobiegawcze - ogólne zasady postępowania</u> Ogólnie akceptowane są podstawowe zasady postępowania, które uwzględniają konieczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oceny potencjału emetogennego planowanego schematu CTH (zasadę stanowi określenie stopnia ryzyka wyznaczonego przez lek o najwyższym potencjale emetogennym, z uwzględnieniem supraaddytywnego działania w przypadku kojarzenia niektórych leków cytotoksycznych); • ustalenia indywidualnej charakterystyki chorego w aspekcie ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów; • doboru leków przeciwwymiotnych na podstawie oceny potencjału emetogennego schematu CTH i indywidualnej charakterystyki chorego oraz działań niepożądanych leków przeciwwymiotnych (w przypadku schematów CTH kilkudniowej — ocena ryzyka nudności i wymiotów w każdej dobie leczenia i odpowiedni dobór leków przeciwwymiotnych); • stosowania skojarzonego leczenia przeciwwymiotnego, z uwzględnieniem najniższych skutecznych dawek leków; • preferowania leków podawanych drogą doustną; • odstępowania od zastosowania lub zmniejszania dawki kortykosteroidów w przypadku ich jednoczesnego stosowania w schemacie CTH lub wykorzystania aprepitantu w postępowaniu przeciwwymiotnym; • oceny skuteczności leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu CTH, z uwzględnieniem w diagnostyce różnicowej możliwości innej przyczyny nudności i wymiotów (np. niedrożności przewodu pokarmowego, uszkodzenia wątroby, przerzutów w OUN lub wątrobie, obrzęku mózgu, zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór, hiperkalcemii lub innej nieprawidłowości elektrolitowej, mocznicy, stosowania opioidów albo niektórych innych leków); • stosowania leczenia ratunkowego w przypadku rzeczywistej nieskuteczności leczenia zapobiegawczego pierwszej linii. • Bardzo ważne jest przestrzeganie zasad efektywności kosztowej leczenia, w tym odstępowanie od nieskutecznej eskalacji dawki inhibitorów receptora 5-HT3 i aprepitantu oraz niepotrzebnego wydłużenia czasu stosowania wymienionych leków (przede wszystkim nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów receptora 5-HT3 w 2. i kolejnych dobach po CTH). Należy pamiętać, że antagoniści receptora 5-HT3 i aprepitant są nieskuteczne w przypadku nudności i wymiotów powodowanych innymi przyczynami niż leczenie przeciwnowotworowe (wyjątek stanowią setrony w nudności i wymiotów pooperacyjnych). <p>Schemat zasad postępowania zapobiegawczego zależnie od potencjału emetogennego CTH przedstawiono w tabeli poniżej.</p>									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="475 1592 1430 1637" style="text-align: center;">Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego</th> </tr> <tr> <th data-bbox="475 1637 655 1720" style="text-align: center;">Ryzyko nudności i wymiotów</th> <th data-bbox="655 1637 1430 1720" style="text-align: center;">Postępowanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1720 655 1928" style="text-align: center; vertical-align: middle;">Wysokie</td> <td data-bbox="655 1720 1430 1928"> Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dzień 1.) i 8 mg (dni 2.–4.) + Antagonista NK-1 125 mg – 80 mg – 80 mg (dni 1.–3.) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 1928 655 2004" style="text-align: center; vertical-align: middle;">Średnie</td> <td data-bbox="655 1928 1430 2004"> Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + </td> </tr> </tbody> </table>		Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego		Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie	Wysokie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dzień 1.) i 8 mg (dni 2.–4.) + Antagonista NK-1 125 mg – 80 mg – 80 mg (dni 1.–3.)	Średnie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) +
Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego									
Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie								
Wysokie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dzień 1.) i 8 mg (dni 2.–4.) + Antagonista NK-1 125 mg – 80 mg – 80 mg (dni 1.–3.)								
Średnie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) +								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
Nudności i wymioty w nowotworach							
	<table border="1" data-bbox="475 331 1430 454"> <tr> <td></td> <td>Deksametazon 12 mg (dni 1.–4.)</td> </tr> <tr> <td>Niskie</td> <td>Deksametazon (dzień 1.)</td> </tr> <tr> <td>Minimalne</td> <td>Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości</td> </tr> </table> <p>W przypadku minimalnego ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów leczenie wprowadzamy jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości.</p> <p>Istotne jest leczenie wspomagające, przy występowaniu nasilonych nudności i wymiotów należy dbać o właściwe nawodnienie chorego i wyrównywanie ubytków elektrolitowych.</p> <p>Wytyczne podkreślają konieczność indywidualnego podejścia do chorego podczas doboru leków przeciwwymiotnych. Należy uwzględnić przede wszystkim potencjał emetogeny schematu chemioterapii, charakterystykę chorego oraz możliwe działania niepożądane leków przeciwwymiotnych.</p> <p><i>Nie przedstawiono poziomów dowodów i siły zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie określono</i></p>		Deksametazon 12 mg (dni 1.–4.)	Niskie	Deksametazon (dzień 1.)	Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości
	Deksametazon 12 mg (dni 1.–4.)						
Niskie	Deksametazon (dzień 1.)						
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości						
Rekomendacje zagraniczne							
MASCC/ESMO 2016 (Europa)	<p>Wytyczne opisują zasady postępowania zapobiegającego nudnościom i wymiotom wywołanych chemioterapią i radioterapią oraz u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową.</p> <p><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym, nie opartej na schemacie antracyklina-cyklofosfamid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie schematu złożonego z trzech leków, w tym z jednorazowych dawek leków z grupy antagonistów 5-HT₃, deksametazonu i leków z grupy antagonistów NK-1 (aprepitant, fosaprepitant, netupitant lub rolapitant), podawanych przed chemioterapią [poziom ufności MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO I; poziom zaleceń ESMO: A]. U pacjentów otrzymujących chemioterapię o działaniu silnie emetogenym (nie opartą na schemacie antracyklina-cyklofosfamid) i leczonych kombinacją antagonistów NK₁, antagonistów 5-HT₃ i deksametazonu, sugeruje się zastosowanie deksametazonu w dniach 2-4, aby zapobiec opóźnionym nudnościom i wymiotom [poziomufności MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO I; poziom zaleceń ESMO: B]. <p><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym u kobiet z rakiem piersi leczonych schematem antracyklina-cyklofosfamid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie schematu trójlekowego obejmującego pojedyncze dawki antagonistów receptora 5-HT₃, deksametazonu i antagonistów receptora NK₁ (aprepitant, fosaprepitant, netupitant lub rolapitant) przed podaniem chemioterapii [poziom ufności MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO I; poziom zaleceń ESMO: A]. U kobiet z rakiem piersi leczonych kombinacją antagonistów receptora 5-HT₃, deksametazonu i antagonistów receptora NK₁ w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom, aprepitant lub deksametazon należy stosować w dniach 2 i 3, jednak nie w sytuacji, jeśli fosaprepitant, netupitant lub rolapitant zostały użyte w dniu 1 [poziom ufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II; poziom zaleceń ESMO: B]. <p><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W zapobieganiu ostrym wymiotom zaleca się stosowanie antagonistów 5-HT₃ i deksametazonu [poziomufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO II; poziom zaleceń ESMO: B]. U pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym znanym z potencjału do wywoływania opóźnionych wymiotów (np. oksaliplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid) można rozważyć zastosowanie deksametazonu w dniach 2-3 (poziomufności MASCC: niski; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO III; poziom zaleceń ESMO: C). Nie można zalecić rutynowej profilaktyki opóźnionych wymiotów u wszystkich innych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym [poziomufności MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO IV; poziom zaleceń ESMO: D]. W celu uniknięcia ostrych nudności i wymiotów wywołanych karboplatiną zaleca się 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nudności i wymioty w nowotworach	
	<p>stosowanie kombinacji antagonistów NK-1, deksametazonu i antagonistów 5-HT3 [poziomufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO II; poziom zaleceń ESMO: B].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli pacjenci otrzymają fosaprepitant, netupitant lub rolapitant w dniu 1, nie jest wymagana przeciwwymiotna profilaktyka opóźnionych wymiotów. • Jeśli pacjenci przyjmują aprepitant w dniu 1, zaleca się podanie aprepitantu w dniach 2 i 3 [poziomufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO II; poziom zaleceń ESMO: B]. <p><u>Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym wielodniową chemioterapią opartą na cisplatynie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci dotknięci przerzutowymi guzami zarodkowymi, otrzymujący wielodniową terapię cisplatyną powinni otrzymywać leczenie skojarzone złożone z antagonistów 5-HT3 + deksametazonu + aprepitantu w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom. Zaleca się również stosowanie deksametazonu w przypadku opóźnionych nudności i wymiotów [poziomufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II, poziom zaleceń ESMO: B]. <p><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o niskim i minimalnym potencjale emetogennym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pojedynczy środek przeciwwymiotny, taki jak deksametazon, antagonista 5-HT3 lub metoklopramid, może być brany pod uwagę w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących chemioterapię o niskim ryzyku wymiotnym [poziomufności MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; ESMO poziom dowodów: II; poziom zaleceń ESMO: B]. • Żadne leki przeciwwymiotne nie powinny być rutynowo podawane przed chemioterapią pacjentom bez nudności i wymiotów przyjmujących chemioterapię o minimalnym działaniu wymiotnym [poziomufności MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: IV; poziom zaleceń ESMO: D]. • Nie należy podawać leku przeciwwymiotnego w celu zapobiegania opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o niskim lub minimalnym działaniu wymiotnym [poziomufności MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: IV; poziom zaleceń ESMO: D]. <p><u>Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią w dużych dawkach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach w celu przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych, przed chemioterapią zaleca się zastosowanie kombinacji antagonistów 5-HT3 z deksametazonem i aprepitantem (125 mg doustnie w 1. dniu i 80 mg w dniach 2-4) [poziomufności MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: I; poziom zaleceń ESMO: A]. <p><u>Leki przeciwwymiotne w zaawansowanym raku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem przeciwwymiotnym z wyboru u pacjentów z zaawansowanym nowotworem jest metoklopramid [poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziomufności MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: III; poziom zaleceń ESMO: C]. • Alternatywne opcje obejmują haloperidol, lewomepromazyne lub olanzapinę [poziom konsensusu MASCC: wysoki, poziomufności MASCC: niski; poziom dowodów ESMO: V; poziom zaleceń ESMO: D]. <p><i>Poziomy ufności naukowego MASCC zostały sklasyfikowane jako</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>wysokie: powtarzane, randomizowane badania, które były odpowiednio dobrane i dobrze przeprowadzone</i> - <i>umiarkowane: co najmniej jedno badanie z randomizacją, poparte dobrze przeprowadzonym, badania fazy II lub ewentualnie kilka dobrze przeprowadzonych badań fazy II;</i> - <i>niskie: formalne badania kliniczne o poziomie mniejszym niż podane powyżej;</i> - <i>bardzo niski: tylko wnioski kliniczne;</i> - <i>brak dowodów naukowych.</i> <p><i>Poziom konsensusu MASCC podano jako wysoki, umiarkowany lub niski.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie zaleceń ESMO zostały przyjęte na podstawie klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych:</i></p> <p><i>Poziomy dowodów ESMO:</i></p> <p><i>I Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem o uprzedzenia (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazały heterogeniczność.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																																																															
Nudności i wymioty w nowotworach																																																																																																
	<p>III <i>Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p>IV <i>Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p>V <i>Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Poziom zaleceń ESMO:</i></p> <p>A <i>Zdecydowanie rekomendowana terapia. Istnieją mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną</i></p> <p>B <i>Terapia rekomendowana. Istnieją mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną.</i></p> <p>C <i>Opcjonalna rekomendacja. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub niekorzystnymi czynnikami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...).</i></p> <p>D <i>Terapia na ogół niezalecana. Istnieją umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub występującym działaniu niepożądanym.</i></p> <p>E <i>Terapia zdecydowanie nie rekomendowana. Istnieją mocne dowody świadczące o skuteczności lub występującym działaniu niepożądanym.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów</i></p>																																																																																															
Nudności i wymioty pooperacyjne																																																																																																
Rekomendacje zagraniczne																																																																																																
SAA 2014 (międzynarodowe)	<p>Tak jak wszystkie leki, także przeciwwymiotne niosą ze sobą ryzyko działań niepożądanych, od bólu głowy do wydłużenia odcinka QT. Dlatego też powinno się oszacować ryzyko wystąpienia PONV za pomocą odpowiednich skal.</p> <p>Redukcja ryzyka PONV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór znieczulenia miejscowego nad ogólnym (A1); • podawanie profolu (A1) • unikanie stosowania podtlenku azotu (A1) oraz lotnych środków znieczulających (A2); • zmniejszanie użycia opioidów w trakcie (A2) oraz po operacji (A1); właściwe nawodnienie (A1). <p>W poniższej tabeli wyszczególniono substancje stosowane w profilaktyce PONV u osób dorosłych z uwzględnieniem momentu podania i zalecanej dawki.</p> <table border="1" data-bbox="475 1182 1430 1818"> <thead> <tr> <th>Substancja</th> <th>Dawka</th> <th>Poziom dowodów</th> <th>Moment podania</th> <th>Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aprepitant</td> <td>40 mg p.o.</td> <td>A2</td> <td>Rozpoczęcie zabiegu</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td>Casopitant</td> <td>150 mg p.o.</td> <td>A3</td> <td>Rozpoczęcie zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>4-5 mg i.v.</td> <td>A1</td> <td>Rozpoczęcie zabiegu</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>Dimenhidrynat</td> <td>1 mg/kg i.v.</td> <td>A1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dolasetron</td> <td>12,5 mg/kg i.v.</td> <td>A2</td> <td>Koniec operacji; moment podanie nie wpływa na skuteczność</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td>Droperidol</td> <td>0,625-1,25 mg i.v.</td> <td>A1</td> <td>Koniec operacji</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>Efedryna</td> <td>0,5 mg/kg i.m.</td> <td>A2</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Granisetron</td> <td>0,35-3 mg i.v.</td> <td>A1</td> <td>Koniec operacji</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>Haloperidol</td> <td>0,5-<2 mg i.m./i.v.</td> <td>A1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Metylprednizolon</td> <td>40 mg i.v.</td> <td>A2</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ondasetron</td> <td>4 mg i.v., 8 mg ODT</td> <td>A1</td> <td>Koniec operacji</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>Palonosetron</td> <td>0,075 mg i.v.</td> <td>A2</td> <td>Rozpoczęcie zabiegu</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td>Perfenazyna</td> <td>5 mg i.v.</td> <td>A1</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Prometazyna</td> <td>6,25-12,5 mg i.v.</td> <td>A2</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ramosetron</td> <td>0,3 mg i.v.</td> <td>A2</td> <td>Koniec operacji</td> <td>A2</td> </tr> <tr> <td>Rolapitant</td> <td>70-200 mg p.o.</td> <td>A3</td> <td>Rozpoczęcie zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Skopolamina</td> <td>przezskórnice</td> <td>A1</td> <td>Wieczór przed lub 2h przed operacją</td> <td>A1</td> </tr> <tr> <td>Tropisetron</td> <td>2 mg i.v.</td> <td>A1</td> <td>Koniec operacji</td> <td>Opinia eksperta</td> </tr> </tbody> </table> <p>Na podstawie obecnych dowodów nie zaleca się stosowania profilaktyki u wszystkich pacjentów poddawanych procedurom chirurgicznym.</p> <p>Profilaktyka skojarzona PONV jest lepsza niż stosowanie pojedynczych leków. Dorośli umiarkowanego ryzyka powinni otrzymać terapię złożoną z leków różnych klas.</p> <p>Jeśli profilaktyka zawiodła lub nie była stosowana, a wystąpiły nudności lub wymioty po operacji zaleca się użycie leku przeciwwymiotnego innej klasy niż był stosowany w profilaktyce. Nie zaleca się ponownego podania deksametazonu i skopolaminy.</p>	Substancja	Dawka	Poziom dowodów	Moment podania	Poziom dowodów	Aprepitant	40 mg p.o.	A2	Rozpoczęcie zabiegu	A2	Casopitant	150 mg p.o.	A3	Rozpoczęcie zabiegu	-	Deksametazon	4-5 mg i.v.	A1	Rozpoczęcie zabiegu	A1	Dimenhidrynat	1 mg/kg i.v.	A1	-	-	Dolasetron	12,5 mg/kg i.v.	A2	Koniec operacji; moment podanie nie wpływa na skuteczność	A2	Droperidol	0,625-1,25 mg i.v.	A1	Koniec operacji	A1	Efedryna	0,5 mg/kg i.m.	A2	-	-	Granisetron	0,35-3 mg i.v.	A1	Koniec operacji	A1	Haloperidol	0,5-<2 mg i.m./i.v.	A1	-	-	Metylprednizolon	40 mg i.v.	A2	-	-	Ondasetron	4 mg i.v., 8 mg ODT	A1	Koniec operacji	A1	Palonosetron	0,075 mg i.v.	A2	Rozpoczęcie zabiegu	A2	Perfenazyna	5 mg i.v.	A1	-	-	Prometazyna	6,25-12,5 mg i.v.	A2	-	-	Ramosetron	0,3 mg i.v.	A2	Koniec operacji	A2	Rolapitant	70-200 mg p.o.	A3	Rozpoczęcie zabiegu	-	Skopolamina	przezskórnice	A1	Wieczór przed lub 2h przed operacją	A1	Tropisetron	2 mg i.v.	A1	Koniec operacji	Opinia eksperta
Substancja	Dawka	Poziom dowodów	Moment podania	Poziom dowodów																																																																																												
Aprepitant	40 mg p.o.	A2	Rozpoczęcie zabiegu	A2																																																																																												
Casopitant	150 mg p.o.	A3	Rozpoczęcie zabiegu	-																																																																																												
Deksametazon	4-5 mg i.v.	A1	Rozpoczęcie zabiegu	A1																																																																																												
Dimenhidrynat	1 mg/kg i.v.	A1	-	-																																																																																												
Dolasetron	12,5 mg/kg i.v.	A2	Koniec operacji; moment podanie nie wpływa na skuteczność	A2																																																																																												
Droperidol	0,625-1,25 mg i.v.	A1	Koniec operacji	A1																																																																																												
Efedryna	0,5 mg/kg i.m.	A2	-	-																																																																																												
Granisetron	0,35-3 mg i.v.	A1	Koniec operacji	A1																																																																																												
Haloperidol	0,5-<2 mg i.m./i.v.	A1	-	-																																																																																												
Metylprednizolon	40 mg i.v.	A2	-	-																																																																																												
Ondasetron	4 mg i.v., 8 mg ODT	A1	Koniec operacji	A1																																																																																												
Palonosetron	0,075 mg i.v.	A2	Rozpoczęcie zabiegu	A2																																																																																												
Perfenazyna	5 mg i.v.	A1	-	-																																																																																												
Prometazyna	6,25-12,5 mg i.v.	A2	-	-																																																																																												
Ramosetron	0,3 mg i.v.	A2	Koniec operacji	A2																																																																																												
Rolapitant	70-200 mg p.o.	A3	Rozpoczęcie zabiegu	-																																																																																												
Skopolamina	przezskórnice	A1	Wieczór przed lub 2h przed operacją	A1																																																																																												
Tropisetron	2 mg i.v.	A1	Koniec operacji	Opinia eksperta																																																																																												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Nudności i wymioty w nowotworach	
	<p><u>Siła zaleceń:</u> <i>Kategoria A – dowody popierające:</i> <i>Poziom 1 – oparte na wielu RCT i zagregowane wyniki poparte metaanalizą;</i> <i>Poziom 2 – oparte na wielu RCT ale ich liczba niewystarczająca do metaanalizy;</i> <i>Poziom 3 – oparte na pojedynczym RCT.</i> <i>Kategoria B – dowody sugestywne:</i> <i>Poziom 1 – oparte na badaniach obserwacyjnych porównawczych i wykazano istotną statystycznie różnicę między interwencjami;</i> <i>Poziom 2 – oparte na badaniach obserwacyjnych nie porównawczych z zastosowaniem statystyki opisowej</i> <i>Poziom 3 – oparte na opisach przypadku.</i> <i>Kategoria C – dowody niejednoznaczne:</i> <i>Poziom 1 – metaanaliza nie wykazała różnicy istotnej statystycznie między grupami ($p < 0.01$);</i> <i>Poziom 2 – liczba badań jest niewystarczająca do przeprowadzenia metaanalizy i badania RCT nie wykazały różnicy istotnej statystycznie lub badania RCT prezentują niespójne wnioski;</i> <i>Poziom 3 – badania obserwacyjne prezentują niespójne wnioski lub nie pozwalają na wnioskowanie.</i> <i>Kategoria D: dowody niedostateczne: brak dowodów lub nie mogą być wykorzystane do oceny związku między interwencjami i wynikami zdrowotnymi.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
ASA 2013 (USA)	<p>Profilaktyka nudności i wymiotów poprawia komfort i satysfakcję pacjenta, skraca pobyt pacjenta w szpitalu, ale powinna być zastosowana wybiórczo. Natomiast w razie pojawienia się nudności i wymiotów po operacji powinno się wdrożyć leczenie w każdym przypadku.</p> <p>Substancje, które w badaniach wykazały się skutecznością w zapobieganiu nudnościom i wymiotom pooperacyjnym są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagoniści 5-HT₃: dolasetron, ondansetron, tropisetron, ramosetron (A2-B); • leki uspokajające: droperidol (A1-B), haloperidol (A2-B), diksyrazynaw profilaktyce nudności (A3-B); • metoklopramid skuteczny w redukcji wymiotów w ciągu 24 h po operacji (A1-B); • skopolamina (A3-B), deksametazon (A1-B). <p>Natomiast nowe badania RCT są niejednoznaczne w odniesieniu do wpływu niżej wymienionych substancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • palonosetronu na zapobieganie nudnościom i wymiotom pooperacyjnym (A2-E); • diksyrazynaw profilaktyce wymiotom (A3-E); • metoklopramid w okresie bezpośrednio po zabiegu (A1-E). <p>Najnowsze dowody są niewystarczające do wnioskowania na temat skuteczności następujących substancji: hydroksazyna (A3-B), perfenazyna (A3-B) oraz prochlorperazine (A1-E).</p> <p>Leczenie nudności i wymiotów pooperacyjnych: dowody wskazują na skuteczność dolasetronu i tropisetronu (A2-B). Mimo, iż pierwotne rekomendacje prezentowały skuteczność ondansetronu (A1-B), to nowe dowody nie są wystarczające do wnioskowania w tym aspekcie.</p> <p>Wielolekowa profilaktyka i leczenie: konsultanci oraz członkowie ASA nie są jednomyślni odnośnie zastosowania profilaktyki złożonej z kilku leków.</p> <p><i>Nie wyjaśniono co oznaczają poszczególne poziomy dowodów i siły zaleceń.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano informacji</p>

PONV – pooperacyjne nudności i wymioty (ang. *postoperative nausea and vomiting*); CTH - chemioterapia

Podsumowanie rekomendacji

Leczenie i profilaktyka nudności i wymiotów u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo.

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów u pacjentów z chorobami nowotworowymi: wytyczne utworzone przy współpracy dwóch organizacji międzynarodowych MASCC/ESMO z 2016 roku (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer, European Society for Medical Oncology*) oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku. Rekomendacje te dotyczą populacji ogólnej i nie wyszczególniają zasad postępowania w przypadku starszych pacjentów.

Zalecenia zawarte w odnalezionych wytycznych zostały sklasyfikowane pod względem poziomu emetogennego stosowanej chemioterapii oraz typu nudności i wymiotów. Nudności i wymioty zostały podzielone ze względu na czas w którym występują na ostre, późne oraz wyprzedzające (ostre- mogą pojawić się przeciągu 24h od podania chemioterapii, późne- od 24h po podaniu chemioterapii zwykle do 6 dni, wyprzedzające- występujące bezpośrednio przed kolejnym podaniem chemioterapii).

W profilaktyce i leczeniu nudności i wymiotów u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo opisane wytyczne kliniczne rekomendują przede wszystkim zastosowanie schematów skojarzonych obejmujących połączenie leków z grup antagonistów receptora 5-HT₃ (do których zalicza się ondansetron), antagonistów receptora NK₁ oraz deksametazonu. W przypadku zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym, wskazane formy leczenia należy zastosować przed rozpoczęciem chemioterapii. Podkreślono przy tym, że nie należy stosować rutynowej profilaktyki nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym i niskim działaniu wymiotnym. W przypadku minimalnego ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów leczenie należy wprowadzić jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości.

Zarówno organizacje PTOK jak i MASCC/ESMO rekomendowały zastosowanie antagonistów receptora 5-HT₃, do których należy **ondansetron**. W wytycznych PTOK dodatkowo odnaleziono odniesienie do leczenia nudności i wymiotów za pomocą pochodnych fenotiazyn (**tietylperazyna**). Podkreślono, że leki z tej grupy obecnie stosowane są w ograniczonym zakresie z powodu niewielkiej aktywności przeciwwymiotnej.

Leczenie i profilaktyka nudności i wymiotów pooperacyjnych

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące profilaktyki/leczenia pooperacyjnych nudności i wymiotów. Rekomendacje te dotyczą populacji ogólnej i nie wyszczególniają zasad postępowania w przypadku starszych pacjentów. Zarówno międzynarodowe jak i amerykańskie wytyczne zalecają stosowanie substancji z grupy antagonistów receptorów dopaminergicznych (w tym pochodnych fenotiazyny), do której należy tietylperazyna, ale nie wymieniają jej wprost wśród wyliczonych substancji.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

Prezes Agencji nie wydał rekomendacji dla substancji czynnej: ondansetronum.

Odnaleziono natomiast Opinię Prezesa Agencji z grudnia 2015 r. w sprawie zasadności dalszego refundowania substancji czynnej thiethylperazinum we wskazaniach zgodnych z ChPL.

W opinii Prezesa Agencji, biorąc pod uwagę zebrane dowody naukowe, analizę skutków ekonomicznych i finansowych oraz opinię Rady Przejrzystości finansowanie produktów leczniczych zawierających w swoim składzie substancję czynną tietylperazynę znajduje uzasadnienie w leczeniu przeciwwymiotnym.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL Torecan, thiethylperazinum):

- Leczenie pacjentów w podeszłym wieku (75 lat i więcej) nie powinno trwać dłużej niż dwa miesiące ze względu na ryzyko wystąpienia mimowolnych ruchów (opóźniona dyskineza). Częstość występowania ruchów minowalnych u osób w podeszłym wieku zakwalifikowano do grupy: „rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$)”.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL Zofran, Ondansetron Bluefish, Setronon):

- Osoby w podeszłym wieku - Zasady stosowania leku oraz dawkowanie i częstość podawania nie ulegają zmianie.
- Liczba doniesień dotyczących zapobiegania i leczenia pooperacyjnych nudności i wymiotów u pacjentów w podeszłym wieku jest niewielka, jednak ondansetron jest dobrze tolerowany przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczonych chemioterapią.
- Badania prowadzone u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z niewydolnością nerek dotyczyły jedynie dożylnego i doustnego podawania leku. Można jednak przypuszczać, że okres półtrwania ondansetronu po podaniu doodbytniczym w tych populacjach będzie podobny, jak u zdrowych ochotników, jako że klirens systemowy ondansetronu nie wpływa na szybkość eliminacji leku podanego doodbytniczo.
- Wczesne badania kliniczne I fazy przeprowadzone u zdrowych ochotników w podeszłym wieku wykazały nieznaczne, zależne od wieku zmniejszenie klirensu oraz zwiększenie okresu półtrwania ondansetronu. Jednakże, duża zmienność osobnicza spowodowała znaczące nakładanie się parametrów farmakokinetycznych pomiędzy osobami młodymi (w wieku poniżej 65 lat) a osobami w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej). Ogółem nie zaobserwowano różnic bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pomiędzy pacjentami młodymi a pacjentami w podeszłym wieku włączonymi do badań klinicznych nad zastosowaniem ondansetronu w zapobieganiu i hamowaniu nudności i wymiotów po chemioterapii, uzasadniających zmianę zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Opierając się na nowszych danych dotyczących stężeń ondansetronu w osoczu oraz modelach opisujących zależność ekspozycji i odpowiedzi na leczenie, przewiduje się większy wpływ

ondansetronu na odstęp QTcF u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej w porównaniu do młodych dorosłych. Przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące dawkowania dożylnego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat i powyżej 75 lat.

- Po podaniu dawki 8 mg maksymalne stężenie w osoczu osiągnęte jest przeciętnie po 1,5 godziny i wynosi około 30 µg/ml. Po podaniu dawek większych od 8 mg, ondansetron osiąga we krwi stężenia większe niż wynika to ze wzrostu dawki. Świadczyć to może o zmniejszeniu efektu pierwszego przejścia po podaniu większych dawek. Obecność pokarmu powoduje nieznaczne zmniejszenie dostępności biologicznej ondansetronu po podaniu doustnym. Leki zubożniające nie wywierają wpływu na dostępność biologiczną ondansetronu. Badania przeprowadzone u zdrowych, ochotników w podeszłym wieku wykazały klinicznie nieznaczące, zależne od wieku, zwiększenie dostępności biologicznej (65%) i wydłużenie okresu półtrwania ondansetronu (5 godzin).
- Badania u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek ograniczały się do podawania dożylnego i doustnego. Jednak można przypuszczać, że okres półtrwania ondansetronu po podaniu doodbytniczym będzie podobny do obserwowanego u zdrowych ochotników, gdyż stopień eliminacji ondansetronu po podaniu doodbytniczym nie jest określany przez klirens ogólnoustrojowy.

3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 3 Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Ondansetronum									
Atossa, tabl. powł., 8 mg	10 szt.	34,56	36,29	44,23	44,23	ryczałt	3,20	16 mg	0,64
Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	10 szt.	12,96	13,61	18,74	18,74	ryczałt	3,20	16 mg	1,28
Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg	10 szt.	16,20	17,01	24,95	24,95	ryczałt	3,20	16 mg	0,64
Setronon, tabl. powł., 8 mg	10 szt.	34,56	36,29	44,23	44,23	ryczałt	3,20	16 mg	0,64
Zofran, czopki, 16 mg	2 szt.	52,33	54,95	64,95	64,95	ryczałt	3,20	16 mg	1,6
Zofran, tabl. powł., 4 mg	10 szt.	31,86	33,45	38,58	22,12	ryczałt	19,66	16 mg	7,86
Zofran, syrop, 4 mg/5 ml	50 ml	37,80	39,69	44,82	22,12	ryczałt	25,9	16 mg	10,36
Zofran, tabl. powł., 8 mg	10 szt.	49,84	52,33	60,27	44,23	ryczałt	19,24	16 mg	3,85
Zofran Zydys, liofilizat doustny, 4 mg	10 szt.	31,86	33,45	38,58	22,12	ryczałt	19,66	16 mg	7,86
Zofran Zydys, liofilizat doustny, 8 mg	10 szt.	49,84	52,33	60,27	44,23	ryczałt	19,24	16 mg	3,85
Thiethylperazinum									
Torecan, tabl. powł., 6.5 mg	50 szt.	18,54	19,47	24,86	24,86	ryczałt*	3,2	13 mg	0,13
Torecan, tabl. powł., 6.5 mg	50 szt.	18,54	19,47	24,86	24,86	30%*	7,46	13 mg	0,3
Torecan, czopki, 6.5 mg	6 szt.	9,59	10,07	13,58	13,58	ryczałt	3,20	13 mg	1,08
Torecan, czopki, 6.5 mg	6 szt.	9,59	10,07	13,58	13,58	30%	4,07	13 mg	1,36

*Odpłatność ryczałtowa dla produktu leczniczego Torecan, dotyczy wskazania („wskazania objęte refundacją”) – „Nowotwory złośliwe”, natomiast odpłatność 30%, dotyczy wskazania – „We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”;

Wskazania rejestracyjne preparatu Torecan (czopki, tabletki): „Tietyloperazyna jest stosowana w leczeniu i zapobieganiu nudnościom, wymiotom i zawrotom głowy. Tietyloperazyna skutecznie hamuje i zapobiega nudnościom i wymiotom po zabiegach chirurgicznych, chemioterapii przeciwnowotworowej, radioterapii lub leczeniu lekami o działaniu wymiotnym (opiaty, alkaloidy sporyszu, teofilina), urazach czaszki i mózgu, w nadciśnieniu wewnątrzczaszkowym, migrenie i kinetozach, w mocznicy oraz zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, wątroby i dróg żółciowych. Preparat Torecan stosuje się w leczeniu zawrotów głowy w chorobie Meniere a i innych zaburzeniach błędniakowych, po wstrząśnięciu mózgu, zespole po wstrząśnięciu mózgu i miażdżycy naczyń mózgowych. W

zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów po chemioterapii tietyloperazyna jest skuteczna w przypadku chemioterapeutyków o łagodnym do umiarkowanym działaniu wymiotnym (fluorouracyl, doksorubicyna), natomiast w przypadku leków o silnym działaniu wymiotnym (cisplatina) jest stosunkowo nieskuteczna”.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających:

- Thiethylperazinum: 0,13 – 1,36 zł,
- Ondansetronum: 0,64 – 10,36 zł.

3.2. Pierwotna dyskineza rzęsek¹

3.2.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek, w związku z czym, zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i innych przewlekłych chorób układu oddechowego:
 - stan łagodny: 0,019 (0,011-0,033),
 - stan umiarkowany: 0,225 (0,153-0,31),
 - stan ciężki: 0,408 (0,273-0,556)

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością dla wskazania pierwotna dyskineza rzęsek, w związku z czym, zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji, u osób powyżej 70 roku życia:

- dla przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, wynosi: 120,6 (tys.);
- dla innych chorób układu oddechowego, wynosi 11,3 (tys.).

[Źródła: WHO, <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html]

Definicja

Pierwotna dyskineza rzęsek (ang. *primary ciliary dyskinesia*, PCD) jest to rzadki, uwarunkowany genetycznie zespół, który jest dziedziczony autosomalnie recesywnie i wiąże się z występowaniem zaburzeń czynności rzęsek lub ich nieprawidłową budową (najczęściej ramion dyneinowych). Zaburzenia funkcji dotyczą rzęsek ruchowych typu „9+2”.

U ok. 50% chorych PCD rozstrzenie oskrzeli współwystępuje z ang. *situs inversus*, czyli odwróceniem narządów wewnętrznych klatki piersiowej i jamy brzusznej. Ten zespół zaburzeń nazywany jest zespołem Kartagenera (inaczej zespołem Siewerta).

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-4/2015]

Epidemiologia

Częstość występowania pierwotnej dyskinezy rzęsek oceniana jest na od 1:20 000 do 1:16 000 żywych urodzeń. Inne źródło wskazuje na jeszcze szerszy zakres częstości występowania: 1:4 000-1:40 000. Zgodnie z przeprowadzonym w Europie wielośrodkowym badaniem wielkości populacji chorych na PCD poniżej 20 r.ż., wykazano, iż populacja ta liczy 1 009 chorych (dane z 26 państw UE). Największy odsetek chorych przypadających na 1 milion dzieci w wieku 5-14 lat, zaobserwowano na Cyprze (111/ 1 mln), Szwajcarii (47/1 mln) oraz Danii (46/1 mln).

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-4/2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

U dzieci z pierwotną dyskinezą rzęsek w późniejszym okresie często rozwija się astma oskrzelowa, co jest związane z nawracającymi obturacyjnymi zapaleniami oskrzeli, przewlekłym kaszlem, przyspieszonym oddechem.

¹ Wskazanie prawdopodobnie nie dotyczy populacji osób w wieku 75+, lub dotyczy w stopniu niewielkim, gdyż jest to rzadka choroba genetyczna, która prawdopodobnie obniża długość życia, brak jest aktualnych dostępnych ocen ilościowych [Źródło: Orpha.net 2016]. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 13), wskazany w załączniku do zlecenia lek zawierający karbocysteinę, jest lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce we wskazaniach: pierwotna dyskineza rzęsek oraz mukowiscydoza.

[Źródło: raport AOTMiT-OT-434-4/2015]

Rokowanie zależy od szybkiego rozpoznania i odpowiedniego leczenia. Długość życia może być nieco obniżona, ale oceny ilościowe nie są aktualnie dostępne.

[Źródło: Orpha.net 2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest jak najdłuższe utrzymanie prawidłowej funkcji układu oddechowego i zapobieganie powikłaniom choroby, głównie pojawiającym się z czasem rozstrzeniom oskrzeli.

Opieka nad pacjentem z PCD jest wielopłaszczyznowa, powinna obejmować profilaktykę, działania lecznicze i monitorowanie przebiegu choroby. Podstawą leczenia jest codzienna fizjoterapia dróg oddechowych, powinna być stosowana przynajmniej dwukrotnie w ciągu doby, a w okresie zaostrzeń częściej. Drugim podstawowym aspektem leczenia jest wczesna terapia infekcji dróg oddechowych oraz ostrego zapalenia ucha środkowego, odpowiednio dobranym antybiotykiem, w zależności od wyników posiewów z dróg oddechowych.

Ze względu na większe ryzyko bezdechu sennego dorośli z PCD powinni mieć wykonane badanie polisomnograficzne. Ze względu na występujące problemy z płodnością, dorośli pacjenci mogą także wymagać wsparcia specjalistów medycyny reprodukcyjnej.

[Źródło: Solka 2017]

Wskazanie prawdopodobnie nie dotyczy populacji osób w wieku 75+, lub dotyczy w stopniu niewielkim, gdyż jest to rzadka choroba genetyczna, która prawdopodobnie obniża długość życia, brak jest aktualnych dostępnych ocen ilościowych.

[Źródło: Orpha.net 2016]

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 12.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- carbocysteinum.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council, (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- National Guideline Clearinghouse, (<http://www.guideline.gov/>)
- New Zealand Guidelines Group, (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- Agency for Healthcare Research and Quality, (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- Trip DataBase, (www.tripdatabase.com)
- Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, (<http://www.ptchp.org/index.php/zalecenia-ptchp>)
- European Respiratory Society, (<http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>)
- Primary Ciliary Dyskinesia Foundation (<https://pcdfoundation.org/>)
- American Thoracic Society (www.thoracic.org)
- Strony internetowe zagranicznych towarzystw chorób płuc oraz polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej i Termedii.

Znaleziono 2 rekomendacje odnoszące się do pierwotnej dyskinezy rzęsek: konsensus przygotowany przez European Respiratory Society (ERS 2009) oraz konsensus organizacji Primary Ciliary Dyskinesia Foundation (PCDF 2016).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4 Wytyczne praktyki klinicznej – żółciowa marskość wątroby

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PCDF 2016 (USA)	<p>W konsensusie podano informację, że z perspektywy terapeutycznej nie ma perspektywnych, randomizowanych badań klinicznych dotyczących monitorowania lub leczenia PCD. Dlatego lekarze leczący PCD adaptują podejścia terapeutyczne stosowane w innych przewlekłych chorobach układu oddechowego, takich jak mukowiscydoza i rozstrzenie oskrzeli bez mukowiscydozy. Różnice w różnych parametrach fenotypowych wśród PCD, mukowiscydozy i rozstrzenia bez mukowiscydozy sugerują, że terapie ekstrapolacyjne mogą w niektórych okolicznościach nie być odpowiednie do leczenia PCD.</p> <p>W dokumencie brak jest informacji na temat stosowania karbocysteiny oraz innych leków mukolitycznych w PCD.</p> <p>Oczyszczenie dróg oddechowych poprzez codzienną fizjoterapię klatki piersiowej jest wysoce zalecane w PCD. W przeciwieństwie do mukowiscydozy, oczyszczanie kaszlem jest zachowywane w PCD, więc oczekuje się, że klirens dróg oddechowych będzie całkiem korzystny w PCD i powinien stanowić podstawę długotrwałej terapii. Codzienne ćwiczenia fizyczne również powinny być silnie wspierane, ponieważ słaba wydolność fizyczna jest związana ze zmniejszoną czynnością płuc w PCD, a ćwiczenia mogą poprawić klirens śluzu.</p> <p>Inhalowane leki hiperosmolalne można stosować w każdym przypadku indywidualnie w PCD. Środki te promują kaszel i zmieniają reologię śluzu, aby sprzyjać zwiększonemu kaszlowi. W przypadku, gdy lekarz zaleca wziewny hipertoniczny roztwór soli w PCD, ważne jest, aby instruować pacjentów o odpowiedniej sterylizacji sprzętu.</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do populacji osób w wieku podeszłym.</p> <p>W opracowaniu nie podawano oceny jakości dowodów.</p> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: National Institutes of Health.</i></p>
ERS 2009 (Europa)	<p>Dokument ten zawiera konsensus dotyczący diagnozy i leczenia pierwotnej dyskinezy rzęsek w populacji pediatrycznej. Wytyczne te podkreślają, iż z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych na populacji chorych na PCD, wszystkie rekomendacje są oparte na dowodach o bardzo niskiej wiarygodności, bądź są ekstrapolowane z wytycznych dotyczących leczenia mukowiscydozy (jednakże przy uwzględnieniu faktu, iż skuteczność stosowanych leków może być różna w tych dwóch jednostkach chorobowych).</p> <p>W dokumencie brak jest informacji na temat stosowania karbocysteiny w PCD.</p> <p>Jednakże, inny lek również należący do grupy leków mukolitycznych – N-acetylocysteina w postaci wziewnej, nie powinna być używana u chorych z PCD, (Poziom dowodu: umiarkowany; korzyść: brak; siła rekomendacji: silna).</p> <p>Dzieci z PCD powinny być zachęcane do oczyszczania dróg oddechowych przy pomocy kombinacji fizjoterapii i ćwiczeń fizycznych, które powinny być regularnie przepisywane, (Poziom dowodów: umiarkowany; korzyść: znaczna; siła rekomendacji: silna).</p> <p>Wytyczne nie odnoszą się do populacji osób w wieku podeszłym.</p> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: European Respiratory Society, Swiss National Science Foundation (Program for Social Medicine, Preventive and Epidemiological Research grants 3233-069348 and 3200-069349), German Research Foundation (grant DFG Om 6/4).</i></p>

PCD – pierwotna dyskineza rzęsek

Podsumowanie rekomendacji

Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 2 rekomendacje postępowania w ocenianym wskazaniu. Żaden z dokumentów nie wymienia karbocysteiny w leczeniu pierwotnej dyskinezy rzęsek, wytyczne również nie podają informacji na temat stosowania innego leku mukolitycznego w postaci syropu. Żaden z dokumentów nie odnosi się do leczenia populacji osób w podeszłym wieku.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Carbocysteinum** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Mukolina, Carbocysteinum):

- Pacjenci w podeszłym wieku: stosuje się dawkowanie zalecane u pacjentów dorosłych.

3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 5. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Carbocisteinum									
Mukolina, syrop, 50 mg/ml	120 ml	4,42	4,64	6,50	6,50	30%	1,95	1,5 g	0,49

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających carbocisteinum: 0,49 zł.

3.3. Pierwotna żółciowa marskość wątroby

3.3.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową dla wskazania pierwotna żółciowa marskość wątroby, w związku z czym, zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- dla niewyrównanej marskości wątroby, o przyczynie innej niż zapalenie wątroby typu B lub C, i choroba alkoholowa: 0,178 (0,123–0,25);
- dla chorób pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych:
 - stan łagodny: 0,011 (0,005-0,021),
 - stan umiarkowany: 0,114 (0,078-0,159),
 - stan ciężki: 0,324 (0,22-0,442)

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością dla wskazania pierwotna żółciowa marskość wątroby, w związku z czym, zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji, u osób powyżej 70 roku życia:

- dla marskości wątroby, o przyczynie innej niż zapalenie wątroby typu B lub C, i choroba alkoholowa, wynosi: 6,5(tys.);
- dla chorób pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych, wynosi: 8,4(tys.).

[Źródła: WHO, <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html]

Definicja

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliary cholangitis*) to przewlekła choroba wątroby o etiologii autoimmunologicznej przebiegająca z cholestazą (zastojem żółci) spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. Charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby. U niektórych chorych PBC może prowadzić do niewydolności wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego.

W związku z tym, że dopiero od 2015 r. „pierwotne zapalenie dróg żółciowych” zostało uznane za tą samą chorobę, co „pierwotna żółciowa marskość wątroby”, w literaturze medycznej mogą występować dwie różne nazwy angielskie: *primary biliary cirrhosis* (pierwotna żółciowa marskość wątroby, PBC) i *primary biliary cholangitis* (pierwotne zapalenie dróg żółciowych, PBC).

[Źródło: raport OT.4311.12.2017, Szczekliki 2017]

Epidemiologia

Częstość występowania PBC znacznie wzrosła w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Wykazuje to porównanie badań epidemiologicznych z lat 70 i 90 XX wieku. W Szkocji w latach 70 częstość występowania PBC wynosiła 40 osób na 1 milion, a w latach 90 już 379 osób na 1 milion. Zdecydowana większość chorych stanowią kobiety w 5. i 6. dekadzie życia.

[Źródło: raport OT.4311.12.2017]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Nawet do 60% chorych może nie mieć żadnych objawów klinicznych. U pozostałych najczęściej występuje: przewlekłe zmęczenie (najbardziej dokuczliwy z objawów PBC), świąd skóry, suchość jamy ustnej i spojówek, ból w prawej okolicy podżebrowej, hepatomegalia, żółtaki, hiperpigmentacja skóry, w zaawansowanym stadium choroby żółtaczką oraz objawy wynikające z marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego. Świąd skóry często poprzedza występowanie innych objawów, dotyczy około 50% chorych – początkowo obejmuje tylko dłonie i stopy, później przechodzi na całe ciało, często ma ogromne nasilenie, uniemożliwiając choremu spanie, co skutkuje nawet zaburzeniami psychicznymi lub myślami samobójczymi.

Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) stosowany od wczesnej fazy choroby u osób dobrze reagujących na leczenie pozwala uzyskiwać przeżycia zbliżone do typowych dla zdrowej populacji o analogicznej płci i wieku, a włączony do leczenia w późnej fazie wydłuża okres wydolności wątroby i czas do przeszczepu (u 95% tych chorych do 14 lat do konieczności przeszczepu). U pozostałych chorych rokowanie jest gorsze i trudne do przewidzenia, prawdopodobnie najlepszym markerem progresji PBC jest poziom bilirubiny – średni czas przeżycia chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat, a odsetek 5-letnich przeżyć po przeszczepie wątroby osiąga ~85%.

[Źródło: raport OT.4311.12.2017, Szczeklik 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Nie ma leku zapewniającego całkowite wyleczenie, celem leczenia jest spowolnienie progresji choroby, leczenie świądu, oraz leczenie przewlekłego zmęczenia.

1. Do spowolnienia progresji PBC stosuje się kwas ursodeoksycholowy od blisko 20 lat. Mechanizm jego działania nie jest do końca znany, ale wiadomo, że wywiera efekt hepatoprotekcyjny na niemal wszystkich etapach rozwoju choroby. UDCA powoduje dużą poprawę parametrów biochemicznych wątroby, opóźnia histologiczną progresję choroby i wystąpienie powikłań związanych z rozwojem nadciśnienia wrotnego. UDCA jest bardzo dobrze tolerowany i rzadko wywołuje biegunkę.

2. Do leczenia świądu lekiem pierwszego wyboru jest doustna cholestyramina w dawkach 4-12 g/dziennie. W przypadku jej nieskuteczności można zastosować ryfampicynę (150mg dwa razy dziennie).

3. W przypadku przewlekłego zmęczenia nie ma skutecznej terapii, zakwestionowano efektywność stosowanego modafinilu (lek psychostymulujący).

[Źródło: raport OT.4311.12.2017, Szczeklik 2017]

3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 9.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia żółciowej marskości wątroby z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Acidum ursodeoxycholicum.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council, (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>)
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- National Guideline Clearinghouse, (<http://www.guideline.gov/>)
- New Zealand Guidelines Group, (http://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>)
- Agency for Healthcare Research and Quality, (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>)
- Trip DataBase, (www.tripdatabase.com)
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, (<http://www.ptg-e.org.pl/Wytyczne-PTG-E,113.html>)
- European Association for the Study of the Liver, (<http://www.easl.eu/>)
- Strony internetowe zagranicznych towarzystw gastroenterologii oraz polskich wydawnictw Medycyny Praktycznej i Termedii.

Znaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, lub pierwotnej marskości żółciowej wątroby, przygotowanych przez różne organizacje i panele eksperckie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Wytyczne praktyki klinicznej – żółciowa marskość wątroby

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTG 2013	Pacjenci z PBC (także z bezobjawową postacią choroby) powinni być leczeni UDCA w dawce 13–15 mg/kg/d.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																
(Polska)	<p>(I/A). Leczenie należy kontynuować bezterminowo (II–2/B1). A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%</p> <p>Korzystny długoterminowy efekt stosowania UDCA występuje u pacjentów we wczesnym stadium choroby oraz tych z pełną odpowiedzią biochemiczną na lek ocenioną po roku terapii (II–2/B1). Pełna odpowiedź na UDCA jest definiowana jako: stężenie bilirubiny ≤ 1 mg/dl (17 μmol/l), aktywność ALP $\leq 3 \times$ GGN i AST $\leq 2 \times$ GGN (kryteria paryskie) lub jako: normalizacja bądź obniżenie o przynajmniej 40% aktywności ALP (kryteria barcelońskie) (II–2/B1). A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%</p> <p>Nie ma konsensusu na temat sposobu leczenia chorych z suboptymalną odpowiedzią biochemiczną na leczenie UDCA. Jedną z sugerowanych możliwości u chorych bez marskości wątroby jest połączenie UDCA z budezonidem w dawce 6–9 mg/d (III/C2) A — 80%, B — 10%, C — 10%, D — 0%, E — 0%</p> <p>Poziom i jakość dowodów</p> <table border="1" data-bbox="379 629 1430 1070"> <thead> <tr> <th colspan="2">Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Badania kliniczne z randomizacją</td> </tr> <tr> <td>II-1</td> <td>Kontrolowane badania bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>II-2</td> <td>Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>II-3</td> <td>Serie przypadków lub badania bez kontroli</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Opinie ekspertów, epidemiologiczne, badania opisowe</td> </tr> <tr> <th colspan="2">Jakość dowodów</th> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Wysoka — mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły jakość dowodu</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Średnia — dalsze badania mogą zmienić jakość dowodu</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niska — dalsze badania zapewne zmienią jakość dowodu</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom poparcia dowodów</p> <table border="1" data-bbox="379 1115 1430 1361"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Poziom poparcia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Akceptacja w całości</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Akceptacja z pewnym zastrzeżeniem</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Akceptacja z poważnym zastrzeżeniem</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Odrzucenie w całości</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ponadto oceniono siłę proponowanych wytycznych, przyznając wartość „1”, gdy na podstawie jakości dowodu zalecenie uznano za kosztowo efektywne i wpływające w istotny sposób na losy pacjenta, lub „2” — gdy korzyści (szczególnie w zakresie kosztów) nie są pewne. <i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów</i> <i>Źródło finansowania: nie podano źródła finansowania.</i></p>	Poziom dowodów		I	Badania kliniczne z randomizacją	II-1	Kontrolowane badania bez randomizacji	II-2	Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne	II-3	Serie przypadków lub badania bez kontroli	III	Opinie ekspertów, epidemiologiczne, badania opisowe	Jakość dowodów		A	Wysoka — mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły jakość dowodu	B	Średnia — dalsze badania mogą zmienić jakość dowodu	C	Niska — dalsze badania zapewne zmienią jakość dowodu	Kategoria	Poziom poparcia	A	Akceptacja w całości	B	Akceptacja z pewnym zastrzeżeniem	C	Akceptacja z poważnym zastrzeżeniem	D	Odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem	E	Odrzucenie w całości
Poziom dowodów																																	
I	Badania kliniczne z randomizacją																																
II-1	Kontrolowane badania bez randomizacji																																
II-2	Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne																																
II-3	Serie przypadków lub badania bez kontroli																																
III	Opinie ekspertów, epidemiologiczne, badania opisowe																																
Jakość dowodów																																	
A	Wysoka — mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły jakość dowodu																																
B	Średnia — dalsze badania mogą zmienić jakość dowodu																																
C	Niska — dalsze badania zapewne zmienią jakość dowodu																																
Kategoria	Poziom poparcia																																
A	Akceptacja w całości																																
B	Akceptacja z pewnym zastrzeżeniem																																
C	Akceptacja z poważnym zastrzeżeniem																																
D	Odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem																																
E	Odrzucenie w całości																																
EASL 2017 (Europa)	<p>EASL jako leczenie pierwszego rzutu pierwotnej żółciowej marskości wątroby rekomenduje stosowanie doustnego kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w dawkach 13-15 mg/kg/dziennie. Stosowanie UDCA zwykle jest kontynuowane dożywotnio. (I-1)</p> <p>U pacjentów z PBC, u których stosowanie UDCA nie jest wystarczające EASL rekomenduje połączenie UDCA z kwasem obetycholowym (początkowa dawka 5 mg) (I-2)</p> <p>Poziom i jakość dowodów</p>																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Poziom dowodów	
	I	Badania kliniczne z randomizacją
	II-1	Kontrolowane badania bez randomizacji
	II-2	Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne
	II-3	Serie przypadków lub badania bez kontroli
	III	Opinie ekspertów, epidemiologiczne, badania opisowe
	Jakość dowodów	
	1	Silna rekomendacja
	2	Słabsza rekomendacja
	<p>Wytyczne podają informację, że pacjenci u których choroba wystąpiła w wieku <45 lat, są częściej objawowi i rzadziej odpowiadają na standardowe leczenie UDCA. Może to przekładać się na wyższy standaryzowany współczynnik umieralności w tej kategorii wiekowej, szczególnie w przypadku zgonów związanych z wątrobą, podczas gdy starsi pacjenci są bardziej narażeni na śmierć z przyczyn niezwiązanych z wątrobą.</p> <p><i>Konflikt interesów: zadeklarowano konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: European Association for the Study of the Liver.</i></p>	
AASLD 2009 (USA)	<p>Rekomenduje się stosowanie UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dzień pacjentom ze zdiagnozowanym PBC, którzy mają nieprawidłową wartość enzymów wątrobowych niezależnie od etapu histologicznego (klasa 1, poziom A).</p> <p>W przypadku pacjentów wymagających stosowania leków wiążących kwasy żółciowe, UDCA należy podawać 2-4 godziny przed lub po spożyciu posiłku (klasa I, poziom C)</p>	
	Klasyfikacja	
	I	Warunki, w przypadku których istnieją dowody i/lub ogólna zgoda co do tego, że dana diagnostyczna ocena, procedura lub leczenie są korzystne, użyteczne i skuteczne
	II	Warunki, w których występują sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności / skuteczności diagnostycznej oceny, procedury lub leczenia
	IIa	Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością
	IIb	Przydatność/skuteczność jest mniej udowodniona na podstawie dowodów/opinii
	III	Warunki, w których istnieje dowód i/lub ogólna zgoda, że diagnostyczna ocena/postępowanie/leczenie nie jest użyteczne/skuteczne i w niektórych przypadkach może być szkodliwe
	Poziom dowodów	
	A	Dane uzyskane z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz
	B	Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania, lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodna opinia ekspertów, studiów przypadku lub standardu opieki	
<i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów</i>		

PBC – pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. Primary biliary cirrhosis) lub pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. Primary biliary cholangitis) UDCA – kwas ursodeoksycholowy (ang. ursodeoxycholic acid), GKS – gl kortykosteroidy (ang. glucocorticoids), ALP – fosfataza alkaliczna (ang. Alkaline phosphatase), GGN – galaktoglukomannan (ang. Galactoglucomannan), AST - aminotransferaza asparaginianowa (ang. Aspartate Aminotransferase)

Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne EASL 2017, jako postępowanie w pierwotnej żółciowej marskości wątroby rekomendują: kwas ursodeoksycholowy (UDCA), a u pacjentów z PBC, u których stosowanie UDCA nie jest wystarczające połączenie UDCA z kwasem obetocholowym.

Wytyczne PTG 2013, jako postępowanie w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych rekomendują kwas ursodeoksycholowy u chorych w początkowej fazie choroby. W leczeniu chorych z suboptymalną

odpowiedzią biochemiczną na leczenie UDCA, u chorych bez marskości wątroby, wytyczne sugerują możliwość połączenia UDCA z budezonidem.

Wytyczne AASLD 2009 rekomendują stosowanie UDCA pacjentom ze zdiagnozowanym PBC, którzy mają nieprawidłową wartość enzymów wątrobowych niezależnie od etapu histologicznego.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Acidum ursodeoxycholicum** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji z 2015 r. dla produktu leczniczego Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. W uzasadnieniu podano, iż wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Proursan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby. Wnioskowanie opiera się na do wodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej.

Źródło:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/REK/RP_75_2015_Proursan.pdf

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Acidum ursodeoxycholicum –
 - Proursan - brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL
 - Ursocam - brak odniesienia do populacji powyżej 75. r.ż. w ChPL

3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 7. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Acidum ursodeoxycholicum									
Proursan, kaps., 250 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	81,00	85,05	95,98	74,77	30%	43,64	0,75 g	1,46
Ursocam, tabl., 250 mg	100 szt.	68,04	71,44	83,08	83,08	30%	24,92	0,75 g	0,75
Ursocam, tabl., 250 mg	90 szt.	61,23	64,29	75,22	74,77	30%	22,88	0,75 g	0,76

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających acidum ursodeoxycholicum: 0,75 zł – 1,46 zł.

3.4. Dławica piersiowa

3.4.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- Łagodna dławica piersiowa – 0,033 (0,02–0,052)
- Umiarkowana dławica piersiowa – 0,08 (0,052–0,113)
- Ciężka dławica piersiowa – 0,167 (0,11–0,24)

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla duszniczy bolesnej wynosi: 968,7 (tys.).

[Źródło: WHO 2016, GBD 2016]

Definicja

Dławica piersiowa to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej (lub jego równoważnikiem) z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego, wywołanego zwykle wysiłkiem fizycznym lub stresem (ale mogącym również występować samoistnie) i niezwiązanego z martwicą kardiomiocytów. Jest wyrazem niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen.

[Źródło: *Interna Szczeklika On-line*]

Podział choroby wieńcowej

1) stabilne zespoły wieńcowe (choroba wieńcowa przewlekła):

- a) dławica piersiowa stabilna
- b) dławica mikronaczyniowa
- c) dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi
- d) dławica naczynioskurczowa (syn. odmienna, Prinzmetal)

Rozpoznanie choroby wieńcowej u osób w podeszłym wieku jest utrudnione z powodu częstszego występowania nietypowych objawów i przeciwwskazań do wykonania prób obciążeniowych w związku z chorobami współistniejącymi. Rzadziej stosuje się u takich chorych zalecane metody leczenia, zarówno zachowawczego jak i inwazyjnego. Częściej przeprowadza się u nich PCI (przezskórna interwencja wieńcowa) pomimo wskazań do CABG (pomostowanie tętnic wieńcowych).

2) ostre zespoły wieńcowe (OZW).

- a) niestabilna dławica piersiowa (ang. *unstable angina* – UA)
- b) zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST elevation myocardial infarction* – NSTEMI)
- c) zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST elevation myocardial infarction* – STEMI)
- d) zawał serca nieokreślony – zmiany w EKG uniemożliwiają jednoznaczne rozpoznanie uniesienia ST: blok lewej odnogi pęczka Hisa (świeży lub wcześniej obecny), rytm ze stymulatora lub zawał rozpoznano na podstawie kryteriów klinicznych i biochemicznych, ale EKG wykonano po >24 h od początku objawów
- e) nagły zgon sercowy.

[Źródło: *Interna Szczeklika On-line*]

Epidemiologia

Dławica piersiowa stabilna

Dławica piersiowa może być pierwszym objawem choroby wieńcowej (częściej u kobiet niż u mężczyzn), może też pojawić się u chorych z wcześniej rozpoznaną chorobą wieńcową po przebyłym ostrym zespole wieńcowym lub bez takiego epizodu oraz u chorych po zabiegu rewaskularyzacji wieńcowej. Zapadalność wynosi 2-4/1000, a chorobowość 20-40/1000. Zazwyczaj pojawia się po 40. r.ż. u mężczyzn i 50. r.ż. u kobiet. Częstość

występowania dławicy piersiowej w badaniach populacyjnych zwiększa się u obu płci wraz z wiekiem (wynosi 5-7% i 10-12% kobiet oraz 4-7% i 12-14% mężczyzn odpowiednio w wieku 45-64 lat i 65-84 lat).

Dławica mikronaczyniowa

Chorzy z dławicą mikronaczyniową stanowią 10-20% chorych z dławicą piersiową; są to głównie (~70%) kobiety w wieku pomenopauzalnym lub okołomenopauzalnym. Średnia wieku chorych (~50 lat) jest mniejsza niż chorych z dławicą piersiową spowodowaną miażdżycą tętnic wieńcowych.

Dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi

W badaniach autopsyjnych stwierdza się obecność mostków mięśniowych nad tętnicami nasierdziowymi z częstością przeciętnie 25% (5-85%). Koronarografia wykazuje natomiast obecność mostków jedynie u 0,5-2,5% badanych i prawie wyłącznie nad gałęzią międzykomorową przednią.

Dławica naczynioskurczowa (syn. odmienna, Prinzmetal)

Obecnie występuje w Polsce u <1% chorych z objawami dławicowymi.

Niestabilna dławica piersiowa (ang. unstable angina – UA) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST elevation myocardial infarction – NSTEMI)

Częstość występowania ostrych zespołów wieńcowych w Polsce szacuje się na > 100 000 przypadków rocznie. W 2014 r. hospitalizowano w Polsce z powodu zawału serca ~77 000 chorych z czego nieco >50% stanowili chorzy z NSTEMI. Kobiety stanowią 30-45% chorych z UA oraz 25-30% chorych z NSTEMI

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction – STEMI)

W 2014 r. hospitalizowano w Polsce z powodu zawału serca ~77 000 chorych, z czego nieco < 50% stanowili chorzy ze STEMI.

[Źródło: Szczekliki 2017]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Dławica piersiowa stabilna

Umieralność roczna 1,2–3,8%, ryzyko zgonu z przyczyn sercowych – 0,6–1,4%, a ryzyko zawału serca niezakończonym zgonem – 0,6–2,7%. Czynniki pogarszające rokowanie: zaawansowany wiek; większe nasilenie dławicy piersiowej (w skali Canadian Cardiovascular Society); upośledzenie wydolności fizycznej; zmiany w EKG spoczynkowym; występowanie niemego niedokrwienia mięśnia sercowego; upośledzenie czynności skurczowej lewej komory; znaczny obszar niedokrwienia uwidoczniony za pomocą nieinwazyjnych prób obciążeniowych; zaawansowanie zmian w obrazie koronarograficznym; cukrzyca; upośledzenie czynności nerek; przerost lewej komory; spoczynkowa częstotliwość rytmu serca >70/min.

Dławica mikronaczyniowa

Rokowanie: na ogół dobre – 7 lat od rozpoznania przeżywa > 90% chorych. Dolegliwości są jednak uporczywe i utrzymują się latami. Zdarzające się sporadycznie ostre incydenty wieńcowe cechują się łagodniejszym przebiegiem klinicznym niż w przypadkach dławicy piersiowej spowodowanej miażdżycą.

Dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi

Rokowanie co do przeżycia jest bardzo dobre – 5 lat od rozpoznania przeżywa 98% chorych.

Dławica naczynioskurczowa (syn. odmienna, Prinzmetal)

Rokowanie co do długości życia jest dobre (95% chorych przeżywa 5 lat od rozpoznania). Chorzy, u których jednocześnie stwierdza się zmiany miażdżycowe w tętnicach wieńcowych oraz chorzy po przebyłym migotaniu komór w czasie skurczu tętnicy mają gorsze rokowanie.

Niestabilna dławica piersiowa (unstable angina – UA) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (non-ST elevation myocardial infarction – NSTEMI)

Chorzy z NSTEMI-ACS stanowią niejednorodną grupę o bardzo zróżnicowanym rokowaniu. Rokowanie jest lepsze u chorych z UA (śmiertelność 30-dniowa <2%) niż u chorych z NSTEMI (śmiertelność 30-dniowa ~5%).

Umieralność chorych z NSTEMI wynosi w ciągu 6 mies. 12%. Obserwacje długoterminowe wskazują, że umieralność u chorych z NSTEMI jest po 4 latach 2-krotnie większa niż u chorych ze STEMI.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction – STEMI)

Przed wprowadzeniem leczenia fibrynolitycznego śmiertelność szpitalna z powodu STEMI wynosiła średnio 18%. Obecnie w Europie szacuje się, że częstość zgonów w okresie hospitalizacji z powodu STEMI wynosi 8,4%, a wśród chorych kwalifikujących się do leczenia reperfuzyjnego – 6%.

[Źródło: Interna Szczeklika On-line]

Cel leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli.

Dławica piersiowa stabilna

Poprawa rokowania poprzez zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym, obejmuje: zmianę stylu życia, kontrole czynników ryzyka miażdżycy szczególnie: palenia tytoniu, otyłości, dyslipidemii, stanu przedcukrzycowego lub cukrzycy, nadciśnienia tętniczego), leczenie chorób nasilających dławicę piersiową, takich jak niedokrwistość, nadczynność tarczycy, zaburzenia rytmu przebiegające z szybką czynnością komór, leczenie farmakologiczne: ASA lub klopidogrel w razie nietolerancji ASA, statyna, do rozważenia inhibitor konwertazy angiotensyny (ACEI) lub bloker receptora angiotensynowego (ARB).

Kolejnym celem jest także zmniejszenie objawów klinicznych poprzez redukcję niedokrwienia mięśnia sercowego i zapobieganie jego nawrotom.

Leczenie przeciwdławicowe obejmuje: jako leki 1. wyboru – krótkodziałający azotan² w połączeniu z β-blokerem i/lub blokerem kanału wapniowego, lek 2. wyboru – iwabradyna, azotan o przedłużonym działaniu³, nikorandil, ranolazyna, trimetazydyna oraz zabieg rewaskularyzacyjny – PCI lub CABG.

Leczenie poprawiające rokowanie: leki przeciwplatekcyjne (ASA, klopidogrel), statyny, ACEI lub ARB, β-blokery, zmiana stylu życia, coroczne szczepienie przeciw grypie.

Leki zmniejszające nasilenie objawów i/lub niedokrwienie: β-blokery, blokery kanału wapniowego, azotany (nitrogliceryna, diazotan izosorbidu, monoazotan izosorbidu), inne leki (iwabradyna, molsydomina, nikorandil, ranolazyna, trimetazydyna, allopurynol).

Dławica mikronaczyniowa

Zmniejszenie dolegliwości bólowych za pomocą: β-blokerów, blokerów kanału wapniowego, ACEI lub ARB, azotanów. U wszystkich chorych zaleca się stosowanie ASA i statyny.

Dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi

Nie ma określonych celów leczenia. Stosuje się przede wszystkim β-blokery, rzadziej blokery kanału wapniowego (diltiazem lub werapamil). Azotany są przeciwwskazane, ponieważ zmniejszają napięcie ścian tętnic i zwiększają odruchową stymulację współczulną, co nasila objawy.

Dławica naczynioskurczowa (syn. odmienna, Prinzmetal)

Leczenie zachowawcze obejmuje, modyfikację czynników ryzyka, stosowanie ASA, stosowanie blokerów kanału wapniowego. Jeśli to leczenie nie jest skuteczne, powinno się dodać drugi bloker kanału wapniowego, ale z innej grupy albo azotan długo działający. β-blokery, zwłaszcza nieselektywne są przeciwwskazane, gdyż mogą wywołać skurcz tętnicy. W uzasadnionych przypadkach stosuje się wprowadzenie stentu lub wszczepienie stymulatora serca lub kardiowertera-defibrylatora.

Niestabilna dławica piersiowa (ang. unstable angina – UA) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST elevation myocardial infarction – NSTEMI)

Cele leczenia chorych z NSTEMI: przeciwdziałanie niedokrwienia mięśnia sercowego (morfina, azotany, β-blokery, blokery kanału wapniowego, ACEI, zabieg rewaskularyzacyjny – PCI lub CABG), działanie przeciwzakrzepowe (ASA, inhibitory P2Y₁₂ – klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, blokery GP IIb/IIIa, leki

² Np. oceniany produkt leczniczy Nitromint (nitrogliceryna w postaci aerozolu podjęzykowego)

³ Np. oceniany produkt leczniczy Sustonit (nitrogliceryna w postaci tabletek o przedłużonym działaniu) lub oceniane produkty lecznicze zawierające monoazotan izosorbidu (patrz Tabela 9)

przeciwwkrzepowe – heparyna, fondaparynuks, biwalirudyna), stabilizacja blaszki miażdżycowej (β -blokery, ACEI, statyny), prewencja wtórna.

Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction – STEMI)

W leczeniu przedszpitalnym, chory, któremu wcześniej przepisano nitroglicerynę do doraźnego znoszenia bólu wieńcowego, powinien w razie wystąpienia bólu w klatce piersiowej przyjąć 1 dawkę nitrogliceryny s.l. Jeśli w ciągu 5 min. ból w klatce piersiowej nie zmniejsza się albo się nasila, to należy bezzwłocznie wezwać pogotowie ratunkowe. Choremu z podejrzeniem zawału serca personel pogotowia ratunkowego powinien podać ASA, jeśli nie ma przeciwwskazań i chory sam wcześniej nie przyjął ASA. Zastosowania przedszpitalnego leczenia fibrynolitycznego można rozważyć, jeśli lekarz karetki pogotowia ustalił rozpoznanie STEMI na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG i jeśli nie ma możliwości przewiezienia pacjenta do ośrodka, w którym można wykonać PCI.

Celem leczenia STEMI podczas leczenia szpitalnego jest przywrócenie przepływu krwi przez tętnice nasierdziową odpowiedzialną za zawał i perfuzji mięśnia sercowego. U wszystkich chorych ze STEMI powinno się jak najwcześniej zastosować optymalne leczenie reperfuzyjne.

[Źródło: Szczeklik 2017]

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 6.04.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia dławicy piersiowej. W zidentyfikowanych wytycznych wyszukiwano zaleceń odnoszących się do ocenianych substancji tj. monoazotanu izosorbidu (isosorbidi mononitras) oraz nitrogliceryny (glyceroli trinitras)..

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę bibliograficzną PubMed,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) (<http://www.nice.org.uk>),
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (<http://www.ptkardio.pl>),
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org>),

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 dokumenty na stronie NICE oraz 3 dokumenty na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (są to wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego uznawane przez PTK).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE, 2016 (Wielka Brytania)	<p>Ból w klatce piersiowej</p> <p>W przypadku podejrzenia ostrego zespołu wieńcowego należy jak najszybciej zastosować leczenie przeciwbólowe. Można zastosować nitroglicerynę (podjęzykowo lub dopoliczkowo), jednak w przypadku podejrzenia ostrego zawału serca można zastosować dożylny opioid, np. morfinę.</p> <p>Brak klasyfikacji siły dowodów.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów, szczegóły dostępne w załączniku B pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/cg95/evidence/appendix-v-pdf-24528223</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>
NICE, 2016 (Wielka Brytania)	<p>Leczenie stabilnej dławicy piersiowej</p> <p>Podanie krótkodziałającego azotanu w celu zapobiegania i leczenia epizodów dławicy.</p> <p>Jeśli pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do zastosowania β-blokerów i blokerów kanału wapniowego należy rozważyć monoterapię jednym z poniższych leków: długodziałający azotan lub iwabradyna lub nikorandil lub ranolazyna.</p> <p>Pacjenci stosujący monoterapię β-blokerami lub blokerami kanału wapniowego, u których objawy nie są kontrolowane a inna opcja (inny β-bloker lub inny bloker kanału wapniowego) nie są tolerowane lub są przeciwwskazane, należy rozważyć jeden z poniższych leków jako dodatkowy: długodziałający azotan lub iwabradyna lub nikorandil lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																														
	<p>ranolazyna.</p> <p>Brak klasyfikacji siły dowodów.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów, szczegóły dostępne w załączniku I pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/appendices-fk-pdf-183176607</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p>																														
<p>ESC 2016 (Europa)</p>	<p>Leczenie stabilnej choroby wieńcowej u objawowych (II–IV klasa wg NYHA) pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF).</p> <p>Krok 1: Leki β-adrenolityczne (LBA) są zalecane jako terapia 1. rzutu w celu zmniejszenia dławicy ze względu na swoje dodatkowe korzyści (zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) i ryzyka przedwczesnego zgonu) (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – A).</p> <p>Krok 2: łącznie z LBA lub gdy LBA nie jest tolerowany</p> <p>Należy rozważyć iwabradynę jako lek przeciwdławicowy u odpowiednich chorych z HFrEF (rytm zatokowy i częstość rytmu serca ≥ 70/min) (Klasa zaleceń – IIa, Poziom wiarygodności danych – B)</p> <p>Krok 3: w celu dalszego zmniejszania dławicy — z wyjątkiem niezalecanych połączeń</p> <p>Należy rozważyć krótkodziałające azotany podawane doustnie lub przezskórnie (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF) (Klasa zaleceń – IIa, Poziom wiarygodności danych – A)</p> <p>Należy rozważyć długodziałające azotany podawane doustnie lub przezskórnie (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, niebadane szeroko w HF) (Klasa zaleceń – IIa Poziom wiarygodności danych – B)</p> <p>Można rozważyć trimetazydynę u pacjentów z utrzymującymi się objawami mimo leczenia LBA (lub lekiem alternatywnym) w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF) (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – A), amlodipinę u pacjentów nietolerujących LBA w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, bezpieczne w HF) (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – B), nikorandil u pacjentów nietolerujących LBA w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, niepewne bezpieczeństwo w HF) (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – C), ranolazynę u pacjentów nietolerujących LBA w celu zmniejszenia dławicy (skuteczne leczenie przeciwdławicowe, niepewne bezpieczeństwo w HF) (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <p>Krok 4: Rewaskularyzacja</p> <p>Rewaskularyzacja jest zalecana, jeśli objawy dławicowe nie ustępują mimo farmakoterapii (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – A)</p> <p>Alternatywa dla rewaskularyzacji: można rozważyć połączenie ≥ 3 leków (z wymienionych powyżej), jeśli objawy dławicowe nie ustępują mimo leczenia LBA, iwabradyną i jednym z dodatkowych leków przeciwdławicowych (z wyjątkiem niezalecanych połączeń wymienionych poniżej) (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <table border="1" data-bbox="327 1335 1461 1816"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dot. zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td>Zalecane/ wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Poziomy wiarygodności danych</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td colspan="2">Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td colspan="2">Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td colspan="2">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów, szczegóły dostępne w załączniku pod adresem https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/DOI_HF.pdf</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> European Society of Cardiology.</p>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. zastosowania	I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/ wskazane	II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	-	IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się	Poziomy wiarygodności danych			A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz		B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych		C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. zastosowania																													
I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/ wskazane																													
II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	-																													
IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																													
IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																													
III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																													
Poziomy wiarygodności danych																															
A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																														
B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																														
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																														
<p>ESC 2015 (Europa)</p>	<p>Stosowanie leków przeciwniedokrwienych w ostrej fazie ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST</p>																														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																														
	<p>Wczesne rozpoczęcie leczenia beta-adrenolitykiem jest zalecane u pacjentów z utrzymującymi się objawami niedokrwienia i bez przeciwwskazań (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – B).</p> <p>Zaleca się kontynuację przewlekłej terapii β-adrenolitykiem, chyba że pacjent jest w \geq III klasie Killipa (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – B).</p> <p>Zaleca się stosowanie azotanów podjęzykowo lub <i>i.v.</i>, by ograniczyć objawy dławicy; leczenie <i>i.v.</i> jest wskazane u pacjentów z nawracającą dławicą, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub objawami niewydolności serca (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <p>U pacjentów z podejrzeniem/potwierdzeniem dławicy naczynioskurczowej należy rozważyć stosowanie antagonistów wapnia i azotanów, a powinno się unikać β-adrenolityków (Klasa zaleceń – IIa, Poziom wiarygodności danych – B).</p> <table border="1" data-bbox="327 600 1460 1086"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dot. zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne</td> <td>Zalecane/wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Poziomy wiarygodności danych</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td colspan="2">Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td colspan="2">Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td colspan="2">Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów, szczegóły dostępne w załączniku pod adresem https://www.escardio.org/static/file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/DOI_Summary_2015_NSTE-ACS.pdf</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> European Society of Cardiology.</p>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. zastosowania	I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/wskazane	II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	-	IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się	Poziomy wiarygodności danych			A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz		B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych		C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. zastosowania																													
I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/wskazane																													
II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	-																													
IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																													
IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																													
III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się																													
Poziomy wiarygodności danych																															
A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz																														
B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych																														
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów																														
ESC 2017 (Europa)	<p>Leczenie dysfunkcji lewej komory i ostrej niewydolności serca w zawałe serca z uniesieniem odcinka ST</p> <p>Leczenie inh bitorem ACE (a w przypadku jego nietolerancji — ARB) jest wskazane, gdy pacjent jest w stabilnym stanie hemodynamicznym, u wszystkich pacjentów z LVEF \leq 40% i/lub HF w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji i zgonu (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – A).</p> <p>Leczenie beta-adrenolitykiem zaleca się u pacjentów z LVEF \leq 40% i/lub HF po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego w celu obniżenia ryzyka zgonu, ponownego zawału serca oraz hospitalizacji z powodu HF (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – A).</p> <p>Antagonista receptora mineralokortykoidowego jest zalecany u pacjentów z niewydolnością serca i LVEF \leq 40% bez ciężkiej niewydolności nerek ani hiperkaliemii w celu obniżenia ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – B).</p> <p>Diuretyki pętlowe zaleca się u pacjentów z ostrą HF i objawami podmiotowymi/przedmiotowymi przeciążenia objętościowego w celu zmniejszenia objawów (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <p>Azotany zaleca się u pacjentów z objawową HF i SBP > 90 mm Hg w celu zmniejszenia objawów i zastoju w krążeniu płucnym (Klasa zaleceń – I, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <p>Dożylnie podanie azotanu lub nitroprusydku sodu należy rozważyć u pacjentów z HF i zwiększonym SBP w celu kontroli ciśnienia tętniczego i zmniejszenia objawów (Klasa zaleceń – IIa, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <p>Można rozważyć opioidy w celu zmniejszenia duszności i niepokoju u pacjentów z obrzękiem płuc i ciężką dusznością (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – B).</p> <p>Można rozważyć leki inotropowe u pacjentów z ciężką HF i niedociśnieniem opornym na standardowe leczenie zachowawcze (Klasa zaleceń – IIb, Poziom wiarygodności danych – C).</p> <p><u>Długoterminowe leczenie po zawałe serca z uniesieniem odcinka ST</u></p> <p>Rutynowe stosowanie azotanów w STEMI nie przyniosło korzyści w randomizowanej kontrolowanej próbie klinicznej w porównaniu z placebo i w związku z tym nie jest zalecane. Azotany podawane <i>i.v.</i> mogą być przydatne w ostrej fazie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub HF, pod warunkiem, że nie ma hipotensji, zawału RV i pacjent nie stosował inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 w ciągu poprzedzających 48 h. Po ostrej fazie azotany pozostają cennymi lekami do kontroli nadal występujących dolegliwości dławicowych.</p>																														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. zastosowania
	I	Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne	Zalecane/ wskazane
	II	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu	-
	Ila	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć
	IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć
	III	Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie zaleca się
	Poziomy wiarygodności danych		
	A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz	
	B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych	
	C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów	
	<p><i>Konflikt interesów:</i> Część autorów zadeklarowała konflikt interesów, szczegóły dostępne w załączniku pod adresem https://www.escardio.org/static/file/Escardio/Guidelines/DOI/DOI_Summary_2017_AMI-STEMI.pdf</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> European Society of Cardiology.</p>		

HF (ang. heart failure) – niewydolność serca, MI (ang. myocardial infarction) – zawał serca, LBA – leki β -adrenolityczne, NYHA – New York Heart Association

*teksty wszystkich wytycznych ESC zostały przetłumaczone przez Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono rekomendacje 2 organizacji: NICE 2016a, NICE 2016b, ESC 2015, ESC 2016, ESC 2017.

Wytyczne NICE zalecają stosowanie nitrogliceryny (podjęzykowo lub dopoliczkowo) w uśmierzaniu bólu dławicowego. W leczeniu stabilnej dławicy piersiowej NICE zaleca m. in. długodziałający azotan (do tej grupy należą produkty lecznicze zawierające nitroglicerynę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, np. Sustonit lub produkty zawierające monoazotan izosorbidu – szczegóły w Tabela 9)

Wytyczne ESC 2015 w leczeniu stabilnej choroby wieńcowej u objawowych (II–IV klasa wg NYHA) pacjentów z niewydolnością serca z HFrEF zalecają w celu dalszego zmniejszenia dławicy rozważenie krótkodziałających azotanów podawanych doustnie (tu np. nitrogliceryna w postaci aerozolu - Nitromint) lub przezskórnie oraz długodziałających azotanów podawanych doustnie (tu np. nitrogliceryna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu – Sustonit lub produkty lecznicze zawierające monoazotan izosorbidu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu wymienione w Tabela 9) lub przezskórnie.

Wytyczne ESC 2016 dotyczące stosowania leków przeciwniedokrwienych w ostrej fazie ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST zalecają w celu ograniczenia objawów dławicy stosowanie azotanów podjęzykowo (w tej grupie znajduje się np. produkt leczniczy Nitromint w postaci aerozolu podjęzykowego) lub *i.v.*

Wytyczne ESC 2017 dotyczące leczenia dysfunkcji lewej komory i ostrej niewydolności serca w zawale serca z uniesieniem odcinka ST zalecają azotany u pacjentów z objawową HF i SBP > 90 mm Hg w celu zmniejszenia objawów i zastoju w krążeniu płucnym. W wytycznych nie wskazano konkretnej substancji.

W odnalezionych wytycznych nie wskazano odrębnych sposobów postępowania w przypadku leczenia azotanami w populacji pacjentów powyżej 75. r.ż.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Glyceroli trinitras** – brak rekomendacji
- **Isosorbidi mononitras** – brak rekomendacji

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Glyceroli trinitras.**

Spadek ciśnienia tętniczego i omdlenie mogą stanowić szczególny problem przy stosowaniu azotanów u osób w podeszłym wieku. Pacjentom należy poradzić, aby każdorazowo przy przyjmowaniu nitrogliceryny postarali się znaleźć miejsce siedzące.

[Źródło: ChPL Nitromint, aerozol podjęzykowy, roztwór, 0,4 mg/dawkę]

U pacjentów w wieku podeszłym azotany mogą powodować niedociśnienie ortostatyczne.

[Źródło: ChPL Sustonit, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 6,5 mg]

- **Isosorbidi mononitras**

Nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących zależności pomiędzy wiekiem a działaniem izosorbidu monoazotanu u pacjentów w podeszłym wieku. Jednakże osoby starsze mogą być bardziej wrażliwe na działanie obniżające ciśnienie tętnicze izosorbidu monoazotanu. Ponadto, u pacjentów w podeszłym wieku częściej występują postępujące z wiekiem zaburzenia czynności nerek. Należy więc zachować ostrożność podczas stosowania azotanów u pacjentów w podeszłym wieku.

[Źródło: Mono Mack Depot, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 100 mg]

U pacjentów w podeszłym wieku zwykle nie ma konieczności dostosowania dawkowania. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipotonii, ciężkiej niewydolności wątroby lub nerek.

[Źródło: Mononit 100 retard, tabl. powł. o przedłuż. uwalnianiu, 100 mg]

3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2018 (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	WDŚ [zł]	DDD**	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Glyceroli trinitras									
Nitromint, aerozol podjęzykowy, roztwór, 0,4 mg/dawkę*	11 g (200 daw.)	12,80	13,44	17,63	17,63	ryczałt	3,41	2,5 mg	1,36
Nitromint, aerozol podjęzykowy, roztwór, 0,4 mg/dawkę*	11 g (200 daw.)	12,80	13,44	17,63	17,63	ryczałt	3,41	2,5 mg	1,36
Sustonit, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 6,5 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	3,24	3,40	4,76	4,76	ryczałt	4,16	5 mg	0,83
Isosorbidi mononitras									
Effox long 50, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 50 mg	30 szt.	8,26	8,67	11,77	11,77	ryczałt	4,00	40 mg	0,10
Effox long 75, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	12,31	12,93	17,03	17,03	ryczałt	6,00	40 mg	0,15
Mono Mack Depot, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 100 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	10,21	10,72	13,65	10,99	ryczałt	6,39	40 mg	0,16
Mono Mack Depot, tabl. o przedłuż. uwalnianiu, 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	19,17	20,13	24,87	21,97	ryczałt	10,37	40 mg	0,26
Mononit 10, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	4,00	4,20	5,59	4,71	ryczałt	4,08	40 mg	0,10
Mononit 100 retard, tabl. powł. o przedłuż. uwalnianiu, 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	16,42	17,24	22,21	22,21	ryczałt	8,00	40 mg	0,20
Mononit 20, tabl. powł., 20 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	7,33	7,70	10,28	9,42	ryczałt	4,06	40 mg	0,10
Mononit 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,77	7,11	9,69	9,42	ryczałt	3,47	40 mg	0,09
Mononit 60 retard, tabl. powł. o przedłuż. uwalnianiu, 60 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	11,44	12,01	15,59	14,12	ryczałt	6,27	40 mg	0,16

* Produkty lecznicze różnią się kodem EAN: odpowiednio: 5909990156825 i 5909991223649

** Źródło: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- **Glyceroli trinitras:** 0,83 – 1,36 zł,
- **Isosorbidi mononitras:** 0,09 – 0,26 zł.

3.5. Niedokrwistość megaloblastyczna

3.5.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- Łagodna niedokrwistość spowodowana zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi: 0,004 (0,001-0,008),
- Umiarkowana niedokrwistość spowodowana zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi: 0,052 (0,034-0,076),
- ciężka niedokrwistość spowodowana zaburzeniami endokrynologicznymi, metabolicznymi, krwi i immunologicznymi: 0,149 (0,101- 0,209).

Nie odnaleziono wartości wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) dla niedokrwistości megaloblastycznej.

Natomiast DALY dla innych deficytów żywieniowych w populacji powyżej 70 r. ż. wynosi: 0,3 (tys.).

[Źródła: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-qbd-2016-disability-weights>,
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html]

Definicja

Niedokrwistość megaloblastyczna to niedokrwistość spowodowana zaburzeniami syntezy DNA w komórkach układu czerwokrwinkowego, prowadzącymi do powstania dużych prekursorów krwinek czerwonych (megaloblastów) i ich dojrzałych postaci (megalocytów i makrocytów). Niedokrwistości megaloblastyczne są częścią szerszej kategorii – niedokrwistości makrocytowych.

Przyczyną niedokrwistości megaloblastycznych jest niedobór witaminy B12 (kobalaminy) lub kwasu foliowego. W Polsce niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego jest znacznie rzadsza niż niedoboru kobalaminy. Występuje głównie w stanach niedożywienia, rzadko na innym tle.

Niedokrwistość megaloblastyczna spowodowana niedoborem witaminy B12, prowadzi do upośledzenia wytwarzania erytroblastów, ich przedwczesnego niszczenia w szpiku (nieefektywna erythropoeza) i skrócenia czasu przeżycia nieprawidłowych erytrocytów we krwi. Dzielne, minimalne zapotrzebowanie na witaminę B12 wynosi $\leq 5 \mu\text{g}$ (śr. $2,4 \mu\text{g}$). Głównym jej źródłem są mięso i mleko. Zapasy w ustroju wystarczają na 4 lata. Witamina B12 wchłania się w końcowym odcinku jelita cienkiego po wcześniejszym związaniu z czynnikiem wewnętrznym (IF) wytwarzanym przez komórki błony śluzowej żołądka. We krwi jest transportowana po związaniu z białkami – haptokoryną i transkobalaminami. Niedobór prowadzi do upośledzenia syntezy zasad purynowych, służących do budowy DNA, co objawia się zaburzeniami ze strony tkanek o dużym obrocie komórkowym (np. błona śluzowa przewodu pokarmowego) oraz ze strony układu nerwowego (upośledzone przemiany mieliny i zanik włókien nerwowych).

Przyczyny:

- 1) niedostateczna podaż witaminy B12 w diecie – wegetarianizm lub weganizm, alkoholizm
- 2) zaburzenia wchłaniania witaminy B12 w przewodzie pokarmowym – choroba Addisona i Biermera, wrodzony niedobór lub nieprawidłowy IF, stan po gastrektomii i operacjach bariatrycznych, zakażenie *H. pylori*, stan po resekcji jelita krętego, choroba Leśniowskiego i Crohna, zespół rozrostu bakteryjnego, przewlekłe zapalenie trzustki, zespół Zollingera i Ellisona, wrodzone wybiórcze zaburzenie wchłaniania, leki (metformina, leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, tlenek azotu stosowany w anestezjologii).
- 3) niedobór transkobalaminy II. Najczęstszą przyczyną jest choroba Addisona i Biermera (syn. niedokrwistość złośliwa) spowodowana obecnością autoantyprzeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym błony śluzowej żołądka oraz IF. Mediana zachorowań 70.–80. rż.

[Źródło: Antczak 2011, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.4>]

Epidemiologia

Niedokrwistość z niedoboru witaminy B12 stanowi kilka procent niedokrwistości ogółem i występuje z częstością 9-17 przypadków na 100 tys. rocznie. Jest częsta u osób starszych (ze szczytem zachorowań około 60 r. ż.) i u kobiet (około 1,6 razy częściej niż u mężczyzn).

[Źródło: Antczak 2011]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowanie w przypadku niedoboru kobalaminy jest dobre, aczkolwiek w literaturze opisano przypadki śmierci z powodów neurologicznych, jeśli leczenia nie podjęto w porę. Z reguły następuje pełna normalizacja stanu morfologicznego krwi, o ile nie ma współistniejących chorób oddziałujących na stan krwi. Z ustępowaniem zmian neurologicznych bywa różnie. Udowodniono, że im głębszy jest niedobór kobalaminy, a zwłaszcza im dłużej on trwa (szczególnie dłużej niż 6 miesięcy), tym mniejsze są szanse na ustąpienie objawów neurologicznych. Jeśli w trakcie leczenia następuje ich progresja, mają

one prawdopodobnie inną przyczynę. Najczęściej ustępują parestezje. Zaobserwowano, że przedwczesne przerwanie podawania witaminy B12 może spowodować szybki nawrót objawów neurologicznych.

[Źródło: Antczak 2011]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Do głównych celów leczenia należy: wyleczenie choroby podstawowej, o ile jest to możliwe; uzupełnianie niedoboru witaminy B12; zmiana nawyków żywieniowych, jeśli mogły odegrać rolę w powstawaniu niedoboru.

[Źródło: Antczak 2011]

3.5.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 9.04.2018 r., 12.04.2018 r. i 13.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia niedokrwistości megaloblastycznej z uwzględnieniem stosowania substancji czynnej: cyanocobalaminum (vit. B12).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/>)
- National Health and Medical Research Council, (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>),
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>),
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>),
- National Guideline Clearinghouse, (<http://www.guideline.gov/>),
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz>),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>),
- Agency for Healthcare Research and Quality, (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>),
- Trip DataBase, (www.tripdatabase.com),
- Pubmed,
- Embase,
- Strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw oraz wydawnictw Medycyny Praktycznej i Termedii.

Ze względu na fakt, iż nie odnaleziono wytycznych polskich, brytyjskich i międzynarodowych z ostatnich 6 lat, zdecydowano o przedstawieniu wytycznych ze Stanów Zjednoczonych, odnoszących się do leczenia niedokrwistości megaloblastycznej z uwzględnieniem stosowania witaminy B12.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PCRM 2017 (USA)	<p>W przypadku pacjentów z niedokrwistością megaloblastyczną w pierwszej kolejności należy zidentyfikować przyczynę anemii, tj. niedobór witaminy B12 lub niedobór kwasu foliowego.</p> <p>U pacjentów z objawami niedoboru witaminy B12 lub z istotnymi zaburzeniami hematologicznymi, zwykle stosuje się zastrzyki witaminy B12 (1000µg) codziennie przez 1 tydzień, następnie 1 raz w tygodniu przez 4 tygodnie, a następnie co miesiąc do ustabilizowania się wskaźników hematologicznych. W przypadku pacjentów z ciągłym ryzykiem niedoboru powinno się zastosować terapię podtrzymującą polegającą na comiesięcznych wstrzyknięciach witaminy B12, tak długo jak obecne są czynniki ryzyka.</p> <p>U pacjentów z bezobjawowym niedoborem witaminy B12 stosuje się leczenie wysokodawkową doustną suplementacją lub comiesięczne iniekcje przez co najmniej 8 tygodni.</p> <p>Jednym z czynników ryzyka występowania niedoboru witaminy B12 jest wiek. 10% do 30% starszych osób może nie być w stanie wchłonąć (z powodu atroficznego zapalenia żołądka lub zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego, których częstość występowania wzrasta z wiekiem) naturalnie występującej witaminy B12.</p> <p>W przypadku osób powyżej 50 roku życia zaleca się dietę wzbogaconą w witaminę B12 (produktami spożywczymi lub suplementami diety).</p> <p><i>Siła zaleceń: Brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>

PCRM - The Physicians Committee for Responsible Medicine

Podsumowanie rekomendacji

Amerykańska rekomendacja PCRM 2017 w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej spowodowanej niedoborami witaminy B12, wskazuje iniekcje z witaminy B12. Brak jest jednak informacji dotyczącej formy witaminy B12 (nie odniesiono się do cyjanokobalaminy ani innych form witaminy B12). Jednym z czynników ryzyka występowania niedoboru witaminy B12 jest wiek. 10% do 30% starszych osób może nie być w stanie wchłonąć (z powodu atroficznego zapalenia żołądka lub zmniejszenia kwaśności soku żołądkowego, których częstość występowania wzrasta z wiekiem) naturalnie występującej witaminy B12.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Cyanocobalaminum (vit. B12)** – brak rekomendacji

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

Brak informacji dotyczących osób starszych.

3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2018 r. poz. 13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Cyanocobalaminum									
Vitaminum B12 WZF, roztwór do wstrzykiwań, 500 µg/ml	5 amp.po 2 ml	5,67	5,95	8,24	8,24	30%	2,47	20 µg	0,01

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających cyanocobalaminum: 0,01 zł.

3.6. Stany przedoperacyjne oka – zaćma

3.6.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- umiarkowane zaburzenia widzenia w przebiegu zaćmy 0,031 (0,019-0,049),
- ciężkie zaburzenia widzenia w przebiegu zaćmy 0,184 (0,125–0,258),
- ślepota w przebiegu zaćmy 0,187 (0,124-0,26).

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-qbd-2016-disability-weights> (data dostępu: 10.04.2018 r.)]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla zaćmy wynosi: 15,2 (tys.).

[Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (data dostępu: 10.04.2018 r.)]

Definicja

Zaćma jest wrodzonym lub degeneracyjnym schorzeniem prowadzącym do zmętnienia soczewki oka. Występowanie zaćmy jest najczęściej związane z procesem starzenia się. Zaćma może występować w każdym wieku, jako zaćma wrodzona, młodzieńcza, czy starcza. Poza niewątpliwymi uwarunkowaniami genetycznymi, zarówno zaćmy starczej, jak i przede wszystkim wrodzonej, istnieje wiele przyczyn powstawania zmętnień soczewki. Mogą być one powikłaniem chorób samej gałki ocznej lub chorób ogólnoustrojowych:

- zaćma wrodzona – zwykle przekazywana jest z pokolenia na pokolenie, często jako cecha dominująca, w momencie narodzin dziecka w różnym stopniu upośledza jego widzenie. Może być także wynikiem urazu podczas ciąży lub przebytej w jej pierwszym trymestrze choroby matki (różyczka, grypa). Z metabolicznych chorób ogólnych, których powikłaniem jest zmętnienie soczewki, na pierwszym miejscu należy wymienić cukrzycę, a u niemowląt galaktozemię;
- zaćma pourazowa – powstaje w wyniku nawet niedużego urazu oka, podczas którego dochodzi do uszkodzenia torebki soczewki;
- zaćma wikulająca (powikłana) – grupę tę stanowią osoby z zapaleniem błony naczyniowej oka o różnej etiologii, z jaskrą, wysoką krótkowzrocznością lub dystrofią siatkówki;
- zaćma toksyczna – związana jest z długotrwałą sterydoterapią, przede wszystkim u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, po przeszczepach narządów oraz stosujących sterydy drogą wziewną;
- zaćma starcza – może dotyczyć już osób w wieku 50 lat, ponieważ na kondycję zdrowotną wpływa bardzo wiele czynników. Jest degeneracyjnym zmętnieniem soczewki związanym z procesem starzenia się.

[Źródło: Iwaszkiewicz 2008]

Epidemiologia

Zaćma wskazywana jako główna przyczyna ślepoty na świecie jest w Polsce chorobą, która dotyczy 2,4% populacji ogółem, w szczególności osób powyżej 60. roku życia. Według zebranych przez GUS danych w 2004 roku na zaćmę chorowało w Polsce ok. 773 tys. osób, natomiast w 2014 roku odnotowano wzrost liczby tych chorych do 800 tys. Częściej zmętnienie soczewki występuje u kobiet - w 70% przypadków.

[Źródło: Partyka 2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Przebieg zaćmy zależy od jej rodzaju, nasilenia oraz obecności ocznych chorób współistniejących. W ciężkich, nieleczonych przypadkach zaćma może prowadzić do znacznej utraty widzenia, która jest stanem odwracalnym

możliwym do zoperowania, nie mniej jednak pewien poziom upośledzenia widzenia może utrzymywać się również po operacji.

[Źródło: NICE 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Jedyną metodą leczenia zaćmy jest leczenie operacyjne. Wszczepianie sztucznych soczewek umożliwia chorym widzenie bez okularów i zakładanie ich tylko do czytania, jak wszystkie osoby (normowzroczne) po 40 r.ż. Implanty te pozwalają także na dobranie takiej ich wartości, która koryguje wadę wzroku chorego, tzn. jeśli nosił okulary całe życie, po operacji może widzieć prawidłowo z bliska lub daleka nie stosując żadnych pomocy optycznych.

[Źródło: Iwaszkiewicz 2008]

3.6.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych:

- diklofenak,
- tropikamid,

w stanach przedoperacyjnych oka – zaćmie.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- *National Guideline Clearinghouse* (www.guideline.gov);
- *Trip DataBase* (<https://www.tripdatabase.com/>);
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>);
- *Guidelines International Network* (<http://www.g-i-n.net/>);
- strona internetowa Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (<https://pto.com.pl/>);
- strona internetowa *American Academy of Ophthalmology* (<https://aao.org/>);
- strona internetowa *European Society of Cataract and refractive Surgeons* (<https://escrs.com/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dni 9 kwietnia 2018 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej dot. stanów przedoperacyjnych oka – zaćma

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTO, 2016 (Polska)	<p>Wytyczne leczenia operacyjnego zaćmy u dorosłych</p> <p>Zgodnie z wytycznymi, przygotowanie do operacji usunięcia zaćmy składa się między innymi z farmakologicznego, miejscowego przygotowania oka, tzn. podania tropikamidu 1%, fenylefryny 10%, antybiotyku oraz niesteroidowych kropli przeciwzapalnych. Możliwe jest również uzyskanie rozszerzenia źrenicy i znieczulenia wewnątrzgałkowego niezbędnego do przeprowadzenia operacji usunięcia zaćmy po podaniu do komory przedniej na początku operacji produktu leczniczego Mydrane.</p> <p>W wytycznych nie odnaleziono informacji na temat szczególnych zaleceń dotyczących osób w wieku podeszłym.</p> <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: konsensus ekspertów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
NICE, 2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zaćmy u dorosłych</p> <p>W wytycznych opisano m.in. ocenę przedoperacyjną pacjenta, wybór wszczepianej soczewki, unknienie wszczepienia niewłaściwego implantu soczewki, znieczulenie zastosowane do zabiegu, techniki operacji zaćmy, zapobieganie oraz leczenie powikłań po zabiegu operacyjnego usunięcia zaćmy, ocenę pooperacyjną.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Nie odniesiono się do farmakoterapii stosowanej przedoperacyjnie.</p> <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy opracowania zgłosili deklaracje konfliktu interesów)</i></p>
<p>ESCRS, 2012 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia operacyjnego zaćmy</u></p> <p>W wytycznych opisano m.in. operowanie pacjenta w trybie hospitalizacji / ambulatoryjnym, badania konieczne do wykonania przed operacją, oczne choroby współistniejące, typ znieczulenia zastosowany do zabiegu, materiał z jakiego może być wykonana wszczepiana soczewka, powikłania zabiegu usunięcia zaćmy, ocenę pooperacyjną.</p> <p>Nie odniesiono się do farmakoterapii stosowanej przedoperacyjnie.</p> <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd danych z rejestru</i></p> <p><i>Źródło finansowania: projekt zrealizowany przy wsparciu finansowym Unii Europejskiej</i></p>

Skróty: ESCRS – ang. *European Society of Cataract and Refractive Surgeons*; NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*; PTO – Polskie Towarzystwo Okulistyczne

Podsumowanie rekomendacji

W przeprowadzonym wyszukiwaniu zidentyfikowano 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia zaćmy: brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2017 roku, polskie Polskiego Towarzystwa Okulistycznego (PTO) z 2016 roku oraz europejskie *European Society of Cataract and Refractive Surgeons* z 2012 roku.

Jedynie rekomendacje PTO opisują farmakologiczne, miejscowe przygotowanie oka do zabiegu usunięcia zaćmy. Wskazują, że stosuje się m.in. tropikamid 1% oraz niesteroidowe krople przeciwzapalne (należy do nich m.in. diklofenak). W wytycznych tych nie odniesiono się do innego podejścia względem osób w wieku podeszłym.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **diklofenak** – brak rekomendacji.
- **tropikamid** – brak rekomendacji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **diklofenak** – w ChPL Naclof, ChPL Difadol 0,1% oraz ChPL Dicloabak wskazano, że u pacjentów w wieku podeszłym nie jest konieczna modyfikacja dawkowania leku. W dokumentach tych nie odnaleziono żadnej innej informacji dotyczącej pacjentów w wieku 75+.
- **tropikamid** – w ChPL Tropicamidum WZF 1% oraz w ChPL Tropicamidum WZF 0,5 % nie podano informacji o odmiennym dawkowaniu produktu leczniczego w populacji osób w wieku podeszłym. Wskazano, że jest ona taka sama u dorosłych, pacjentów w wieku podeszłym oraz dzieci. Wskazano, że przed zastosowaniem tropikamidu do rozszerzenia źrenicy w celu zbadania dna oka, należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku jaskry wąskiego kąta (wywiad, ocena głębokości komory przedniej, gonioskopia). Wskazano, że szczególnie dotyczy to m.in. osób starszych, gdyż zdarzają się przypadki ostrego ataku jaskry po jednorazowym podaniu leku. W dokumentach tych wskazano również, że tropikamid w niewielkim stopniu może przenikać do krążenia ogólnego, zwłaszcza u dzieci i osób w wieku podeszłym.

3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 13. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	PDD [mg]	Koszt za PDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Diclofenacum									
Dicloabak, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	10 ml (but.)	15,82	16,61	21,43	21,43	ryczałt	3,20	0,25	0,08
Difadol 0,1%, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	8,53	8,96	11,95	10,72	ryczałt	4,43	0,25	0,22
Naclof, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml	5 ml (but.)	7,56	7,94	10,93	10,72	ryczałt	3,41	0,25	0,17
Tropicamidum									
Tropicamidum WZF 0,5%, krople do oczu, roztwór, 5 mg/ml	10 ml (2x5 ml)	6,48	6,80	10,34	10,34	ryczałt	3,20	0,1	<0,01
Tropicamidum WZF 1%, krople do oczu, roztwór, 10 mg/ml	10 ml (2x5 ml)	9,72	10,21	13,75	13,75	ryczałt	3,20	0,1	<0,01

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- diklofenak wynoszą: od 0,08 zł do 0,22 zł;
- tropikamid wynoszą: <0,01 zł.

3.7. Owrzodzenia i oparzenia

3.7.1. Opis choroby

Owrzodzenia

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- odleżyny stopnia lekkiego – ciężkiego: 0,027 (0,015-0,042) - 0,576 (0,401-0,731)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością dla owrzodzenia. W związku z czym zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla „innych nieumyślnych ran” wynosi: 22,0 (tys.).

Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html

Oparzenia

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- inne objawowe choroby skóry i tkanki podskórnej 0,011 (0,005–0,021).

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością dla wskazania oparzenia. W związku z czym zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla ran odniesionych na skutek działania ognia, ciepła i gorących substancji wynosi: 4,5 (tys.).

Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html

3.7.2. Problem zdrowotny

Definicja

Owrzodzenia

Najczęstszą przyczyną powstawania przewlekłe utrzymujących się owrzodzeń są choroby układu naczyniowego, a zwłaszcza charakteryzujące się niewydolnością krążenia żylnego lub tętniczego. Dlatego też warunkiem wstępnym zapoczątkowania procesu naprawy tkanek jest normalizacja zarówno odpowiedniego ukrwienia, jak i odpływu krwi.

Upośledzenie procesu gojenia można sklasyfikować na podstawie tego, czy jest on wynikiem działania układowych czy też lokalnych czynników mikrośrodowiskowych. Przewlekłe utrzymująca się rana jest objawem leżącej u jej podłoża przewlekłej choroby i nie jest sama odrębną jednostką chorobową. Wśród przyczyn występowania niegojących się ran można wyróżnić:

- choroby metaboliczne (cukrzyca, dna moczanowa),
- czynniki mechaniczne (przewlekły ucisk/odleżyny),
- choroby naczyniowe (zapalenie naczyń, niedrożność naczyń, przewlekła niewydolność żylna, arterioskleroza),
- choroby genetyczne (kolagenozy, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, koagulopatie, zespół Wernera, zaburzenia adhezji leukocytów),
- choroby autoimmunologiczne (liszaj płaski, toczeń rumieniowaty, twardzina układowa, choroby pęcherzowe o podłożu autoimmunologicznym),
- różne (wrzodziejące guzy nowotworowe, leki, samouszkodzenia przez pacjenta).

Źródło: *Eming 2011*

Oparzenia

Oparzeniem nazywa się zmiany zapalne lub martwicze powłok i tkanek powstałe w wyniku działania różnego rodzaju energii po przekroczeniu możliwości ochronnych organizmu.

Definicja ta dotyczy każdego typu oparzenia i świadczy o tym, że mimo, iż oparzenie najczęściej związane jest z energią cieplną, to może być wywoływane także przez inne rodzaje energii, przez inne urazy. Z tego względu oparzenia można podzielić na: cieplne, chemiczne, wywołane energią promienistą, elektryczne, mieszane (wywołane minimum 2 rodzajami energii jednocześnie).

Wskutek działania podwyższonej temperatury na powłoki ciała dochodzi do przegrzania tkanek powyżej granicy krytycznej a w następstwie powoduje to ich uszkodzenie, martwicę i nieswoisty odczyn zapalny. Oparzenie wywołuje patologiczne zmiany w tkankach nie tylko w miejscu, gdzie zadziałało ciepło, ale też w całym organizmie.

Źródło: Strużyna 2006

Obraz kliniczny

Owrzodzenia

Poniżej w tabeli przedstawiono cechy kliniczne najczęściej spotykanych owrzodzeń kończyn dolnych.

Tabela 14. Cechy kliniczne najczęściej spotykanych owrzodzeń kończyn dolnych

Cechy kliniczne	Owrzodzenie żyłne	Owrzodzenie tętnicze	Cukrzyca
Lokalizacja	Wokół kostek, zazwyczaj bocznych	Akralna (paluchy, pięty); miejsca narażone na ucisk	Podeszwy stóp (okolice głów kości śródstopia) i paluch stopy, pięty, krawędź stopy
Otoczająca skóra	Przebarwienia spowodowane odkładaniem się hemosyderyny	Zmiany zanikowe (skóra krucha, ścieńczała, pozbawiona owłosienia); paznokcie paluchów mogą być zgrubiałe	Modzele, zmiany zanikowe, suchość stopy
Morfologia owrzodzenia	Obecność ziarniny w łożysku, nieregularne, lekko spadziste brzegi, obecność wysięku	Blade, martwicze dno owrzodzenia bez obecności ziarniny, brzegi wysztancowane	Podstawa owrzodzenia głęboka bez obecności ziarniny, brzegi wysztancowane, pod modzelami pęcherze
Inne objawy	Żylakowatość, zanik biały, wyprysk podudzi, obrzęk limfatyczny, słabe funkcjonowanie pompy mięśniowej łydki	Zgorzel, brak pulsu na tętnicy grzbietowej stopy oraz na tętnicy piszczelowej tylnej, redukcja czasu ponownego napełniania się naczyń włosowatych, skóra chłodna wykazująca cechy sinicy	Neuropatia z upośledzeniem czucia, infekcje, wystające głowy kości śródstopia, paluchy stóp w pozycji zgięcia grzbietowego

Źródło: Eming 2011

Oparzenia

W zależności od głębokości uszkodzenia powłok powstają różne zmiany skórne.

Kiedy uszkodzona zostaje powierzchniowa warstwa naskórka to powstaje rumień. Po 48 – 72 godzinach zewnętrzna część naskórka się złuszcza. Głębsze warstwy skóry są obrzęknięte, skóra jest zaczerwieniona a w naczyniach włosowatych brodawek skóry właściwej można stwierdzić zastój krwi.

Gdy na tkanki zadziała uraz o wyższym nasileniu (np. o wyższej temperaturze), to powstają pęcherze. Pęcherze to ograniczone wysięki treści surowiczej, mogące powstać na różnej głębokości skóry – i tak wyróżnia się pęcherze umiejscowione śródskórkowo, śródskórnice czy w miejscach wilgotnej martwicy na całym przekroju skóry. Ze względu na taką lokalizację łatwo o pomylenie oparzenia powierzchniowego z głębokim. Pęcherze powstające śródskórkowo położone są pod warstwą rozrodczą naskórka. Tak jak w przypadku rumienia – w naczyniach włosowatych brodawek stwierdza się zastój krwi. Po 3 – 4 dniach tworzenie wysięku ustaje i następuje jego wchłanianie.

Gdy uraz jest na tyle silny, żeby spowodować uszkodzenie skóry na głębokości kolagenu, to pojawia się powierzchniowa martwica skóry. Tworzy się obrzęk a w jego strefie pojawiają się leukocyty. Pomędzy zniszczonym kolagenem następuje demarkacja tkanek. Następnie komórki rozrodcze naskórka z przydatków i brzegów rany rozrastają się cienką warstwą pod martwicą.

Powstaje suchy strup, który oddziela się od skóry po 2 – 6 tygodniach. Powoli następuje proces gojenia. Jest on utrudniony o tyle, że we wczesnym okresie gojenia nie są odtworzone brodawki skóry właściwej i łatwo może dojść do oddzielenia się strupa.

W miarę rozpadania się kolagenu powstający nowy naskórek grubieje, pojawiają się brodawki. Skóra nie wygląda tak, jak przed oparzeniem.

Rany oparzeniowe nie są stabilne i mogą się pogłębiać. Obrzęk i zastój krwi we włosniczkach powodują niedotlenienie tkanek a ucisk wywołany przez strup pogłębia martwicę. Może dojść do całkowitej martwicy skóry.

Źródło: *Strużyna 2006, Rudowski 1984*

Epidemiologia

Owrzodzenia

Częstość występowania przewlekłej niewydolności żyłnej wzrasta w populacji wraz z wiekiem. W Europie 5-15% dorosłych osób w wieku 30-70 lat jest dotkniętych tą chorobą, a u 1% występują owrzodzenia żyłne. Częstość występowania cukrzycy wynosi 2%; w tej grupie u 15% pacjentów dojdzie do rozwoju tzw. "stopy cukrzycowej". Wyniki przeprowadzonych badań demograficznych wskazują, że odsetek ludzi w starszym wieku znacznie wzrośnie w ciągu kolejnych 20 lat. Dlatego też niezależnie od zwiększonego odsetka pacjentów cierpiących z powodu przewlekłych owrzodzeń żylnych kończyn dolnych oraz stopy cukrzycowej nastąpi również wzrost częstotliwości występowania innych chorób spotykanych powszechnie wśród osób starszych (np. odleżyny).

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do owrzodzeń w populacji osób w podeszłym wieku.

Źródło: *Eming 2011*

Oparzenia

Corocznie z powodu ciężkich oparzeń umiera ok. 500 osób. Wśród chorych, którzy przeżyli, odnotowywane są przypadki permanentnego inwalidztwa oraz utraty zdolności do wykonywania pracy.

W Polsce w skali roku podczas wykonywania pracy oparzeniom termicznym ulega 10 000 osób, chemicznym 800 a oparzeniom przez prąd elektryczny 400-500. Wg różnych autorów od 50 do 70% oparzeń przypada na dzieci do 4 roku życia. Natomiast u dorosłych oparzeniom najczęściej ulegają osoby starsze powyżej 60 roku życia.

Źródło: *Strużyna 2006, Rudowski 1984*

Cel leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Owrzodzenia

Leczenie przewlekłych owrzodzeń polega na:

- terapii choroby układowej,
- leczeniu miejscowym:
 - ✓ oczyszczanie rany: niezależnie od podstawowej choroby układowej wszystkie przewlekłe utrzymujące się rany wymagają oczyszczania z tkanek martwiczych i włókniaka w celu umożliwienia powstawania ziarniny oraz zapoczątkowania procesu naskórkowania. Obecność tkanek martwiczych tworzy barierę mechaniczną, uniemożliwiającą powstawanie ziarniny, hamującą migrację keratynocytów oraz dyfuzję aplikowanych leków wewnętrznych; napędza również przebieg stanu zapalnego i jest dobrym podłożem do wzrostu bakterii.
 - Oczyszczenie rany można przeprowadzić na drodze mechanicznej, autolitycznej oraz metodami chirurgicznymi. Oczyszczenia autolityczne to naturalne mechanizmy samooczyszczania się rany w następstwie działania fagocytarnych komórek pochodzących z krwi oraz endogennych enzymów proteolitycznych. Leczenie enzymatyczne przeprowadzone z zastosowaniem egzogennych enzymów nie prowadzi do uzyskania skutecznego oczyszczenia rany i nie jest traktowane jako adekwatna metoda leczenia rany. Oczyszczania chirurgiczne stosuje się w przypadku leczenia ran opornych na leczenie zachowawcze.
 - ✓ pobudzaniu procesu ziarninowania.

Źródło: *Eming 2011*

Oparzenia

Leczenie wstrząsu oparzeniowego w takim samym stopniu jak leczenie rany oparzeniowej decyduje o losach pacjenta. Należy zapobiegać zakażeniu, możliwie wcześnie usunąć tkanki martwicze oraz zapewnić jak najlepsze warunki do gojenia rany i przyjęcia przeszczepu.

Źródło: *Strużyna 2006*

Rokowanie i skutki następstw choroby

Oparzenia

Ciężkość oparzenia jest zależna do wielu czynników, do których należą przede wszystkim rodzaj substancji parzącej, jej stężenie/natężenie i czas ekspozycji na czynnik, okolica ciała – jej powierzchnia i głębokość oparzenia i jego rozległość oraz wiele innych czynników.

W przypadku ciężkich oparzeń przy małej powierzchni 3-5 cm oparzenia może dojść do samoistnego zagojenia przez rozrost naskórka z otaczającej zdrowej skóry.

W innym przypadku gojenie nie nastąpi samoistnie, wymaga położenia przeszczepu skóry i długiej hospitalizacji. Pozostają blizny a w wyniku uszkodzenia ścięgien i torebek stawowych – przykurcze.

Źródło: *Strużyna 2006, Rudowski 1984*

Nie odnaleziono odpowiednich informacji odnoszących się do rokowania i skutków następstw owrzodzeń, w szczególności u osób starszych.

3.7.3. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania kolegenazy lub produktów stosowanych w enzymatycznym oczyszczaniu ran.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- <http://www.nzqg.org.nz/search>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- www.tripdatabase.com
- <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- <http://www.burnsjournal.com/>
- <http://www.racgp.org.au/guidelines>
- www.mp.pl
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran (<http://ptlr.org.pl>),
- stronę internetową Wound Healing Society (<http://www.woundheal.org/>),

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 11.04.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu ran oparzeniowych i owrzodzeń

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rany oparzeniowe	
<p>International Society for Burn Injury (ISBI) 2016 rok (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania w oparzeniach, w tym w leczeniu ran oparzeniowych</p> <p>Oparzone miejsce powinno zostać zaopatrzone szczelnym opatrunkiem. Opatrunki biologiczne wydają się być lepsze niż niebiologiczne. Rodzaj opatrunku i częstość jego zmiany powinny mieć miejsce w zależności od stanu rany i dostępności opatrunków.</p> <p>W wytycznych wskazano, że w przypadkach ran z dużym wysiękiem i/lub ran zakażonych najlepszym wyborem mogą być konwencjonalne opatrunki. Wskazano, że zaletą stosowania opatrunków konwencjonalnych jest możliwość ich stosowania razem z antybiotykami, lub środkami enzymatycznymi.</p> <p>Kiedy jest to możliwe, należy rozważyć stosowanie miejscowych środków farmakologicznych dla zmniejszania dokuczliwego świądu rany pooparzeniowej.</p> <p>W wytycznych wskazano na możliwość zastosowania: antagonistów receptora histaminowego, antydepresantów z właściwościami hamującymi wydzielanie histaminy, kremów z enzymami proteolitycznymi oraz selektywnego użycia miejscowych anestetyków.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają podgrupy osób starszych oraz nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania kolagenazy (jednak jest ona enzymatycznym środkiem proteolitycznym).</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> zadeklarowano brak zewnętrznego wsparcia finansowego, wszyscy autorzy zgłosili brak konfliktu interesów</p>
Owrzodzenia w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej (ZSC)	
<p>Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) 2015 rok (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania z zespołem stopy cukrzycowej.</p> <p>Profesjonalne leczenie miejscowe powinny rozpoczynać zabiegi higieniczno-pielęgnacyjne stopy (skóra może być zanieczyszczona, pokryta ogniskami hiperkeratozy, mogą występować modzele), następnie: oczyszczenie łożyska rany, kontrola bakteriologiczna, kondycjonowanie rany poprzez wspieranie w niej procesów odnowy, tj. stosowanie środków i opatrunków przeciwdrobnoustrojowych.</p> <p>W leczeniu miejscowym ZSC obowiązują zasady koncepcji TIME (w tym T: <i>tissue debridement</i> – oczyszczanie rany): wśród metod opracowania łożyska owrzodzenia, poza metodami mechanicznym wymienić można między innymi biochirurgię (niezalecana w owrzodzeniach o etiologii naczyniowej), hydroterapię. Zastosowanie metod autolitycznego oczyszczania i opracowanie enzymatyczne to metody niezalecane rutynowo w ZSC. Regularne oczyszczanie rany sprzyja redukcji ilości bakterii w ranie (poprzez usuwanie martwej tkanki będącej potencjalnym rezerwuarem drobnoustrojów chorobotwórczych). Usuwanie tkanki martwiczej korzystnie wpływa na postęp gojenia. W przypadku stwierdzenia cech stopy cukrzycowej niedokrwiennej, z obecnością suchej martwicy, działania chirurgiczne muszą być przeprowadzane ze szczególną ostrożnością, a często są niewskazane. Suche martwicy nie należy usuwać i w tym przypadku nie stosować mokrych opatrunków, ponieważ stanowi ona naturalny opatrunek dla rany.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają podgrupy osób starszych oraz nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania kolagenazy (jednak jest ona enzymatycznym środkiem proteolitycznym).</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: zalecenia bazują na rekomendacjach Międzynarodowej Grupy Roboczej do spraw Zespołu Stopy Cukrzycowej.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak danych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wound Healing Society (WHS) 2016 rok (międzynarodowe)</p>	<p>Wytyczne dotyczą postępowania z zespołem stopy cukrzycowej.</p> <p>Wstępne oczyszczanie rany jest niezbędne w celu usunięcia tkanek martwiczych, nadmiaru bakterii oraz starych i martwych komórek. Podtrzymanie oczyszczenia jest niezbędne, aby zachować wygląd i stan rany umożliwiające jej gojenie. Lekarz może wybrać metodę z licznych metod oczyszczania rany (chirurgiczne, enzymatyczne, mechaniczne, biologiczne, autolityczne). Może się okazać, że wskazane jest skorzystanie z więcej niż jedna metod (preferowane jest oczyszczanie chirurgiczne) [1].</p> <p>Dla kontroli zakażeń rany, należy usunąć wszystkie martwe tkanki w sposób chirurgiczny, enzymatyczny, mechaniczny, biologiczny, autolityczny [2].</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają podgrupy osób starszych oraz nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania kolagenazy (jednak jest ona enzymatycznym środkiem proteolitycznym).</p> <p>Siła dowodów: [1]: dowody pochodzą z metaanaliz wielu RCT lub przynajmniej 2 RCT dotyczących interwencji wymienionej w wytycznych. Dowody mogą też pochodzić z wielu laboratoryjnych badań lub badań na zwierzętach z przynajmniej 2 seriami badań (ang. <i>clinical series</i>) wspieranych przez wyniki badań laboratoryjnych. [2]: dowody pochodzą z badań słabszych niż wymienione powyżej, jednak jest to przynajmniej 1 RCT i przynajmniej 2 znaczące serie badań (ang. <i>clinical series</i>) lub opinie ekspertów wraz z przeglądem literatury, który odnosi się do interwencji. Dowody pochodzące z badań eksperymentalnych, które są dość przekonujące, ale jeszcze nie potwierdzone przez badania na ludziach. [3]: dowody są przekonujące, jednak brak jest wystarczających danych takich jak metaanalizy, RCT lub liczne serie badań.</p> <p>Metodyka przygotowania publ kacji: przegląd i konsensus panelu ekspertów <i>Źródło finansowania</i>: brak danych</p>
Owrodzenia żyłne goleni	
<p>Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) 2011 rok (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia owrzodzeń żylnych goleni.</p> <p>Przed zastosowaniem opatrunku należy oczyścić łożysko owrzodzenia, usuwając z jego powierzchni fizyczne, biologiczne i toksyczne czynniki opóźniające gojenie.</p> <p>Wśród metod opracowania łożyska rany wytyczne wymieniają możliwość zastosowania preparatów enzymatycznych. Zawierają one enzymy rozpuszczające kolagen łączący martwą tkankę, ułatwiając w ten sposób jej rozpuszczenie i oddzielenie się od łożyska owrzodzenia. Osiągnięcie wyraźnych efektów w opracowaniu enzymatycznym wymaga czasu, jednak metoda ta może stanowić wspierającą i zwiększającą efektywność innych, równolegle stosowanych sposobów.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają podgrupy osób starszych oraz nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania kolagenazy (jednak jest ona enzymatycznym środkiem proteolitycznym).</p> <p>Metodyka przygotowania publ kacji: brak danych <i>Źródło finansowania</i>: brak danych</p>
Odleżyny	
<p>Polskie Towarzystwo Leczenia Ran (PTLR) 2010 rok (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i leczenia odleżyn.</p> <p>W pierwszej fazie należy dokonać procesu oczyszczenia rany. Celem tego zabiegu jest usunięcie martwicy, nadmiaru wysięku i martwych tkanek, które stanowią fizyczną barierę dla ziarninowania, a dla drobnoustrojów chorobotwórczych są źródłem pożywki.</p> <p>Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje metod opracowania ran, zależnie od stopnia inwazyjności – zachowawcze i chirurgiczne.</p> <p>Metody zachowawcze to m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oczyszczanie mechaniczne (za pomocą gazików i antyseptyków); • oczyszczanie autolityczne (naturalny proces oczyszczania rany przez fagocyty i enzymy proteolityczne. Podobne działanie mają stosowane współcześnie specjalistyczne opatrunki, np. hydrożele, hydrokoloidy, które dzięki swoim właściwościom inicjują autolizę martwych tkanek poprzez enzymy uwalniane w obumarłych komórkach); • przepłukiwanie rany za pomocą środków antyseptycznych powierzchniowo czynnych; oczyszczanie enzymatyczne: wykorzystuje się preparaty zawierające enzymy proteolityczne (proteazy, plazminę, DNAazy) o działaniu litycznym, rozpuszczającym martwicę, przy czym nie uszkadzają zdrowych tkanek. Wadą jest wolny czas działania; • biochirurgiczna – terapia larwami muchy <i>Lucilla sericata</i> <p>Wytyczne nie wyodrębniają podgrupy osób starszych oraz nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania kolagenazy (jednak jest ona enzymatycznym środkiem proteolitycznym).</p> <p>Metodyka przygotowania publ kacji: brak danych <i>Źródło finansowania</i>: brak danych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014 rok (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki i postępowania w przypadku odleżyn.</p> <p>Postępowanie w leczeniu odleżyn u osób dorosłych</p> <p>Oczyszczanie rany – należy ocenić potrzebę oczyszczenia rany odleżynowej u osoby dorosłej biorąc pod uwagę ilość tkanki martwiczej, stopień, rozmiar i głębokość odleżyny, tolerancję pacjenta i choroby współistniejące.</p> <p>Jeżeli dokonana ocena wskazuje na konieczność dokonania oczyszczenia rany należy zastosować oczyszczanie autolityczne (stosując odpowiedni opatrunek) lub chirurgiczne, jeżeli oczyszczanie autolityczne zajmie więcej czasu i przedłuży czas gojenia się rany.</p> <p>Nie należy stosować rutynowo terapii larwami lub oczyszczania enzymatycznego.</p> <p>Wytyczne nie wyodrębniają podgrupy osób starszych oraz nie odnoszą się bezpośrednio do możliwości stosowania kolagenazy (jednak jest ona enzymatycznym środkiem proteolitycznym).</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów</p> <p>Siła rekomendacji: przedstawione w opracowaniu zalecenia NICE dotyczące stosowania oczyszczania enzymatycznego zostały w oryginale ujęte słowem „don't offer”. Wg dokumentu, NICE używa „don't offer”, kiedy jest pewne, że dla większości pacjentów dana interwencja nie przyniesie korzyści</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak danych; autorzy wytycznych złożyli deklaracje konfliktu interesów</p>

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w przypadku ran spowodowanych oparzeniami, zespołem stopy cukrzycowej, owrzodzeniami żylnymi goleni i odleżynami: międzynarodowe wytyczne *International Society for Burn Injury (ISBI)* z 2016 r., wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran (PTLR) z 2010, 2011 i 2015 r., międzynarodowe wytyczne *Wound Healing Society (WHS)* z 2016 r. i brytyjskie wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2014 r.

Wytyczne ISBI 2016, odnoszące się do leczenia ran oparzeniowych, w oczyszczaniu rany rekomendują stosowanie środków z enzymami proteolitycznymi. Nie odnoszą się one bezpośrednio do kolagenazy, jednakże kolagenaza jest enzymem proteolitycznym.

Wytyczne PTLR 2015 dotyczące postępowania z zespołem stopy cukrzycowej, nie zalecają stosowania rutynowo enzymatycznego oczyszczania ran, natomiast nowsze wytyczne WHS 2016 zalecają stosowanie oczyszczania enzymatycznego ran. Należy podkreślić, że nie odnaleziono żadnych innych, nowszych polskich wytycznych odnoszących się do postępowania z zespołem stopy cukrzycowej.

Wytyczne PTLR 2011 w leczeniu owrzodzeń żylnych goleni rekomendują wśród metod opracowania łożyska rany możliwość zastosowania preparatów enzymatycznych. Wytyczne podkreślają jednak, że osiągnięcie wyraźnych efektów w opracowaniu enzymatycznym wymaga czasu.

Wytyczne PTLR 2010 odnoszące się do leczenia odleżyn wymieniają jako możliwe opcje leczenia zachowawczego oczyszczanie enzymatyczne i podobnie jak poprzednie wytyczne podkreślają jednak wolny czas działania preparatów enzymatycznych. Nowsze wytyczne NICE 2014 dotyczące postępowania w odleżynach nie zalecają z kolei rutynowego oczyszczania enzymatycznego. Należy podkreślić, że nie odnaleziono żadnych innych, nowszych polskich wytycznych odnoszących się do postępowania z odleżynami.

Rozbieżności pomiędzy rekomendacjami polskimi Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran a innymi wytycznymi mogą wynikać z faktu, iż polskie wytyczne są starsze niż inne wytyczne. Należy podkreślić jednak, że nie odnaleziono żadnych innych polskich wytycznych nowszych niż PTLR, które umożliwiłyby konfrontację rekomendowanych opcji terapeutycznych.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji lub opinie/stanowiska Rady Przejrzystości:

Oceniana substancja (kolagenaza) nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji osób w podeszłym wieku ani też informacji o odstępstwach w dawkowaniu dla osób w podeszłym wieku.

3.7.4. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 16. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, substancja czynna, postać i dawka leku	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	PDD (g)	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Iruxol Mono (kolagenaza N), maść, 1,2 j./g	Iruxol Mono, maść, 1,2 j./g	20 g	31,59	33,17	40,65	40,65	50%	20,33	0,67	0,68

Źródło: Obwieszczenie MZ

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających kolagenazę wynosi 0,68 zł.

3.8. Zespół pęcherza nadreaktywnego

3.8.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- Nietrzymanie moczu 0,139 (0.094–0.198).

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością dla wskazania zespół pęcherza nadreaktywnego. W związku z czym zdecydowano o przedstawieniu wartości wskaźnika dla rozpoznania najbardziej zbliżonego do analizowanego.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla innych chorób układu moczowego wynosi: 7,6 (tys.).

Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html

Definicja

Nadreaktywność pęcherza – problem zdrowotny klasyfikowany w ramach kilku kodów ICD-10: N31 nerwowo-mięśniowa dysfunkcja pęcherza, niesklasyfikowana gdzie indziej; N39.3 nietrzymanie moczu wysiłkowe; N39.4 inne określone nietrzymanie moczu; R32 nietrzymanie moczu, nie określone.

Główne postaci nietrzymania moczu:

- wysiłkowe nietrzymanie moczu,
- nietrzymanie moczu z przepelnienia,
- funkcjonalne nietrzymanie moczu,
- naglące nietrzymanie moczu,
- postać mieszana - łącząca w sobie przyczyny i cechy wysiłkowego oraz naglącego nietrzymania moczu.

Zespół pęcherza nadreaktywnego (ang. *overactive bladder syndrome*, OAB) – zespół chorobowy, na który składa się parcie naglące, któremu może (ale nie musi) towarzyszyć częstomocz, nokturia i nietrzymanie moczu spowodowane parciem nagłym. Parcie naglące jest warunkiem koniecznym i wystarczającym do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego. Konieczne jest też wykluczenie innych schorzeń dróg moczowych, w przebiegu których dochodzi do pojawienia się podobnych objawów (jednakże spowodowanych inną, zdefiniowaną miejscową patologią: schorzenia neurologiczne, nowotwór, zapalenie pęcherza, gruczolak stercza, kamienica pęcherza). Pęcherz nadreaktywny jest rozpoznaniem objawowym, które zgodnie z wytycznymi powinno być stwierdzone w oparciu o wywiad i nieinwazyjne badanie urodynamiczne. Zgodnie ze standardami przyjętymi przez większość towarzystw naukowych, do rozpoznania OAB wystarczy zgłoszenie lekarzowi przez pacjenta/pacjentkę dokuczliwych parć naglących oraz częstomoczu (z nietrzymaniem moczu lub bez), z równoczesnym stwierdzeniem braku miejscowej patologii, która mogłaby tłumaczyć powyższe objawy.

Źródło: Radziszewski 2013, Radziszewski 2014

Obraz kliniczny

Objawy zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych można podzielić na objawy związane z gromadzeniem moczu, procesem mikcji lub objawy po oddaniu moczu. Objawy te są zmienne w czasie i mogą spontanicznie powracać. Mogą powodować problemy ze snem, występowanie epizodów depresji, zmniejszenie zdolności do codziennych aktywności, co ma znaczenie dla zdrowia pacjentów.

Objawy związane z gromadzeniem moczu występują podczas napełniania pęcherza moczowego i jego gromadzenia i obejmują uczucie naglącego parcia, częstomocz, nykturię, nietrzymanie moczu z parć naglących.

Objawy związane z procesem mikcji obejmują niskie ciśnienie moczu wypływającego, przerywanie procesu mikcji, trudności w rozpoczęciu procesu mikcji, zwiększanie napięcia w jamie brzusznej celem wywołania mikcji, wydłużenie ostatniej fazy mikcji, dyzurię.

Objawy po oddaniu moczu to uczucie niepełnego oddania moczu oraz mimowolna utrata moczu po mikcji.

Źródło: AOTMiT-OT-4350-23/2015

Epidemiologia

Brak jest precyzyjnych danych w dostępnej literaturze na temat częstości występowania nadreaktywności pęcherza moczowego u osób dorosłych. Największe i najbardziej znane badanie epidemiologiczne oceniające ilościowe objawy pęcherza nadreaktywnego to badanie Milsoma i badanie NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*). Badanie Milsoma przeprowadzono w Europie, obejmowało swoim zasięgiem Francję, Niemcy, Włochy, Hiszpanię, Szwecję i Wielką Brytanię. Występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono pośrednio na 16,6% (kobiety 17,4%; mężczyźni 15,6%), co daje bezwzględną liczbę 22,18 mln pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym w badanych krajach. Na dolegliwości związane z pęcherzem nadreaktywnym cierpiało od ponad roku 79% badanych pacjentów (w tym 49% od ponad 3 lat). Najczęstszymi objawami podawanymi przez badanych pacjentów były częstomocz (85%), parcie naglące (54%) oraz nietrzymanie moczu z parcia (36%). O swoim problemie z lekarzem nigdy nie rozmawiało 40% chorych, a spośród pozostałych 60% tylko 27% jest leczonych (73% nigdy nie było leczonych, a w przypadku 27% leczenie się nie powiodło).

Podobne badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w ramach programu NOBLE. W badaniu tym występowanie pęcherza nadreaktywnego oceniono na 16,9% wśród kobiet oraz 16% wśród mężczyzn. W odniesieniu do nietrzymania moczu z parcia, wzrost występowania jest obserwowany po 44. roku życia u kobiet (z 2% przed do 19% po) i po 64. roku życia u mężczyzn (odpowiednio z 0,3 do 8,9%).

Źródło: Radziszewski 2007

Zgodnie z danymi Polskiego Towarzystwa Urologicznego częstość występowania pęcherza nadreaktywnego waha się od 10% do 26% u dorosłych mężczyzn i od 8% do 42% u dorosłych kobiet. Choroba ta występuje częściej wraz z wiekiem i zwykle pojawia się razem z innymi objawami ze strony dolnych dróg moczowych.

Źródło: PTU 2010

Cel leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest zmniejszenie lub eliminacja parć naglących, eliminacja nietrzymania moczu, zmniejszenie lub eliminacja częstomoczu i nykturii, eliminacja nietrzymania moczu.

Źródło: <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artukul.php?1555>

Rokowanie i skutki następstw choroby

Przebieg naturalny OAB jest dynamiczny i zmienny w czasie. Wahania nasilenia objawów występują u około 50% chorych, jednak nie obserwuje się u nich wyraźnej poprawy/pogorszenia w dłuższych okresach obserwacji. Całkowity współczynnik remisji wynosi 20-35%. W trakcie choroby dochodzi do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów. Chorzy są bardziej podatni na depresję, problemy na tle seksualnym, trudności z utrzymaniem pracy i bezrobocie. Objawy choroby wpływają na zmianę stylu życia – pacjenci zmniejszają ilość przyjmowanych płynów, nie oddalają się od miejsca zamieszkania i starają się przebywać w pobliżu toalet.

Źródło: Huang 2009, Wroński 2010

3.8.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych - tolterodyna i solifenacyna w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <https://www.rcog.org.uk>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- <http://www.pturol.org.pl/>
- <http://uroweb.org/guidelines/>
- <https://www.auanet.org/education/aua-guidelines.cfm>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 10.04.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu objawów pęcherza nadreaktywnego

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014 rok (Polska)	<p>Zalecenia dotyczą leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych.</p> <p>W wytycznych nie wyodrębniono grupy osób w podeszłym wieku.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie zachowawcze (modyfikacja stylu życia, trening pęcherza, ćwiczenia mięśni dna miednicy) – także jako uzupełnienie farmakoterapii; 2. Leczenie farmakologiczne <ul style="list-style-type: none"> • farmakoterapia I linii: leki antymuskarynowe w dawkach terapeutycznych i zgodnie z zalecaną częstością podawania. Nie należy proponować leków antymuskarynowych osobom, u których leki te są przeciwwskazane (jaskra z wąskim kątem przesłania, <i>myastenia gravis</i>). U takich osób należy od razu zastosować leczenie w II linii. Z uwagi na różnice w tolerancji i skuteczności występujące pomiędzy lekami antymuskarynowymi należy ocenić działanie co najmniej dwóch różnych leków, przy czym przynajmniej jeden z nich powinien być preparatem o długim czasie półtrwania. Oceny efektów leczenia dokonuje się po minimum 4 tygodniach od włączenia każdego leku. <p>Wytyczne wymieniają solifenacynę i tolterodynę jako możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • farmakoterapia II linii: jeżeli leczenie lekami antymuskarynowymi jest nieskuteczne (słabo skuteczne) bądź powoduje inne niepożądane z medycznego punktu widzenia objawy kliniczne, należy rozważyć zastosowanie farmakoterapii II rzutu. Farmakoterapią z wyboru jest mirabegron. 3. Leczenie inwazyjne (toksyna botulinowa), leczenie chirurgiczne – ileocystoplastyka. <p>Metodyka przygotowania publikacji: konsensus ekspertów</p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>
European Association of Urology (EAU) 2015 rok (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nietrzymaniu moczu. Wytyczne uwzględniają podgrupę osób w podeszłym wieku.</u></p> <p>U osób w podeszłym wieku leczonych z powodu nietrzymania moczu należy podjąć każdy wysiłek, aby leczenie farmakologiczne zostało zastosowane w pierwszej kolejności [C].</p> <p>U osób w podeszłym wieku, które mają lub mogą mieć zaburzenia poznawcze, leki antymuskarynowe należy stosować z rozwagą [B].</p> <p>U osób w podeszłym wieku, które stosują leczenie antymuskarynowe w kontroli nietrzymania moczu należy rozważyć modyfikację lub zmianę leczenia aby zredukować obciążenie antycholinergiczne (ang. <i>anticholinergic load</i>) [C].</p> <p>Należy oceniać funkcjonowanie psychiczne u osób leczonych lekami antymuskarynowymi, jeżeli mają one ryzyko rozwoju zaburzenia funkcji poznawczych [C].</p> <p>Brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do solifenacyny i tolterodyny, są one jednak lekami antymuskarynowymi.</p> <p>Siła zalecenia: A – opierająca się na badaniach klinicznych dobrej jakości z co najmniej jednym randomizowanym badaniem, wskazujących spójną rekomendację; B – bazująca na dobrze przeprowadzonych badaniach klinicznych, bez badania z randomizacją; C – wydana pomimo braku bezpośrednich badań klinicznych dobrej jakości.</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny i konsensus ekspertów.</p> <p>Źródło finansowania: zadeklarowano brak zewnętrznego wsparcia finansowego</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2015 rok (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczą postępowania w nietrzymaniu moczu u kobiet</u></p> <p>W wytycznych nie wyodrębniono grupy osób w podeszłym wieku.</p> <p>W pierwszej linii leczenia kobiet z OAB zaleca się podjęcie terapii oksybutyniną IR (o natychmiastowym uwalnianiu, <i>ang. immediate release</i>), tolterodyną IR lub darifenacyną – rozpoczynając od najniższej zalecanej dawki. Jeżeli farmakoterapia powyższymi lekami nie przynosi spodziewanego efektu lub jest on niewystarczający wówczas rekomenduje się zmianę stosowanej dawki bądź zastosowanie innego leku o najniższym koszcie zakupu (wśród możliwych do podania leków wymieniana jest również solifenacyna).</p> <p>Metodyka przygotowania publikacji: aktualizacja wytycznych z 2013 r., przegląd systematyczny</p> <p>Siła rekomendacji: w dokumencie NICE zalecenia odnoszące się do tolterodyny i solifenacyny opatrzone słowem „offer”. Według przyjętej metodyki, NICE używa słowa „offer”, kiedy jest pewne, że dla zdecydowanej większości pacjentów interwencja czyni więcej pożytku niż zła i jest kosztowo-efektywna.</p> <p>Źródło finansowania: brak danych; autorzy publikacji złożyli deklaracje konfliktu interesów</p>

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia nietrzymania moczu lub pęcherza nadreaktywnego: europejskie *European Association of Urology* z 2015 r. (EAU 2015), brytyjskie *National Institute for Health and Clinical Excellence* z 2015 r. (NICE 2015), polskie Zalecenia Zespołu Ekspertów z 2014 r. (zalecenia Zespołu Ekspertów 2014).

Wytyczne EAU 2015 uwzględniają subpopulację osób w podeszłym wieku i zalecają stosowanie leków antymuskarynowych w leczeniu nietrzymania moczu u tych osób z rozwagą (przy czym nie ma rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do solifenacyny i tolterodyny).

Wytyczne NICE 2015 zalecają stosowanie w I linii leczenia nietrzymania moczu u kobiet m.in. tolterodyny, zaś jeśli nie przynosi to efektu – zalecają stosowanie solifenacyny. Wytyczne polskie – Zalecenia Zespołu Ekspertów z 2014 r. odnoszące się do leczenia pęcherza nadreaktywnego w I linii leczenia zalecają stosowanie leków antymuskarynowych - solifenacyny i tolterodyny.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji lub opinie/stanowiska Rady Przejrzystości:

- Solifenacyna – pozytywna opinia Rady Przejrzystości nr 11/2016 i 12/2016 z dnia 1 lutego 2016 r. i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 7/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. odnośnie do objęcia refundacją produktu leczniczego Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. oraz Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uznał za zasadne finansowanie ze środków publicznych solifenacyny w zespole pęcherza nadreaktywnego bez konieczności potwierdzenia nadczynności wypieracza w badaniu urodynamicznym.
- Tolterodyna/solifenacyna – pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 249/2017 i 250/2017 z dnia 7 sierpnia 2017 r. odnośnie do objęcia refundacją leków zawierających te substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL (we wskazaniu: pęcherz neurogeny). W uzasadnieniu stanowiska dla tolterodyny Rada Przejrzystości podkreśla, że dostępne na rynku produkty lecznicze zawierające tolterodynę zawierają w Charakterystyce Produktu Leczniczego wskazanie pęcherz neurogeny, w związku z czym zasadne jest ich dalsze finansowanie w tym wskazaniu. W uzasadnieniu stanowiska dla solifenacyny Rada Przejrzystości podkreśliła, że w niektórych ChPL istnieją zapisy w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania w zakresie pęcherza neurogenego (dla niektórych leków będzie to stosowanie „off-label”).

Źródło: RP Vesicare, SRP Vesicare, SRP Vesicare 2, ORP solifenacinum, ORP tolterodinum

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

W Charakterystykach Produktów Leczniczych podlegających ocenie w niniejszym opracowaniu zawierających solifenacynę i tolterodynę nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji osób w podeszłym wieku ani też informacji o odstępstwach w dawkowaniu dla osób w podeszłym wieku.

3.8.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 18. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD (mg)	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Solifenacyna									
Vesicare 10 mg, tabl. powł., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	97,20	102,06	112,34	68,11	30%	64,66	5	0,79
Vesicare 5 mg, tabl. powł., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	72,36	75,98	82,82	34,06	30%	58,98	5	0,79
Tolterodyna									
Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	27,32	28,69	35,23	31,78	30%	12,98	4	0,79
Defur, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	90 szt.	87,48	91,85	104,69	102,17	30%	33,17	4	0,79
Ranolteril/Tolterodine Accord, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	6,48	6,80	9,33	7,95	30%	3,77	4	0,79
Ranolteril/Tolterodine Accord, tabl. powł., 2 mg	28 szt.	12,96	13,61	17,81	15,89	30%	6,69	4	0,79
Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 szt.	12,96	13,61	17,81	15,89	30%	6,69	4	0,79
Titlodine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	27,00	28,35	34,90	31,78	30%	12,65	4	0,79
Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	28 szt.	13,07	13,72	17,92	15,89	30%	6,80	4	0,79
Tolzurin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	28 szt.	27,00	28,35	34,90	31,78	30%	12,65	4	0,79
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 2 mg	60 szt.	27,54	28,92	35,76	34,06	30%	11,92	4	0,79
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	27,54	28,92	35,76	34,06	30%	11,92	4	0,79
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	25,38	26,65	33,49	33,49	30%	10,05	4	0,78
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	30 szt.	25,38	26,65	33,49	33,49	30%	10,05	4	0,78
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 4 mg	30 szt.	25,38	26,65	33,49	33,49	30%	10,05	4	0,78
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	55,08	57,83	68,11	68,11	30%	20,43	4	0,79
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	50,76	53,30	63,58	63,58	30%	19,07	4	0,74
Urimper, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 4 mg	60 szt.	50,76	53,30	63,58	63,58	30%	19,07	4	0,74
Uroflow 1, tabl. powł., 1 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	14,90	15,65	18,18	7,95	30%	12,62	4	0,79

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD (mg)	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Uroflow 2, tabl. powl., 2 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	15,45	16,22	20,42	15,89	30%	9,30	4	0,79

Źródło: Obwieszczenie MZ

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających solifenacynę wynosi 0,79 zł, zaś dla produktów zawierających tolterodynę wynosi od 0,74 zł do 0,79 zł.

3.9. Hiperurykemia z odkładaniem złogów moczanowych

3.9.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- wielostawowa dna moczanowa: 0,581 (0,403-0,739),
- objawowe napady dny moczanowej: 0,295 (0,196-0,409).

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights>]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla dny moczanowej wynosi: 1,8 (tys.).

[Źródło: WHO, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html]

Definicja

Hiperurykemia to stan chorobowy, w którym poziom kwasu moczowego w surowicy jest wyższy niż 7,0 mg/dl (420 μ mol/l). Dna moczanowa to stan zapalny stawów spowodowany krystalizacją moczanu sodu w płynie stawowym, fagocytozą kryształów i powstawaniem ich złogów w tkankach stawowych, a także w innych tkankach i narządach.

Kryteria kwalifikacyjne dny moczanowej według American College of Rheumatology (ACR):

- przynajmniej jeden epizod bólu i obrzęku stawu obwodowego lub kaletki stawowej;
- obecność w płynie stawowym bądź w złogach narządowych kryształów moczanu sodowego.

Jeśli potwierdzenie złogów kryształów kwasu moczowego w złogach jest niemożliwe to rozpoznanie choroby oparte jest na analizie 3 domen:

- objawów klinicznych - cechy zajęcia stawów kaletek; charakterystyka napadów; czas trwania poszczególnych epizodów zaostrzenia; choroby; kliniczne dowody obecności guzków ze złogami kwasu moczowego;
- laboratoryjnych – obecne kryształy kwasu moczowego, podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi;
- zmiany w badaniach obrazowych – dowody na obecność złogów (usg – podwójne okonturowanie, DECT – tomografia komputerowa podwójnej energii – dual energy CT); typowe nadżerki kostne w rtg.

Tabela 19. Punktacja dla poszczególnych domen (8 punktów upoważnia do rozpoznania dny moczanowej)

KRYTERIA	KATEGORIE	PUNKTACJA
zajęcie stawów	skokowy/śródstopie	1
	MTP (śródstopno-paliczkowy palucha)	2
charakterystyka napadu/napadów	jeden	1
	dwa	2
	trzy	3
przebieg napadu/ów	jeden typowy	1
	nawrotowe	2
guzki dnawe	obecne	4
stężenie kwasu moczowego	6 do <8 mg/dl	2
	8 do <10 mg/dl	3
	= lub >10 mg/dl	4
USG lub DECT pozytywne	obecne kryształy kwasu moczowego	4
RTG typowe zmiany nadżerkowe dla dny	-	4

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015]

Klasyfikacja

Wyróżnia się hiperurykemię pierwotną i nabytą. Pierwsza spowodowana jest genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami enzymów uczestniczących w przemianie puryn. Hiperurykemia nabyta może być wynikiem:

- 1) zwiększonej podaży puryn w diecie – pokarmy mięsne, szczególnie „podroby”, buliony, niektóre owoce morza;
- 2) przyspieszonego rozkładu ATP – w wyniku m.in. nadużywania alkoholu;
- 3) zwiększonej podaży fruktozy – niektóre owoce i napoje owocowe;
- 4) zwiększonego rozpadu nukleotydów w ustroju – m.in. w przebiegu chorób mielo- i limfoproliferacyjnych, niedokrwistości hemolitycznej, czerwienicy prawdziwej, mononukleozy, a także pod wpływem działania radioterapii lub leków stosowanych u chorych na nowotwory złośliwe oraz związków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniu narządu (cyklosporyna);
- 5) zmniejszonego wydalania kwasu moczowego przez nerki – m.in. u chorych z torbielowatością nerek, nefropatią spowodowaną zatruciem ołowiem;
- 6) innych stanów – np. nadmiernego wysiłku fizycznego.

Klasyfikacja ICD-10 w przypadku dny moczanowej:

M00-M99 - Choroby układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej

- M10 – Dna moczanowa
 - M10.0 - Idiopatyczna dna moczanowa (zapalenie kałek maziowych w przebiegu dny, pierwotna dna moczanowa, guzek dna w sercu)
 - M10.1 - Dna indukowana ołowiem
 - M10.2 - Dna indukowana lekami
 - M10.3 - Dna spowodowana niewydolnością nerek
 - M10.4 - Inne wtórne przyczyny dny
 - M10.9 - Dna, nieokreślona

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015]

Epidemiologia

Na świecie dna moczanowa występuje u 1,4-3,9% osób dorosłych. Szacuje się, że na dnę moczanową choruje 5-28/1000 mężczyzn oraz 1-6/1000 kobiet. U mężczyzn występuje najczęściej po 40 rż., a u kobiet po menopauzie. W ostatniej dekadzie w krajach wysoko rozwiniętych odnotowano wzrost zachorowalności na dnę moczanową o ponad 200%. W Europie choroba ta dotyka około 1-2% populacji. Wielkiej Brytanii zapadalność na dnę moczanową szacuje się na 1,77/1000 mieszkańców/rok (dane z 2014 r.). W Polsce chorobowość na dnę moczanową w populacji w wieku 15 lat i więcej szacuje się na 1% (mężczyźni 1,3%, kobiety 0,8%). Liczba osób z dną moczanową w Polsce wynosi 380-760 tys.

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015, Szczekliki 2017]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Śmiertelność wynosi 5-20% i jest większa w przypadku chorób współistniejących (m.in. RZS, cukrzyca). U 40-70% pacjentów dochodzi do trwałego uszkodzenia stawu. Jeśli leczenie rozpocznie się w ciągu 7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów, to w przypadku 2/3 chorych udaje się odzyskać pełną sprawność stawu; jeśli leczenie rozpocznie się później, jego efektywność maleje do 1/3.

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Podstawowe znaczenie ma edukacja chorych w zakresie patofizjologii choroby, jej odpowiedniego leczenia i chorób współistniejących oraz zalecenia dotyczące stylu życia. U chorych na dnę należy systematycznie

sprawdzać współistnienie innych chorób i oceniać ryzyko ich wystąpienia, zwłaszcza niewydolności nerek, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru mózgu, choroby tętnic obwodowych, otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.

[Źródło: Szczekliak 2017]

3.9.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następującej substancji czynnej:

- Febuksostat (użyto słowa kluczowego: febuxostat)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- scholar.google.pl
- oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-13 kwietnia 2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
EULAR, 2016 (Europa)	<p>W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do populacji osób starszych.</p> <p>Leczenie zmniejszające stężenie kwasu moczowego (LZSKM) należy omówić z każdym pacjentem z pewnym rozpoznaniem dny moczanowej i rozważyć wdrożenie tej terapii od początku choroby. LZSKM jest wskazane u wszystkich chorych z powtarzającymi się napadami dny, guzkami dnawymi, artropatią moczanową lub kamicią moczową. Ponadto, rozpoczęcie LZSKM zaleca się wkrótce po rozpoznaniu choroby u chorych w młodym wieku (<40 lat) lub z bardzo dużym stężeniem kwasu moczowego (KM) w surowicy (>8,0 mg/d [480 μmol/l]) i/lub z chorobami współistniejącymi (np. upośledzeniem czynności nerek, nadciśnieniem tętniczym, chorobą wieńcową lub niewydolnością serca). (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A)</p> <p>U chorych z prawidłową czynnością nerek lekiem zmniejszającym stężenie kwasu moczowego pierwszego wyboru jest allopuryinol w małej dawce początkowej (100 mg/d), w razie potrzeby zwiększanej o 100 mg co 2–4 tyg. aż do osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego. Jeśli docelowego stężenia KM nie można osiągnąć za pomocą odpowiedniej dawki allopuryinolu, należy go zastąpić febuksostatem lub lekiem moczanopędnym, bądź połączyć z lekiem moczanopędnym. Febuksostat lub lek moczanopędny są również wskazane w razie nietolerancji allopuryinolu. (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A)</p> <p>U chorych z upośledzeniem czynności nerek maksymalną dawkę allopuryinolu należy dostosować do klirensu kreatyniny. Jeśli docelowego stężenia KM nie można osiągnąć przy takiej dawce, allopuryinol należy zamienić na febuksostat lub zastosować benzbromaron (z allopuryinolem lub bez), z wyjątkiem chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m. (poziom dowodów: 3, siła rekomendacji: C)</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>Poziom wiarygodności dowodu naukowego</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1A</td> <td>dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją</td> </tr> <tr> <td>1B</td> <td>dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją</td> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>dowody uzyskane z jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>2B</td> <td>dowody uzyskane z co najmniej jednego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>dowody uzyskane z badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy opisy przypadków</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych</td> </tr> </tbody> </table> <p>Siła rekomendacji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>zgodna z badaniami z poziomu poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>badania poziomu 2 oraz ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>badania poziomu 3 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1 lub 2</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>badania poziomu 4 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 2 lub 3</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania:</i> informacje o konflikcie interesów dostępne w suplemencie pod adresem: http://ard.bmi.com/content/76/1/29?etoc#DC1</p>	Kategoria	Siła zaleceń	1A	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją	1B	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją	2A	dowody uzyskane z jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji	2B	dowody uzyskane z co najmniej jednego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego	3	dowody uzyskane z badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy opisy przypadków	4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych	Kategoria	Siła zaleceń	A	zgodna z badaniami z poziomu poziomu 1	B	badania poziomu 2 oraz ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1	C	badania poziomu 3 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1 lub 2	D	badania poziomu 4 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 2 lub 3
	Kategoria	Siła zaleceń																							
	1A	dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją																							
	1B	dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją																							
	2A	dowody uzyskane z jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji																							
	2B	dowody uzyskane z co najmniej jednego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego																							
	3	dowody uzyskane z badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy opisy przypadków																							
	4	dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych																							
	Kategoria	Siła zaleceń																							
	A	zgodna z badaniami z poziomu poziomu 1																							
B	badania poziomu 2 oraz ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1																								
C	badania poziomu 3 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1 lub 2																								
D	badania poziomu 4 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 2 lub 3																								

<p>Instytut Ochrony Zdrowia (IOZ), 2015 (Polska)</p>	<p>W leczeniu dny należy się kierować aktualnymi zaleceniami i rekomendacjami ekspertów w zakresie diagnostyki i terapii dny EULAR (European Ligue Against Rheumatism) /ACR (American College of Rheumatology).</p> <p><u>Leki stosowane w dnie moczanowej</u></p> <p>- Allopurynol: Leczenie allopurynolem rozpoczyna się od małej dawki 100 mg i zwiększa dawki podtrzymujące od 200 do 600 mg, dawka maksymalna to 800 mg. Konieczna jest modyfikacja dawki (redukcja) u chorych z niewydolnością nerek czy uszkodzeniem wątroby, wśród takich pacjentów w trakcie leczenia należy monitorować czynność tych narządów. Do najczęstszych działań niepożądanych podczas jego stosowania należą wysypka, wywołanie napadu dny, wymioty, biegunka. Rzadko może wystąpić niewydolność wątroby, nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, uszkodzenie szpiku.</p> <p>- Febuksostat jest drugim lekiem, obecnie dostępnym już na polskim rynku, działającym w podobnym mechanizmie jak allopurynol. Lek ten ma stałe dawki 80 i 120 mg, a działania obniżającego stężenie kwasu moczowego możemy spodziewać się już po 2 tygodniach stosowania. Dawka nie wymaga modyfikowania u pacjentów w wieku podeszłym oraz u pacjentów z niewydolnością nerek z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Nie jest zalecany pacjentom z zastoinową niewydolnością krążenia oraz chorobą niedokrwinną serca.</p> <p>Stany przedoperacyjne oka - zaćma Zgodnie z ostatnimi zaleceniami ACR nie stosuje się więcej niż 2 mg na dobę. Aplikowanie kolchicyny zarezerwowane jest do leczenia ciężkich i częstych napadów dny.</p> <p>Dodatkowo w leczeniu farmakologicznym stosuje się losartan potasu w przypadku współistniejącego nadciśnienia tętniczego, a fenofibrat w przypadku zaburzeń lipidowych.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>American College of Rheumatology (ACR), 2012 (USA)</p>	<p>W wytycznych nie odniesiono się bezpośrednio do populacji osób starszych.</p> <p>W pierwszej linii leczenia obniżającego stężenie kwasu moczowego w surowicy zaleca się terapię allopurinolem lub febuxostatem (żaden z wymienionych leków nie jest bardziej preferowany względem drugiego) (poziom rekomendacji: A). W przypadku nietolerancji/przeciwwskazań do stosowania któregoś z ww. alternatywą jest probenecyd (poziom rekomendacji: B; nie jest zalecany w przypadku klirensu kreatyniny 50ml/min – poziom rekomendacji: C).</p> <p>W terapii allopurinolem zaleca się przeprowadzenie jednorazowego testu na obecność ludzkiego antygeny leukocytarnego B*5801 u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia silnej reakcji nadwrażliwości na ten lek. W razie uzyskania pozytywnego wyniku, zalecane jest podjęcie terapii alternatywnej (ryzyko dotyczy przeważnie rasy żółtej; poziom rekomendacji: A).</p> <p>Allopurinol może być ostrożnie stosowany u pacjentów z zaburzeniami pracy nerek, jednak konieczna jest odpowiednia edukacja w tym kierunku oraz monitorowanie toksyczności leku (poziom rekomendacji: B).</p> <p>W przypadku, kiedy nie jest możliwe osiągnięcie docelowego poziomu stężenia KM (<6 mg/dl) (oporność), zalecane jest dodanie jednego z leków urykozurycznych do jednego z inhibitorów oksydazy ksantynowej (allopurinol lub febuxostat) (poziom rekomendacji: B, lub vice versa - poziom rekomendacji: C).</p> <p>W leczeniu trzeciej linii rekomendowana została peglotykaza – dotyczy wyłącznie sytuacji w leczeniu ciężkiej, przewlekłej postaci dny moczanowej, u pacjentów, u których nie udało się uzyskać normalizacji stężenia kwasu moczowego pomimo stosowania wyżej wymienionych schematów terapii. (poziom rekomendacji: A)</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i> <i>Poziom rekomendacji: poziom A: badania RCT i meta-analizy; duża liczba dowodów ; poziom B: pojedyncze badania RCT i badania nierandomizowane; poziom C: konsensus panelu ekspertów, opisy przypadków, standardowe postępowanie.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Podsumowanie rekomendacji

Najnowsze wytyczne (EULAR 2016, IOZ 2015) w pierwszej linii terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego rekomendują allopurinol, zaś w ramach terapii alternatywnej - febuxostat. Jedynie amerykańskie wytyczne ACR 2012 rekomendują równoważnie allopurinol i febuxostat.

W większości wytycznych nie odniesiono się do starszych pacjentów (jedynie w polskich wytycznych IOZ 2015 wskazano, że dawka nie wymaga modyfikowania u pacjentów w wieku podeszłym). Dodatkowo, wytyczne ACR 2012 wskazują na ostrożne zwiększanie dawki allopurynolu u chorych z upośledzoną czynnością nerek; polskie wytyczne PTNT 2015 odnosi się do leczenia dny moczanowej u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi wskazując na allopurinol ze względu na jego korzystny wpływ na poprawę funkcji śródbłonka i podatności aorty.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Febuxostat** – negatywna rekomendacja Prezesa 89/2015 z 19 listopada 2015 r. ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Adenuric (febuxostat), 80 mg 28 tab. i 120 mg 28 tab., w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i(lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie). Za klinicznie istotne punkty końcowe w przewlekłej hiperurykემii uznaje się redukcję liczby guzków dnawych, redukcję wielkości guzków dnawych, częstość występowania zaostrej dny moczanowej. Dla wszystkich wyżej wymienionych punktów końcowych nie wykazano wyższej skuteczności wnioskowanej terapii, a w przypadku dawki

120 mg wykazano, że stosowanie jej wiąże się z ponad dwukrotnie wyższą szansą wystąpienia zaostrzenia dny moczanowej „w trakcie pierwszych 8 tygodni”. Ponadto febuxostat był porównywany z allopurinolem w dawkach suboptymalnych, które nie są wykorzystywane w praktyce klinicznej w 100%.

[Źródła: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/123/REK/RP_89_2015_Adenuric.pdf]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Febuxostat – nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu u osób w podeszłym wieku.

3.9.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 21. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Febuxostat									
Adenuric, tabl. powl., 120 mg	28 tabl.	106,27	111,58	117,18	28,66	30%	97,12	80 mg	2,31
Adenuric, tabl. powl., 80 mg	28 tabl.	106,27	111,58	115,84	19,11	30%	102,46	80 mg	3,66

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- febuxostat : 2,31-3,66 zł.

3.10. Hiperurykemia w chorobach nowotworowych

3.10.1. Opis choroby

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia.

Definicja

Zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS) to zagrażający życiu zespół zaburzeń metabolicznych wynikających z szybkiego rozpadu komórek nowotworowych. Zwykle dochodzi do tego po rozpoczęciu leczenia cytoredukcyjnego, ale niekiedy spontanicznie, przed leczeniem. Najczęściej TLS występuje u chorych na nowotwory o wysokiej frakcji proliferacyjnej, dużej całkowitej masie komórek i dużej podatności na leczenie (chłoniak/białaczka Burkitta, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka szpikowa), ale również w przypadkach nowotworów litych.

Nagły rozpad komórek nowotworowych powoduje uwalnianie dużych ilości potasu, puryn pochodzących z kwasów nukleinowych (metabolizowanych w wątrobie do kwasu moczowego) i fosforanów. Skutkiem jest kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hiperurykemia i hiperfosfatemia. Fosforany wiążą we krwi jony wapnia, co prowadzi do hipokalcemii.

Wytrącanie się kwasu moczowego i fosforanów wapnia w kanalikach nerkowych upośledza prawidłową funkcję nerek i w niektórych przypadkach może doprowadzić do ostrej niewydolności nerek a nawet zgonu.

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015, Szczekliak 2017]

Klasyfikacja

TLS może mieć postać utajoną (LTLS) lub jawną (CTLS).

LTLS rozpoznaje się w przypadku gdy występują ≥ 2 z następujących kryteriów: (1) hiperurykemia; (2) hiperkaliemia; (3) hiperfosfatemia; (4) hipokalcemia lub jeżeli stężenia kwasu moczowego, potasu fosforanów lub wapnia ulegają zmianie o $\geq 25\%$ w okresie 3 dni przed lub do 7 dni po rozpoczęciu chemioterapii;

CTLS rozpoznaje się w przypadku, gdy oprócz cech LTLS występuje ≥ 1 z następujących powikłań: (1) ostra niewydolność nerek; (2) zaburzenia czynności układu krążenia, także arytmie mogące prowadzić do nagłego zgonu; (3) zaburzenia neurologiczne – drgawki. Wystąpieniem CTLS zagrożeni są przede wszystkim chorzy z niewydolnością nerek występującą już przed zastosowaniem chemioterapii.

W zapobieganiu i leczeniu TLS kluczowa jest klasyfikacja nowotworów w kontekście ryzyka wystąpienia TLS. Wystąpienie TLS zagraża życiu, dlatego bardzo istotne jest zidentyfikowanie pacjentów z grupy dużego ryzyka i szybkie wdrożenie odpowiedniego postępowania.

Tabela 22. Grupy ryzyka wystąpienia TLS

TYP NOWOTWORU	DUŻE RYZYKO (>5%)	POŚREDNIE RYZYKO (1-5%)	MAŁE RYZYKO (<1%)
chłoniaki	chłoniak Burkitta, chłoniak limfoblastyczny, B-ALL	DLBCL	chłoniaki przewlekłe
ALL	WBC $\geq 100\ 000$	WBC 50 000–100 000	WBC $\leq 50\ 000$
AML	WBC $\geq 50\ 000$, monoblastyczne	WBC 10 000–50 000	WBC $\leq 10\ 000$
CLL	-	WBC 10 000–50 000, leczenie fludarabiną	WBC $\leq 10\ 000$
inne nowotwory układu krwiotwórczego (CML, szpiczak) i guzy lite	-	szybko proliferujące, ze spodziewaną gwałtowną odpowiedzią na leczenie	pozostali pacjenci

ALL – ostra białaczka limfoblastyczna, AML – ostra białaczka szpikowa, DLBCL – rozlany chłoniak z dużych komórek B, CML – przewlekła białaczka szpikowa, CLL – przewlekła białaczka limfocytowa, WBC – liczba białych krwinek. Zgodnie

z klasyfikacją ICD-10 wg WHO z 2015 roku, TLS kwalifikowany jest jako inne nieokreślone zaburzenia metaboliczne (kod ICD-10: E88.3). W polskiej wersji ICD-10 brak jest oddzielnego podkodu dla TLS.

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015]

Epidemiologia

Roczna liczebność populacji z objawami TLS to 100-200 osób. U pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia TLS częstość występowania TLS z objawami klinicznymi wynosi ok 6%. Według danych NFZ w Polsce na nowotwory krwi choruje ok. 40 000 pacjentów.

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Całkowita śmiertelność wśród pacjentów z TLS przekracza 15%; 1/3 osób z TLS wymaga dializ.

[Źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Zapobieganie TLS polega na podawaniu allopurynolu ≥ 2 dni przed chemioterapią oraz na przetaczaniu płynów w celu odpowiedniego nawodnienia chorego, tak aby utrzymać diurezę dobową >3 l. W nowotworach układu krwiotwórczego z dużą masą komórek nowotworowych można rozważyć wykonanie leukaferazy. W ciężkiej hiperurykemii można zastosować rasburiakazę.

3.10.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następującej substancji czynnej:

- Febuksostat (użyto słowa kluczowego: febuxostat)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- scholar.google.pl
- oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-13 kwietnia 2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2018	<p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji osób starszych.</p> <p>Leczenie TLS obejmuje przede wszystkim intensywne nawadnianie pacjenta, wprowadzenie terapii obniżającej stężenie kwasu moczowego, a także częste monitorowanie TLS.</p> <p>Pierwsza linia leczenia/ponowne leczenie obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - allopurinol lub febuksostat (febuksostat wskazany w wytycznych NCCN CLL/SLL, brak wymienionego w wytycznych NCCN B-cell lymphoma) (rozpoczęcie terapii 2-3 dni przed chemioterapią i kontynuowanie przez 10-14 dni) lub - rasburiakaza u pacjentów, u których występuje jeden z czynników ryzyka: zwiększenie masy guzów wymagającej szybkiej terapii; grupa wysokiego ryzyka wystąpienia rozpadu guza; w sytuacji gdy intensywne nawadnianie nie jest możliwe; w ostrej niewydolności nerek. W większości przypadków pojedyncza dawka jest wystarczająca (3-6 mg są zwykle efektywne). <p><i>Siła rekomendacji: wszystkie powyższe wytyczne na poziomie 2A. (rekomendacje oparte na dowodach o niższym poziomie z jednolitym konsensem NCCN)</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak wsparcia ze strony przemysłu farmaceutycznego</i></p>
National Health Service (NHS), 2015 Anglia	<p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji osób starszych.</p> <p>Grupa wysokiego ryzyka wystąpienia TLS: nawadnianie (3l/m²/dzień) w celu utrzymania wydalania moczu pow. 100 ml/m²/godzinę; rasburiakaza (allopurinol, jeśli to konieczne, może być zastosowany wyłącznie po zakończeniu terapii rasburiakazą); monitorowanie TLS; rozważenie opóźnienia chemioterapii o 24-48 godzin.</p> <p>Grupa średniego ryzyka wystąpienia TLS: nawadnianie (3l/m²/dzień) w celu utrzymania wydalania moczu pow. 100</p>

	<p>ml/m²/godzinę; allopurinol (rasburykaza może być rozważana w przypadku ciężkiej nadwrażliwości na allopurinol) (do 600 mg/dzień z dostosowaniem dawki do czynności nerek); monitorowanie TLS.</p> <p>Grupa niskiego ryzyka wystąpienia TLS: allopurinol przed chemioterapią (zwykle 300 mg z dostosowaniem dawki do czynności nerek).</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>British Comitee for Standards in Haematology 2015 (Anglia)</p>	<p>Zalecenia dot. profilaktyki w TLS:</p> <p>Pacjenci otrzymujący chemioterapię w ramach leczenia jakiegokolwiek nowotworu hematologicznego powinni mieć wykonaną ocenę ryzyka dla TLS (poziom rekomendacji: 1B)</p> <p>Pacjenci z grupy niskiego ryzyka – zaleca się uważne monitorowanie ich w kierunku TLS oraz uwzględnienie allopurinolu, jeśli to konieczne (poziom rekomendacji: 2C)</p> <p>Pacjenci z grupy średniego ryzyka powinni otrzymać do 7 dni profilaktycznego podania allopurinolu wraz ze zwiększonym nawodnieniem po rozpoczęciu leczenia lub do czasu wystąpienia zwiększonego ryzyka TLS. (poziom rekomendacji: 2C)</p> <p>Pacjenci z wysokim ryzykiem: rasburykaza wraz ze zwiększonym nawodnieniem (poziom rekomendacji: 1B)</p> <p>Nie zaleca się alkalizacji moczu w profilaktyce TLS (poziom rekomendacji :1C)</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
<p>Instytut Ochrony Zdrowia (IOZ), 2015 (Polska)</p>	<p>W wytycznych nie odniesiono się do populacji osób starszych.</p> <p>U pacjentów leczonych onkologicznie dochodzi niekiedy do gwałtownego i znacznego zwiększenia stężenia kwasu moczowego w surowicy – w tym wskazaniu stosowana jest rasburykaza (zarejestrowana również w Polsce). Jej stosowanie (tak jak i innego leku o podobnym mechanizmie działania – peglotykozy) wiąże się z ryzykiem reakcji alergicznych, anafilaktycznych. Należy brać pod uwagę, że lek ten cechuje się znaczną immunogennością.</p> <p>Dobre efekty w profilaktyce ostrej hiperurykemii w zespole rozpadu guza przynosi febuxostat, również ze względu na możliwość stosowania bez modyfikacji dawki w łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek. Nie prowadzono badań nad interakcją cytostatyków działających przez oksydazę ksantynową z febuxostatem, nie zaleca się jednak ich jednoczesnego stosowania.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Podsumowanie rekomendacji

Według odnalezionych rekomendacji zapobieganie TLS u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia TLS obejmuje intensywne nawadnianie i podawanie rasburykazy (allopurinol można zastosować w przypadku przeciwwskazań do leczenia rasburykazą, nie zaleca się jednoczesnego stosowania rasburykazy i allopurinolu). Z kolei u osób z umiarkowanym ryzykiem zalecane jest przede wszystkim doustne podawanie allopurinolu w połączeniu z nawadnianiem. Przy niskim ryzyku wystąpienia TLS rekomendowane jest nawadnianie i uważne monitorowanie stanu pacjenta. Febuxostat wymieniony został w wytycznych NCCN 2018 dotyczących występowania TLS w przewlekłej białaczce limfatycznej/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL) jako opcja leczenia na równi z allopurinolem, oraz w wytycznych IOZ 2015 jako opcja leczenia m.in. korzystna ze względu na możliwość stosowania bez modyfikacji dawki w łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek.

W rekomendacjach nie odniesiono się do populacji starszych pacjentów.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Febuxostat** – negatywna rekomendacja Prezesa 89/2015 z 19 listopada 2015 r. ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Adenuric (febuxostat), 80 mg 28 tab. i 120 mg 28 tab., w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. *Tumor Lysis Syndrome* – TLS). Badanie kliniczne w tym wskazaniu cechuje średnia wiarygodność. Wyniki badania wskazują na brak różnic istotnych statystycznie dla większości ocenianych punktów końcowych.

[Źródła: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/123/REK/RP_89_2015_Adenuric.pdf]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Febuxostat – nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu u osób w podeszłym wieku.

3.10.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdro. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 24. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Febuxostat									
Adenuric, tabl. powł., 120 mg	28 tabl.	106,27	111,58	117,18	28,66	50%	102,85	80	2,45

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- febuxostat : 2,45 zł.

3.11. Miastenia

3.11.1. Opis choroby

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia.

Definicja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*) to nabyta choroba autoimmunologiczna, która charakteryzuje się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholin (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni.

W miastenii występuje degradacja AChR, w czym pośredniczy wiązanie 2 sąsiednich cząsteczek receptora przez przeciwciała dimerowe. Ok. 75% chorych ma stwierdzoną przetrwałą grasicę lub jej przerost, a ok. 10% - grasiczaka. W rdzeniu grasicy wykryto AChR na komórkach podobnych do komórek mięśniowych, a w ośrodkach rozrodczych stwierdza się pobudzone limfocyty B. Miastenia często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Gravesa i Basedowa, toczeń rumieniowaty układowy czy zapalenie wielomięśniowe.

[Źródło: opracowanie OT.4311.4.2018]

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- G - Choroby układu nerwowego
 - G70 - Miastenia i inne zaburzenia nerwowo-mięśniowe
 - G.70.0 – Miastenia

Pierwsze objawy choroby najczęściej dotyczą mięśni gałek ocznych – występuje podwójne widzenie, opadanie powiek, zaburzenia ruchów gałek ocznych. Często pojawia się zajęcie mięśni opuszkowych powodujących cichą mowę z przydźwiękiem nosowym, a także trudności w gryzieniu i połykaniu. Występuje charakterystyczny uśmiech Giocondy, opadanie głowy oraz żuchwy. Występują trudności w unoszeniu kończyn górnych, chodzeniu po schodach, podnoszeniu się z pozycji leżącej bez pomocy rąk czy wstawaniu z pozycji kucznej. Charakterystyczną cechą choroby jest apokamnoza (słabnięcie mięśni podczas wysiłku) oraz nasilenie objawów w ciągu dnia (wieczorem wyraźniejsze niż rano).

Miastenia może przebiegać z samoistnymi rzutami i remisjami. Istnieje możliwość pojawienia się przełomu miastenicznego, a w trakcie leczenia inhibitorami cholinesterazy (ChE) – przełom cholinergiczny.

Ze względu na umiejscowienie niedowładu mięśni i nasilenie objawów rozpoznaje się 4 stadia choroby:

- I - miastenia oczna
- IIA – łagodna postać uogólniona, dobrze poddająca się leczeniu
- IIB - umiarkowana postać uogólniona cechująca się niezadawalającą odpowiedzią na leki
- III – ostro przebiegająca postać miastenii z zaburzeniami oddechowymi i słabą odpowiedzią na leki
- IV – późna, ciężka postać miastenii – objawy takie jak w stadium III, ale przejście od stadium I lub II do stadium IV trwa 2 lata.

Diagnostyka

Rozpoznanie obejmuje:

1. Badania pomocnicze

1) Badania elektrofizjologiczne

- Elektrostymulacyjna próba zużliwości – coraz mniejsza odpowiedź ruchowa mięśnia w trakcie stymulacji nerwu (tzw. dekrement miasteniczny – w prawidłowym mięśniu spadek nie przekracza 8-10%),
- Elektromiografia pojedynczego włókna mięśniowego – upośledzenie przewodzenia nerwowo-mięśniowego.

- 2) Badania laboratoryjne
 - Przeciwciała anty-AchR w surowicy,
 - Przeciwciała anty-MusK w surowicy.
- 3) Badania obrazowe – TK klatki piersiowej może ujawnić guz śródpiersia przedniego (najczęściej grasiczak) lub przetrwałą grasicę. W wątpliwych przypadkach należy wykonać badanie MR.
2. Kryteria rozpoznania:
 - wywiad,
 - stwierdzenie apokamnozy,
 - dodatni wynik próby farmakologicznej z inhibitorem (po wstrzyknięciu i.v. 10 mg chlorku edrofonium następuje krótkotrwałe zmniejszenie lub ustąpienie objawów miastonii),
 - wynik badań elektrofizjologicznych,
 - wykrycie autooprzeciwciał.
3. Rozpoznanie różnicowe:
 - inne zaburzenia przewodzenia nerwowo-mięśniowego – zespół miasteniczny Lamberta i Eatona, botulizm (zatrucie jadem kiełbasianym),
 - inne choroby układu nerwowego – stwardnienie rozsiane, guz pnia mózgu, uszkodzenia nerwów gałkoruchowych.
4. Ocena stanu klinicznego

[Źródło: opracowanie OT.4311.4.2018]

Leczenie

Zalecenia ogólne:

- 1) Leczenie współistniejących autoimmunologicznych i zakażeń
- 2) Unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego oraz częsty odpoczynek
- 3) Przeciwwskazane jest przyjmowanie leków:
 - blokujących przewodzenie nerwowo-mięśniowe, np. atrakurium, miwakurium, pankuronium, wekuronium
 - antybiotyków – aminoglikozydów (zwł. genatymycyny), chinolonów (cyprofloksacyny, norfloksacyny), ampicyliny, erytromycyny, klindamycyny, tetracyklin, cholorochiny i in.
 - stabilizujących błonę komórkową – prokainamidu, lidokainy, β -blokerów, fenytoiny, chinidyny, blokerów kanału wapniowego
 - magnezu i.v.
 - penicylaminy
 - leków działających na ośrodkowy układ nerwowy – chlorpromazyny, fenytoiny, litu
 - radiologicznych środków cieniujących zawierających jod
 - leków znieczulenia ogólnego - sukcyńlocholinę
 - cisplatyny.
- 4) Ostrożność w zalecaniu szczepień

[Źródło: opracowanie OT.4311.4.2018]

Leczenie swoiste

Jeżeli ogniskowe lub uogólnione objawy są niewielkie, stosuje się inhibitory ChE (pirydostygmina, neostygmina, ambenonium, distygmina), które zwalniają rozkład acetylocholinę, zwiększając tym samym jej stężenie w obrębie złącza nerwowo-mięśniowego oraz dostępność dla receptora. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem jest pirydostygmina. Leczenie zaczyna się od dawki 60 mg podawanej 3-4 x dziennie, a maksymalna dawka dobową to 360 mg. Ze względu na swoiste nasilenie objawów dawkowanie należy dokładnie ustalić z chorym. Bardzo często poprawa jest jedynie przejściowa, chociaż niekiedy występują wieloletnie remisje.

W przypadku, gdy leczenie inhibitorem ChE nie przynosi poprawy, należy rozpatrzyć leczenie immunosupresyjne. Najczęściej stosowany jest prednizon i azatiopryna, a w razie ich nieskuteczności – cyklofosfamid, cyklosporynę, metotrksat lub mykofenolan mofetylu. W przypadku rozpoznania lub podejrzenia grasiczaka należy wykonać tymektomię. Panuje pogląd, iż leczenie operacyjne jest zalecane w przypadku uogólnionej miastonii, szczególnie u młodych kobiet (20-40 lat) z krótkim wywiadem chorobowym. Poprawa występuje u ok. 45-80% operowanych osób, natomiast trwała remisja u 20-30%. Śmiertelność okołoperacyjna sięga mniej niż 2%, a powikłania pooperacyjne pojawiają się u ok. 15%.

Epidemiologia

Częstość występowania miastonii wynosi 5-125/mln, natomiast roczna zapadalność 2-4/mln. Występują dwa szczyty zachorowań: do 40 rż. (2-3 razy częściej chorują kobiety) i po 60 rż. (częściej chorują mężczyźni). Stwierdzono wzrastającą częstość miastonii z autoprzeciwciałami przeciwko receptorowi AchR wśród osób starszych.

Na miastenię choruje w Polsce około 6000 pacjentów, od wczesnego dzieciństwa do późnej starości. Miastenia gravis dotyka około 50-125 osób na milion populacji. Rocznie notuje się około 3 zachorowań na milion osób.

[Źródło: opracowanie OT.4311.4.2018]

Rokowanie

U ok. 15% chorych występuje samoistna remisja. Najlepsze rokowania szacowane są w przypadkach miastonii ocznej. Przyczyny zgonów to niewydolność oddechowa w przebiegu przełomu miastenicznego lub cholinergicznego oraz powikłania leczenia glikokortykosteroidami lub immunosupresyjnego.

[Źródło: opracowanie OT.4311.4.2018]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenia wymagają współistniejące choroby autoimmunologiczne i zakażenia, ponieważ mogą przyspieszać rozwój objawów miastonii. Zalecane jest unikanie nadmiernego wysiłku fizycznego i częsty odpoczynek. Przeciwwskazane jest przyjmowanie niektórych leków. Należy zachować ostrożność w zalecaniu szczepień.

Leczenie miastonii rozpoczyna się od doustnych leków o działaniu objawowym, które należą do grupy inhibitorów acetylocholinoesterazy. W Polsce dostępne są dwa preparaty: bromek pirydostygminy w tabletkach 60 mg (Mestinon) oraz ambenonium (Mytelase) w tabletkach po 10 mg. Wybór leku jest indywidualny. Początkowa dawka Mestinonu to 3-4 tabletki na dobę. W przypadku, gdy poprawa jest niepełna, należy zwiększyć dawkę. Zastosowanie Mestinonu w nocy jest uzasadnione jedynie, gdy uogólnione objawy mają bardzo duże nasilenie. U większości pacjentów możliwa jest przerwa nocna (6-8 h). Pacjenci, u których mimo podawania dawki 300-480 Mestinonu nie uzyskuje się satysfakcjonującej poprawy, powinni rozpocząć leczenie immunosupresyjne. Jednak inhibitory acetylocholinoesterazy mogą być jedynymi stosowanymi lekami, jeżeli efekt działania jest zadowalający.

[Źródło: Szczekliki 2017; Kostera-Pruszczyk 2013]

3.11.2. Rekomendacje kliniczne

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następującej substancji czynnej:

- Pirydostygmina (użyto słów kluczowych: pyridostigmine bromide/pyridostigmini bromidum/pyridostigmine).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- scholar.google.pl
- oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-13 kwietnia 2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
American Academy of Neurology (AAN) 2016 (USA)	<p>Pirydostygmina powinna być włączona jako początkowe leczenie u większości pacjentów z miastenią. Dawka powinna być dostosowana do potrzeb pacjenta na podstawie symptomów. Kortykosteroidy oraz leczenie immunosupresyjne powinny być wykorzystane, gdy leczenie nie przyniesie zadowalających efektów po terapii pirydostygminą. W sytuacjach braku efektu terapeutycznego lub u osób szczególnie zagrożonych wystąpieniem powikłań przewlekłej steroidoterapii, zalecane jest włączenie immunosupresantów, wśród których wymieniane są: azatiopryna (konsensus ekspertów i niektóre dowody RCT potwierdzają zastosowanie azatiopryny jako leku pierwszego wyboru), cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, metotreksat lub takrolimus.</p> <p>W przypadku pacjentów objawami zagrażającymi życiu (np. niewydolność oddechowa), gdy potrzebna jest szybka reakcja na leczenie lub gdy inne metody leczenia są niewystarczająco skuteczne, rekomendowane leczenie to</p>

	<p>dożylnie podanie immunoglobuliny i plazmafereza.</p> <p>Z rzadkimi wyjątkami wszyscy pacjenci z MG (ang. Myasthenia gravis) z grasiczakiem powinni przejść operację usunięcia guza. Dalsze leczenie grasiczaka ma być podyktowane histologiczną klasyfikacją i stopniem precyzji chirurgicznego wycięcia. Niecałkowicie wycięte grasiczaki powinny być rozważane indywidualnie przy dalszym leczeniu (radioterapia, chemioterapia). U pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów obciążonych wieloma chorobami przewlekłymi oraz grasiczakiem, można rozważyć radioterapię paliatywną.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: grant z Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).</i></p>																		
<p>Association of British Neurologists, 2015 (Wielka Brytania)</p>	<p>Początkowym etapem leczenia jest pyridostygmina. Wstępna dawka to 30 mg 4 razy dziennie. Następnie można zwiększyć do 60 mg 4 razy dziennie. Jeśli leczenie będzie nieskuteczne, należy rozpocząć terapię prednizonem. Jeśli wystąpi nawrót objawów po odstawieniu prednizonu w dawce 7,5-10 mg / dobę (lub 15-20 mg co drugi dzień) lub dłużej, należy wziąć pod uwagę immunosupresję. Wytyczne zalecają wdrożenie immunosupresji tylko wtedy, gdy pacjent nie osiąga remisji w monoterapii kortykosteroidami. W ramach immunosupresji zlecane jest włączenie azatiopryny w początkowej dawce 2,5mg/kg/m.c./dzień, a jako leczenie alternatywne dla azatiopryny, wskazano mykofenolan mofetilu (biorąc pod uwagę, że pacjenci z dużym niedoborem metylotransferazy tiopurynowej - TMPT nie powinni stosować azatiopryny).</p> <p>Wytyczne podkreślają, iż nie ma wielu dowodów dla rekomendowanych schematów dawkowania pyridostygminą oraz prednisonem. Wytyczne te oparte są na praktyce klinicznej i położony jest nacisk na zidentyfikowanie optymalnego dawkowania dla każdego indywidualnego pacjenta.</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie określono, jednak wskazano, że wytyczne te oparte są na praktyce klinicznej.</i></p> <p><i>Źródło finansowania/ konflikt interesów: nie zadeklarowano konfliktu interesów</i></p>																		
<p>EFNS/ENS, 2014 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje odnoszą się do miastennii ocznej:</p> <p>Rekomendowana początkowa terapia miastennii zawiera inhibitory cholinesterazy, w której najczęściej stosowaną jest pyridostygmina (dobra praktyka). Zalecane początkowe dawkowanie to 30 mg 3-4 razy dziennie, zwiększając do 60 mg 4-5 razy dziennie. Terapia jest uzależniona od indywidualnego efektu klinicznego i tolerancji pacjenta. Mają one także większy wpływ na opadanie powiek niż np. na diplopię.</p> <p>Jeśli taka terapia nie przynosi efektów, wprowadzane jest leczenie doustnymi kortykosteroidami (poziom rekomendacji: C). Po uzyskaniu ustąpienia objawów, często dzieje się to przy dawce 50–60 mg co drugi dzień, wskazane jest jej powolne redukowanie do najmniejszej skutecznej dawki lub całkowitego odstawienia.</p> <p>U pacjentów wymagających przewlekłego leczenia steroidami, w sytuacjach braku efektu terapeutycznego lub u osób szczególnie zagrożonych wystąpieniem powikłań przewlekłej steroidoterapii, zalecane jest włączenie azatiopryny w początkowej dawce 2,5–3,0 mg/kg/m.c./dzień a po uzyskaniu remisji objawów w dawce podtrzymującej 1 mg/kg.m.c./dzień. (poziom rekomendacji: C). Jako leczenie alternatywne dla azatiopryny, prowadzące do poprawy klinicznej i redukcji ryzyka uogólnienia miastennii, autorzy wskazują podawanie mykofenolanu mofetilu w dawce 1 g/dzień. (poziom rekomendacji: IV, dobra praktyka).</p> <p>Jeśli miastennia oczna jest powiązana z grasicą, wskazana jest tymektomia. W przeciwnym razie, wskazanie do tymektomii w miastennii ocznej jest kontrowersyjne. Steroidy i tymektomia mogą modyfikować przebieg miastennii i zapobiegać miastennii (dobra praktyka).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p>Dowody sklasyfikowano (I, II, III, IV) oraz nadano klasę uzgodnionych zaleceń (A, B lub C). W przypadku braku dowodów i jednocześnie przy wyraźnym zgodnym stanowisku członków grupy przyznawano punkty dobrej praktyki.</p> <p>Poziom wiarygodności dowodu naukowego</p> <table border="1" data-bbox="379 1357 1474 1720"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>poprawnie zaprojektowane prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepieniem, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub poprawnie zaprojektowany systematyczny przegląd ww badań. Wymagane są następujące elementy: a) ukrycie kodu randomizacji, b) prawidłowo określony/e punkt/y końcowy/e, c) jasno określone kryteria wyłączenia/włączenia, d) uniknięcie ryzyka błędu w zakresie kompletności danych, e) uniknięcie innych rodzajów błędów systematycznego (np. wyjściowo znaczna nierównowaga czynników ryzyka)</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną w reprezentatywnej populacji z zaślepieniem, spełniające warunki powyżej lub randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne w reprezentatywnej populacji, bez jednego z ww. kryteriów.</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>wszystkie inne kontrolowane próby kliniczne (w tym np. pacjenci stanowiący kontrolę sami dla siebie) w reprezentatywnej populacji</td> </tr> <tr> <td>Klasa IV</td> <td>dowody z niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków lub opinii ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p>Siła rekomendacji</p> <table border="1" data-bbox="379 1778 1474 2024"> <thead> <tr> <th>Kategoria</th> <th>Siła zaleceń</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>(uznany jako skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>established as effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy II</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>(prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>probably effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy III</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>(możliwie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>possibly effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy III lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy IV</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	Siła zaleceń	Klasa I	poprawnie zaprojektowane prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepieniem, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub poprawnie zaprojektowany systematyczny przegląd ww badań. Wymagane są następujące elementy: a) ukrycie kodu randomizacji, b) prawidłowo określony/e punkt/y końcowy/e, c) jasno określone kryteria wyłączenia/włączenia, d) uniknięcie ryzyka błędu w zakresie kompletności danych, e) uniknięcie innych rodzajów błędów systematycznego (np. wyjściowo znaczna nierównowaga czynników ryzyka)	Klasa II	prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną w reprezentatywnej populacji z zaślepieniem, spełniające warunki powyżej lub randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne w reprezentatywnej populacji, bez jednego z ww. kryteriów.	Klasa III	wszystkie inne kontrolowane próby kliniczne (w tym np. pacjenci stanowiący kontrolę sami dla siebie) w reprezentatywnej populacji	Klasa IV	dowody z niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków lub opinii ekspertów	Kategoria	Siła zaleceń	A	(uznany jako skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>established as effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy II	B	(prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>probably effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy III	C	(możliwie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>possibly effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy III lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy IV
Kategoria	Siła zaleceń																		
Klasa I	poprawnie zaprojektowane prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zaślepieniem, przeprowadzone w reprezentatywnej populacji lub poprawnie zaprojektowany systematyczny przegląd ww badań. Wymagane są następujące elementy: a) ukrycie kodu randomizacji, b) prawidłowo określony/e punkt/y końcowy/e, c) jasno określone kryteria wyłączenia/włączenia, d) uniknięcie ryzyka błędu w zakresie kompletności danych, e) uniknięcie innych rodzajów błędów systematycznego (np. wyjściowo znaczna nierównowaga czynników ryzyka)																		
Klasa II	prospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną w reprezentatywnej populacji z zaślepieniem, spełniające warunki powyżej lub randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne w reprezentatywnej populacji, bez jednego z ww. kryteriów.																		
Klasa III	wszystkie inne kontrolowane próby kliniczne (w tym np. pacjenci stanowiący kontrolę sami dla siebie) w reprezentatywnej populacji																		
Klasa IV	dowody z niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków lub opinii ekspertów																		
Kategoria	Siła zaleceń																		
A	(uznany jako skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>established as effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy I lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy II																		
B	(prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>probably effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy II lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy III																		
C	(możliwie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, ang. <i>possibly effective, ineffective, or harmful</i>) na podstawie co najmniej jednego przekonującego badania klasy III lub przynajmniej dwóch spójnych, przekonujących badań klasy IV																		

	<p><u>Dodatkowo, EFNS/ENS w 2010 r. wydały rekomendacje dotyczące postępowania w miastonii ogółem:</u></p> <p>Inhibitory acetylocholinoesterazy są bardzo pomocne jako terapia początkowa u nowo zdiagnozowanych pacjentów z miastenią i jako jedyne długotrwałe leczenie łagodniejszej postaci choroby. Leki te są najczęściej dobrze tolerowane w standardowych dawkach do 60 mg 5 razy dziennie. Mimo braku badań randomizowanych kontrolnych z placebo, rekomendacje stworzone są na podstawie opisu przypadków oraz doświadczeniu klinicznemu, które wykazuje cel i wyraźny efekt kliniczny. Eksperti uzgodnili, że inhibitor acetylocholinoesterazy powinien być lekiem pierwszego rzutu dla wszystkich form miastonii. Alternatywnym leczeniem jest podanie amifamprydyny, która nie jest zalecana w miastonii autoimmunologicznej, ale przydatna w postaci wrodzonej. Inną możliwością jest efedryna, która prawdopodobnie ma mniej działań niepożądanych, ale jeśli występują są one cięższe (np. zawał, śmierć) w porównaniu z pirydostygminą. Zalecanym dodatkiem do ww. leczenia jest terbutalina.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
--	---

Podsumowanie rekomendacji

Odnalezione europejskie rekomendacje zaznaczają, iż najważniejsze przy leczeniu pacjentów z miastenią jest podejście indywidualne, terapia musi być dostosowana do każdego pacjenta. Tak samo europejskie jak i amerykańskie rekomendacje przedstawiają pirydostygminę jako lek pierwszego rzutu, powołując się przede wszystkim na praktykę kliniczną. Wszystkie wytyczne podkreślały, iż to leczenie najczęściej nie jest wystarczające i trzeba wprowadzić do terapii korykosteroidy oraz leki immunosupresyjne (azatiopryna jako leku pierwszego wyboru). Jednocześnie wszystkie wytyczne zaznaczają, że ostatecznością jest tymektomia zwłaszcza u pacjentów z grasiczakiem.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Pyridostigmini bromidum** – pozytywna rekomendacja Prezesa 29/2018 z 3 kwietnia 2018 r. ws. wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktów leczniczych Mestinon Retard (pyridostigmini bromidum), tabletki 180 mg oraz Mestinon (pyridostigmini bromidum), syrop 60 mg/ml, we wskazaniu miastenia. W odnalezionym badaniu odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii medycznej w zakresie oceny klinicznej miastonii (według skali BMGS). Wykazano również poprawę jakości życia (ocenianą za pomocą narzędzia EuroQoL oraz narzędzia VAS). Profil bezpieczeństwa był akceptowalny.

[Źródła: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/015/REK/RP_29_2018_Mestinon.pdf]

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Pyridostigmini bromidum – brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania produktu u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, takimi jak bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy (osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej podatne na wystąpienie niemierności niż młode osoby dorosłe). Dotychczas nie stwierdzono, by produkt w jakiś szczególny sposób działał na osoby w wieku podeszłym. Jednak pacjenci ci są bardziej niż młode osoby dorosłe podatni na zaburzenia rytmu serca.

3.11.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 26. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Pyridostigmini bromidum									
Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg	150 szt. (1 but.po 150 szt.)	100,55	105,58	119,36	119,36	ryczałt	5,33	180 mg	0,11

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- pyridostigmini bromidum: 0,11 zł.

3.12. Pooperacyjne zatrzymanie moczu

3.12.1. Opis choroby

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia.

Definicja

Zatrzymanie moczu jest to brak możliwości całkowitego opróżnienia pęcherza moczowego. Całkowite zatrzymanie moczu może zostać spowodowane zabiegiem operacyjnym w znieczuleniu ogólnym lub regionalnym, nadmiernym przyjmowaniem płynów, nadmiernym rozciągnięciem pęcherza moczowego, zakażeniem dróg moczowych, zapaleniem stercza, spożyciem alkoholu, przyjęciem leków o działaniu sympatykomimetycznym lub cholinolitycznym.

[Źródło: Kocznur 2010]

Epidemiologia

Całkowite zatrzymanie moczu występuje u 10% mężczyzn w wieku 70-79 lat w ciągu 5 lat obserwacji. Wśród mężczyzn o 10 lat starszych ryzyko wzrasta do 33%. U starszych mężczyzn całkowite zatrzymanie moczu spowodowane zdarza się rzadziej niż samoistne. Zatrzymanie moczu u kobiet zdarza się 10 razy rzadziej niż u mężczyzn.

[Źródło: Kocznur 2010]

Rokowanie

Całkowite zatrzymanie moczu wymaga natychmiastowego założenia cewnika, który po kilku dniach można na próbę usunąć. Badania dowiodły, że ryzyko niepowodzenia próbnego usunięcia cewnika wzrasta u chorych powyżej 65 r.ż., a także tych, u których objętość odprowadzonego moczu była większa niż 1 l. Badania wykazują, że 23-40% chorych przejdzie tę próbę pozytywnie.

W przypadku częściowego zatrzymania moczu natychmiastowe założenie cewnika nie jest konieczne, gdyż bolesność jest mniejsza lub w ogóle nie występuje. Odprowadzenie moczu z pęcherza jest wskazane, gdy występuje niewydolność nerek lub poszerzenie górnych dróg moczowych.

[Źródło: Kocznur 2010]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Badania populacyjne oraz randomizowane badania z placebo pozwoliły zidentyfikować czynniki ryzyka dla wystąpienia całkowitego zatrzymania moczu. Są to mężczyźni powyżej 70 r.ż., objawy ze strony dolnych dróg moczowych o umiarkowanym lub znacznym nasileniu (>7 punktów w Międzynarodowej Skali Punktowej Objawów Towarzyszących Chorobom Prostaty), maksymalny przepływ <12 ml/s i/lub objętość gruczołu krokowego >40 cm² i/lub swoisty antygen sterczowy (PSA) >1,4 ng/ml. Randomizowane badania z użyciem placebo wykazały, iż leczenie inhibitorami 5 α -reduktazy przez 6 miesięcy zmniejsza ryzyko całkowitego zatrzymania moczu o ponad 50%.

[Źródło: Kocznur 2010]

3.12.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następującej substancji czynnej:

- Pirydostygmina (użyto słów kluczowych: pyridostigmine bromide/pyridostigmini bromidum/pyridostigmine)

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- guidance.nice.org.uk/CG
- scholar.google.pl

- oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 10-13 kwietnia 2018 r. pooperacyjnym zatrzymaniu moczu. W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (European Association of Urology – EAU) z 2009 r. dotyczące ostrego zatrzymania moczu, gdzie wśród przyczyn wskazywany jest zabieg operacyjny w znieczuleniu ogólnym lub regionalnym.

Więszkość pozostałych odnalezionych wytycznych odnosiła się do przewlekłego zatrzymania moczu (związanego m.in. z chorobami gruczołu krokowego) lub ostrego zatrzymania moczu (w wyniku urazu).

Tabela 27. Przegląd rekomendacji klinicznych wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAU 2009	<p><u>Całkowite/ostre zatrzymanie moczu</u></p> <p>Stan ten wymaga natychmiastowego założenia cewnika, który po kilku dniach można na próbę usunąć (Trial Without Catheter - TWOC). Badania dowiodły, że ryzyko niepowodzenia TWOC wzrasta u chorych powyżej 65 r.ż., a także tych, u których objętość odprowadzonego moczu była większa niż 1 l.</p> <p>Przyjmowanie 10 mg alfuzosyny dziennie przez 2-3 dni po założeniu cewnika dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo pomyślnego TWOC, nawet u starszych chorych (>65 r.ż.) z PVR>/1000 ml. Podobne wnioski wynikają z badań z zastosowaniem tamsulosyny.</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania/ konflikt interesów: brak wsparcia finansowego/ nie zadeklarowano konfliktu interesów.</i></p>

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do ocenianej substancji czynnej. Jako rekomendowaną interwencję w przypadku całkowitego zatrzymania moczu wskazano cewnikowanie.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Pyridostigmini bromidum** – brak rekomendacji we wskazaniu pooperacyjne zatrzymanie moczu.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- Pyridostigmini bromidum – brak specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania produktu u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca, takimi jak bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy (osoby w podeszłym wieku mogą być bardziej podatne na wystąpienie niemierności niż młode osoby dorosłe). Dotychczas nie stwierdzono, by produkt w jakiś szczególny sposób działał na osoby w wieku podeszłym. Jednak pacjenci ci są bardziej niż młode osoby dorosłe podatni na zaburzenia rytmu serca.

3.12.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 28. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Pyridostigmini bromidum									
Mestinon, tabl. drażowane, 60 mg	150 szt. (1 but.po 150 szt.)	100,55	105,58	119,36	119,36	30%	35,81	180 mg	0,72

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających:

- pyridostigmini bromidum: 0,72 zł.

3.13. Krwawienia związane z fibrynolizą

3.13.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć):

- Inne hemoglobinopatie oraz niedokrwistość hemolityczna – brak wskazanej wartości.

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights> (data dostępu: 16.04.2018 r.)]

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla innych hemoglobinopatii oraz niedokrwistości hemolitycznej wynosi: 3,8 (tys.).

[Źródło: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (data dostępu: 16.04.2018 r.)]

Definicja

Hemostaza jest to zespół mechanizmów utrzymujących stan płynny krwi krążącej w naczyniach krwionośnych oraz powodujących zahamowanie krwawienia po uszkodzeniu ściany naczynia krwionośnego. Głównymi elementami hemostazy zapewniającymi prawidłowy jej przebieg są: ściana naczynia krwionośnego, płytki krwi oraz osoczyowy układ krzepnięcia i fibrynolizy. Fizjologicznie układ krzepnięcia krwi oraz układ fibrynolizy pozostają w stanie dynamicznej równowagi. Zachodzi pomiędzy nimi układ sprzężeń zwrotnych dodatnich.

Proces przeciwstawny do krzepnięcia krwi określamy mianem fibrynolizy. Fibrynoliza to enzymatyczny proces degradacji fibryny i fibrynogenu, zachodzący pod wpływem enzymów proteolitycznych osocza i komórek. Enzym fibrynolityczny osocza-plazmina powstaje z nieczynnego proenzymu (plazminogenu), pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu t-PA (ang. *tissue activator plasminogen*) i aktywatora plazminogenu typu urokinazy u-PA (ang. *urokinase activator plasminogen*).

Zwiększona aktywacja układu fibrynolitycznego, która powoduje i podtrzymuje tendencję do występowania krwawień jest dzielona na fibrynolizę pierwotną oraz wtórną.

Fibrynoliza pierwotna może być konsekwencją dziedzicznych oraz nabytych dolegliwości. Częściej spowodowana jest dolegliwościami nabytymi, jednak jej mechanizm nie został do końca poznany i może być związany z patofizjologią choroby podstawowej. Znanym czynnikiem związanym z występowaniem fibrynolizy pierwotnej są przewlekłe schorzenia wątroby. Również zabiegi chirurgiczne (tj. przeszczepienie wątroby oraz wszczepienie by-passów podczas zabiegów kardiochirurgicznych) oraz duże urazy mogą być związane z występowaniem wzmożonej fibrynolizy. Wykazano, że u pacjentów z łagodnym przerostem prostaty, poddanych przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego, pooperacyjna tendencja do krwawień zależała od lokalnego wzrostu aktywności fibrynolitycznej w moczu aktywatora plazminogenu typu urokinazy u-PA.

Większość przypadków wtórej fibrynolizy występuje jako konsekwencja wewnątrznaczyniowej aktywacji układu krzepnięcia krwi oraz powstawania fibryny. Opóźnione krwawienie po hemostazie pierwotnej lub zdarzeniu zakrzepowym jest charakterystyczne dla wtórej fibrynolizy. Nie mniej jednak najczęściej, stan nadkrzepliwości oraz wzmożonej fibrynolizy rozwijają się równolegle, co stwarza problemy z ich różnicowaniem. Wewnątrznaczyniowa aktywacja układu krzepnięcia może mieć różne nasilenie i skutkować zdarzeniami, od niewielkich zdarzeń subklinicznych do poważnych zdarzeń zatorowych.

[Źródło: Joks 2012,

<https://books.google.pl/books?id=HrjQAgAAQBAJ&pg=PT217&lpg=PT217&dq=primary+hiper+fibrinolysis&source=bl&ots=v8Dz6OPO5w&sig=etPs9JqA6VVw7sNIFvBJQKtbxIk&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwifjbWyzLTaAhWQw6YKHb6DDqkQ6AEleTAJ#v=onepage&q=primary%20hiper%20fibrinolysis&f=false> (data dostępu: 13.04.2018 r.)]

Epidemiologia

Przedstawienie danych epidemiologicznych, odnoszących się do możliwości zastosowania kwasu traneksamowego, w szczególności w populacji osób w podeszłym wieku, jest utrudnione przez wzgląd na zakres wskazań, w jakich kwas traneksamowy może być zastosowany.

Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego stanowią około 80-85% wszystkich krwawień z przewodu pokarmowego, pozostałe 15-20% dotyczą osób hospitalizowanych z powodu krwawienia z dolnego

odcinka przewodu pokarmowego. Zapadalność na krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosi ok. 50-170/100 tys. rocznie. Śmiertelność w przebiegu ostrych krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosi 6-11%. Około 25% pacjentów z krwawieniami z górnego odcinka przewodu pokarmowego ma >80 lat.

[Źródło: <https://podyplomie.pl/wiedza/stany-nagle/282.krwawienia-z-przewodu-pokarmowego>]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowania jest specyficzne dla podstawowych jednostek chorobowych. Każde krwawienie, zwłaszcza masywne, pogarsza rokowanie, gdyż wiąże się z długofalowymi kosztami dla ustroju w postaci rozpadu białek, osłabienia odporności i zmniejszenia sprawności fizycznej.

[Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.III.23.4.>]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

W przypadku intensywnego krwawienia celem leczenia jest w miarę możliwości najszybsze jego zatamowanie, a także stała kontrola parametrów życiowych chorego, uzupełnianie niedoborów krwi i osocza tak, aby zapobiec wystąpieniu groźnych dla życia powikłań.

[Źródło: *Olewinski*]

3.13.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania kwasu traneksamowego.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- *National Guideline Clearinghouse* (www.guideline.gov);
- *Trip DataBase* (<https://www.tripdatabase.com/>);
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>);
- *Guidelines International Network* (<http://www.g-i-n.net/>);
- strona internetowa Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<http://pthit.pl/>);
- strona internetowa *European Hematology Association* (<https://ehaweb.org/>);
- strona internetowa *World Federation of Hemophilia* (<https://www.wfh.org/en/>);
- strona internetowa *National Hemophilia Foundation* (<https://www.hemophilia.org/>);
- strona internetowa *American Society of Hematology* (<http://www.hematology.org/>);
- strona internetowa *International Society of Hematology* (<https://www.ishworld.org/>);
- strona internetowa Towarzystwa Chirurgów Polskich (<http://www.tchp.pl/>);
- strona internetowa Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej (<http://ptcho.org.pl/>);
- strona internetowa *European Society of Surgery* (<http://essurg.org/>);
- strona internetowa *The International College of Surgeons* (<https://www.icsglobal.org/>);
- strona internetowa *International Society of Surgery* (<http://iss-sic.com/>);
- strona internetowa Polskiego Towarzystwa Urologicznego (<http://www.pturolog.org.pl/>);
- strona internetowa *European Association of Urology* (<https://uroweb.org/>);
- strona internetowa *Societe Internationale d'Urologie* (<https://www.siu-urologie.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12 kwietnia 2018 r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wytyczne praktyki klinicznej dot. krwawienia związane z fibrylizacją

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EAU, 2018 (Europa)</p>	<p>Europejskie wytyczne dotyczące leczenia raka pęcherza moczowego przerzutowego oraz naciekającego mięśnie</p> <p>Wytyczne wskazują m.in. że śródoperacyjna infuzja kwasu traneksamowego redukuje konieczność okołoperacyjnej transfuzji krwi z 57,7 % do 31,1 %. Jednocześnie nie zaobserwowano wzrostu występowania okołoperacyjnej choroby żylna-zakrzepowej.</p> <p>W wytycznych nie odnaleziono informacji na temat szczególnych zaleceń dotyczących stosowania wnioskowanej substancji u osób w wieku podeszłym.</p> <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy zgłosili konflikt interesów)</i></p>
<p>NICE, 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące dużych urazów: ocena oraz leczenie początkowe</p> <p>Wytyczne wymieniają między innymi rekomendacje dotyczące zastosowania leków przeciwkrwotocznych w warunkach szpitalnych i przedszpitalnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku aktywnego krwawienia lub w przypadku podejrzenia aktywnego krwawienia należy podać kwas traneksamowy dożylnie najszybciej jak jest to możliwe; ▪ w przypadku upłynięcia więcej niż 3 godzin od dużego urazu, nie należy stosować dożylnego kwasu traneksamowego , chyba, że u pacjenta wystąpiła wzmożona fibrylizacja. <p>W wytycznych nie odnaleziono informacji na temat szczególnych zaleceń dotyczących stosowania wnioskowanej substancji u osób w wieku podeszłym.</p> <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: brak danych</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy opracowania zgłosili deklaracje konfliktu interesów)</i></p>
<p>Rossaint, 2016 (Europa)</p>	<p>Europejskie wytyczne dotyczące leczenia dużych urazów oraz koagulopatii z nimi związanych</p> <p>W wytycznych wymieniają między innymi rekomendacje dotyczące zastosowania leków przeciwkrwotocznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku aktywnego krwawienia lub w przypadku podejrzenia aktywnego krwawienia należy podać kwas traneksamowy dożylnie najszybciej jak jest to możliwe (dawka początkowa: 1 gram podany w infuzji dożylniej trwającej 10 min.; dawka podtrzymująca: 1 gram podawany w infuzji dożylniej co 8 godz.); ▪ podanie kwasu traneksamowego powinno nastąpić nie później niż 3 godziny po urazie. <p>W wytycznych nie odnaleziono informacji na temat szczególnych zaleceń dotyczących stosowania wnioskowanej substancji u osób w wieku podeszłym.</p> <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak danych (autorzy zgłosili konflikt interesów)</i></p>
<p>ESA, 2013 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia ciężkich krwawień okołoperacyjnych</p> <p>Wytyczne wymieniają rekomendacje odnoszące się do postępowania w krwawieniach okołoperacyjnych w różnych sytuacjach klinicznych. W części z nich, kwas traneksamowy został wymieniony jako zalecane postępowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ogólnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ rozpatrzenie zastosowania kwasu traneksamowego w dawce 20-25 mg kg⁻¹ (1A); ✓ analogi lizyny (m.in. kwas traneksamowy) redukują okołoperacyjną utratę krwi oraz konieczność przetaczania krwi. Może to być kosztowo-efektywne w kilku rodzajach poważnych zabiegów chirurgicznych oraz urazów (A); ▪ operacje sercowo-naczyniowe: <ul style="list-style-type: none"> ✓ powinno rozważyć się zastosowanie kwasu traneksamowego lub kwasu ε-aminokapronowego przed zabiegiem chirurgicznym pomostowania aortalno-wieńcowego (1A); ✓ powinno rozważyć się śródoperacyjne podanie kwasu traneksamowego lub kwasu ε-aminokapronowego w celu zredukowania krwawień okołoperacyjnych w zabiegach chirurgicznych wysokiego, średniego lub niskiego ryzyka (1A); ✓ kwas traneksamowy lub kwas ε-aminokapronowy powinien być podany miejscowo do jamy klatki piersiowej w celu zredukowania pooperacyjnej utraty krwi związanej z zabiegiem chirurgicznym pomostowania aortalno-wieńcowego (1C); ▪ krwawienia ginekologiczne (niezwiązane z ciążą): <ul style="list-style-type: none"> ✓ kwas traneksamowy zmniejsza występowanie późnych krwawień po biopsji stożka szyjki macicy (B); ✓ kwas traneksamowy redukuje krwawienia okołoperacyjne w onkologicznych zabiegach ginekologicznych (C); ✓ w wytycznych zasugerowano, aby nie stosować kwasu traneksamowego w przypadku nieobciążonych operacji ginekologicznych, tj. wycięcie mięśniaków macicy (2B); ▪ operacje ortopedyczne i neurologiczne:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ wytyczne sugerują podawanie kwasu traneksamowego w całkowitej artroplastyce stawu biodrowego, całkowitej artroplastyce kolana oraz dużych zabiegach na kręgosłupie (2A); ✓ kwasiu traneksamowy może powodować u niektórych pacjentów stan nadkrzepliwości (w szczególności w przypadku wcześniejszego występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, operacji związanej ze złamaniem biodra, operacje onkologiczne, wiek powyżej 60 r.ż., kobiety). W takich przypadkach zaleca się indywidualne rozpatrzenie płynących z zabiegu korzyści do ryzyka jakie ze sobą niesie (2A); ▪ nagle krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego: <ul style="list-style-type: none"> ✓ kwasiu traneksamowy zmniejsza śmiertelność w przypadku wystąpienia krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, jednak nie zmniejsza ryzyka ponownego wystąpienia takiego krwawienia (B). <p><i>Metodyka przygotowania publikacji: przegląd systematyczny z konsensusem ekspertów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: European Society of Anaesthesiology, Austrian Society of Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Care</i></p> <p>Siła dowodów:</p> <p>1A – silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów naukowych (korzyści przeważają ryzyko lub vice versa – dowody naukowe pochodzą z dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań kontrolnych lub odnaleziono przytłaczające dowody naukowe w innej formie. Dalsze badania raczej nie zmienią oszacowanego stosunku korzyść/ryzyko)</p> <p>1B – silna rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów naukowych (korzyści przeważają ryzyko lub vice versa – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań kontrolnych o znaczących ograniczeniach lub odnaleziono bardzo silne dowody naukowe w innej formie. Może się okazać, że przeprowadzenie dalszych badań zmieni oszacowany stosunek korzyści/ryzyko)</p> <p>1C – silna rekomendacja, niska jakość dowodów naukowych (wydaje się, że korzyści przeważają ryzyko – dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, nieusystematyzowanych prób klinicznych lub z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z popełnieniem poważnych błędów. Oszacowany stosunek korzyść/ryzyko jest niepewny)</p> <p>2A – słaba rekomendacja, wysoka jakość dowodów naukowych (korzyści równoważą się z ryzykiem – dowody naukowe pochodzą z dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych lub odnaleziono przytłaczające dowody naukowe w innej formie. Dalsze badania raczej nie zmienią oszacowanego stosunku korzyść/ryzyko)</p> <p>2B – słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów naukowych (korzyści równoważą się z ryzykiem – dowody naukowe pochodzą z randomizowanych badań kontrolnych o znaczących ograniczeniach lub odnaleziono bardzo silne dowody naukowe w innej formie. Może się okazać, że przeprowadzenie dalszych badań zmieni oszacowany stosunek korzyści/ryzyko)</p> <p>2C – słaba rekomendacja, niska jakość dowodów naukowych (korzyści mogą równoważyć się z ryzykiem: niepewność oszacowania – dowody pochodzą z badań obserwacyjnych, nieusystematyzowanych prób klinicznych lub z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z popełnieniem poważnych błędów. Oszacowany stosunek korzyść/ryzyko jest niepewny)</p>

Skróty: ASA – ang. *American Society of Anesthesiologists*; EAU – ang. *European Association of Urology*; ESA – ang. *European Society of Anaesthesiology*; NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*

Podsumowanie rekomendacji

W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono:

- 2 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w dużych urazach: europejskie *Rossaint* z 2016 roku oraz brytyjskie *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) z 2016 roku;
- 1 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w leczeniu raka pęcherza moczowego przerzutowego oraz naciekającego warstwę mięśniową: *European Association of Urology* (EAU) z 2018 roku;
- 1 wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w ciężkich krwawieniach okołoperacyjnych: europejskie *European Society of Anaesthesiology* (ESA) z 2013 roku.

Wytyczne EAU podają informację, że śródoperacyjna infuzja kwasu traneksamowego redukuje konieczność okołoperacyjnej transfuzji krwi z 57,7 % do 31,1 %, przy braku zwiększenia występowania okołoperacyjnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W wytycznych NICE oraz *Rossaint* odnaleziono informację, że w przypadku ciężkiego urazu oraz aktywnego krwawienia lub jego podejrzenia, jak najszybciej (najpóźniej 3 godziny po urazie) należy dożylnie podać kwas traneksamowy.

Wytyczne ESA wskazują, że kwas traneksamowy jest zalecany do stosowania w przypadku zabiegów sercowo-naczyniowych (przed zabiegiem oraz śródoperacyjnie w zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego oraz

śródooperacyjnie w zabiegach chirurgicznych wysokiego, średniego i niskiego ryzyka), krwawieniach ginekologicznych niezwiązanych z ciążą (po biopsji stożka macicy oraz w onkologicznych zabiegach ginekologicznych), operacjach ortopedycznych i neurochirurgicznych (całkowitej artoplastyce stawu biodrowego, całkowitej artoplastyce kolana oraz w dużych zabiegach na kręgosłupie) oraz w nagłych krwawieniach z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Nie jest natomiast zalecany w nieobciążonych operacjach ginekologicznych, tj. wyłuszczeniu mięśniaków macicy. W przypadku zabiegów ortopedycznych oraz neurochirurgicznych wskazane jest indywidualne podejście do pacjenta m.in. w wieku powyżej 60 lat (problem opisany w tabeli oraz poniżej).

W żadnych z odnalezionych wytycznych klinicznych nie wskazano, że odnoszą się one do kwasu traneksamowego podawanego doustnie (w wytycznych ESA nie wskazano jakiej drogi podania kwasu traneksamowego dotyczą, natomiast w wytycznych EAU, NICE, *Rossaint* było to podanie dożylnie). Jedynie w wytycznych ESA odnaleziono rekomendację dotyczącą osób w wieku podeszłym, mianowicie: w przypadku zabiegów ortopedycznych oraz neurochirurgicznych nie zaleca się rutynowego podawania kwasu traneksamowego. Jest to związane z przypadkami występowania stanów nadkrzepliwości u niektórych pacjentów, w czynnikach ryzyka do tego predysponujących wymieniono wiek powyżej 60 lat. U osób takich należy indywidualnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Substancja czynna kwas traneksamowy nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

W ChPL Exacyl nie zidentyfikowano żadnych informacji na temat bezpieczeństwa, odmiennego dawkowania, czy też specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności kierowanych dla populacji osób w wieku podeszłym.

3.13.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2018.13), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 30. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł]
Acidum tranexamicum									
Exacyl, tabl. powł., 500 mg	20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	10,80	11,34	15,11	15,11	50%	7,56	2 g	1,51

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających kwas traneksamowy: 1,51 zł.

4. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Nudności i wymioty	
ASA 2013	An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care, <i>Anesthesiology</i> 2013; 118:291-307.
MASCC/ESMO 2016	Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J et al. (2016) MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, <i>Annals of Oncology</i> .
Owczuk 2013	Owczuk R., Czynniki ryzyka PONV – prezentacja konferencyjna na: http://www.konferencjaait.viamedica.pl/files/konferencjaait/prezentacje2013/sobota/9.30/1.pdf (dostęp 13.04.2018)
PTOK 2013	Potemski P, Krzakowski M, Duchnowska R et al. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Leczenie wspomagające.
SAA 2014	Tong J, Gan et al., Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting, <i>Anesthesia & Analgesia</i> : January 2014, Volume 118, p 85–113.
Raport AOTMiT OT-4321-1/2018	Netupitantum + Palonosetronum we wskazaniu: „Wczesne lub opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem antybiotyku z grupy antracyklin i cyklofosfamidu - profilaktyka” raport OT.4321.1.2018
Niedokrwistość megaloblastyczna	
PCRM 2017	Megaloblastic anemia., https://nutritionguide.pcrm.org/nutritionguide/view/Nutrition_Guide_for_Clinicians/1342021/all/Megaloblastic_Aemia (data dostępu: 13.04.2018 r.)
Dławica piersiowa	
ESC 2015	Roffi M i in. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). <i>European Heart Journal</i> (2016) 37, 267–315 doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Tłumaczenie w: Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. <i>Kardiologia Polska</i> 2015; 73, 12: 1207–1294; DOI: 10.5603/KP.2015.0243
ESC 2016	Ponikowski P i in. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. <i>European Heart Journal</i> (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128. Tłumaczenie w: Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. <i>Kardiologia Polska</i> 2016; 74, 10: 1037–1147; DOI: 10.5603/KP.2016.0141.
ESC 2017	Ibanez B. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). <i>European Heart Journal</i> (2018) 39, 119–177 doi:10.1093/eurheartj/ehx393. Tłumaczenie w: Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. <i>Kardiologia Polska</i> 2018; 76, 2: 229–313; DOI: 10.5603/KP.2018.0041
NICE 2016a	Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. Clinical guideline. Published: 24 March 2010. Last updated: November 2016. www.nice.org.uk/guidance/cg95 [dostęp: 12.04.2018]
NICE 2016b	Stable angina: management. Clinical guideline. Published date: July 2011 Last updated: August 2016. www.nice.org.uk/guidance/cg126 [dostęp: 12.04.2018]
Pierwotna dyskineza rzęsek	
ERS 2009	Barbato, A. et al: Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children; <i>Eur Respir J</i> 2009; 34: 1264-76
PCDF 2016	Shapiro AJ, et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review. <i>Pediatr Pulmonol.</i> 2016; 51:115-32.
Żółciowa marskość wątroby	

EASL 2017	Hirschfield GM, i in. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67(1):145-72.
PTG 2013	Habior A, i in. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich. Gastroenterol Klin, 2013; 5(1):5-39.
AASLD 2009	Lindor KD. i in. AASLD Practice Guidelines: Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2009; 50(1):291-307
Stany przedoperacyjne oka – zaćma	
ESCRS 2012	Lundstrom M., Barry P., Henry Y. et al., Evidence-based guidelines for cataract surgery: guideline based on data in the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery database, J Cataract Refract Surg 2012; 38:1086–1093
PTO 2016	Wytyczne leczenia operacyjnego zaćmy opracowane przez Polskie Towarzystwo Okulistyczne, Stan na dzień 10 grudnia 2014, Aktualizacja z dnia 13 kwietnia 2016
NICE 2017	Cataracts in adult: management, National Institute for Health and Care Excellence guideline, Published: 26 October 2017
Hiperurykemia z odkładaniem złogów moczanowych	
ACR 2012	Wytyczne American College of Rheumatology: 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Oct;64(10):1431-46. doi: 10.1002/acr.21772. https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%20Guidelines%20for%20Management%20of%20Gout_Part%201.pdf (data dostępu: 13.04.2018 r.)
EULAR 2016	Wytyczne European League Against Rheumatism: 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25. http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/1/29.full.pdf (data dostępu: 13.04.2018 r.)
IOZ 2015	Wytyczne Instytutu Ochrony Zdrowia: Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce analiza • wskazania • rekomendacje, Warszawa 2015 https://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f_8c7ccbea28274133999fcd242c6e621.pdf (data dostępu: 13.04.2018 r.)
Oparzenia i owrzodzenia	
ISBI 2016	ISBI Practice Guidelines for Burn Care, Burns 42 (2016) 953–1021
NICE 2014	National Institute for Health and Care Excellence: Pressure ulcers: prevention and Management, Clinical guideline Published: 23 April 2014
PTLR 2010	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran: Zalecenia profilaktyki i leczenia odleżyn, Leczenie Ran 2010;7(3–4):79–106
PTLR 2011	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran: Wytyczne Grupy Ekspertów w sprawie gojenia owrzodzeń żylnych goleni, Leczenie Ran 2011;8(3):59–80
PTLR 2015	Polskie Towarzystwo Leczenia Ran: Organizacja opieki nad chorymi z zespołem stopy cukrzycowej. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran, Leczenie Ran 2015;12(3):83–112
WHS 2016	Lavery LA I in.: WHS guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines, Wound Rep Reg (2016) 24 112–126
Pęcherz nadreaktywny	
AUA 2014	American Urological Association/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: aua/sufu guideline, American Urological Association Education and Research 2014,
EAU 2015	European Association of Urology, Guidelines on Urinary Incontinence, 2014, http://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence, Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women, 2015,
PTU 2010	Polskie Towarzystwo Urologiczne, Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu, PTU 2010
PTU 2010	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego z 2010 r., przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne: „Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu”
Hiperurykemia w chorobach nowotworowych	
IZO 2015	Wytyczne Instytutu Ochrony Zdrowia: Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce analiza • wskazania • rekomendacje, Warszawa 2015 https://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f_8c7ccbea28274133999fcd242c6e621.pdf (data dostępu: 13.04.2018 r.)

British Comitee for Standards in Haematology 2015	Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):661-71. doi: 10.1111/bjh.13403. Epub 2015 Apr 15.
NHS 2015	Wytyczne National Health Service: Guidelines for the Management of Tumour Lysis Syndrome. Surrey, West Sussex and Hampshire Cancer Network NHS, Feb.2015
NCCN 2018	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf . Version 5.2018 — March 26, 2018; National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell_blocks.pdf Version 2.2018 — February 26, 2018;
Miastenia	
AAN 2016	Wytyczne AAN International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790. Epub 2016 Jun 29. https://www.aan.com/Guidelines/home/GuidelineDetail/823 (data dostępu: 13.04.2018)
Association of British Neurologists 2016	Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines Practical Neurology 2015;15:199-206.
EFNS/ENS 2014	EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. Eur J Neurol. 2014 May;21(5):687-93. doi: 10.1111/ene.12359. Epub 2014 Jan 28.
Krwawienia związane z fibrynolizą	
EAU	Linares Espinós E., Rouanne M., Neuzillet Y., Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, (https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/ data dostępu: 13.04.2018 r.)
NICE 2016	Major trauma: assessment and initial Management, NICE guideline, Published: 17 February 2016
Roissant 2016	Roissanit R., Bouillon B, Cerny V. et al., The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition, Critical Care (2016) 20:100
ESA 2013	Kozek-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P. et al., Management of severe perioperative bleeding, Guidelines from the European Society of Anaesthesiology, Eur J Anaesthesiol 2013; 30:270–382
Pozostałe źródła	
Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015	Wniosek o objęcie refundacją leku ADENURIC (febuksostat) we wskazaniach: leczenie przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złożeń moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS), Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4350-24/2015, AOTMiT 2015
Analiza weryfikacyjna AOTMiT-OT-4350-24/2015	Wniosek o objęcie refundacją leku ADENURIC (febuksostat) we wskazaniach: leczenie przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złożeń moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie); zapobieganie i leczenie przewlekłej hiperurykemii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS), Analiza weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4350-24/2015, AOTMiT 2015
Antczak 2011	Wielka Interna. Hematologia 011, Domożyńska A, red., Warszawa; Wydawnictwo Medical Tribune Polska; 255-261
AOTMiT-OT-434-4/2015	AOTMiT. Colistin TZF (colistinum), Pulmozyme (dornasum alfa) we wskazaniu: pierwotna dyskineza rzęsek Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nr: AOTMiT-OT-434-4/2015
AOTMiT-OT-4350-23/2015	Analiza weryfikacyjna Agencji nr AOTMiT-OT-4350-23/2015 ws. wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Vesicare 10 mg (solifenacinum), tabl. powł., 10 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), kod EAN 5909990215584 i Vesicare 5 mg (solifenacinum), tabl. powł., 5 mg, 30 tabl. (3 blist. po 10 szt.), kod EAN 5909990215553, we wskazaniu „Zespół pęcherza nadreaktywnego”
ChPL Dicloabak	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dicloabak (http://leki.urpl.gov.pl data dostępu: 09.10.2018 r.)
ChPL Difadol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Difadol (http://leki.urpl.gov.pl data dostępu: 09.10.2018 r.)
ChPL Effox long 50	Charakterystyka Produktu Leczniczego Effox long 50
ChPL Effox long 75	Charakterystyka Produktu Leczniczego Effox long 75
ChPL Exacyl	Charakterystyka Produktu Leczniczego Exacyl (http://leki.urpl.gov.pl data dostępu: 09.10.2018 r.)
ChPL Iruxol Mono	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iruxol Mono

ChPL Mono Mack Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mono Mack Depot
ChPL Mononit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mononit 10, 20, 40
ChPL Mononit Retard	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mononit 60 retard, Mononit 100 retard
ChPL Mukolina	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mukolina
ChPL Nitromint	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nitromint
ChPL Proursan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Proursan (01.02.2017)
ChPL Sustonit	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sustonit
ChPL Tropicamidum WZF 0,5%	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tropicamidum WZF 0,5% (http://leki.urpl.gov.pl data dostępu: 09.10.2018 r.)
ChPL Tropicamidum WZF 1%	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tropicamidum WZF 1% (http://leki.urpl.gov.pl data dostępu: 09.10.2018 r.)
ChPL Ursocam	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ursocam
ChPL Vitaminum B12 WZF	Charakterystyka produktu leczniczego Vitaminum B12 WZF
ChPL Naclof	Charakterystyka Produktu Leczniczego Naclof (http://leki.urpl.gov.pl data dostępu: 09.10.2018 r.)
Emming 2011	Eming S. i in.: Gojenie ran [W:] Burgdorf WHC [red.] i in.: Braun-Falco Dermatologia, red. nauk. wyd. polskiego: Gliński W. i in. Wyd. II polskie, tom II, Wyd. Czelej sp. Z o.o., Lublin 2011, s. 1675-1684
Huang 2009	Could Overactive Bladder be a Progressive Disease? — Review of Longitudinal Epidemiologic Studies, Incont Pelvic Floor Dysfunct; 3(Suppl 1):15-16
Interna Szczeklika On-line	Internetowa wersja podręcznika Interna Szczeklika https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5..html , [dostęp: 12.04.2018] https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.5.1.1. , [dostęp: 12.04.2018]
Iwaszkiewicz 2008	Iwaszkiewicz-Bilikiewicz B., Zaćma (cataracta), Geriatryczne Problemy Kliniczne, Geriatria 2008, 2: 252-254
Kocznur 2010	Kocznur K., Postępowanie w przypadku całkowitego i częściowego zatrzymania moczu, Przeglądzie Urologicznym 2010/3 (61)
Lantis 2017	Lantis J. I., Gordon I. (2017). Clostridial Collagenase for the Management of Diabetic Foot Ulcers: Results of Four Randomized Controlled Trials. Wounds: a compendium of clinical research and practice, 29(10), 297-305.
Obwieszczenie MZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-02-26 (poz. 13) - Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-03-01
Olewinski	http://www.emedica.pl/choroby/opis/151-krwawienie-krwotok-z-przewodu-pokarmowego.html (data dostępu: 16.04.2018 r.)
Opracowanie OT.4311.4.2018	Mestinon Retard, Mestinon (pyridostigmini bromidum) we wskazaniu miastenia, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr OT.4311.4.2018, AOTMiT 2018
Orpha.net 2016	URL: https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/PierwotnaDyskinezaRzesek_PL_pl_PRO_ORPHA244.pdf (dostęp 16.04.2018)
ORP solifenacinum	Opinia Rady Przejrzystości nr 249/2017 z dnia 7 sierpnia 2017 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną solifenacinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP tolterodinum	Opinia Rady Przejrzystości nr 250/2017 z dnia 7 sierpnia 2017 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną tolterodinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego
OT.4311.12.2017	AOTMiT. Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: Biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego; dyslipidemia; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenia dróg żółciowych; postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa; świąd skóry. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.12.2017
Partyka 2015	Partyka O. i Wysocki M., Epidemiologia chorób narządu wzroku oraz infrastruktura okulistyki w Polsce, Przegląd Epidemiol 2015; 69: 905-908
Radziszewski 2007	Radziszewski P., Gugała A., Majewski M. i in.: Pęcherz nadreaktywny, Przew Lek 2007; 10: 61-67
Radziszewski 2013	Radziszewski P., Rechberger T., Sosnowski M., Wytyczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego, Przegląd Urologiczny 2013/4 (80)

Radziszewski 2014	Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych, Przegląd Urologiczny, 2 (84)
RP Vesicare	Rekomendacja nr 7/2016 z dnia 2 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vesicare 5 mg, (solifenacinum), 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabl. oraz Vesicare 10 mg, (solifenacinum), 10 mg, tabletki powlekane, 30 tabl., we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego
Rudowski 1984	Rudowski W., Nasiłowski W., Ziętkowicz W., Zienkiewicz K. Oparzenia jako problem badawczy i leczniczy wyd.II rozszerzone PZWL Warszawa 1984r.
Solka 2017	Solka M, et al. Pierwotna dyskineza rzęsek – nowe możliwości diagnostyczne i aktualne zalecenia opieki nad pacjentem na przykładzie przypadku klinicznego. <i>Pediatr Pol.</i> 2017; 92(1):105-10.
SRP Vesicare	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 12/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vesicare (bursztynian solifenacyny) kod EAN: 5909990215584, we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego
SRP Vesicare 2	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2016 z dnia 1 lutego 2016 roku w sprawie oceny leku Vesicare (bursztynian solifenacyny) kod EAN: 5909990215553, we wskazaniu: leczenie pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego
Strużyna 2006	Strużyna J. (red.) Wczesne leczenie oparzeń wydanie I PZWL Warszawa 2006r.
Szczeklik 2017	Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika 2017, eMPedium, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
Wroński 2010	Pęcherz nadreaktywny i nagłe nietrzymanie moczu - choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie, <i>Przegląd Urologiczny</i> 2010/5 (63)
Zalecenia Zespołu Ekspertów 2014	Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych, <i>Przegląd Urologiczny</i> , 2 (84)
https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.4 (data dostępu: 12.04.2018 r.)	
http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights (data dostępu: 10.04.2018 r.)	
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (data dostępu: 10.04.2018 r.)	
http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights	
http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?1555	
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html	
https://books.google.pl/books?id=HrjQAqAAQBAJ&pg=PT217&pg=PT217&dq=primary+hiper+fibrinolysis&source=bl&ots=v8Dz6OPO5w&sig=etPs9JqA6VVw7sNIFvBJQKtbxIk&hl=pl&sa=X&ved=0ahUKEwifjWyzLTaAhWQw6YKHb6DDqkQ6AEIeTAJ#v=onepage&q=primary%20hiper%20fibrinolysis&f=false (data dostępu: 13.04.2018 r.)	
http://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2016-gbd-2016-disability-weights (data dostępu: 16.04.2018 r.)	
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html (data dostępu: 16.04.2018 r.)	
https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.1.4 (data dostępu: 12.04.2018 r.)	
https://img1.wsimg.com/blobby/go/8a2113b4-c204-4308-a16b-61c274519e97/downloads/1btqfp48o_197755.pdf (data dostępu: 16.04.2018)	
https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.III.23.4.] (data dostępu: 17.04.2018 r.)	
https://podyplomie.pl/wiedza/stany-nagle/282_krwawienia-z-przewodu-pokarmowego (data dostępu: 17.04.2018 r.)	

5. Załączniki

- Zał. 1. Aneks do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, część 2 z 3 – Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia