



**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 3/3**

Nr: OT.4322.1.2018

Data ukończenia: 17 maja 2018

## Wykaz wybranych skrótów

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>AAD</b>              | American Academy of Dermatology  |
| <b>ACEI/ACE-I</b>       | inhibitory konwertazy angiotensyny   |
| <b>ACR</b>              | American College of Rheumatology   |
| <b>AF</b>               | migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i> )  |
| <b>Agencja / AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| <b>ARB</b>              | leki blokujące receptor AT1/sartany  |
| <b>ATC</b>              | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna   |
| <b>CD</b>               | cena detaliczna  |
| <b>CHB</b>              | cena hurtowa brutto  |
| <b>ChPL</b>             | charakterystyka produktu leczniczego   |
| <b>ChZS</b>             | choroba zwyrodnieniowa stawów  |
| <b>DALY</b>             | lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life years</i> )           |
| <b>DDD</b>              | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i> )                      |
| <b>DHEA</b>             | dehydroepiandrosteron  |
| <b>DW</b>               | współczynnik obciążenia chorobą (ang. <i>disability weights</i> )                                  |
| <b>EAU</b>              | European Association of Urology  |
| <b>ECTRMS</b>           | European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis                                |
| <b>EFNS</b>             | European Federation of Neurological Science  |
| <b>eGFR</b>             | szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> ) |
| <b>EPA</b>              | European Psychiatric Association   |
| <b>ES</b>               | Endocrine Society  |
| <b>ESC</b>              | Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne   |
| <b>ESE</b>              | European Society of Endocrinology  |
| <b>ESMO</b>             | European Society for Medical Oncology  |
| <b>ESTRO</b>            | European Society for Radiotherapy and Oncology   |
| <b>ETA</b>              | European Thyroid Association   |
| <b>EULAR</b>            | European League Against Rheumatism   |
| <b>GKS</b>              | glikokortykosteroidy   |
| <b>GRADE</b>            | The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation                              |
| <b>HRQoL</b>            | jakości życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )                   |
| <b>IASP</b>             | International Association for the Study of Pain  |
| <b>IL</b>               | interleukina   |
| <b>ILAE</b>             | International League Against Epilepsy  |
| <b>KLRwP</b>            | Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce   |
| <b>KRN</b>              | Krajowy Rejestr Nowotworów   |
| <b>LPIIG</b>            | leki przeciwpsychotyczne II generacji  |
| <b>LPIG</b>             | leki przeciwpsychotyczne I generacji   |
| <b>LVEF</b>             | frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> )                   |

|                |  |
|----------------|--|
| <b>LZSKM</b>   | lek zmniejszający stężenie kwasu moczowego   |
| <b>MAOI</b>    | inhibitory monoaminoooksydazy (ang. <i>monoamine oxidase inhibitors</i> )  |
| <b>MASCC</b>   | Multinational Association of Supportive Care in Cancer   |
| <b>MZ</b>      | Ministerstwo Zdrowia   |
| <b>NeuPSIG</b> | Neuropathic Pain Special Interest Group.   |
| <b>NFZ</b>     | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>NICE</b>    | National Institute for Health and Care Excellence  |
| <b>NLPZ</b>    | niesteroidowe leki przeciwzapalne  |
| <b>ORSI</b>    | Osteoarthritis Research Society International  |
| <b>OUN</b>     | ośrodkowy układ nerwowy  |
| <b>PAI</b>     | Pierwotna niedoczynność tarczycy   |
| <b>PD</b>      | poziom dowodów   |
| <b>PDD</b>     | dawka zwykle stosowana (ang. <i>prescribed daily dose</i> )  |
| <b>PLC</b>     | placebo  |
| <b>p.o.</b>    | doustnie (łac. <i>per os</i> )   |
| <b>PO</b>      | poziom odpłatności   |
| <b>POChP</b>   | przewlekła obturacyjna choroba płuc  |
| <b>PQ</b>      | odcinek PQ w z zapisie ekg   |
| <b>PTAiIT</b>  | Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii   |
| <b>PTBB</b>    | Polskie Towarzystwo Badania Bólu   |
| <b>PTD</b>     | Polskie Towarzystwo Dermatologiczne  |
| <b>PTE</b>     | Polskie Towarzystwo Epileptologii  |
| <b>PTE</b>     | Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne  |
| <b>PTG</b>     | Polskie Towarzystwo Gerontologiczne  |
| <b>PTK</b>     | Polskie Towarzystwo Kardiologiczne   |
| <b>PTN</b>     | Polskie Towarzystwo Neurologiczne  |
| <b>PTNT</b>    | Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego  |
| <b>PTOK</b>    | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej   |
| <b>PTP</b>     | Polskie Towarzystwo Psychiatryczne   |
| <b>PTR</b>     | Polskie Towarzystwo Reumatologiczne  |
| <b>PTT</b>     | Polskie Towarzystwo Tyreologiczne  |
| <b>PUVA</b>    | metoda fototerapii z zastosowaniem psoralenu   |
| <b>RAA</b>     | układ renina-angiotensyna-aldosteron   |
| <b>RCT</b>     | badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i> )  |
| <b>SAA</b>     | Society for Ambulatory Anaesthesiology   |
| <b>SIORG</b>   | International Society of Geriatric Oncology  |
| <b>SM</b>      | stwardnienie rozsiane  |
| <b>SNRI</b>    | inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i> ) |
| <b>SR</b>      | siła rekomendacji  |

|              |  |
|--------------|--|
| <b>SSRI</b>  | selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i> ) |
| <b>SUDEP</b> | nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. <i>sudden unexpected death in epilepsy</i> )            |
| <b>TCA</b>   | trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. <i>tricyclic antidepressants</i> )                              |
| <b>UCZ</b>   | urzędowa cena zbytu  |
| <b>UD</b>    | dawka jednostkowa (ang. <i>unit dose</i> )   |
| <b>usTSH</b> | test diagnostyczny usTSH (ang. <i>ultrasensitive TSH</i> )   |
| <b>WDŚ</b>   | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy   |
| <b>WFSBP</b> | World Federation of Societies of Biological Psychiatry   |
| <b>WHO</b>   | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                                      |
| <b>WLF</b>   | wysokość limitu finansowania   |
| <b>YLD</b>   | lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową   |
| <b>YLL</b>   | lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową                        |

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>                           | <b>2</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>                                       | <b>5</b>  |
| <b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                  | <b>7</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny .....</b>                              | <b>8</b>  |
| 2.1. Charakterystyka populacji docelowej .....                 | 8         |
| 2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji 75+ ..... | 9         |
| 2.3. Metodologia opracowania .....                             | 14        |
| <b>3. Problemy zdrowotne .....</b>                             | <b>16</b> |
| 3.1. Rak prostaty .....  | 16        |
| 3.1.1. Opis choroby .....                                      | 16        |
| 3.1.2. Rekomendacje kliniczne .....                            | 17        |
| 3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta .....                     | 22        |
| 3.2. Stwardnienie rozsiane .....                               | 24        |
| 3.2.1. Opis choroby .....                                      | 24        |
| 3.2.2. Rekomendacje kliniczne .....                            | 25        |
| 3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta .....                     | 28        |
| 3.3. Dna moczaniowa .....                                      | 29        |
| 3.3.1. Opis choroby .....                                      | 29        |
| 3.3.2. Rekomendacje kliniczne .....                            | 30        |
| 3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta .....                     | 34        |
| 3.4. Choroba nowotworowa z zajęciem kości .....                | 35        |
| 3.4.1. Opis choroby .....                                      | 35        |
| 3.4.2. Rekomendacje kliniczne .....                            | 37        |
| 3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta .....                     | 42        |
| <b>3.5. Padaczka i padaczka lekooporna .....</b>               | <b>44</b> |
| <b>3.5.1. Opis choroby .....</b>                               | <b>44</b> |
| <b>3.5.2. Rekomendacje kliniczne .....</b>                     | <b>45</b> |
| <b>3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta .....</b>              | <b>50</b> |
| <b>3.6. Schizofrenia .....</b>                                 | <b>52</b> |
| <b>3.6.1. Opis choroby .....</b>                               | <b>52</b> |
| <b>3.6.2. Rekomendacje kliniczne .....</b>                     | <b>53</b> |
| <b>3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta .....</b>              | <b>59</b> |
| <b>3.7. Depresja .....</b>                                     | <b>70</b> |
| <b>3.7.1. Opis choroby .....</b>                               | <b>70</b> |
| <b>3.7.2. Rekomendacje kliniczne .....</b>                     | <b>71</b> |
| <b>3.7.3. Dostępność leków dla pacjenta .....</b>              | <b>76</b> |
| 3.8. Łuszczyca .....   | 77        |
| <b>3.8.1. Opis choroby .....</b>                               | <b>77</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>3.8.2. Rekomendacje kliniczne</b> .....          | 78         |
| <b>3.8.3. Dostępność leków dla pacjenta</b> .....   | 82         |
| <b>3.9. Ból neuropatyczny</b> .....                 | 83         |
| <b>3.9.1. Opis choroby</b> .....                    | 83         |
| <b>3.9.2. Rekomendacje kliniczne</b> .....          | 84         |
| 3.9.3. Dostępność leków dla pacjenta .....          | 88         |
| <b>3.10. Migotanie przedsionków</b> .....           | 89         |
| <b>3.10.1. Opis choroby</b> .....                   | 89         |
| <b>3.10.2. Rekomendacje kliniczne</b> .....         | 90         |
| <b>3.10.3. Dostępność leków dla pacjenta</b> .....  | 94         |
| <b>3.11. Nadciśnienie tętnicze</b> .....            | 95         |
| <b>3.11.1. Opis choroby</b> .....                   | 95         |
| <b>3.11.2. Rekomendacje kliniczne</b> .....         | 96         |
| 3.11.3. Dostępność leków dla pacjenta .....         | 102        |
| <b>3.12. Niedoczynność kory nadnerczy</b> .....     | 104        |
| 3.12.1. Opis choroby .....                          | 104        |
| 3.12.2. Rekomendacje kliniczne .....                | 105        |
| 3.12.3. Dostępność leków dla pacjenta .....         | 107        |
| <b>3.13. Nudności i wymioty w nowotworach</b> ..... | 108        |
| <b>3.13.1. Opis choroby</b> .....                   | 108        |
| <b>3.13.2. Rekomendacje kliniczne</b> .....         | 109        |
| <b>3.13.3. Dostępność leków dla pacjenta</b> .....  | 113        |
| <b>3.14. Choroba zwyrodnieniowa stawów</b> .....    | 114        |
| <b>3.14.1. Opis choroby</b> .....                   | 114        |
| <b>3.14.2. Rekomendacje kliniczne</b> .....         | 115        |
| <b>3.14.3. Dostępność leków dla pacjenta</b> .....  | 119        |
| <b>4. Źródła</b> .....                              | <b>120</b> |
| <b>5. Załączniki</b> .....                          | <b>125</b> |

## 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 przygotowywano opracowania Agencji (zgodnie z pismem znak: OT.4322.1.2018.MPa.4 przekazanym MZ dnia 9.04.2018 r.).

Listę dotyczącą trzeciej – ostatniej części leków z załącznika, wraz z uwzględnionymi wskazaniami 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, OT.434.29.2017 oraz wcześniejsze części opracowania OT.4322.1.2018). 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 śródbłonka 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 (twz. „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. W wyborze wskazań posłużono się danymi NFZ z 2017 r. dotyczącymi liczby pacjentów powyżej 75. r.ż., stosujących analizowane substancje czynne, w podziale na najczęściej występujące rozpoznania według klasyfikacji ICD-10, przekazanymi przy piśmie z dnia 13.04.2018 r., znak: DGL.4450.81.2018 oraz wynikami ankiety przeprowadzonej wśród członków Rady Konsultacyjnej.

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 przeciwnowotworowe i immunomodulujące | Leki hormonalne                  | Hormony i związki o podobnej strukturze                      | L02AE03 | Goserelinum         | Rak prostaty                         | W zależności od dawki:<br>1) Nowotwory złośliwe - Rak prostaty<br>2)<br>a. Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;<br>b. Zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli. |
| Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące | Leki hormonalne                  | Hormony i związki o podobnej strukturze                      | L02AE02 | Leuprorelinum       | Rak prostaty                         | W zależności od dawki:<br>1) Nowotwory złośliwe - Rak prostaty;<br>2) Nowotwory złośliwe - Rak piersi i rak trzonu macicy; Nowotwory złośliwe - Rak prostaty.  |
| Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące | Leki hormonalne                  | Hormony i związki o podobnej strukturze                      | L02AE04 | Triptorelinum       | Rak prostaty                         | Nowotwory złośliwe – Rak prostaty  |
| Układ mięśniowo-szkieletowy                | Leki zwiotczające mięśnie        | Leki zwiotczające mięśnie o działaniu ośrodkowym             | M03BX02 | Tizanidinum         | Stwardnienie rozsiane                | Stwardnienie rozsiane  |
| Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe    | Leki stosowane w urologii        | Inne leki stosowane w urologii, łącznie z przeciwskurczowymi | G04BD04 | Oxybutyninum        | Stwardnienie rozsiane                | Stwardnienie rozsiane  |
| Układ mięśniowo-szkieletowy                | Leki przeciw dnie moczanowej     | Leki przeciw dnie moczanowej                                 | M04AA01 | Allopurinolum       | Dna moczanowa                        | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |
| Układ mięśniowo-szkieletowy                | Leki stosowane w chorobach kości | Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości           | M05BA08 | Acidum zoledronicum | Choroba nowotworowa z zajęciem kości | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |
| Układ nerwowy                              | Leki przeciwpadaczkowe           | Leki przeciwpadaczkowe                                       | N03AE01 | Clonazepamum        | Padaczka i padaczka lekooporna       | Padaczka   |

| Anatomiczna grupa główna      | Podgrupa terapeutyczna  | Podgrupa farmakologiczna                          | Kod     | Substancja czynna               | Oceniane wskazanie             | Refundowane wskazania*   |
|-------------------------------|-------------------------|---|---------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| Układ nerwowy                 | Leki przeciwpadaczkowe  | Leki przeciwpadaczkowe                            | N03AX09 | Lamotryginum                    | Padaczka i padaczka lekooporna | W zależności od produktu leczniczego:<br>1) Padaczka; Choroba afektywna dwubiegunowa lub<br>2) Padaczka oporna na leczenie; Choroba afektywna dwubiegunowa |
| Układ nerwowy                 | Leki psycholeptyczne    | Leki przeciwpsychotyczne                          | N05AH03 | Olanzapinum                     | Schizofrenia                   | W zależności od produktu leczniczego:<br>Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa lub<br>Schizofrenia  |
| Układ nerwowy                 | Leki psycholeptyczne    | Leki przeciwpsychotyczne                          | N05AH04 | Quetiapinum                     | Schizofrenia                   | W zależności od produktu leczniczego:<br>1) Schizofrenia; Choroba afektywna dwubiegunowa lub<br>2) Schizofrenia  |
| Układ nerwowy                 | Leki psycholeptyczne    | Leki przeciwpsychotyczne                          | N05AX08 | Risperidonum                    | Schizofrenia                   | Schizofrenia   |
| Układ nerwowy                 | Leki psycholeptyczne    | Leki przeciwpsychotyczne                          | N05AF01 | Flupentixolum                   | Depresja                       | Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe   |
| Układ nerwowy                 | Leki psycholeptyczne    | Leki przeciwpsychotyczne                          | N05AF03 | Chlorprothixenum                | Depresja                       | Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe   |
| Leki stosowane w dermatologii | Leki przeciwłuszczycowe | Leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego | D05AX52 | Calcipotriolum + Betamethasonum | Łuszczyca                      | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |
| Układ nerwowy                 | Leki psychoanaleptyczne | Leki przeciwdepresyjne                            | N06AA09 | Amitriptilinum                  | Ból neuropatyczny**            | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |
| Układ sercowo-naczyniowy      | Leki nasercowe          | Glikozydy nasercowe                               | C01AA05 | Digoxinum                       | Migotanie przedsionków         | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |
| Układ sercowo-naczyniowy      | Leki nasercowe          | Glikozydy nasercowe                               | C01AA08 | Metildigoxinum                  | Migotanie przedsionków         | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |
| Układ sercowo-naczyniowy      | Leki nasercowe          | Leki przeciwartmyczne, klasa I i III              | C01BC03 | Propafenonum                    | Migotanie przedsionków         | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach   |

| Anatomiczna grupa główna  | Podgrupa terapeutyczna            | Podgrupa farmakologiczna   | Kod     | Substancja czynna   | Oceniane wskazanie               | Refundowane wskazania*                     |
|---|-----------------------------------|--|---------|---|----------------------------------|--|
| Układ sercowo-naczyniowy  | Leki nasercowe                    | Leki przeciwaritmiczne, klasa I i III                            | C01BD01 | Amiodaronum   | Migotanie przedsionków           | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Układ sercowo-naczyniowy  | Diuretyki                         | Diuretyki o silnym działaniu                                     | C03CA01 | Furosemidum   | Nadciśnienie tętnicze            | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Układ sercowo-naczyniowy  | Antagoniści wapnia                | Wybiórczy antagoniści wapnia o dominującym działaniu naczyniowym | C08CA08 | Nitrendipinum   | Nadciśnienie tętnicze            | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Układ sercowo-naczyniowy  | Antagoniści wapnia                | Wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasercowym | C08DA01 | Verapamilum   | Nadciśnienie tętnicze            | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Układ sercowo-naczyniowy  | Antagoniści wapnia                | Wybiórczy antagoniści wapnia o bezpośrednim działaniu nasercowym | C08DB01 | Diltiazemum   | Nadciśnienie tętnicze            | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny | Kortykosteroidy stosowane ogólnie | Kortykosteroidy stosowane ogólnie                                | H02AA02 | Fludrocortisonum  | Niewydolność kory nadnerczy      | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny | Kortykosteroidy stosowane ogólnie | Kortykosteroidy stosowane ogólnie                                | H02AB02 | Dexamethasonum  | Nudności i wymioty w nowotworach | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny | Kortykosteroidy stosowane ogólnie | Kortykosteroidy stosowane ogólnie                                | H02AB01 | Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas | Choroba zwyrodnieniowa stawów    | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny | Kortykosteroidy stosowane ogólnie | Kortykosteroidy stosowane ogólnie                                | H02AB04 | Methylprednisolonum <sup>^</sup>                          | Choroba zwyrodnieniowa stawów    | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |
| Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny | Kortykosteroidy stosowane ogólnie | Kortykosteroidy stosowane ogólnie                                | H02AB04 | Methylprednisolonum + Lidocainum                          | Choroba zwyrodnieniowa stawów    | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach |

\* wymieniono wskazania refundacyjne zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi

\*\*wskazanie off-label: neuralgia; ból neuropatyczny

<sup>^</sup>lek refundowany w dwóch postaciach: doustnej i pozajelitowej.

Uwzględnione w niniejszym opracowaniu problemy zdrowotne są jednostkami chorobowymi o charakterze przewlekłym, których leczenie jest najczęściej kontynuowane do końca życia pacjenta.

[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 maja 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 przyjmowane przez WHO. W przypadku produktów złożonych, wykorzystano dane dotyczące DDD pochodzące ze strony WHO: [https://www.whooc.no/ddd/list\\_of\\_ddds\\_combined\\_products/](https://www.whooc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/).

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 leków w postaci żelu przyjęto, że zawartość opakowania produktu stanowiącego podstawę limitu, wystarcza na 30 dni terapii.

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. Rak prostaty

##### 3.1.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) w zależności od występowania bądź niewystępowania objawów oraz ich nasilenia:

- diagnostyka i początkowa faza terapii raka prostaty: 0,288 (0,193 - 0,399),
- faza terminalna raka prostaty: 0,540 (0,377 - 0,687),
- rak prostaty – choroba kontrolowana: 0,049 (0,031 - 0,072),
- rak prostaty – faza przerzutowa: 0,0451 (0,307 – 0,600),
- nietrzymanie moczu z powodu raka prostaty: 0,181 (0,124 - 0,248).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla raka prostaty wynosi: 51,7 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

##### Definicja

Rak gruczołu krokowego to nowotwór złośliwy wywodzący się pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego.

##### Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest mniejszy). Rak gruczołu krokowego stanowi około 13% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn w Polsce. Współczynnik zachorowalności na ten nowotwór w 2014 roku wyniósł 39/100 000 (2. miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe (w 2010 roku wynosił 32,2/100 000)), natomiast współczynnik umieralności wyniósł 12,63/100 000. Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn >50. roku życia. W Europie i Stanach Zjednoczonych jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn i stanowi 20% wszystkich nowotworów.

Dane epidemiologiczne dotyczące raka gruczołu krokowego w Polsce wskazują, iż liczba zachorowań na te nowotwory dynamicznie wzrastała w ostatnich trzech dekadach. Do najważniejszych czynników ryzyka choroby należą wiek oraz uwarunkowania genetyczne. Rak gruczołu krokowego rozpoznaje się zazwyczaj po 65. roku życia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zachorowalności i umieralności na raka gruczołu krokowego w populacji w wieku  $\geq 75$ . roku życia.

**Tabela 2 Zachorowalność i umieralność na raka gruczołu krokowego w populacji mężczyzn  $\geq 75$ . roku życia na podstawie danych KRN w latach 2005-2015**

|              | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Zachorowania | 2426 | 2442 | 2598 | 2770 | 2867 | 3033 | 3362 | 3591 | 3877 | 3597 | 3972 |
| Zgony        | 2093 | 2197 | 2378 | 2354 | 2418 | 2368 | 2444 | 2581 | 2589 | 2608 | 3026 |

##### Rokowanie i skutki następstw choroby

W początkowym stadium choroby, które może trwać wiele lat, nowotwór jest ograniczony do narządu i niemy klinicznie. W fazie choroby inwazyjnej nacieka sąsiadujące tkanki i narządy, szerząc się wzdłuż przestrzeni okołonerkowych. Przerzuty powstają drogą naczyń chłonnych i krwionośnych. Dochodzi do zajmowania regionalnych węzłów chłonnych, a przerzuty odległe zazwyczaj występują w kościach, rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu.

Przeżycie chorych zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz zastosowanego sposobu leczenia. Po leczeniu radykalnym odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 70–85%, zaś odsetek przeżyć 10-letnich 50–75%.



U mężczyzn z miejscowym lub lokalnym zaawansowaniem raka gruczołu krokowego (local stage lub regional stage) przeżycie 5-letnie wynosi niemal 100%. W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby można czasami zauważyć już w chwili rozpoczęcia hormonoterapii (zwykle w ciągu 18–36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia). Chorzy z nowotworem zaawansowanym miejscowo przeżywają zazwyczaj około 4,5 roku, zaś chorzy z przerzutami – około 1–3 lata.

Do powikłań raka gruczołu krokowego należą:

- zatrzymanie lub utrudnienie odpływu moczu,
- nietrzymanie moczu,
- zespół ucisku rdzenia kręgowego,
- cytopenia,
- miejscowa ekspansja zmian przerzutowych poza obręb kości,
- zaburzenia krzepnięcia krwi.

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Wybór strategii leczenia raka gruczołu krokowego jest uzależniony od stopnia zaawansowania nowotworu, przynależności do grupy ryzyka, a także oczekiwanej długości życia pacjenta. Możliwe do zastosowania metody leczenia obejmują: leczenie chirurgiczne (jedynie u chorych na raka ograniczonego do stercza (cT1–2 N0 M0, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego nie jest krótszy niż 10 lat.), radioterapię (brachyterapia i/lub teleradioterapia; u chorych na raka o zaawansowaniu cT1–T3 N0 M0 i w wybranych przypadkach T4 oraz N(+)), leczenie hormonalne. Leczenie hormonalne, zabiegi poprawiające jakość życia (np. elektresekcja przezcewkowa stercza), oraz rzadziej – paliatywna radioterapia dotyczą chorych w bardziej zaawansowanych stadiach (często brak możliwości leczenia radykalnego). Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów występuje hormonooporność — stosuje się wówczas chemioterapię paliatywną, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub radioterapię przerzutów. Celem chemioterapii paliatywnej jest wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel).

[Źródło: AOTMiT-OT-4351-27/2015, Krzemieniecki 2017, Wolf 2010, <http://onkologia.org.pl> (data dostępu: 24.04.2018 r.)]

### 3.1.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 24.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Goserelinum – grupa farmakologiczna: hormony i związki o podobnej strukturze, podanie pozajelitowe,
- Leuprorelinum – grupa farmakologiczna: hormony i związki o podobnej strukturze, podanie pozajelitowe,
- Triptorelinum – grupa farmakologiczna: hormony i związki o podobnej strukturze, podanie pozajelitowe.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych, obejmujących obszarem zainteresowań leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- europejskie: *European Association of Urology (EAU)*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- strony innych zagranicznych organizacji oraz [google.scholar.com](http://google.scholar.com).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Przegląd rekomendacji klinicznych – rak gruczołu krokowego**

| Organizacja, rok, kraj | Treść rekomendacji (zalecane interwencje) |
|------------------------|---|
|------------------------|---|

| Organizacja, rok, kraj       | Treść rekomendacji (zalecane interwencje)   |
|------------------------------|---|
| PTOK 2013 (Polska)           | <p>Zasadniczą metodą postępowania zachowawczego w przypadku choroby zaawansowanej (brak możliwości leczenia radykalnego) jest <b>hormonoterapia</b>, polegająca na eliminowaniu androgenów endogennych lub blokowaniu receptorów androgenowych w komórkach raka.</p> <p>Po uniezależnieniu się nowotworu od androgenów – hormonooporność — stosuje się chemioterapię paliatywną, leki hormonalne nowej generacji (np. abirateron) i/lub teleradioterapię przerzutów. W przypadku powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego (np. złamania patologiczne, wodonercze, niedokrwistość, ból) podejmuje się staranne leczenie objawowe.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> nie określono.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p>  |
| EAU-ESTRO-SIOG 2016 (Europa) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzja o sposobie leczenia pacjenta powinna zostać podjęta po przedyskutowaniu opcji w wielodyscyplinarnym zespole (PD: 4, SR: A (zwiększono ocenę po uzyskaniu konsensusu ekspertów)).</li> <li>• Należy zaproponować pacjentom z niskim lub średnim ryzykiem raka prostaty radykalną prostatektomię, jeśli przewidywana długość życia w ich przypadku jest dłuższa niż 10 lat (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• Nie należy proponować pacjentowi <b>neoadjuwantowej terapii hormonalnej</b> przed przeprowadzeniem radykalnej prostatektomii (PD: 1a, SR: A).</li> <li>• Nie należy proponować pacjentom <b>adjuwantowej terapii hormonalnej</b> w przypadku braku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• Należy zaproponować pacjentowi <b>adjuwantową terapię przeciwandrogenową</b> w przypadku występowania przerzutów do węzłów (potwierdzone patologicznie) (pN+) (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• U pacjentów ze wszystkich grup ryzyka należy przeprowadzić radioterapię wiązkami zewnętrznymi z zastosowaniem modulacji intensywności wiązki (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• Pacjentom z rakiem gruczołu krokowego niskiego ryzyka, bez wcześniejszej przezcewkowej resekcji, z dobrym wynikiem uzyskanym w międzynarodowym kwestionariuszu objawów prostaty i objętością prostaty &lt;50 ml, należy zaproponować nisko-dawkową brachyterapię (PD: 2a, SR: A).</li> <li>• U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego niskiego ryzyka całkowita dawka promieniowania powinna wynosić 74-78 Gy (PD: 1a, SR: A).</li> <li>• U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego średniego ryzyka należy zastosować całkowitą dawkę promieniowania wynoszącą 76-78 Gy, w połączeniu z <b>krótkotrwałą terapią przeciwandrogenową</b> (4-6 miesięcy) (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• U pacjentów ze zlokalizowanym rakiem gruczołu krokowego wysokiego ryzyka należy zastosować całkowitą dawkę promieniowania wynoszącą 76-78 Gy, w połączeniu z <b>długotrwałą terapią przeciwandrogenową</b> (2-3 lata) (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• U pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez klinicznie stwierdzonych przerzutów do węzłów chłonnych, należy zastosować radioterapię, w połączeniu z <b>długotrwałą terapią przeciwandrogenową</b> (2-3 lata) (PD: 1a, SR: A).</li> <li>• U pacjentów z lokalnie zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z klinicznie stwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych, należy zastosować radioterapię zewnętrzną miednicy, w połączeniu z natychmiastową <b>długotrwałą terapią przeciwandrogenową</b> (PD: 2b, SR: B).</li> <li>• U pacjentów z patologicznie stwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych należy zaproponować pacjentom <b>adjuwantową terapię przeciwandrogenową</b> po usunięciu węzłów chłonnych podczas rozległej limfadenektomii (ePLND) (PD: 1b, SR: A).</li> <li>• Należy rozważyć <b>adjuwantową terapię przeciwandrogenową</b> z dodatkową radioterapią u pacjentów z patologicznie potwierdzonymi przerzutami do węzłów chłonnych u pacjentów po ePLND (PD: 2b, SR: A).</li> <li>• W przypadku stwierdzenia przerzutów w dwóch lub większej liczbie węzłów chłonnych (obraz mikroskopowy), przy poziomie PSA &lt;0,1 ng/ml i braku przerzutów pozawęzłowych zaleca się obserwację (PD: 2b, SR: B).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p>1a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań RCT</p> <p>1b – pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)</p> <p>1c – żaden albo wszyscy pacjenci zmarli zanim lek był dostępny na receptę, jednak obecnie część pacjentów przeżywa; lub gdy część pacjentów zmarła zanim lek stał się dostępny na receptę, jednak obecnie żaden pacjent nie umarł</p> <p>2a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań kohortowych</p> <p>2b – badania kohortowe (włączając w to niskiej jakości RCT; np.: &lt;80% pacjentów objęto follow-up)</p> <p>2c – badania oceniające „outcomes”, badania ekologiczne</p> <p>3a – przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych</p> <p>3b – badania kliniczno-kontrolne</p> |

| Organizacja, rok, kraj                 | Treść rekomendacji (zalecane interwencje)   |
|--|---|
|  | <p>4 – serie przypadków (i niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)</p> <p>5 – opinie ekspertów bez krytycznej oceny wartościującej lub oparte na fizjologii, badania laboratoryjne, oczywiste stwierdzenia (pierwsze zasady)</p> <p><b>Siła rekomendacji</b></p> <p>A – zgodne wyniki badań z 1 poziomu dowodów,</p> <p>B – zgodne wyniki badań z poziomu 2 i 3 lub ekstrapolacje wyników z badań z 1 poziomu,</p> <p>C – poziom 4 dowodów lub ekstrapolacje wyników badań z 2 i 3 poziomu,</p> <p>D – poziom 5 dowodów lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania z dowolnego poziomu dowodów.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego źródła finansowania.</p>  |
| <p>NICE 2014<br/>(Wielka Brytania)</p> | <p><b>Zlokalizowany i miejscowo zaawansowany rak gruczołu krokowego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zlokalizowany rak prostaty niskiego ryzyka       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktywna obserwacja – opcja dla mężczyzn ze zlokalizowanym rakiem prostaty niskiego ryzyka, dla których radykalna prostatektomia i radykalna radioterapia nie są wskazane.</li> <li>○ Terapia radykalna – należy zaproponować radykalną terapię mężczyznom ze zlokalizowanym rakiem prostaty, którzy zdecydowali się na aktywną obserwację i u których doszło do progresji choroby.</li> </ul> </li> <li>• Zlokalizowany rak prostaty umiarkowanego i wysokiego ryzyka       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktywna obserwacja           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Należy rozważyć aktywną obserwację u pacjentów ze zlokalizowanym rakiem prostaty o umiarkowanym ryzyku, którzy nie zdecydowali się na natychmiastową radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię.</li> <li>▪ Nie należy oferować aktywnej obserwacji mężczyznom ze zlokalizowanym nowotworem prostaty wysokiego ryzyka.</li> </ul> </li> <li>○ Terapia radykalna           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentom z rakiem o umiarkowanym ryzyku należy zaproponować radykalną prostatektomię lub radykalną radioterapię.</li> <li>▪ Pacjentom z rakiem wysokiego ryzyka i realistyczną szansą na długoterminową kontrolę choroby należy zaproponować radykalną radioterapię.</li> <li>▪ Mężczyznom przechodzącym radykalną radioterapię wiązką zewnętrzną należy zaproponować minimalną dawkę 74 Gy, nie większą niż 2 Gy na frakcję.</li> <li>▪ Mężczyznom z rakiem umiarkowanego i wysokiego ryzyka należy zaproponować terapię łączoną radioterapią i <b>terapią przeciwandrogenową</b>.</li> <li>▪ Mężczyznom z rakiem umiarkowanego i wysokiego ryzyka należy zaproponować 6 miesięczną <b>terapią przeciwandrogenową</b> przed, w trakcie lub po radykalnej radioterapii wiązką zewnętrzną.</li> <li>▪ Należy rozważyć kontynuację <b>terapii przeciwandrogenowej</b> do 3 lat u mężczyzn z rakiem wysokiego ryzyka.</li> <li>▪ U mężczyzn ze zlokalizowanym rakiem prostaty umiarkowanego ryzyka należy rozważyć wysokodawkową brachyterapię skojarzoną z radioterapią wiązką zewnętrzną.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Miejscowo zaawansowany rak prostaty       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Onkolog kliniczny powinien rozważyć możliwość przeprowadzenia radioterapii miednicy u mężczyzn z ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych miednicy wyższym niż 15% i którzy mają otrzymać <b>neoadjuwantową terapię hormonalną</b> lub radykalną radioterapię.</li> <li>○ Nie należy proponować pacjentom natychmiastowej pooperacyjnej radioterapii po radykalnej prostatektomii, chyba że w kontekście badania klinicznego.</li> <li>○ Nie należy proponować pacjentom <b>adjuwantowej terapii hormonalnej</b> jako terapii dodatkowej do radykalnej prostatektomii, także mężczyznom z marginalnie pozytywną chorobą, chyba że w kontekście badania klinicznego.</li> </ul> </li> <li>• Rak gruczołu krokowego z przerzutami       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Należy zaproponować pacjentowi obustronną orchidektomię jako alternatywę dla ciągłej terapii <b>agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący</b>.</li> <li>○ Nie należy proponować skojarzonej terapii blokującej androgeny jako I linii terapii.</li> <li>○ U pacjentów akceptujących działania uboczne (tj.: ginekomastia), w celu odzyskania funkcji seksualnej, można zaproponować bikalutamid. U pacjentów, którzy nie odzyskali funkcji seksualnych należy powrócić do terapii przeciwandrogenowej.</li> </ul> </li> <li>• Nawrót raka gruczołu krokowego z przerzutami po hormonoterapii       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaksel jest rekomendowany jako opcja leczenia u niektórych pacjentów.</li> <li>○ Jako trzecią linię terapii można zaproponować kortykosteroidy, tj.: deksametazon.</li> </ul> </li> </ul> |

| Organizacja, rok, kraj | Treść rekomendacji (zalecane interwencje)  |
|------------------------|--|
|                        | <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> NICE.</p> |

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, EAU – European Association of Urology, ESTRO – European Society for Radiotherapy and Oncology, SIOG – International Society of Geriatric Oncology, PD – poziom dowodów, SR – siła rekomendacji, NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Według polskich wytycznych w leczeniu raka gruczołu krokowego, w przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej stosuje się terapię hormonalną, przeciwandrogenową. Według europejskich wytycznych **adjuwantową terapię przeciwandrogenową**, do której należą leki tj.: goserelina, leuprorelina i triptorelina (w wytycznych nie wskazano konkretnych substancji czynnych) należy zaproponować pacjentom z rakiem gruczołu krokowego, w przypadku występowania przerzutów do węzłów chłonnych. W przypadku zlokalizowanego raka gruczołu krokowego wysokiego i średniego ryzyka oraz z lokalnie zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego bez klinicznie stwierdzonych przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów stosuje się **długotrwałą terapię przeciwandrogenową** w połączeniu z radioterapią. Podobnie brytyjskie wytyczne zalecają, w przypadku pacjentów ze zlokalizowanym rakiem prostaty o umiarkowanym i wysokim ryzyku, stosowanie **terapii przeciwandrogenowej** w połączeniu z radioterapią.

W przypadku przerzutów wskazuje się na możliwość stosowania bikalutamidu.

W wytycznych nie odniesiono się do populacji pacjentów powyżej 75. r.ż.

#### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Goserelina** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 10/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego goserelinum (Zoladex oraz Zoladex LA)”. Prezes zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uznał za zasadne rekomendowanie utrzymania sposobu i poziomu finansowania leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z wykorzystaniem produktów leczniczych, zawierających substancję czynną goserelinum. Substancja czynna goserelinum, w analizowanym wskazaniu cechuje się akceptowalną skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Ze względu na jej szerokie zastosowanie nie powinno się zmieniać sposobu finansowania oraz ograniczać dostępności dla pacjenta.

[Źródło: Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2011]

- **Leuprorelina** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych leuprorelinum (Eligard oraz Lucrin Depot)”. Prezes zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uznał za zasadne rekomendowanie utrzymania sposobu i poziomu finansowania leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z wykorzystaniem produktów leczniczych, zawierających substancję czynną leuprorelinum. Substancja czynna leuprorelinum, w analizowanym wskazaniu cechuje się akceptowalną skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Ze względu na jej szerokie zastosowanie nie powinno się zmieniać sposobu finansowania oraz ograniczać dostępności dla pacjenta.

[Źródło: Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2011]

- **Triptorelina** – negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 12/2011 z dnia 21 marca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przy wykorzystaniu produktów leczniczych triptorelinum (Diphereline SR, Decapeptyl Depot)”. Prezes zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uznał za zasadne rekomendowanie utrzymania sposobu i poziomu finansowania leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z wykorzystaniem produktów

leczniczych, zawierających substancję czynną triptorelinum. Substancja czynna triptorelinum, w analizowanym wskazaniu cechuje się akceptowalną skutecznością i profilem bezpieczeństwa. Ze względu na jej szerokie zastosowanie nie powinno się zmieniać sposobu finansowania oraz ograniczać dostępności dla pacjenta.

[Źródło: Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2011]

#### **Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:**

- **Goserelina**

- Stosowanie analogów LHRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości.
- Należy starannie kontrolować pacjentów z rozpoznaną depresją i pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.
- U mężczyzn otrzymujących leki z grupy agonistów LHRH obserwuje się zmniejszenie tolerancji glukozy. Może to prowadzić do ujawnienia się cukrzycy lub utraty wyrównania glikemii u pacjentów z cukrzycą.
- Leczenie przeciwandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT.

- **Luprorelina**

- Leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstęp QT.
- Leczenie przeciwandrogenami znacząco zwiększa ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy.
- Donoszono o występowaniu hiperglikemii i zwiększonym ryzyku rozwoju cukrzycy u mężczyzn otrzymujących agonistów GnRH.
- Donoszono o zwiększonym ryzyku wystąpienia zawału mięśnia sercowego, nagłej śmierci sercowej oraz udaru w związku ze stosowaniem agonistów GnRH u mężczyzn.

- **Tryptorelina**

- Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów w wieku podeszłym.
- Stosowanie agonistów GnRH może powodować zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Długotrwała blokada androgenowa w następstwie obustronnego usunięcia jąder albo podawania analogów GnRH wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zmniejszenia gęstości kości i może prowadzić do osteoporozy i zwiększać ryzyko złamania kości.
- Blokada androgenowa może powodować wydłużenie odstępu QT. Z danych epidemiologicznych wynika dodatkowo, że podczas stosowania blokady androgenowej u pacjentów może dochodzić do zmian metabolicznych (np. nietolerancja glukozy) lub zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Jednakże dane z badań prospektywnych nie potwierdziły powiązania pomiędzy leczeniem analogami GnRH i zwiększeniem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

### 3.1.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku,  | Zawartość opakowania     | UCZ [zł]      | CHB [zł]      | CD [zł]       | WLF [zł]      | PO             | WDŚ [zł]    | DDD [mg]     | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------|--------------|---|
| <b>Goserelinum</b>   |                          |               |               |               |               |                |             |              |   |
| Reseligo, implant w amp.-strz., 10,8 mg  | 1 szt.                   | 491,11        | 515,67        | 540,46        | 540,46        | ryczałt        | 8,96        | 0,129        | 0,11                                    |
| <b>Reseligo, implant w amp.-strz., 3,6 mg</b>  | <b>1 szt.</b>            | <b>156,00</b> | <b>163,80</b> | <b>180,40</b> | <b>180,40</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>0,129</b> | <b>0,11</b>                             |
| Xanderla, implant w amp.-strz., 3,6 mg   | 1 amp.-strz.             | 155,95        | 163,75        | 180,35        | 180,35        | ryczałt        | 3,20        | 0,129        | 0,11                                    |
| Xanderla LA, implant w amp.-strz., 10,8 mg   | 1 amp.-strz.             | 467,86        | 491,25        | 516,04        | 516,04        | ryczałt        | 8,96        | 0,129        | 0,11                                    |
| Zoladex, implant podskórny, 3,6 mg   | 1 amp.-strz.             | 232,20        | 243,81        | 260,41        | 180,40        | ryczałt        | 83,21       | 0,129        | 2,98                                    |
| Zoladex LA, implant podskórny, 10,8 mg   | 1 amp.-strz.             | 773,63        | 812,31        | 837,10        | 541,20        | ryczałt        | 304,86      | 0,129        | 3,64                                    |
| <b>Leuprorelinum<sup>^</sup></b>   |                          |               |               |               |               |                |             |              |   |
| Eligard 22,5 mg, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 22,5 mg | 1 zest. (tacki)          | 598,23        | 628,14        | 653,80        | 579,86        | ryczałt        | 83,54       | 0,134*       | 0,50                                    |
| Eligard 45 mg, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 45 mg     | 1 zest. (2 strz. napel.) | 1128,78       | 1185,22       | 1224,05       | 1159,71       | ryczałt        | 83,54       | 0,134*       | 0,25                                    |
| Eligard 7,5 mg, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 7,5 mg   | 1 zest. (tacki)          | 255,79        | 268,58        | 285,48        | 193,29        | ryczałt        | 95,39       | 0,134*       | 1,7                                     |
| Leuprostin, implant, 3,6 mg  | 1 implant                | 190,08        | 199,58        | 216,47        | 193,29        | ryczałt        | 26,38       | 0,06         | 0,44                                    |
| Leuprostin, implant, 5 mg  | 1 implant                | 517,21        | 543,07        | 568,73        | 568,73        | ryczałt        | 9,60        | 0,06         | 0,12                                    |
| Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 11,25 mg                | 1 zest.                  | 815,70        | 856,49        | 882,15        | 579,86        | ryczałt        | 311,89      | 0,134        | 3,71                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku,  | Zawartość opakowania                          | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|---|----------|----------|---------|----------|---------|----------|----------|---|
| Lucrin Depot, mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg   | 1 zest.                                       | 270,84   | 284,38   | 301,26  | 193,29   | ryczałt | 111,17   | 0,134    | 3,97                                    |
| <b>Triptorelinum<sup>^</sup></b>   |   |          |          |         |          |         |          |          |   |
| Decapeptyl Depot, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 3,75 mg                                   | 1 amp.-strz. z proszk. + 1 amp.-strz. z rozp. | 232,47   | 244,09   | 260,69  | 180,40   | ryczałt | 83,49    | 0,134    | 2,98                                    |
| Diphereline SR 11,25 mg, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 11,25 mg | 1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły   | 559,44   | 587,41   | 613,07  | 579,86   | ryczałt | 42,81    | 0,134    | 0,51                                    |
| Diphereline SR 3,75, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu do wstrzykiwań, 3,75 mg      | 1 fiol. + 1 amp. po 2 ml + 1 strz. + 2 igły   | 275,40   | 289,17   | 305,77  | 180,40   | ryczałt | 128,57   | 0,134    | 4,59                                    |

\*jako DDD dla produktów leczniczych przyjęto 0,134 mg, wartość podawaną przez WHO dla produktów o przedłużonym uwalnianiu (ang. *depot*)

<sup>^</sup> Leuprorelinum, triptorelinum i goserelinum należą do tej samej grupy limitowej Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę

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

- Goserelinum: 0,11 zł – 3,64 zł,
- Leuprorelinum: 0,12 zł – 3,97 zł,
- Triptorelinum: 0,51 zł – 4,59 zł.

## 3.2. Stwardnienie rozsiane

### 3.2.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) w zależności od występowania bądź niewystępowania objawów oraz ich nasilenia:

- Lekkie stwardnienie rozsiane: 0,183 (0,124 - 0,253),
- Ciężkie stwardnienie rozsiane: 0,719 (0,534 - 0,858),
- Umiarkowane stwardnienie rozsiane: 0,463 (0,313 - 0,613).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla stwardnienia rozsianego wynosi: 0,5 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

#### Definicja

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłym, demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o nieznannej etiologii (wiele danych przemawia za etiologią autoimmunologiczną z wtórną neurodegeneracją), charakteryzującym się postępującym i/lub nawrotowym przebiegiem związanym z występowaniem rozszanych ognisk demielinizacji (tzw. demielinizacja pierwotna) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Objawy SM są zróżnicowane, a ich postać kliniczna zależy w dużej mierze od lokalizacji zmian patologicznych. Do najczęściej wymienianych przez Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego (PTSR) objawów SM należą: spastyczność, czyli wzmoczone napięcie mięśni (skurcze i sztywność mięśni, mające znaczący wpływ na pogorszenie motoryki chorego); męczliwość, czyli nieprzewidywalne lub nieadekwatne do wysiłku uczucie zmęczenia, niedowłady piramidowe, zaburzenia czucia (mrowienie), zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji (chwiejność), zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy.

Spastyczność jest wynikiem zaburzenia równowagi między układami pobudzającymi i hamującymi aktywność neuronów ruchowych rdzenia kręgowego.

Zaburzenia kontroli mięśni zwieraczy, w tym: nietrzymanie moczu jest efektem w wyniku uszkodzenia układu nerwowego na poziomie rdzenia kręgowego.

#### Epidemiologia

Największa zachorowalność charakteryzuje populację rasy białej żyjącą w klimacie umiarkowanym. Szacunkowo na świecie choruje około 2,5 mln osób, a ok. 500 tys. w Europie. SM jest zazwyczaj diagnozowane u osób między 20. a 40. rokiem życia, jednak może wystąpić zarówno u starszych, jak i młodszych osób. Kobiety chorują 2-3 razy częściej niż mężczyźni. Wg danych pochodzących z publikacji Jacyna 2018 zachorowalność na stwardnienie rozsiane w Polsce wynosiła odpowiednio 103,06 i 113,06/100 000 mieszkańców w 2008 i 2016 r. Liczbę pacjentów z rozpoznaniem stwardnienie rozsiane ICD-10 G.35, leczonych w Polsce w latach 2009-2016 w ramach NFZ prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 5 Liczba pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w Polsce na podstawie danych NFZ w latach 2009-2016 (Jacyna 2018)**

|             | 2009   | 2010   | 2011   | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   |
|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Chorobowość | 39 303 | 42 676 | 42 942 | 43 699 | 43 855 | 43 876 | 43 685 | 43 459 |

Dostępne dane nie pozwalają na oszacowanie populacji osób >75 r.ż. z objawami choroby takimi jak: nietrzymanie moczu i spastyczność.

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

W naturalnym przebiegu SM objawy ulegające nasileniu lub występujące *de novo* w trakcie rzutu mogą ustąpić całkowicie lub częściowo, z pozostawieniem ubytku neurologicznego. Ze względu na dużą zmienność przebiegu choroby rokowanie jest trudne do określenia, wiadomo jednak, iż najlepsze jest u chorych, u których



początkowe objawy były przemijające i mało nasilone, a do wystąpienia kolejnych upłynęło dużo czasu. Niekorzystne rokowania występują przy postaciach pierwotnie i wtórnie postępujących.

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie stwardnienia rozsianego obejmuje terapię:

- 1) rzutów choroby w celu minimalizacji zmian w obrębie układu nerwowego w okresie zaostrzenia;
- 2) modyfikującą przebieg choroby w celu zmniejszenia częstości występowania rzutów oraz wydłużenia czasu trwania remisji, co jest związane ze spowolnieniem postępu niepełnosprawności;
- 3) objawową, której celem jest zmniejszenie objawów choroby takich jak: spastyczność, męczliwość, ból, zaburzenia czynności fizjologicznych i seksualnych oraz zaburzenia psychiczne.

Celem terapii spastyczności jest poprawa sprawności ruchowej, zmniejszenie dolegliwości bólowych, zapobieganie powstawaniu przykurczów i zaniku mięśni, ułatwienie pielęgnacji chorego oraz zapobieganie powstawaniu odleżyn.

Jednym z celów leczenia zaburzeń oddawania moczu jest zapobieganie nawracającym zakażeniom układu moczowego, grożącym urosepsą.

[Źródło: OT.4351.37.2017, Jacyna 2018, PTN 2016, neurologia.mp.pl]

### 3.2.2. Rekomendacje kliniczne

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania następujących substancji czynnych we wskazaniu stwardnienie rozsiane:

- Tizanidinum – grupa farmakologiczna: leki zwiotczające mięśnie o działaniu ośrodkowym, podanie doustne,
- Oxybutyninum – grupa farmakologiczna: inne leki stosowane w urologii, łącznie z przeciwskurczowymi, podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie stwardnienia rozsianego:

- polskie: Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN),
- międzynarodowe: *European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRMS)*, *European Federation of Neurological Science (EFNS)*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.05.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Przegląd rekomendacji klinicznych – stwardnienie rozsiane**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
| PTN 2016 (Polska)              | <p><b>Leczenie objawowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spastyczność               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie farmakologiczne – początkowo pacjentowi podaje się miorelaksanty, a w przypadku ich nieskuteczności należy rozważyć leczenie inwazyjne.                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ baklofen <i>p.o.</i>; początkowo w dawce 10 mg 1-2 razy/dobę stopniowo zwiększając dawkę zależnie od skuteczności i tolerancji do 50-60 mg/dobę;</li> <li>▪ <b>tyzanidyna</b> doustnie; początkowo w dawce 2 mg 3 razy/dobę, dawkę należy stopniowo zwiększać do maksymalnie 24-32 mg/dobę; w czasie terapii należy monitorować czynność wątroby, a leku nie należy podawać chorym z uszkodzeniem wątroby;</li> <li>▪ diazepam doustnie w dawce 5-10 mg/dobę;</li> <li>▪ klonazepam – 2-6 mg/dobę <i>p.o.</i>;</li> <li>▪ toksyna botulinowa domięśniowo, gdy inne leki okażą się nieskuteczne;</li> <li>▪ kanabinoidy – tylko w przypadku braku skuteczności standardowo stosowanej terapii;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Wytyczne wskazują również możliwość leczenia inwazyjnego w zaawansowanej spastyczności.</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region)                        | Rekomendowane interwencje  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia oddawania moczu <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gdy zaleganie moczu nie przekracza 100 ml zaleca się ograniczenie przyjmowania płynów i regularne oddawanie moczu.</li> <li>○ Leczenie farmakologiczne wprowadza się gdy ww. interwencje nie są skuteczne. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leki stosowane w zaburzeniach czynności pęcherza moczowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Leki cholinolityczne – w przypadku trudności z utrzymaniem moczu spowodowaną nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <b>oksybutynina</b> – 5 mg 3-4 razy/dobę;</li> <li>▫ tolterodyna – 2 mg 2 razy/dobę;</li> <li>▫ solifenacyna – 5-10 mg raz/ dobę;</li> <li>▫ daryfenacyna – 7,5-15 mg raz/dobę;</li> <li>▫ toksyna botulinowa przez 6-9 mies.</li> </ul> </li> <li>– Leki cholinomimetyczne – w przypadku zatrzymania moczu spowodowanego zaburzeniem czynności mięśnia wypieracza pęcherza: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ distygmina – 5-10 mg/ raz/dobę, w leczeniu podtrzymującym 5-10 mg co 2-3 dni;</li> <li>▫ neostygmina – 15 mg 3 razy/dobę;</li> <li>▫ ambenonium – 5-30 mg 3-4 razy/dobę.</li> </ul> </li> <li>– Leki alfa-adrenolityczne – w przypadku upośledzenia czynności zwieracza wewnętrznego pęcherza: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ terazosyna – 1-10 mg/dobę;</li> <li>▫ doksazosyna – 1-8 mg/dobę;</li> <li>▫ tamsulosyna – 0,4 mg/dobę.</li> </ul> </li> <li>– W przypadku nadmiernego napięcia mięśnia zwieracza zewnętrznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ baklofen – 30-75 mg/dobę;</li> <li>▫ diazepam – 2-5 mg 3 razy/dobę;</li> <li>▫ toperyzon – 50 mg 3 razy/dobę, następnie 100-150 mg do 5 razy/dobę.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku braku skuteczności leczenia farmakologicznego zaleca się cewnikowanie.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Poziom dowodów i siła rekomendacji – brak informacji.</b></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p>   |
| <p><b>NICE 2014 i NICE 2012 (Wielka Brytania)</b></p> | <p>Leczenie i rehabilitacja objawów stwardnienia rozsianego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spastyczność (NICE 2014) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Należy rozważyć terapię baklofenem lub gabapentyną jako pierwszej linii leczenia spastyczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w zależności od przeciwwskazań i preferencji pacjenta.</li> <li>○ Należy rozważyć terapię skojarzoną baklofenem i gabapentyną u pacjentów, u których terapia pojedynczymi lekami nie przyniosła odpowiedniej ulgi lub działania niepożądane związane ze stosowaniem pojedynczego leku uniemożliwiają zwiększenie dawki.</li> <li>○ <b>Tyzanidyna</b> lub dantrolen powinny być rozważone w drugiej linii leczenia spastyczności.</li> <li>○ Należy rozważyć benzodiazepiny jako opcję w III linii leczenia, z uwzględnieniem potencjalnych korzyści z ich stosowania u pacjentów z nocnymi skurczami.</li> <li>○ Nie należy proponować pacjentom terapii z zastosowaniem produktu Sativex, gdyż nie stanowi terapii kosztowo efektywnej.</li> </ul> </li> <li>• Nietrzymanie moczu (w wytycznych z 2014 r. dotyczących leczenia stwardnienia rozsianego zamieszczono odniesienie do wytycznych z 2012 r. dotyczących nietrzymania moczu w chorobach neurologicznych). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leki stosowane w problemach z utrzymaniem moczu: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Należy zaproponować <b>leki antymuskarynowe</b>.</li> <li>▪ Należy zaproponować terapię toksyną botulinową typu A (iniekcja w ścianę pęcherza).</li> </ul> </li> <li>○ Leki poprawiające opróżnianie pęcherza moczowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nie należy proponować terapii alfa-blokerami u pacjentów z chorobami neurologicznymi.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia</i></p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
|                                | <p>Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> nie podano informacji.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> NICE</p> |

### Podsumowanie rekomendacji

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne dwóch organizacji: polskie PTN 2016 i brytyjskie NICE 2014 i 2012. W wytycznych w leczeniu farmakologicznym wymienia się **tyzanidynę** (w brytyjskiej rekomendacji zaznaczono, iż lek jest stosowany w II linii leczenia). W przypadku terapii nietrzymania moczu u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym polskie wytyczne wymieniają możliwość stosowania oksybutyniny jedynie w przypadku trudności z utrzymaniem moczu spowodowaną nadmierną aktywnością mięśnia wypieracza pęcherza. Brytyjskie wytyczne wymieniają natomiast całą grupę leków – leki antymuskarynowe do stosowania u pacjentów z problemem nietrzymania moczu.

Nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do szczególnych potrzeb osób starszych.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Tyzanidyna** – brak rekomendacji.
- **Oksybutynina** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Tyzanidyna**
  - U osób w podeszłym wieku doświadczenia związane ze stosowaniem produktu są ograniczone, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Tizanor, o ile korzyści z leczenia nie przeważają wyraźnie ryzyka związanego z leczeniem. Dane farmakokinetyczne wskazują na to, że klirens nerkowy produktu u osób w podeszłym wieku może w niektórych przypadkach być znacznie zmniejszony. Dlatego zaleca się ostrożne stosowanie tyzanidyny u pacjentów w podeszłym wieku.
  - Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tyzanidyny u pacjentów z chorobą wieńcową i z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi. Podczas leczenia tyzanidyną zalecane są regularne badania laboratoryjne oraz kontrola EKG.
  - W trakcie leczenia tyzanidyną, a także w wyniku interakcji z inhibitorami CYP1A2 i/lub lekami obniżającymi ciśnienie krwi może wystąpić nadciśnienie tętnicze.
- **Oksybutynina**
  - Okres półtrwania leku jest wydłużony w grupie pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego dawka 2,5 mg podawana dwa razy na dobę, zwłaszcza u wątłych pacjentów wydają się być odpowiednia. Dawkę tę można zwiększyć do 5 mg dwa razy na dobę w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej pod warunkiem dobrej tolerancji pacjenta na lek.
  - Oksybutynina może nasilać objawy nadczynności tarczycy i zastoinową niewydolność serca. Może również nasilać zaburzenia rytmu serca, tachykardię, nadciśnienie tętnicze i łagodny rozrost gruczołu krokowego.

### 3.2.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), 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 załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku,                                  | Zawartość opakowania         | UCZ [zł]     | CHB [zł]     | CD [zł]      | WLF [zł]     | PO         | WDŚ [zł]    | DDD [mg]  | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------|-------------|-----------|---|
| <b>Tizanidinum</b>   |                              |              |              |              |              |            |             |           |   |
| Sirdalud MR, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 6 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 43,79        | 45,98        | 53,67        | 43,56        | 30%        | 23,18       | 12        | 1,55                                    |
| <b>Tizanor, tabl., 4 mg</b>                                  | <b>30 szt.</b>               | <b>21,98</b> | <b>23,08</b> | <b>29,04</b> | <b>29,04</b> | <b>30%</b> | <b>8,71</b> | <b>12</b> | <b>0,87</b>                             |
| <b>Oxybutyninum</b>  |                              |              |              |              |              |            |             |           |   |
| Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 8,10         | 8,51         | 11,82        | 11,82        | 30%        | 3,55        | 15        | 0,36                                    |
| Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 8,26         | 8,67         | 11,98        | 11,98        | 30%        | 3,59        | 15        | 0,36                                    |
| Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 8,63         | 9,06         | 12,37        | 11,98        | 30%        | 3,98        | 15        | 0,40                                    |
| Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 10,21        | 10,72        | 14,03        | 11,98        | 30%        | 5,64        | 15        | 0,56                                    |
| Ditropan, tabl., 5 mg  | 30 szt.                      | 11,34        | 11,91        | 15,22        | 11,98        | 30%        | 6,83        | 15        | 0,68                                    |
| Driptane, tabl., 5 mg  | 60 szt.                      | 17,77        | 18,66        | 23,90        | 23,90        | 30%        | 7,17        | 15        | 0,36                                    |
| <b>Driptane, tabl., 5 mg</b>                                 | <b>60 szt.</b>               | <b>17,82</b> | <b>18,71</b> | <b>23,95</b> | <b>23,95</b> | <b>30%</b> | <b>7,19</b> | <b>15</b> | <b>0,36</b>                             |
| Driptane, tabl., 5 mg  | 60 tabl.                     | 18,41        | 19,33        | 24,57        | 23,95        | 30%        | 7,81        | 15        | 0,39                                    |
| Urelex, tabl., 5 mg  | 60 tabl.                     | 15,55        | 16,33        | 21,57        | 21,57        | 30%        | 6,47        | 15        | 0,32                                    |
| Urelex/Oxybutynin hydrochloride Accord, tabl., 5 mg          | 30 szt.                      | 7,78         | 8,17         | 11,47        | 11,47        | 30%        | 3,44        | 15        | 0,34                                    |

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy wynosi w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających:

- Tizanidinum: 0,87 zł – 1,55 zł,
- Oxybutyninum: 0,32 zł – 0,68 zł.

### 3.3. Dna moczanowa

#### 3.3.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) w zależności od występowania bądź niewystępowania objawów oraz ich nasilenia:

- Dna moczanowa obejmująca wiele stawów: 0,581 (0,403 - 0,739),
- Objawowe ataki dny moczanowej: 0,295 (0,196 - 0,409).

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: GBDS 2016, WHO 2016]

#### Definicja

Dna moczanowa (ICD-10: M.10.0) to stan zapalny stawów spowodowany krystalizacją moczanu sodu w płynie stawowym, fagocytozą kryształów i powstawaniem ich złogów w tkankach stawowych, a zaawansowanej postaci choroby również w innych tkankach i narządach. Odkładanie kryształów moczanu sodu wynika ze zwiększonego stężenia kwasu moczowego (hiperurycemii), będącego skutkiem jego nadmiernej produkcji lub zmniejszonego wydalania z organizmu.

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-24/2015, Guła 2011]

#### 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. 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.

Według raportu Instytutu Ochrony Zdrowia z 2015 r., w Polsce chorobowość na dnę moczanową w populacji osób powyżej 15. r.ż. szacuje się na 1% (mężczyźni 1,3%, kobiety 0,8%). Zdaniem autorów raportu, liczba osób z dną moczanową w Polsce wynosi 380-760 tys.

Dna moczanowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zapaleń stawów występujących u ludzi po pięćdziesiątym roku życia. Na podstawie dużych badań populacyjnych przeprowadzonych w społeczeństwach Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej ocenia się, że wśród mężczyzn po 50. roku życia częstość występowania dny wynosi 6%, a pomiędzy 60. a 80. rokiem życia przekracza 10%. Kobiety przed 60. rokiem życia chorują na dnę znacznie rzadziej, niż mężczyźni. Natomiast po 60. roku życia częstość występowania dny u kobiet sięga 4-5%. Zachorowalność na dnę istotnie wzrasta z wiekiem i wyraźnie kojarzy się ze współwystępowaniem takich schorzeń jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, choroba niedokrwienna serca, przewlekła choroba nerek, otyłość i zaburzenia lipidowe.

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-24/2015, Majdan 2014]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Choroba najczęściej rozpoczyna się atakiem zapalenia pojedynczego stawu. Dolegliwości stopniowo mijają w ciągu kilku dni do dwóch tygodni (nawet nieleczone). 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.

Po kilkunastu latach dna moczanowa z reguły przechodzi w fazę przewlekłą, w której objawy choroby, zazwyczaj o dużo mniejszym nasileniu, występują stale. Odkładające się w stawach złogi kryształów moczanu sodu powodują niszczenie chrząstki i nasad kostnych, a także ścięgien i więzadeł, co w konsekwencji prowadzi do zniekształceń stawów i niesprawności. U 40-70% pacjentów dochodzi do trwałego uszkodzenia stawu.

W zaawansowanej chorobie dochodzi do uszkodzenia różnych narządów wewnętrznych – głównie nerek i kamicy moczowej.

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-24/2015, Guła 2011]

## Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia ostrego napadu dny moczanowej jest jak najszybsza redukcja bólu i innych objawów zapalenia stawu. W okresie pomiędzy napadami należy dążyć do zapobiegania napadom poprzez utrzymanie małego stężenia kwasu moczowego poprzez m.in. stosowanie odpowiedniej diety. U pacjentów z dną przewlekłą celem terapii jest zahamowanie postępu choroby oraz leczenie jej powikłań.

[Źródło: Guła 2011]

### 3.3.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 9.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia dny moczanowej z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Allopurinolum – grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące biosyntezę kwasu moczowego; podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie dny moczanowej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- europejskie: *European League Against Rheumatism (EULAR)*,
- amerykańskie: *American College of Rheumatology (ACR)*.

Dodatkowo przeszukano bazę publikacji medycznych Medline (przez PubMed). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej – dna moczanowa

| Organizacja, rok (kraj/region)         | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
| <p><b>EULAR, 2016</b><br/>(Europa)</p> | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia i profilaktyki napadów dny moczanowej</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Napady dny powinny się leczyć tak wcześnie, jak to możliwe (Jakość dowodów: 1b – dowody dotyczące stosowania kolchicyny tak wcześnie jak to możliwe; Siła rekomendacji: A, D). . Wybór leku/leków powinien być uzależniony od: obecności przeciwwskazań, uprzednich doświadczeń pacjenta z poszczególnymi lekami, czasu od początku napadu oraz liczby i rodzaju zajętych stawów (Jakość dowodów: 4; Siła rekomendacji: A, D).</li> <li>2. Zalecanym leczeniem pierwszego wyboru w napadach dny jest zastosowanie kolchicyny i/lub niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NSLPZ), doustnego glikokortykosteroidu (GKS), lub aspiracja płynu stawowego i wstrzyknięcie GKS. Należy unikać stosowania kolchicyny i NLPZ u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (Jakość dowodów: 1b – dowody dotyczące stosowania kolchicyny w ciągu 12 godzin od wystąpienia objawów, 3 – nie ma badań RCT dotyczących dostawowych iniekcji kortykosteroidów; Siła rekomendacji: A, C).</li> <li>3. U chorych z częstymi napadami dny i przeciwwskazaniami do stosowania kolchicyny, NLPZ i GKS (doustnych i w iniekcji) w leczeniu napadów należy rozważyć zastosowanie blokera IL-1 (kanakinumab, anakinra). Po leczeniu napadu blokerem IL-1 należy dostosować dawkę <b>leku zmniejszającego stężenie kwasu moczowego (LZSKM)</b> w celu osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy (Jakość dowodów: 1b – dowody dotyczące kanakinumabu, 3 – dowody dla anakinry; Siła rekomendacji: A, C).</li> <li>4. W profilaktyce napadów dny zalecanym lekiem jest kolchicyna. Jeśli kolchicyna jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana, należy rozważyć profilaktykę małymi dawkami NLPZ, o ile nie są przeciwwskazane (Jakość dowodów: 2b; Siła rekomendacji: B).</li> <li>5. Należy rozważyć wdrożenie terapii <b>LZSKM</b> od początku choroby. <b>LZSKM</b> jest wskazane u wszystkich chorych z powtarzającymi się napadami dny, guzkami dnawymi, artropatią moczanową lub kamicą moczową. Rozpoczęcie <b>LZSKM</b> zaleca się wkrótce po rozpoznaniu choroby u chorych w młodym wieku (&lt;40 lat) lub z bardzo dużym stężeniem kwasu moczowego w surowicy (&gt;8,0 mg/d [480 μmol/l]) i/lub z chorobami współistniejącymi (np. upośledzeniem czynności nerek, nadciśnieniem tętniczym) (Jakość dowodów: 1b, Siła rekomendacji: A).</li> <li>6. Terapię <b>LZSKM</b> należy rozpoczynać od w małej dawki leku, następnie stopniowo zwiększanej aż do czasu osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego. Stężenie kwasu moczowego &lt;6,0 mg/dl (360 μmol/l) należy utrzymywać do końca życia chorego (Jakość dowodów: 3, Siła rekomendacji: C).</li> <li>7. U chorych z prawidłową czynnością nerek <b>LZSKM</b> pierwszego wyboru jest <b>allopurinol</b> 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 kwasu moczowego nie można osiągnąć za pomocą odpowiedniej dawki <b>allopurinolu</b>, należy go zastąpić febuksostatem lub lekiem moczanopędnym, bądź połączyć z lekiem moczanopędnym. Febuksostat</li> </ol> |

| Organizacja, rok (kraj/region)                               | Rekomendowane interwencje   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
|--|---|--------|------|----------------|--|----|---|----|---|----|---------------|----|---|----|--|----|---------------------|----|---|----|--|---|---|---|------------------|-------------------|--|---|--------------------------------|---|--|---|---|---|--|
|  | <p>lub lek moczanopędny są również wskazane w razie nietolerancji <b>allopurynolu</b> (Jakość dowodów: 1b – dowody dotyczące febuksostatu i allopurynolu, 2b – dowody dotyczące leków urykozurycznych: probenecidu lub benzbromaronu; Siła rekomendacji: A, B).</p> <p>8. U chorych z upośledzeniem czynności nerek maksymalną dawkę <b>allopurynolu</b> należy dostosować do klirensu kreatyniny. Jeśli docelowego stężenia kwasu moczowego nie można osiągnąć z zastosowaniem takiej dawki, <b>allopurynol</b> należy zamienić na febuksostat lub zastosować benzbromaron (z allopurynolem lub bez), z wyjątkiem chorych z eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Jakość dowodów: 3, Siła rekomendacji: C).</p> <p>9. U chorych z potwierdzoną, na podstawie obecności kryształów ciężką, przewlekłą, okaleczającą dną moczanową z guzkami i niską jakością życia, u których docelowego stężenia kwasu moczowego nie można osiągnąć za pomocą żadnego innego dostępnego leku w maksymalnej dawce (ani połączeniami leków), wskazane jest zastosowanie peglotykozy (Jakość dowodów: 1b, Siła rekomendacji: A).</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b></p> <table border="1" data-bbox="470 667 1444 1422"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Jakość dowodów</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności)</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„All or none”</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: &lt;80% pacjentów kontynuujących badanie)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Badania ekologiczne</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Siła rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Spójna z badaniami z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> | Poziom | Opis | Jakość dowodów |  | 1a | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT | 1b | Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności) | 1c | „All or none” | 2a | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych | 2b | Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: <80% pacjentów kontynuujących badanie) | 2c | Badania ekologiczne | 3a | Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych | 3b | Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne | 4 | Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne) | 5 | Opinie ekspertów | Siła rekomendacji |  | A | Spójna z badaniami z poziomu 1 | B | Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1 | C | Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3 | D | Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu |
| Poziom   | Opis  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| Jakość dowodów   |   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 1a   | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 1b   | Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności)   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 1c   | „All or none”   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 2a   | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 2b   | Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: <80% pacjentów kontynuujących badanie)  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 2c   | Badania ekologiczne   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 3a   | Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 3b   | Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 4  | Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 5  | Opinie ekspertów  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| Siła rekomendacji  |   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| A  | Spójna z badaniami z poziomu 1  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| B  | Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| C  | Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| D  | Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| <p><b>The 3e Initiative (3eI), 2014 (międzynarodowe)</b></p> | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia i profilaktyki napadów dny moczanowej</b></p> <p>1. Ostry napad dny należy leczyć niskimi dawkami kolchicyny (do 2 mg dziennie) (Jakość dowodów: 1b), NLPZ (Jakość dowodów: 1a) i lub GSK (wstrzyknięcie dostawowe (Jakość dowodów: 1a), doustnie (Jakość dowodów: 4) lub wstrzyknięcie domięśniowe (Jakość dowodów: 1a)) w zależności od chorób współistniejących i ryzyka zdarzeń niepożądanych. (Siła rekomendacji: D dla wszystkich leków).</p> <p>2. <b>Allopurinol</b> powinien być lekiem pierwszej linii w ramach terapii obniżającej stężenie moczanu (Jakość dowodów: 2b, Siła rekomendacji: C); w następnej kolejności można rozważyć: leki urykozuryczne (Jakość dowodów: 2b, Siła rekomendacji: C) (np.: benzbromaron, probenecyd) lub febuksostat (Jakość dowodów: 2b, Siła rekomendacji: C). Monoterapia urykaza powinna być stosowana u pacjentów z ostrą dną moczanową, u których zawiodły wszystkie pozostałe formy leczenia lub są przeciwwskazane (Jakość dowodów: 2b, Siła rekomendacji: C). LZSKM (z wyjątkiem zastosowania urykazy) należy rozpocząć od niskich dawek i zwiększać do momentu osiągnięcia docelowego poziomu stężenia moczanu (Jakość dowodów: 5, Siła rekomendacji: D).</p> <p>3. W ramach profilaktyki należy stosować kolchicynę (do 1,2 mg/dobę) (Jakość dowodów: 1b, Siła rekomendacji: B) lub jeśli kolchicyna jest nieskuteczna lub źle tolerowana należy rozważyć podanie NLPZ lub niskich dawek GSK (Jakość dowodów: 5; Siła rekomendacji: D). Długość profilaktyki dobierana jest indywidualnie.</p> <p>4. U pacjentów z łagodnym/umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek można stosować <b>allopurinol</b> przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu stanu pacjenta z uwagi na możliwe zdarzenia</p>  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
|--------------------------------|---|--------|------|----------------|--|----|---|----|---|----|---------------|----|---|----|--|----|---------------------|----|---|----|--|---|---|---|------------------|-------------------|--|---|--------------------------------|---|--|---|---|---|--|
|                                | <p>niepożądane, rozpoczynając leczenie niską dawką (50-100 mg) zwiększaną do momentu osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy (4, D); alternatywę mogą stanowić febuksostat (2, B) i benzbromaron (4, D).</p> <p>5. Nie zaleca się leczenia farmakologicznego bezobjawowej hiperurykემii w celu uniknięcia, dnawego zapalenia stawów, zaburzeń czynności nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> zgodnie z poziomami dowodów Oxford Centre for Evidence-based Medicine<sup>1</sup>.</p> <table border="1" data-bbox="470 488 1444 1243"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Jakość dowodów</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności)</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„All or none”</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: &lt;80% pacjentów kontynuujących badanie)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Badania ekologiczne</td> </tr> <tr> <td>3a</td> <td>Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych</td> </tr> <tr> <td>3b</td> <td>Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Opinie ekspertów</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Siła rekomendacji</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Spójna z badaniami z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Źródło finansowania:</b> finansowanie w ramach programu 3e Gout, który był sponsorowany przez AbbVie.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> | Poziom | Opis | Jakość dowodów |  | 1a | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT | 1b | Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności) | 1c | „All or none” | 2a | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych | 2b | Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: <80% pacjentów kontynuujących badanie) | 2c | Badania ekologiczne | 3a | Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych | 3b | Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne | 4 | Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne) | 5 | Opinie ekspertów | Siła rekomendacji |  | A | Spójna z badaniami z poziomu 1 | B | Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1 | C | Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3 | D | Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu |
| Poziom                         | Opis  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| Jakość dowodów                 |   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 1a                             | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 1b                             | Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności)   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 1c                             | „All or none”   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 2a                             | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 2b                             | Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: <80% pacjentów kontynuujących badanie)  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 2c                             | Badania ekologiczne   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 3a                             | Przegląd systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 3b                             | Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 4                              | Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| 5                              | Opinie ekspertów  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| Siła rekomendacji              |   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| A                              | Spójna z badaniami z poziomu 1  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| B                              | Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| C                              | Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| D                              | Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu  |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |
| ACR 2012 (USA)                 | <p><b>Wytyczne dotyczące terapii farmakologicznej hiperurykემii</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W pierwszej linii leczenia podwyższonego stężenia kwasu moczowego w surowicy zaleca się terapię inhibitorem oksydazy ksantynowej (<b>allopurinolem</b> lub febuksostatem) (Siła rekomendacji: A).</li> <li>2. Początkowa dawka <b>allopuronolu</b> powinna być nie większa niż 100 mg/dobę, a w przypadku umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej choroby nerek dawka początkowa allopurynolu powinna być mniejsza i stopniowo zwiększana do dawki podtrzymującej (Siła rekomendacji: B).</li> <li>3. W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji inhibitorów oksydazy ksantynowej alternatywnym lekiem pierwszego rzutu jest probenecyd (Siła rekomendacji: B).</li> <li>4. Doustna terapia skojarzona inhibitorem oksydazy ksantynowej i lekiem urykozurycznym jest odpowiednia w przypadku gdy docelowy poziom moczanu w surowicy nie został osiągnięty podczas stosowania inhibitora oksydazy ksantynowej stosowanego w odpowiedniej dawce (Siła rekomendacji: B – dotyczy dodania leki urykozurycznego do terapii inhibitorem oksydazy ksantynowej, C – dotyczy odwrotnej sytuacji).</li> <li>5. Peglotykaza jest odpowiednia dla pacjentów bardzo obciążonych dną moczanową oraz z opornością lub nietolerancją na odpowiednie dawki doustnych leków zmniejszających poziom moczanów (Siła rekomendacji: A).</li> </ol> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> poziom A – dowody z licznych (np.: &gt;1) RCT lub metaanaliz; poziom B – dowody z pojedynczego RCT lub badań nierandomizowanych, C – konsensus opinii ekspertów, dowody z serii przypadków lub standard opieki.</p>   |        |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |    |   |    |  |   |   |   |                  |                   |  |   |                                |   |  |   |   |   |  |

<sup>1</sup> Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. Źródło: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.



| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p><u>Źródło finansowania:</u> American College of Rheumatology i National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> |

GKS – gl kortykosteroid(y), IL – interleukina, LZSKM – leczenie (leki) zmniejszające stężenie kwasu moczowego, NLPZ – niesteroidowy lek przeciwzapalny, eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)

### Podsumowanie rekomendacji:

Zgodnie z wytycznymi EULAR leczenie, którego celem jest zmniejszenie stężenia kwasu moczowego jest wskazane u wszystkich chorych z powtarzającymi się napadami dny, guzkami dnawymi, artropatią moczanową lub kamicą moczową. Rozpoczęcie terapii zaleca się wkrótce po rozpoznaniu choroby u chorych z bardzo dużym stężeniem kwasu moczowego w surowicy (>8,0 mg/d [480 µmol/l]) i/lub z chorobami współistniejącymi (np. upośledzeniem czynności nerek, nadciśnieniem tętniczym). Wszystkie odnalezione wytyczne jako lek I linii leczenia zmniejszającego stężenie kwasu moczowego w surowicy zalecają **allopurinol**. Rekomendacje dla allopurinolu zostały przygotowane na podstawie dowodów o wysokiej jakości. W wytycznych 3e Initiative wskazano, iż pacjenci z łagodnym/umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w przypadku stosowania **allopurinolu** wymagają uważnego monitorowania.

Nie wskazano na specjalne zalecenia dotyczące osób w wieku podeszłym.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Allopurinol** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Allopurinol**
  - U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku, należy stosować najmniejsze dawki allopurinolu, które doprowadzą do uzyskania zadowalającego stężenia moczanów (ChPL Allupol).

### 3.3.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), 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 załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku,   | Zawartość opakowania | UCZ [zł]    | CHB [zł]    | CD [zł]     | WLF [zł]    | PO             | WDŚ [zł]    | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|-------------------------------|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------------|------------|---|
| <b>Allopurinolum</b>          |                      |             |             |             |             |                |             |            |   |
| Allupol, tabl., 100 mg        | 2 blist.po 25 szt.   | 5,89        | 6,18        | 8,53        | 8,53        | ryczałt        | 3,20        | 400        | 0,26                                    |
| Allupol, tabletki, 300 mg     | 30 tabl.             | 10,58       | 11,11       | 14,83       | 14,83       | ryczałt        | 3,20        | 400        | 0,14                                    |
| Argadopin, tabl., 100 mg      | 100 tabl.            | 11,07       | 11,62       | 15,59       | 15,59       | ryczałt        | 3,20        | 400        | 0,13                                    |
| Argadopin, tabl., 100 mg      | 50 tabl.             | 5,54        | 5,82        | 8,17        | 8,17        | ryczałt        | 3,20        | 400        | 0,26                                    |
| Argadopin, tabl., 300 mg      | 100 tabl.            | 33,21       | 34,87       | 42,93       | 42,93       | ryczałt        | 8,00        | 400        | 0,11                                    |
| Argadopin, tabl., 300 mg      | 30 tabl.             | 9,97        | 10,47       | 14,19       | 14,19       | ryczałt        | 3,20        | 400        | 0,14                                    |
| <b>Milurit, tabl., 100 mg</b> | <b>50 szt.</b>       | <b>5,89</b> | <b>6,18</b> | <b>8,53</b> | <b>8,53</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>400</b> | <b>0,26</b>                             |
| Milurit, tabl., 300 mg        | 30 szt.              | 10,75       | 11,29       | 15,01       | 15,01       | ryczałt        | 3,20        | 400        | 0,14                                    |

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających Allopurinolum wynosi 0,11 zł – 0,26 zł.

## 3.4. Choroba nowotworowa z zajęciem kości

### 3.4.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla choroby nowotworowej z zajęciem kości, stąd przedstawiono współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla przerzutowych nowotworów (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- przerzutowy rak płuc, tchawicy, oskrzela, piersi, gruczołu krokowego: 0,451 (0,307 – 0,600).

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla choroby nowotworowej z zajęciem kości. Najbardziej zbliżonym stanem klinicznym były inne nowotwory złośliwe, w których wskaźnik DALY w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia wynosi 74,0 tys.

[Źródło: WHO 2016, GBD 2016]

#### Definicja

Prawie każdy nowotwór charakteryzuje się przerzutami w struktury kostne, które prowadzą do niszczenia jej architektury i osłabienia struktury kości. Zmiany kostne mogą się bezpośrednio wiązać z obecnością w kościach komórek nowotworowych, ale mogą również występować w następstwie czynności hormonalnej komórek nowotworowych umiejscowionych w innych tkankach lub jako efekt leczenia przeciwnowotworowego (np. antyestrogeny i inhibitory aromatazy u chorych na raka piersi lub analogi gonadoliberyny u chorych na raka gruczołu krokowego).

Niezależnie od patogenezы ważnymi klinicznie zdarzeniami kostnymi w przebiegu nowotworów są:

- złamanie patologiczne kręgow lub innych kości;
- ucisk rdzenia kręgowego w następstwie złamania kręgu;
- hiperkalcemia;
- wystąpienie konieczności stosowania leczenia chirurgicznego lub radioterapii z powodu klinicznych zmian w kościach.

#### Epidemiologia

Najczęściej do przerzutów w struktury kości dochodzi w nowotworach: piersi (70%), prostaty (49,2%), płuc (33,5%), nerki (25%), tarczycy (20%) i wątroby (17,3%).

Epidemiologię nowotworów, w przypadku których najczęściej dochodzi do wystąpienia przerzutów do kości przedstawiono poniżej.

##### Nowotwór złośliwy sutka (C50)

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2015 r. w Polsce na raka sutka zachorowało 3166 kobiet  $\geq 75$  r.ż. Rak sutka u mężczyzn występuje bardzo rzadko – w 2015 roku w tej grupie wiekowej zanotowano 30 przypadków nowych zachorowań. Ryzyko zachorowania na raka piersi wzrasta z wiekiem aż do połowy siódmej dekady życia, po czym zmniejsza się. Po 50 roku życia występuje 80% zachorowań na raka piersi, przy czym prawie 50% zachorowań diagnozuje się między 50 a 69 rokiem życia.

Okolo 0,5% kobiet z nowotworem sutka ma stwierdzone przerzuty w chwili rozpoznania, natomiast u okolo 4,7% następuje rozwój przerzutów do kości w ciągu pięciu lat. Pojawienie się przerzutów do kości wiąże się z ogólnym zmniejszeniem mediany czasu przeżycia. Jednakże ogólne przeżycie w większym stopniu zależy od obecności przerzutów do narządów miękkich. Rak piersi najczęściej rozprzestrzenia się do kości, wątroby, płuc i mózgu. Szacuje się, że chorzy na raka piersi z przerzutami tylko do kości przeżywają sześć miesięcy dłużej niż osoby, z przerzutami do kości i poza kośćmi.

##### Nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (C61)

Rak gruczołu krokowego ustępuje pod względem częstości występowania u mężczyzn w Polsce jedynie rakowi płuca. Rozpoznawany jest głównie u mężczyzn  $> 50$  r.ż. Według danych KRN w 2015 r. na raka gruczołu krokowego zachorowało 3972 mężczyzn w wieku  $\geq 75$  lat.

Ponad 95% nowotworów gruczołu krokowego stanowią gruczolakoraki. Znacznemu zaawansowaniu miejscowemu na ogół towarzyszą przerzuty w węzłach chłonnych oraz przerzuty odległe (zwykle w kościach). Przerzuty w kościach mają z reguły charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-osteolityczny i występują najczęściej w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości gładkich.

W momencie rozpoznania raka prostaty 22% pacjentów jest w IV stadium choroby. W tej grupie u 25% rozwijają się przerzuty. Przeżywalność jest znacznie ograniczona u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z obecnością przerzutów do kości, a 5-letnie przeżycie spada z 56% u pacjentów bez przerzutów do 3% u pacjentów z przerzutami kostnymi.

#### Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (C34)

Rak płuca jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w Polsce. Zgodnie z danymi KRN w 2015 r. nowotwór złośliwy oskrzela i płuca rozpoznano u 4889 osób w wieku  $\geq 75$  lat. Rak płuca występuje kilkakrotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet (w 2015 roku w Polsce w grupie wiekowej  $\geq 75$  r.ż. odnotowano 3350 zachorowań wśród mężczyzn i 1539 u kobiet). Rak płuca stanowi obecnie w Polsce przyczynę 17% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych w analizowanej grupie wiekowej pacjentów.

Rozprzestrzenianie się nowotworu do kości jest powszechne w przypadku raka płuca. Średnio u około 36% pacjentów z rakiem płuca przerzuty do kości przyczyniają się do wystąpienia wcześniejszego zgonu. Innymi organami, do których rak płuca często nacieka to nadnercza i mózg.

#### Inne guzy lite

Prawie każdy nowotwór może powodować przerzuty do kości. Według dostępnych danych około 35-42% spośród wszystkich nowotworów: tarczycy, nerek i pęcherza moczowego może powodować przerzuty do kości. Rak jelita grubego jest trzecią najczęstszą chorobą nowotworową, po raku piersi, prostaty i płuc, ze znaczną liczbą chorych z zajęciem kości.

#### **Rokowanie i skutki następstw choroby**

Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są:

- Ból – występuje u około 70–95% chorych z przerzutami do kości. Często objaw ten pojawia się jeszcze przed zaobserwowaniem wyraźnych zmian destrukcyjnych w tkance kostnej. Na początku ból jest okresowy, jednak w późniejszej fazie przybiera charakter bólu ciągłego.
- Złamania patologiczne – jest najpoważniejszym powikłaniem kostnym w wyniku rozsiewu do kości. Występuje u około 5-15% pacjentów. Najczęściej dochodzi do złamania kości udowej lub kości ramiennej. Ponad 80% przypadków spowodowane jest rozsiewem do kości w przebiegu raka piersi, nerki, płuca lub tarczycy.
- Hiperkalcemia – najczęściej występuje u chorych na szpiczaka mnogiego, raka piersi i raka płuca. Hiperkalcemia polega na zwiększeniu stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy. Powstaje w wyniku zwiększonej resorpcji kostnej, zmniejszonego wydzielania wapnia w dystalnych odcinkach kanalików nerkowych oraz zwiększonej reabsorpcji wapnia w proksymalnych odcinkach kanalików nerkowych.
- Zaburzenia neurologiczne – są następstwem ucisku rdzenia przez odłamy kostne, nacieku w kanale kręgowym lub zaburzenia krążenia krwi. Do innych objawów rozsiewu do kości należy upośledzenie funkcji szpiku kostnego.

Zajęcie kości przez nowotwór zmniejsza jakość życia pacjenta, a jednocześnie pacjentów z różnymi typami nowotworów, u których doszło do przerzutów do kości charakteryzuje wyższa śmiertelność.

#### **Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli**

Celem leczenia przerzutów nowotworowych do kości jest zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz niedopuszczenie do unieruchomienia pacjenta. Około 42% pacjentów umiera z powodu powikłań związanych z unieruchomieniem tj.: infekcji płuc oraz zakażenia odleżyn. Tym samym celem leczenia zaburzeń metabolizmu kości, do których dochodzi w wyniku przerzutów nowotworu jest też ograniczenie degradacji kości oraz zmniejszenie możliwości przerzutowych guza poprzez stymulację apoptozy komórek nowotworowych i zmniejszenie ich proliferacji. Działania te wpływają zarówno na wzrost jakości życia pacjentów, jak i na wzrost ich przeżycia.

[Źródło: Raport Nr: AOTM-OT-431-25/2011, AOTM-OT-4350-31/2013, onkologia.org.pl, Scheffer 2008]

### 3.4.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 9.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorób nowotworowych z zajęciem kości, z uwzględnieniem stosowania:

- Acidum zoledronicum – grupa farmakologiczna: leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, podanie pozajelitowe.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK),
- międzynarodowe: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *European Association of Urology (EAU)*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej – choroba nowotworowa z zajęciem kości

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
| <b>Rak płuca</b>               |   |
| <b>PTOK 2013 (Polska)</b>      | <p><b>Leczenie przerzutów w kościach</b></p> <p>Wyniki badania III fazy wykazały, że stosowanie <b>kwasu zoledronowego</b> lub denosumabu u chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości może opóźnić występowanie kostnych powikłań.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> brak informacji.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p>  |
| <b>ESMO 2016 (Europa)</b>      | <p><b>Wytyczne dotyczą przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuc</b></p> <p><u>Leczenie przerzutów do kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kwas zoledronowy</b> redukuje liczbę zdarzeń kostnych (złamania patologiczne, konieczność radioterapii i operacji kości lub kompresji rdzenia kręgowego) i jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z przerzutami do kości IV stopnia (II, B).</li> <li>• Denosumab jest nie gorszy (not inferior) (I, B) i wskazuje trend w kierunku wyższości (superiority) nad <b>kwasem zoledronowym</b> w prewencji zdarzeń kostnych u pacjentów z rakiem płuc (II, B).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Poziomy dowodów:</b></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędny) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności.</i></p> <p><i>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem o ograniczenia (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, które wykazały heterogeniczność.</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><b>Poziom zaleceń:</b></p> <p><i>A – Zdecydowanie rekomendowana terapia. Istnieją mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną.</i></p> <p><i>B – Terapia rekomendowana. Istnieją mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną.</i></p> <p><i>C – Warunkowa rekomendacja. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub niekorzystnymi czynnikami (zdarzenia niepożądane, koszty.).</i></p> <p><i>D – Terapia na ogół niezalecana.</i></p> <p><i>E – Terapia zdecydowanie nierekomendowana.</i></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p> |
| <b>Rak piersi</b>              |   |

| Organizacja, rok (kraj/region)                           | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| PTOK 2014 (Polska)                                       | <p><b>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</b><br/>Leczenie w stadium uogólnienia nowotworu ma charakter paliatywny, a jego głównymi celami są wydłużenie i poprawa jakości życia.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące stosowania bisfosfonianów</u></p> <p><b>Bisfosfoniany</b> stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszają nasilenie bólu i wpływają na poprawę jakości życia chorych. Oprócz przerzutów do kości wskazaniem do stosowania bisfosfonianów w paliatywnym leczeniu raka piersi jest ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi &gt;3 mmol/l, tj. 12 mg/dl, oraz wielonarządowe objawy kliniczne). W leczeniu hiperkalcemii konieczne jest dożylnie podawanie bisfosfonianów. W leczeniu przerzutów do kości bisfosfoniany należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfonianów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny &gt; 3,0 mg/dl). Jeśli to możliwe, bisfosfoniany należy łączyć z leczeniem przyczynowym. Podczas stosowania tych leków należy co 2–3 miesiące oceniać stężenie kreatyniny i stan kości żuchwy.</p> <p>Dawkowanie bisfosfonianów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pamidronian: 90 mg i.v. (wlew przynajmniej 90-minutowy) co 28–42 dni lub 60 mg i.v. co 21 dni;</li> <li>○ kłodronian: 1500 mg i.v. (wlew przynajmniej 2-godzinny) co 28–42 dni lub 1600 mg p.o. (w 1–2 dawkach) codziennie;</li> <li>○ zoledronian: 4 mg i.v. (wlew 15-minutowy) co 28–42 dni.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.<br/><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> brak informacji.<br/><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.<br/><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> |
| NICE 2009 (ostatnia aktualizacja 2017) (Wielka Brytania) | <p><b>Diagnoza i leczenie zaawansowanego raka piersi</b></p> <p><u>Leczenie przerzutów do kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozważyć podanie <b>bisfosfonianów</b> nowo zdiagnozowanym pacjentkom z przerzutami do kości w celu zapobiegania zdarzeniom kostnym i redukcji bólu.</li> <li>• Wybór <b>bisfosfonianu</b> powinien być podyktowany preferencjami pacjenta i ograniczony do leków, które są zarejestrowane w tym wskazaniu.</li> <li>• Zaleca się stosowanie zewnętrznego promieniowania pojedynczą wiązką 8 Gy w leczeniu przerzutów do kości i bólu.</li> <li>• Chirurg ortopeda powinien ocenić stan wszystkich pacjentów z ryzykiem złamań długich kości, w celu rozważenia przeprowadzenia profilaktycznej operacji.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.<br/><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> brak informacji.<br/><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.<br/><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>  |
| ESMO 2016 (Europa)                                       | <p><b>Międzynarodowy konsensus dotyczący zaawansowanego raka piersi</b></p> <p><u>Przerzuty do kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki wpływające na metabolizm kości (<b>bisfosfoniany</b>, denosumab) powinny być rutynowo podawane pacjentom w skojarzeniu z innymi ogólnymi terapiami u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi i przerzutami do kości (I, A).</li> <li>• Wydaje się, że skuteczność <b>kwasu zoledronowego</b> podawanego co 3 miesiące jest nie gorsza od schematu, w którym podaje się lek 1 raz w miesiącu (1, B).</li> <li>• Suplementacja witaminy D i wapnia jest konieczna, chyba że u pacjenta występują przeciwwskazania (I, C).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.<br/><b>Poziomy dowodów i zaleceń:</b> j.w.<br/><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.<br/><u>Źródło finansowania:</u> nie zadeklarowano.</p>  |
| <b>Nowotwory układu moczowo-płciowego</b>                |   |
| PTOK 2014 (Polska)                                       | <p><b>Zapobieganie powikłaniom kostnym</b></p> <p><b>Kwas zoledronowy</b> stosowany w dawce 4 mg i.v. co 4 tygodnie u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości i progresją stężenia PSA (swoisty antygen sterczowy, ang. <i>prostate-specific antigen</i>) (nieuzasadnione jest podawanie go chorym skutecznie leczonym hormonoterapią) opóźnia wystąpienie niepożądanych zdarzeń kostnych (różnice dotyczą częstości złamań patologicznych i złamań kręgow). Niepożądane zdarzenia kostne w trakcie leczenia <b>zoledronianem</b> występują u 33% chorych wobec około 45% osób nieotrzymujących bisfosfonianu. Leczenie <b>bisfosfonianem</b> nie wpływa na opóźnienie progresji, czas przeżycia ogólnego i na jakość</p>   |

| Organizacja, rok (kraj/region)                | Rekomendowane interwencje  |
|---|--|
|   | <p>życia chorych. Leku nie można stosować u chorych z niewydolnością nerek.</p> <p>Denosumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko ligandowi receptora RANK, w porównaniu z <b>zoledronianem</b> wydłuża czas do wystąpienia niepożądanego zdarzenia kostnego (mediana: 21 i 17 miesięcy), nie wpływając na parametry przeżycia lub jakości życia. U chorych przyjmujących denosumab częściej niż u chorych leczonych <b>zoledronianem</b> występuje hipokalcemia (13% wobec 6%).</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p>   |
| <p><b>NICE 2014</b><br/>(Wielka Brytania)</p> | <p><b>Diagnoza i leczenie raka gruczołu krokowego</b></p> <p><u>Terapia kości</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie należy proponować <b>bisfosfonianów</b> w profilaktyce przerzutów u pacjentów z rakiem prostaty.</li> <li>Nie należy proponować <b>bisfosfonianów</b> w profilaktyce lub w celu redukcji komplikacji związanych z przerzutami nowotworu do kości u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których nastąpił nawrót po hormonoterapii.</li> <li>Można rozważyć podawanie <b>bisfosfonianów</b> w celu łagodzenia bólu u pacjentów z rakiem, u których nastąpił nawrót po hormonoterapii, w przypadku gdy inne terapie okazały się nieskuteczne.</li> <li>Należy rozważyć stosowanie strontu-89 u pacjentów z nawrotowym rakiem gruczołu krokowego po hormonoterapii w przypadku bolesnych przerzutów do kości i którzy nie będą otrzymywać mielosupresyjnej chemioterapii.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p> <p><b>Konflikt interesów:</b> nie podano informacji.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> NICE</p> |
| <p><b>ESMO 2015</b><br/>(Europa)</p>          | <p><b>Wytyczne dotyczą raka prostaty</b></p> <p><u>Terapia paliatywna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z rakiem prostaty opornym na kastrację, z przerzutami do kości mogą być rekomendowane: denosumab lub <b>kwaz zoledronowy</b> (I, B).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Poziom dowodów i zaleceń:</b> j.w.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie zadeklarowano.</p>  |
| <b>Układ kostny w różnych nowotworach</b>     |  |
| <p><b>ESMO 2014</b><br/>(Europa)</p>          | <p><b>Zapobieganie przerzutom do kości</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bisfosfoniary</b> wpływają na redukcję częstości występowania przerzutów do kości i poprawiają przeżywalność kobiet w okresie postmenopauzalnym (naturalnym lub indukowanym) z rakiem piersi (I, A).</li> <li><b>Bisfosfoniary</b> nie poprawiają wyników leczenia u kobiet w okresie przedmenopauzalnym (I, A).</li> <li>Denosumab opóźnia powstanie przerzutów w kościach u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (I, B).</li> </ul> <p><b>Zapobieganie utracie masy kostnej indukowanej leczeniem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Bisfosfoniary</b> i denosumab zapobiegają utracie masy kostnej związanej ze stosowaniem supresji jajników i inhibitorów aromatazy we wczesnym raku piersi i związanej z terapią przeciwoandrogenową w raku prostaty (I, B).</li> </ul> <p><b>Postępowanie w przerzutach do kości</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie powinno być prowadzone przez multidyscyplinarny zespół i uwzględniać leczenie systemowe, radioterapię, chirurgię ortopedyczną, radiologię i terapię objawową (V, B).</li> <li>Radioterapia stanowi terapię z wyboru w przypadku łagodzenia miejscowego bólu kości (II, B).</li> <li><b>Bisfosfoniary</b> i denosumab (inhibitory aktywności osteoklastów) stanowią ważne formy</li> </ul>  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>terapii przerzutów do kości, ponieważ opóźniają wystąpienie powikłań, łagodzą objawy i poprawiają jakość życia pacjentów (I, A).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kwas zoledronowy</b> jest najskuteczniejszym z <b>bisfosfonianów</b>, w zakresie zapobiegania zachorowalności związanej z chorobą przerzutową kości (I, B).</li> <li>• Denosumab jest bardziej skuteczny od <b>kwasu zoledronowego</b> w zakresie zapobiegania przerzutom do kości guzów litych (I, B).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Poziomy dowód i zaleceń:</b> j.w.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> |

RANK – receptor activator of nuclear factor-κB

### Podsumowanie rekomendacji:

Odnalezione rekomendacje kliniczne zgodnie wskazują, że w ramach leczenia zapobiegającego powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości powinno stosować się **bisfosfoniany** lub denosumab (silne rekomendacje, wysokiej jakości dowody). Do najczęściej wymienianych bisfosfonianów należą **kwas zoledronowy** oraz pamidronian.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Kwas zoledronowy**

- Rekomendacja nr 54/2014 Prezesa AOTMiT z dnia 24 lutego 2014 r. – Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Zoledronic acid Actavis (kwas zoledronowy) we wskazaniu: „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne”. W uzasadnieniu wskazano m.in., iż dostępne dowody naukowe w postaci wyników badań RCT potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku we wnioskowanym wskazaniu. Stosowanie bisfosfonianów, w tym kwasu zoledronowego, w profilaktyce powikłań kostnych u chorych na nowotwory, jest zalecanym sposobem postępowania zarówno w krajowych, jak i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej. W badaniach z randomizacją kwas zoledronowy wykazywał we wnioskowanym wskazaniu wyższą lub podobną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak inne bisfosfoniany, które zostały objęte finansowaniem ze środków publicznych (kłodronian i pamidronian). Zaletą zoledronianu w stosunku do pamidronianu jest jednak krótszy czas podawania, co zmniejsza zaangażowanie personelu medycznego oraz umożliwia stosowanie leku w warunkach domowych, co ma niebagatelne znaczenie dla pacjentów z ograniczoną mobilnością lub zagrożonych złamaniami.

[Źródło: Rekomendacja nr 54/2014 Prezesa AOTMiT z dnia 24 lutego 2014 r.]

- Rekomendacja nr 56/2011 Prezesa AOTMiT z dnia 8 sierpnia 2011 r. – Prezes Agencji zarekomendował zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości” przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zometa (kwas zoledronowy), jako świadczenia gwarantowanego wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej, poprzez usunięcie wnioskowanej technologii z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej i umieszczenie przedmiotowego produktu leczniczego w wykazie leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową. Równocześnie Prezes Agencji uważa, że finansowanie ze środków publicznych leczenia pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka gruczołu krokowego, należy ograniczyć do subpopulacji pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego, dla których wnioskowana technologia może przynieść najwięcej korzyści zdrowotnych. Przedstawiona przez producenta aktualna propozycja cenowa jest korzystna, aczkolwiek niewystarczająca. Niezbędne są dalsze negocjacje i finansowanie leku powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku dalszego obniżenia ceny leku.

[Źródło: Rekomendacja nr 56/2011 Prezesa AOTMiT z dnia 8 sierpnia 2011 r.]

- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r. – Rada Konsultacyjna nie mogła zająć stanowiska w sprawie finansowania kwasu zoledronowego (Zometa) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości, z powodu



niepełnych danych na temat efektywności kosztowej. Jednocześnie Rada zarekomendowała niefinansowanie kwasu zoledronowego (Zometa) w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z rakiem piersi, rakiem płuc, rakiem nerki lub innymi guzami litymi. Dostępne wyniki badań wskazywały, że jedyną grupą pacjentów, u których kwas zoledronowy jest bardziej efektywny klinicznie od innych bisfosfonianów, są najprawdopodobniej pacjenci z rakiem gruczołu krokowego, opornym na leczenie hormonalne. Dane dotyczące kosztów tej terapii były jednak niepełne i nieaktualne. W pozostałych wskazaniach, objętych wnioskiem, nie udowodniono większej efektywności klinicznej kwasu zoledronowego w porównaniu z innymi bisfosfonianami dożylnymi, co przy wysokiej cenie leku nie uzasadniało finansowania go ze środków publicznych.

*[Źródło: Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 64/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.]*

#### **Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:**

- **Kwas zoledronowy**
  - U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie zmniejszonych dawek produktu leczniczego.

### 3.4.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), 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,  | Zawartość opakowania | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|----------------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|----------|---|
| <b>Acidum zoledronicum</b>   |                      |          |          |         |          |         |          |          |   |
| Acidum zoledronicum medac, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml                         | 1 but. po 100 ml     | 97,20    | 102,06   | 115,66  | 115,66   | ryczałt | 3,20     | 4        | 3,20                                    |
| Desinobon, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml               | 1 fiol. po 5 ml      | 101,52   | 106,60   | 120,20  | 115,66   | ryczałt | 7,74     | 4        | 7,74                                    |
| Fayton, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml  | 1 fiol. po 100 ml    | 102,06   | 107,16   | 120,76  | 115,66   | ryczałt | 8,30     | 4        | 8,00                                    |
| Fayton, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml                  | 1 fiol. po 5 ml      | 102,06   | 107,16   | 120,76  | 115,66   | ryczałt | 8,30     | 4        | 8,30                                    |
| Osporil, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml   | 1 fiol. po 100 ml    | 100,44   | 105,46   | 119,06  | 115,66   | ryczałt | 6,60     | 4        | 6,60                                    |
| Osporil, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml                 | 1 fiol. po 5 ml      | 97,20    | 102,06   | 115,66  | 115,66   | ryczałt | 3,20     | 4        | 3,20                                    |
| Symdronic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml               | 1 fiol. po 5 ml      | 101,52   | 106,60   | 120,20  | 115,66   | ryczałt | 7,74     | 4        | 7,74                                    |
| Zerlinda, roztwór do infuzji, 4 mg/100 ml  | 1 worek po 100 ml    | 97,20    | 102,06   | 115,66  | 115,66   | ryczałt | 3,20     | 4        | 3,20                                    |
| Zoledronic acid Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml  | 1 fiol. po 5 ml      | 84,24    | 88,45    | 102,05  | 102,05   | ryczałt | 3,20     | 4        | 3,20                                    |
| Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml | 1 fiol. po 5 ml      | 98,72    | 103,66   | 117,26  | 115,66   | ryczałt | 4,80     | 4        | 4,80                                    |
| Zoledronic acid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml | 4 fiol. po 5 ml      | 418,99   | 439,94   | 462,65  | 462,64   | ryczałt | 3,21     | 4        | 0,80                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku,   | Zawartość opakowania   | UCZ [zł]     | CHB [zł]      | CD [zł]       | WLF [zł]      | PO             | WDŚ [zł]    | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------|----------|---|
| Zoledronic acid Claris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml | 5 fiol. po 5 ml        | 421,20       | 442,26        | 467,52        | 467,52        | ryczałt        | 3,20        | 4        | 0,64                                    |
| <b>Zomikos, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/5 ml</b>         | <b>1 fiol. po 5 ml</b> | <b>97,20</b> | <b>102,06</b> | <b>115,66</b> | <b>115,66</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>4</b> | <b>3,20</b>                             |

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających Acidum zoledronicum wynosi 0,64 zł – 8,30 zł.

## 3.5. Padaczka i padaczka lekooporna

### 3.5.1. Opis choroby

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

- ciężka padaczka (ataki co najmniej raz w miesiącu): 0,552 (0,375 – 0,71),
- mniej ciężka padaczka (od 1 do 11 ataków w roku): 0,263 (0,173 – 0,367).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla padaczki wynosi: 4,5 tys.

[Źródła: WHO 2016, GDB 2016]

#### Definicja

Padaczka (ICD-10: G40) to przewlekłe zaburzenie mózgowe o różnej etiologii charakteryzujące się nawracającymi napadami wywołanymi nadmiernym wyładowaniem komórek nerwowych mózgu z różnymi klinicznymi i laboratoryjnymi objawami. Termin używany jest w odniesieniu do osób, u których wystąpiły co najmniej dwa nieprovokowane napady padaczkowe<sup>2</sup> w odstępie co najmniej 24 godzin. Wyróżnia się dwa główne typy napadów padaczkowych: napady uogólnione (obejmujące całą korę mózgową) oraz napady częściowe (ogniskowe, obejmujące tylko część mózgu).

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby zastosowania terapii lekowej w monoterapii lub politerapii (dobrze tolerowanej, właściwie dobranej i odpowiednio użytej) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

[Źródła: OT.431.1.2016, OT.4311.15.2017]

#### Epidemiologia

Częstość występowania napadów padaczkowych wzrasta z wiekiem. W krajach wysoko uprzemysłowionych częstość występowania nieprovokowanych napadów padaczkowych jest większa u osób powyżej 65. roku życia niż u dzieci poniżej 10 lat. Również wskaźniki zapadalności na padaczkę zwiększają się z wiekiem. W grupie osób powyżej 75. r.ż. zapadalność na padaczkę jest 5-krotnie wyższa niż w populacji młodych dorosłych. Szacuje się, że wskaźnik chorobowości padaczki w grupie osób powyżej 60. roku życia wynosi 1%, natomiast w grupie powyżej 75. roku życia – 1,2-1,5%. Jednakże rozpowszechnienie padaczki u osób starszych może być jeszcze większe, gdyż – jak wynika z obserwacji klinicznych – część napadów pozostaje nierozpoznana ze względu na niewłaściwą interpretację objawów zgłaszanych przez pacjentów. Aura u osób starszych jest często opisywana jako „zawroty głowy”, natomiast napady padaczkowe – jako zaburzenia funkcji poznawczych lub krótkotrwałe zaburzenia świadomości. Padaczka lekooporna występuje u ok. 20-30% chorych na padaczkę.

W pewnych grupach chorych ryzyko wystąpienia padaczki jest szczególnie wysokie. U chorych po udarze mózgu w ciągu pierwszych 5 lat nieprovokowane napady padaczkowe obserwowano u 11,5% chorych. Również w przypadku osób z chorobą Alzheimera ryzyko jest 6-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej i 8-krotnie wyższe w przypadku występowania innych rodzajów otępienia.

[Źródła: AOTMiT-OT-4350-17/2015, Ryglewicz 2010]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

U ok. 50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ok. 30% chorych występuje jednak padaczka lekooporna.

<sup>2</sup> Napad padaczkowy to przejściowe zaburzenie czynności mózgu wskutek nadmiernych i gwałtownych wyładowań bioelektrycznych w komórkach nerwowych.

Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. U chorych na padaczkę często stwierdza się zaburzenia emocjonalne, zwłaszcza depresję, ale również lęk, gniew, poczucie winy i niższości.

U osób starszych w przypadku napadu padaczkowego ryzyko wystąpienia groźnych dla życia powikłań jest istotnie wyższe niż w grupach młodszych. W trakcie upadku zwiększa się ryzyko złamań kości ze względu na częste współwystępowanie w populacji osób starszych osteoporozy.

Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%). U ponad 10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytnych przyczyn (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; z ang. *sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

[Źródła: AOTMiT-OT-4350-17/2015, OT.4311.15.2017, Ryglewicz 2010]

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Podstawą skutecznego leczenia padaczki jest ustalenie właściwego rozpoznania. U osób starszych odpowiedź na leczenie przeciwpadaczkowe jest dobra, ale tolerancja leków — raczej słaba. Celem leczenia przeciwpadaczkowego jest wyeliminowanie napadów i umożliwienie pacjentowi prowadzenia normalnego trybu życia.

[Źródła: OT.431.1.2016, AOTMiT-OT-4350-17/2015, Ryglewicz 2010]

## 3.5.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 24.04.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia padaczki i padaczki lekoopornej z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Clonazepamum – grupa farmakologiczna: leki przeciwdrgawkowe – pochodne benzodiazepiny, podanie doustne;
- Lamotryginum – grupa farmakologiczna: leki przeciwdrgawkowe – inne, podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie padaczki:

- polskie: Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE),
- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- europejskie: *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*,
- ogólnoświatowe: *International League Against Epilepsy (ILAE)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej – padaczka i padaczka lekooporna**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
| PTN 2016 (Polska)              | <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia padaczki u osób dorosłych</b></p> <p>Wytyczne wskazują na konieczność indywidualizacji sposobów leczenia i dostępu do różnych opcji terapeutycznych. Racjonalna farmakoterapia zakłada, iż jeżeli po zastosowaniu leku o określonym mechanizmie nie widać pożądanego efektu terapeutycznego, należy zastosować lek o odmiennym mechanizmie działania. Leczenie nowo zdiagnozowanej padaczki rozpoczyna się podaniem jednego leku (monoterapia) we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej, w okresie kilku dni lub tygodni. W razie braku skuteczności pierwszej terapii należy podjąć próbę leczenia drugim lekiem, który może być stosowany również w monoterapii. Brak skuteczności monoterapii prowadzonej 2 kolejnymi podstawowymi lekami uzasadnia wprowadzenie politerapii, tj. równoczesnego podawania więcej niż 1 leku, najlepiej 2, rzadko 3. W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego, w tym leczenia operacyjnego.</p> <p>Szereg leków może nasilać poszczególne typy napadów i konieczne jest uwzględnienie tego czynnika w przypadku napadów lekoopornych.</p> <p><u>Leczenie padaczki (kolejność podawania leków w poszczególnych grupach przedstawiono w porządku alfabetycznym):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Napady uogólnione toniczno-kloniczne:</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>o leki I linii: fenytoina, karbamazepina, <b>lamotrygina</b>, okskarbazepina, walproinian;</li> <li>o leki II linii: topiramát, lewetyracetam;</li> <li>o leki III linii: fenobarbital, klobazam, <b>klonazepam</b>, prymidon.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Napady nieświadomości: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leki I linii: etosuksymid, walproinian;</li> <li>o leki II linii: lewetyracetam, <b>lamotrygina</b>, topiramát;</li> <li>o leki III linii: <b>klonazepam</b>, klobazam, zonisami.</li> </ul> </li> <li>• Napady miokloniczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leki I linii: lewetyracetam, walproinian;</li> <li>o leki II linii: topiramát;</li> <li>o leki III linii: <b>klonazepam</b>; klobazam; piracetam; zonisamid.</li> </ul> </li> <li>• Napady toniczne lub atoniczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leki I linii: <b>lamotrygina</b>, walproinian;</li> <li>o leki II linii: lewetyracetam, topiramát;</li> <li>o leki III linii: rufinamid.</li> </ul> </li> <li>• Napady ogniskowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>o leki I linii: fenytoina, karbamazepina, <b>lamotrygina</b>, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian;</li> <li>o leki II linii: gabapentyna, topiramát;</li> <li>o leki III linii: fenobarbital, klobazam, lakoamid, tiagabina, wigabatryna, prymidon, pregabalina, retigabina.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> nie przedstawiono siły zaleceń.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p>  |
| <p><b>NICE 2012</b><br/>(ostatnia aktualizacja:<br/>kwiecień 2018)<br/>(Wielka Brytania)</p> | <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia padaczki u osób dorosłych</b></p> <p>Wytyczne wskazują na konieczność indywidualizacji leczenia farmakologicznego uwzględniając typ napadów padaczkowych, przyjmowane leki, współwystępujące schorzenia, styl życia oraz preferencje chorego i jego rodziny.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monoterapia napadów ogniskowych nowo zdiagnozowanych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. lekami pierwszego rzutu są: karbamazepina lub <b>lamotrygina</b>;</li> <li>b. jeśli karbamazepina lub <b>lamotrygina</b> są nieodpowiednie lub nie są tolerowane należy zaoferować lewetyracetam, okskarbazepinę lub walproinian sodu (należy pamiętać o ryzyku działania teratogennego walproinianu sodu);</li> <li>c. jeśli pierwszy lek przeciwpadaczkowy okazał się nieskuteczny, należy zaoferować inny lek z powyższych;</li> <li>d. należy rozważyć leczenie skojarzone, jeśli drugi, dobrze tolerowany lek przeciwpadaczkowy jest nieskuteczny.</li> </ol> </li> <li>2. Leczenie opornych napadów ogniskowych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. w przypadku braku skuteczności lub braku tolerancji leczenia pierwszego wyboru należy zaoferować leczenie skojarzone przy uwzględnieniu następujących leków: karbamazepina, klobazam, gabapentyna, <b>lamotrygina</b>, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu lub topiramát;</li> <li>b. jeśli powyższa terapia okaże się nieskuteczna, lekami przeciwpadaczkowymi, które mogą być brane pod uwagę w dalszej terapii są: octan esł karbazepiny, lakoamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna i zonisamid (należy ostrożnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania wigabatryny ze względu na ryzyko nieodwracalnego wpływu na pole widzenia).</li> </ol> </li> <li>3. Leczenie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. lekiem pierwszego rzutu u dzieci i dorosłych z nowo zdiagnozowanymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi jest walproinian sodu;</li> <li>b. jeśli walproinian sodu jest nieodpowiedni należy zaoferować <b>lamotryginę</b> (jeśli pacjent ma napady miokloniczne, należy pamiętać, że <b>lamotrygina</b> może zaostrzać napady miokloniczne);</li> <li>c. należy rozważyć podanie karbamazepiny lub okskarbazepiny, ale należy być świadomym ryzyka zaostrzenia napadów mioklonicznych lub napadów nieświadomości;</li> <li>d. jeśli leki pierwszego rzutu są nieskuteczne lub źle tolerowane należy zaoferować klobazam, <b>lamotryginę</b>, lewetyracetam, walproinian sodu lub topiramát jako leczenie wspomagające;</li> <li>e. jeśli nie ma napadów mioklonicznych, nie należy oferować pacjentom karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny.</li> </ol> </li> <li>4. Leczenie napadów nieświadomości: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. lekami pierwszego rzutu są: etosuksymid lub walproinian sodu; jeśli jest wysokie ryzyko uogólnionych</li> </ol> </li> </ol> |

| Organizacja, rok (kraj/region)    | Rekomendowane interwencje  |
|-----------------------------------|--|
|                                   | <p>napadów toniczno-klonicznych należy najpierw zaproponować walproinian sodu, chyba że jest on nieodpowiedni;</p> <p>b. jeśli etosuksymid lub walproinian sodu nie są odpowiednie, nieskuteczne lub źle tolerowane należy zaproponować <b>lamotryginę</b>;</p> <p>c. jeśli dwa leki pierwszej linii są nieskuteczne, należy rozważyć terapię skojarzoną dwoma z następujących leków: etosuksymidu, walproinianu sodu lub <b>lamotryginy</b>;</p> <p>d. jeśli leczenie skojarzone jest nieskuteczne lub źle tolerowane należy rozważyć podanie: klobazamu, <b>klonazepamu</b>, lewetyracetamu, topiramatu lub zonisamidu;</p> <p>e. nie należy oferować: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny.</p> <p>5. Leczenie napadów mioklonicznych:</p> <p>a. lekiem pierwszego rzutu u pacjentów z nowo rozpoznanymi napadami mioklonicznymi jest walproinian sodu, chyba że nie jest odpowiedni;</p> <p>b. jeśli walproinian sodu jest nieodpowiedni lub źle tolerowany należy rozważyć lewetyracetam lub topiramát (należy być świadomym, że topiramát ma mniej korzystny profil bezpieczeństwa niż lewetyracetam i walproinian sodu);</p> <p>c. jeśli leki pierwszego rzutu są nieskuteczne lub nietolerowane należy zaoferować lewetyracetam, topiramát lub walproinian sodu jako leczenie wspomagające;</p> <p>d. jeśli terapia wspomagająca jest nieskuteczna lub źle tolerowana, należy rozważyć: klobazam, <b>klonazepam</b>, piracetam lub zonisamid;</p> <p>e. nie należy oferować stosowania: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny.</p> <p>6. Leczenie napadów tonicznych lub atonicznych:</p> <p>a. lekiem pierwszego rzutu jest walproinian sodu;</p> <p>b. jeśli walproinian sodu jest nieskuteczny lub źle tolerowany należy zaproponować <b>lamotryginę</b> jako leczenie wspomagające;</p> <p>c. jeżeli leczenie wspomagające jest nieskuteczne lub źle tolerowane należy rozważyć: rufinamid i topiramát;</p> <p>d. nie należy oferować stosowania: karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b></p> <p>1. Nie należy dyskryminować osób starszych i należy zaoferować im te same terapie jak w przypadku całej populacji ogólnej.</p> <p>2. Należy zwrócić szczególną uwagę na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków w przypadku przyjmowania kilku leków jednocześnie oraz występowania chorób współistniejących. Należy rozważyć stosowanie niższych dawek leków przeciwpadaczkowych. W przypadku stosowania karbamazepiny należy zaoferować preparaty karbamazepiny o kontrolowanym uwalnianiu.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeглядów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeглядów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny. Rekomendacje mają charakter stopniowy, co ma związek z jakością dowodów stojących za rekomendacją.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono inf. o konflikcie interesów</p> |
| <p>ILAE 2013 (Ogóln światowe)</p> | <p><b>Zalecenia dotyczące początkowej monoterapii padaczki u osób dorosłych</b></p> <p>1. Leczenie starszych dorosłych z napadami o początku ogniskowym:</p> <p>a. gabapentyna, <b>lamotrygina</b> (jakość dowodów A – leki uznane jako skuteczne w początkowej monoterapii),</p> <p>b. karbamazepina (jakość dowodów C – leki o możliwej skuteczności w początkowej monoterapii),</p> <p>c. topiramát, walproinian (jakość dowodów D – leki o potencjalnej skuteczności w początkowej monoterapii).</p> <p>2. Leczenie dorosłych z napadami toniczno-klonicznymi o początku uogólnionym:</p> <p>a. karbamazepina, <b>lamotrygina</b>, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, topiramát, walproinian sodu (jakość dowodów C – leki o możliwej skuteczności w początkowej monoterapii)</p> <p>b. gabapentyna, lewetyracetam, wigabatryna (jakość dowodów D – leki o potencjalnej skuteczności w początkowej monoterapii)</p> <p><b>Siła zaleceń:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość dowodów A – co najmniej jedno badanie klasy I lub metaanaliza spełniająca kryteria klasy I lub co najmniej 2 badania klasy II;</li> <li>• jakość dowodów B – jedno badanie klasy II lub metaanaliza spełniająca kryteria klasy II;</li> </ul>  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość dowodów C – co najmniej 2 badania klasy III podwójnie zaślepione lub przeprowadzone metodą otwartą;</li> <li>• jakość dowodów D – jedno badanie klasy III podwójnie zaślepione lub przeprowadzone metodą otwartą lub co najmniej jedno badanie klasy IV lub dane pochodzące z raportów komisji ekspertów, opinie doświadczonych klinicystów.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak</p> <p><b>Jakość dowodów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klasa I – RCT lub metaanaliza RCT w reprezentacyjnej populacji, spełniające wszystkie następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ punkt pierwszorzędowy – ocena skuteczności,</li> <li>○ czas trwania: ≥ 48 tygodni,</li> <li>○ badanie podwójnie zaślepione,</li> <li>○ projekt badania: dla badań superiority – wykazana przewaga; dla badań noninferiority lub badań superiority, w których nie wykazano przewagi – dolna granica 95%CI wyniku oceny skuteczności jest 20% powyżej dolnej granicy oceny skuteczności komparatora dla adekwatnego punktu końcowego przy zastosowaniu populacji per-protocol,</li> <li>○ wykluczenie z badania: nie wymuszone przez predefiniowaną liczbę napadów występujących w trakcie leczenia;</li> <li>○ odpowiednia analiza statystyczna.</li> </ul> </li> <li>• Klasa II – RCT lub metaanaliza, spełniające wszystkie kryteria klasy I z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ czas trwania: ≥ 24 tygodni, ale &lt; 48 tygodni, lub</li> <li>○ projekt badania: dla badań noninferiority lub badań superiority, w których nie wykazano przewagi – dolna granica 95%CI wyn ku oceny skuteczności jest pomiędzy 21% a 30% dolnej granicy wyn ku oceny skuteczności komparatora dla adekwatnego punktu końcowego przy zastosowaniu populacji per-protocol.</li> </ul> </li> <li>• Klasa III – badanie RCT lub metaanaliza, niespełniające kryteriów klasy I lub II. Przykłady obejmują: badania otwarte; badania z wymuszonymi kryteriami wyjścia; badania superiority podwójnie zaślepione, w których nie wykazano skuteczności i wyniki dla populacji „per protocol” nie są przedstawione;</li> <li>• Klasa IV – dowody z nierandomizowanych, prospektywnych, kontrolowanych lub niekontrolowanych badań, serii przypadków lub raportów ekspertów.</li> </ul> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> |

PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ILAE – International League Against Epilepsy, RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial); 95%CI – 95% przedział ufności (ang. confidence interval)

### Podsumowanie rekomendacji

**Lamotrygina** w polskich wytycznych jest zalecana jako terapia I linii w leczeniu napadów uogólnionych toniczno-klonicznych, napadów tonicznych lub atonicznych oraz napadów ogniskowych. Ponadto jest rekomendowana jako terapia II linii w leczeniu napadów nieświadomości. Natomiast **klonazepam** jest zalecany jako terapia III linii w leczeniu napadów uogólnionych toniczno-klonicznych, napadów nieświadomości oraz napadów mioklonicznych.

W wytycznych NICE **lamotrygina** jest rekomendowana jako terapia I linii w leczeniu napadów ogniskowych nowo zdiagnozowanych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych (jeśli etosuksymid lub walproinian sodu nie są odpowiednie) oraz napadów nieświadomości. Jako lek II rzutu **lamotrygina** jest zalecana w leczeniu napadów tonicznych lub atonicznych. Lamotrygina jako element terapii skojarzonej jest zalecana w leczeniu opornych napadów ogniskowych, uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, napadów nieświadomości oraz napadów tonicznych lub atonicznych. Natomiast **klonazepam** jest rekomendowany jako terapia III linii w leczeniu napadów nieświadomości oraz napadów mioklonicznych.

Wytyczne ILAE z 2013 roku dotyczące początkowej monoterapii padaczki zalecają **lamotryginę** jako terapię I rzutu w leczeniu napadów o początku ogniskowym lub napadów toniczno-klonicznych o początku uogólnionym.

W wytycznych NICE podkreślono również, iż u pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć stosowanie niższych dawek leków ze względu na politerapie oraz choroby współistniejące.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Klonazepam** – brak rekomendacji;



- **Lamotrygina** – w rekomendacji nr 6/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. Prezes Agencji rekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Lamitrin (lamotriginum) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie. W opinii wskazano, iż lamotrygina posiada udowodnioną skuteczność, porównywalną ze stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu lekami pierwszego rzutu: karbamazepiną i walproinianem i profil bezpieczeństwa porównywalny z karbamazepiną oraz korzystniejszy niż walproinian. Równocześnie koszty leczenia lamotryginą są niższe niż terapia komparatorami.

[Źródło: RP 6/2013]

#### **Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:**

- **Klonazepam**
  - U pacjentów w podeszłym wieku następuje nasilenie działań niepożądanych klonazepamu, głównie zaburzeń orientacji i koordynacji ruchowej (upadki, urazy). Zaleca się, by początkowa dawka klonazepamu u tych pacjentów nie była większa niż 0,5 mg na dobę;
  - U osób w podeszłym wieku znacznie częściej podczas stosowania klonazepamu, tak jak i innych benzodiazepin, mogą wystąpić reakcje paradoksalne, do których należą np.: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, wrogość, koszmary senne, omamy, psychozy. W przypadku pojawienia się takich objawów klonazepam należy odstawić;
  - Ponadto u pacjentów w podeszłym wieku podczas stosowania klonazepamu występują również zaburzenia układu nerwowego takie jak: senność, spowolnienie reakcji, ból i zawroty głowy, nadwrażliwość na światło, stany splątania, dezorientacji i ataksja. W przypadku nasilenia tych reakcji odpowiednie zmniejszenie dawki zwykle zmniejsza nasilenie i częstość ich występowania (ChPL Clonazepamum TZF).
- **Lamotrygina**
  - U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowywania zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy u pacjentów w podeszłym wieku nie różni się znacząco od farmakokinetyki lamotryginy u pacjentów młodszych. U osób starszych klirens lamotryginy nie zmienia się w klinicznie istotnym zakresie (ChPL Epirigine, ChPL Lamilept, ChPL Lamotrix, ChPL Symla, ChPL Verpin).

### 3.5.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), 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,               | Zawartość opakowania                 | UCZ [zł]    | CHB [zł]     | CD [zł]      | WLF [zł]     | PO             | WDS [zł]    | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|--------------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|------------|---|
| <b>Clonazepamum</b>                       |                                      |             |              |              |              |                |             |            |   |
| Clonazepamum TZF, tabl., 0,5 mg           | 30 szt. (1 blist. po 30 szt.)        | 4,10        | 4,31         | 5,16         | 2,89         | ryczałt        | 5,16        | 8          | 2,74                                    |
| <b>Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg</b>      | <b>30 szt. (1 blist. po 30 szt.)</b> | <b>8,10</b> | <b>8,51</b>  | <b>11,56</b> | <b>11,56</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>8</b>   | <b>0,43</b>                             |
| <b>Lamotriginum</b>                       |                                      |             |              |              |              |                |             |            |   |
| Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 19,22       | 20,18        | 25,72        | 25,72        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,32                                    |
| Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg   | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 9,61        | 10,09        | 13,61        | 13,61        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,64                                    |
| Lamilept, tabl., 100 mg                   | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 19,25       | 20,21        | 25,74        | 25,74        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,32                                    |
| Lamilept, tabl., 25 mg                    | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 4,81        | 5,05         | 7,07         | 6,81         | ryczałt        | 3,46        | 300        | 1,38                                    |
| <b>Lamilept, tabl., 50 mg</b>             | <b>30 szt. (3 blist. po 10 szt.)</b> | <b>9,62</b> | <b>10,10</b> | <b>13,62</b> | <b>13,62</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>300</b> | <b>0,64</b>                             |
| Lamitrin, tabl., 100 mg                   | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 24,02       | 25,22        | 30,75        | 27,24        | ryczałt        | 6,71        | 300        | 0,67                                    |
| Lamitrin, tabl., 100 mg                   | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)        | 48,88       | 51,32        | 59,86        | 54,48        | ryczałt        | 8,58        | 300        | 0,86                                    |
| Lamitrin, tabl., 25 mg                    | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 12,67       | 13,30        | 15,31        | 6,81         | ryczałt        | 11,70       | 300        | 4,68                                    |
| Lamitrin, tabl., 50 mg                    | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 21,85       | 22,94        | 26,46        | 13,62        | ryczałt        | 16,04       | 300        | 3,21                                    |
| Lamotrix, tabl., 100 mg                   | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 25,92       | 27,22        | 32,75        | 27,24        | ryczałt        | 8,71        | 300        | 0,87                                    |
| Lamotrix, tabl., 100 mg                   | 90 szt.                              | 62,64       | 65,77        | 76,33        | 76,33        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,11                                    |
| Lamotrix, tabl., 25 mg                    | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 8,59        | 9,02         | 11,04        | 6,81         | ryczałt        | 7,43        | 300        | 2,97                                    |
| Lamotrix, tabl., 50 mg                    | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 17,28       | 18,14        | 21,66        | 13,62        | ryczałt        | 11,24       | 300        | 2,25                                    |
| Symla, tabl., 100 mg                      | 30 szt.                              | 19,14       | 20,10        | 25,63        | 25,63        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,32                                    |
| Symla, tabl., 25 mg                       | 30 szt.                              | 4,78        | 5,02         | 7,04         | 6,81         | ryczałt        | 3,43        | 300        | 1,37                                    |
| Symla, tabl., 50 mg                       | 30 szt.                              | 9,57        | 10,05        | 13,57        | 13,57        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,64                                    |
| Verpin, tabletki, 100 mg                  | 30 tabl.                             | 19,12       | 20,08        | 25,61        | 25,61        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,32                                    |
| Verpin, tabletki, 100 mg                  | 60 tabl. w blisterze                 | 37,69       | 39,57        | 48,11        | 48,11        | ryczałt        | 3,20        | 300        | 0,16                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku, | Zawartość opakowania | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|-----------------------------|----------------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|----------|---|
| Verpin, tabletki, 25 mg     | 30 tabl.             | 4,78     | 5,02     | 7,04    | 6,81     | ryczałt | 3,43     | 300      | 1,37                                    |
| Verpin, tabletki, 50 mg     | 30 tabl.             | 9,56     | 10,04    | 13,56   | 13,56    | ryczałt | 3,20     | 300      | 0,64                                    |

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD wynosi dla produktów zawierających:

- Clonazepamum: 0,43 zł – 2,74 zł,
- Lamotryginum: 0,11 zł – 4,68 zł.

## 3.6. Schizofrenia

### 3.6.1. Opis choroby

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

- stan ostry schizofrenii: 0,778 (0,606 – 0,900),
- stan szczytkowy schizofrenii: 0,588 (0,411 – 0,754).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla schizofrenii wynosi: 1,6 tys.

[Źródła: WHO 2016, GDB 2016]

#### Definicja

Schizofrenia (ICD-10 F20) jest to zaburzenie lub grupa zaburzeń psychicznych, których istotę stanowi dezintegracja osobowości, poprzez zakłócenie procesów decydujących o zachowaniu, sposobie myślenia, odczuwania czy reakcji na otoczenie. Może ona wpływać na trudność z rozróżnianiem świata urojeń od rzeczywistości, zachowaniem logicznego toku rozumowania oraz kontrolowania i panowania nad emocjami.

[Źródło: OT.4311.2.2018]

#### Epidemiologia

Szacuje się, że na świecie 50 milionów osób choruje na schizofrenię, co stanowi ok. 1% populacji świata. Współczynnik zapadalności na schizofrenię szacowany jest na ok. 15–30/100 000 osób rocznie. Najczęściej rozpoznaje się schizofrenię u mężczyzn w wieku 15–25 lat i kobiet w wieku 25–35 lat.

Rozpowszechnienie schizofrenii w Polsce, na podstawie danych literaturowych, wynosi w przybliżeniu 400 000 osób. Z danych NFZ uzyskanych dla lat 2015–2017 liczba pacjentów powyżej 18 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym F20 (schizofrenia) wyniosła ok. 185,5 tys. osób.

[Źródło: OT.4311.2.2018]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą cechującą się okresowo ostrymi zaburzeniami psychotycznymi, poprzedzianymi okresami remisji. Czas trwania poszczególnych faz choroby bywa różny. Okresy remisji nie zawsze oznaczają powrót do pełnego zdrowia, gdyż część pacjentów odczuwa stale objawy przewlekłe, a ich nasilenie wpływa na funkcjonowanie chorego.

Chorzy przewlekłe na schizofrenię przestają czerpać radość z życia, obniżona staje się ich zdolność odczuwania, tracą możliwość nauki oraz wykonywania pracy zawodowej. U chorych pojawia się nadmierny krytycyzm, poczucie małej wartości, a także znacznie wzrasta zagrożenie próbą samobójczą.

Wyniki wieloletnich badań obserwacyjnych nad przebiegiem i rokowaniem w schizofrenii wskazują, że zarówno remisja, jak i wyzdrowienie są możliwe i nie tak rzadkie, jak wcześniej sądzono. Zgodnie z metaanalizą przeprowadzoną przez Hegarty i wsp. w ostatnich latach, dzięki wprowadzeniu neuroleptyków, obserwuje się poprawę rokowania i łagodniejszy przebieg schizofrenii. W badaniach z lat 1956–1985 donoszono o korzystnym zejściu<sup>3</sup> choroby u 49% pacjentów w porównaniu z 35% w latach 1895–1955. W powyższej metaanalizie wykazano również, iż średnio po 6 latach leczenia około 50% pacjentów uzyskuje stan znacznej poprawy lub wyzdrowienia. Ponadto z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż 20–65% pacjentów cechuje korzystny przebieg choroby, natomiast u 6–67% chorych obserwuje się pełny powrót do zdrowia.

[Źródło: Tyszkowska 2013, Meder 2004]

#### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Leczenie schizofrenii w głównej mierze polega na stosowaniu farmakoterapii oraz dodatkowo psychoedukacji i psychoterapii. W leczeniu dąży się do zmniejszenia nasilenia objawów oraz zapobiegania nawrotom choroby. Nowoczesna farmakoterapia wraz z rehabilitacją umożliwiają wywieranie korzystnego wpływu na przebieg naturalny procesu chorobowego redukując częstość nawrotów oraz ograniczając ryzyko nasilania się stygmatyzujących objawów ubytkowych. Prawidłowa opieka nad chorym ze schizofrenią obok typowo

<sup>3</sup> Całkowita remisja objawów w okresach pomiędzy nawrotami choroby lub remisja długotrwała

medycznych działań powinna skupić się także na podtrzymywaniu pacjenta w rolach społecznych od momentu rozpoznania, np.: poprzez umożliwienie dalszej edukacji i utrzymanie się na rynku pracy.

Schizofrenia pomimo relatywnie niskiego rozpowszechnienia w populacji, z racji przewlekłego przebiegu i wpływu na wiele wymiarów funkcjonowania społecznego chorych, stanowi poważne wyzwanie dla polityki zdrowotnej. Wysoki udział kosztów społecznych związanych ze schizofrenią odnosi się zarówno do kosztów bezpośrednich, ale przede wszystkim do kosztów pośrednich. Ważnym elementem tych kosztów jest ograniczenie produktywności chorych poprzez utratę pracy.

[Źródło: OT.4311.2.2018]

### 3.6.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 4.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia schizofrenii z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Olanzapinum – grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne – pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, podanie doustne;
- Quetiapinum – grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne – pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, podanie doustne;
- Risperidonum – grupa farmakoterapeutyczna: leki psycholeptyczne – inne, podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie schizofrenii:

- polskie: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- ogólnoświatowe: *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej – schizofrenia**

| Kraj / region   | Rekomendowane interwencje*  |
|---|---|
| <p><b>Zalecenia Konsultanta Krajowego 2012 – leki przeciwpsychotyczne II generacji (Polska)</b></p> | <p><b><u>Zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG)</u></b></p> <p>Według Konsultanta Krajowego podstawą do stosowania leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) w leczeniu danego zaburzenia psychicznego jest ChPL. Jednakże, biorąc pod uwagę wiedzę medyczną i doświadczenie, dopuszczalne jest stosowanie leku przeciwpsychotycznego (klasycznego lub LPIIG) także poza wskazaniami zawartymi w ChPL.</p> <p>Leczenie LPIIG prowadzi się do chwili uzyskania satysfakcjonującej wielowymiarowej (objawowej, funkcjonalnej i subiektywnej) poprawy, jak również polepszenia <i>compliance</i>, przy czym uzyskanie samej poprawy stanu chorego jest niewystarczające do zakończenia leczenia.</p> <p><b>Zalecenia te wymieniają następujące leki przeciwpsychotyczne II generacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>amisulpryd</b> w dawce 100–800 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: objawy negatywne, objawy afektywne, aktywizacja chorych; bezwzględne przeciwwskazania do stosowania: hiperprolaktynemia, guz chromochłonny nadnerczy;</li> <li>• <b>arypiprazol</b> w dawce 10–30 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: objawy negatywne, uprzednia zła tolerancja innych leków; względne przeciwwskazania do stosowania: niepokój, pobudzenie;</li> <li>• <b>asenapina</b> w dawce 5–20 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: epizod maniakalny w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I; bezwzględne przeciwwskazania do stosowania: nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; względne przeciwwskazania do stosowania: jednoczesne podawania fluoksaminy może zwiększać poziom asenapiny w organizmie;</li> <li>• <b>kwetiapina</b> w dawce 100–750 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: objawy negatywne, średnie nasilenie objawów, objawy afektywne, nasilone objawy pozapiramidowe; <u>bezwzględne przeciwwskazania do stosowania</u>: wahania ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza hipotonia, omdlenia), cukrzyca, BMI ≥ 30; <u>względne przeciwwskazania do stosowania</u>: BMI = 28-30;</li> <li>• <b>olanzapina</b> w dawce 5–20 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: objawy pozytywne, objawy negatywne, niepokój, pobudzenie, bezsenność; <u>bezwzględne przeciwwskazania do stosowania</u>: nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą, jaskra z wąskim kątem przesączania; <u>względne przeciwwskazania do stosowania</u>: zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, zmiany stęż. lipidów), BMI ≥ 25, sedacja;</li> <li>• <b>rysperydon</b> w dawce 1–6 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: objawy negatywne, objawy pozytywne, aktywizacja chorych; <u>bezwzględne przeciwwskazania do stosowania</u>: hiperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu prolaktyny; <u>względne przeciwwskazania do stosowania</u>: objawy pozapiramidowe;</li> <li>• <b>sertindol</b> w dawce 12–20 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: przy niemożliwości osiągnięcia skutecznego efektu leczenia (objawy negatywne, objawy pozytywne) innymi lekami przeciwpsychotycznymi</li> </ul> |

| Kraj / region  | Rekomendowane interwencje*   |
|--|--|
|  | <p>w tym przynajmniej jednym lekiem II generacji; bezwzględne przeciwwskazania do stosowania: zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, zespół wydłużonego odstępu QT, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia; względne przeciwwskazania do stosowania: objawy pozapiramidowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zyprazydon w dawce 40–160 mg/dobę we wskazaniach szczególnych: objawy pozytywne, objawy negatywne; bezwzględne przeciwwskazania do stosowania: zaburzenie przewodnictwa w mięśniu sercowym, znaczne zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia); względne przeciwwskazania do stosowania: objawy pozapiramidowe;</li> </ul> <p>W zaleceniach wskazano również na szczególne wymogi monitorowania leczenia LPIIG, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>olanzapiny</b> stosowanej doustnie – pomiar masy ciała, obwód w talii, poziom glukozy we krwi, lipidogram;</li> <li>• <b>kwetiapiny</b> – ciśnienie tętnicze na początku leczenia, pomiar masy ciała, obwód w talii;</li> <li>• <b>rysperydonu</b> stosowanego doustnie – poziom prolaktyny.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak.<br/> <b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> brak informacji.<br/> <b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.<br/> <b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p>  |
| <p><b>NICE 2014</b><br/>(Wielka Brytania)</p>                    | <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia schizofrenii u osób dorosłych</b></p> <p><u>Pierwszy epizod psychotyczny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne w powiązaniu z interwencjami psychologicznymi (interwencja rodzinna i indywidualna terapia behawioralno-poznawcza).</li> <li>• Wybór leczenia przeciwpsychotycznego powinien być dokonany wspólnie przez pacjenta i lekarza biorąc pod uwagę stanowisko opiekunów, jeśli zgadza się na to pacjent. Pacjentowi należy przedstawić informacje o prawdopodobnych korzyściach i potencjalnych efektach ubocznych każdego z leków.</li> </ul> <p><u>Zaostrzenie objawów lub nawrót epizodu psychotycznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne z powiązaniem z interwencjami psychologicznymi.</li> <li>• U pacjentów z zaostrzeniem objawów lub nawrotem epizodu psychotycznego należy zaoferować doustne leki przeciwpsychotyczne lub dokonać weryfikacji aktualnej farmakoterapii. Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dokonany w oparciu o te same kryteria jak przy pierwszym epizodzie psychotycznym. Należy wziąć pod uwagę odpowiedź kliniczną i efekty uboczne aktualnej i wcześniejszej farmakoterapii.</li> </ul> <p><u>Zapobieganie nawrotom i dalsza opieka nad pacjentem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Co roku należy dokonać weryfikacji leczenia przeciwpsychotycznego, w tym odnoszonych przez pacjenta korzyści i efektów ubocznych leczenia.</li> <li>• Wybór leczenia farmakologicznego powinien być dokonany w oparciu o te same kryteria jak przy pierwszym epizodzie psychotycznym. Nie należy stosować rutynowo okresowego podawania leków. Należy rozważyć zastosowanie leczenia depot/iniekcji długodziałających u pacjentów, którzy preferują takie leczenie po wystąpieniu ostrego epizodu schizofrenii lub jeśli w terapii priorytetem jest zapobieganie (zamierzonemu lub nie) niestosowaniu się do planu leczenia.</li> </ul> <p><u>Terapia w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne lub psychologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustalić przestrzeganie zaleceń dotyczących leków przeciwpsychotycznych, przepisanych w odpowiedniej dawce i na odpowiedni czas.</li> <li>• Jeżeli została podjęta interwencja rodzinna, należy zaproponować indywidualną terapię behawioralno-poznawczą, natomiast jeśli została rozpoczęta indywidualna terapia behawioralno-poznawcza, należy zaproponować interwencję rodzinną.</li> <li>• Przy braku dostatecznej odpowiedzi na leczenie, mimo kolejnego zastosowania odpowiednich dawek przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych ( w tym przynajmniej 1 lek nie może być lekiem drugiej generacji będącym pochodną klozapiny) należy zaoferować pacjentom leczenie klozapiną.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.<br/> <b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).<br/> <b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.<br/> <b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> |
| <p><b>WFSBP</b><br/>2012/2013/2015/2017<br/>(ogólnoświatowe)</p> | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego schizofrenii (wybór najlepszej terapii)</b></p> <p><u>Zalecenia ogólne (2017 r.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwpsychotyczne I generacji (LPIG) i <b>leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPIIG)</b> są skuteczne w zmniejszaniu objawów psychotycznych i generalnie nie stwierdzono różnic pomiędzy nimi (Jakość dowodów: A, Siła rekomendacji: 1).</li> </ul>   |

| Kraj / region                                | Rekomendowane interwencje*  |                   |   |                   |   |  |                |                   |                |                   |   |  |  |  |  |             |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
|--|---|-------------------|---|-------------------|---|--|----------------|-------------------|----------------|-------------------|---|--|--|--|--|-------------|---|---|---|---|--|--|--|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niektóre <b>LPIIG</b> mogą mieć pewną przewagę w ogólnej skuteczności w stosunku do innych LPIG i <b>LPIIG</b> (Jakość dowodów: B/C3, Siła rekomendacji: 3/4).</li> <li>• Niektóre <b>LPIIG</b> mogą być skuteczniejsze od LPIG w zapobieganiu nawrotom (Jakość dowodów: B/C3, Siła rekomendacji: 3/4).</li> <li>• Zwiększone ryzyko wystąpienia neurologicznych działań niepożądanych podczas stosowania LPIG może faworyzować niektóre <b>LPIIG</b> (Jakość dowodów: C3, Siła rekomendacji: 4).</li> </ul> <p><u>Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii (2012 r.):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zarówno LPIG jak i <b>LPIIG</b> są skuteczne w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii (Jakość dowodów: A, Siła rekomendacji: 1).</li> <li>• Pacjenci cierpiący na pierwszy epizod choroby powinni być leczeni niższymi dawkami leków przeciwpsychotycznych niż pacjenci leczeni przewlekle (Jakość dowodów: A, Siła rekomendacji: 1).</li> <li>• Ze względu na mniejsze ryzyko wywołania neurologicznych działań niepożądanych, stosowanie <b>LPIIG</b> jako terapii I rzutu w pierwszym epizodzie schizofrenii jest rekomendowane przy ograniczonych dowodach (Jakość dowodów: C, Siła rekomendacji: 4).</li> <li>• Dostępne są ograniczone dowody na poparcie wyższości <b>LPIIG</b> w odniesieniu do przerywania leczenia przez pacjentów w pierwszym epizodzie choroby (Jakość dowodów: B/C3, Siła rekomendacji: 3/4).</li> <li>• <b>Olanzapina, risperidon i kwetiapina</b> są najbardziej polecanymi <b>LPIIG</b> w leczeniu pacjentów z pierwszym epizodem choroby.</li> <li>• Haloperidol jest najbardziej polecanym LPIG w leczeniu pacjentów z pierwszym epizodem choroby.</li> <li>• Klozapina nie jest rekomendowana jako lek I rzutu w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii.</li> <li>• Przy wyborze terapii należy kierować się skutecznością kliniczną i praktyczną oraz profilem działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych. Leki należy dobrać indywidualnie dla każdego pacjenta cierpiącego na pierwszy epizod schizofrenii.</li> </ul> <p><u>Ostre zaostrzenie choroby (nawrót), pacjenci z wieloma epizodami (2013 r.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zarówno LPIG jak i <b>LPIIG</b> są skuteczne w leczeniu ostrych nawrotów schizofrenii. Wszystkie LPIG i <b>LPIIG</b> mogą być stosowane w leczeniu ostrej schizofrenii (Jakość dowodów: A, Siła rekomendacji: 1).</li> <li>• Dostępne są pewne dowody potwierdzające wyższość <b>LPIIG</b> w odniesieniu do przerywania leczenia i zapobiegania nawrotom u pacjentów przewlekle chorych (Jakość dowodów: B/C3, Siła rekomendacji: 3/4).</li> <li>• Niektóre <b>LPIIG</b> mogą mieć pewne korzyści nad innymi <b>LPIIG</b> i LPIG pod względem ogólnej skuteczności (Jakość dowodów: B/C3, Siła rekomendacji: 3/4).</li> <li>• Zwiększone ryzyko neurologicznych działań niepożądanych po leczeniu LPIG może faworyzować niektóre <b>LPIIG</b> (Jakość dowodów: C3, Siła rekomendacji: 4).</li> <li>• W leczeniu epizodu ostrej schizofrenii powinny być stosowane najniższe, skuteczne dawki LPIG i <b>LPIIG</b> (Jakość dowodów: C, Siła rekomendacji: 4).</li> <li>• Przed zmianą na inny lek przeciwpsychotyczny, próba leczenia optymalną dawką powinna trwać co najmniej 2 tygodnie, ale nie dłużej niż 8 tygodni, chyba że wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane lub przeciwwskazania do stosowania obecnego leku (Jakość dowodów: C, Siła rekomendacji: 4).</li> </ul> <p><u>Długookresowe leczenie schizofrenii (2015 r.)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwpsychotyczne (LPIG i <b>LPIIG</b>) są skuteczne w zapobieganiu nawrotom i powinni być zaproponowane pacjentom cierpiącym na schizofrenię (Jakość dowodów: A, Siła rekomendacji: 1).</li> <li>• LPIG i <b>LPIIG</b> nie wykazują ogólnych różnic w redukcji objawów w leczeniu długookresowym (Jakość dowodów: A, Siła rekomendacji: 1).</li> <li>• Dostępne są pewne dowody potwierdzające wyższość niektórych <b>LPIIG</b> w odniesieniu do przerywania leczenia i zapobiegania nawrotom (Jakość dowodów: B, Siła rekomendacji: 3).</li> <li>• Zmniejszone ryzyko wywołania działań niepożądanych ze strony motoryki (zwłaszcza późnych dyskinez) może faworyzować niektóre <b>LPIIG</b> (Jakość dowodów: C, Siła rekomendacji: 4).</li> <li>• W leczeniu długookresowym, kiedy wtórne objawy negatywne stają się mniej widoczne, niektóre <b>LPIIG</b> mogą mieć pewne zalety w ograniczaniu negatywnych objawów (Jakość dowodów: C, Siła rekomendacji: 4).</li> <li>• Wybór leku przeciwpsychotycznego powinien być podyktowany tymi samymi kryteriami, które są rekomendowane w przypadku rozpoczęcia terapii (Dobra praktyka kliniczna).</li> <li>• Leczenie podtrzymujące należy kontynuować stosując lek przeciwpsychotyczny, który doprowadził do uzyskania najlepszej odpowiedzi i który ma najlepszy profil działań niepożądanych podczas ostrego epizodu choroby (Dobra praktyka kliniczna).</li> </ul> <p>W tabeli poniżej zestawiono jakość dowodów i siłę rekomendacji dla leków przeciwpsychotycznych</p> <table border="1" data-bbox="395 1803 1460 2029"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Lek</th> <th colspan="2">Leczenie pierwszego epizodu</th> <th colspan="2">Leczenie pacjentów z wieloma epizodami (ostry nawrót)</th> </tr> <tr> <th>Jakość dowodów</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Jakość dowodów</th> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Leki przeciwpsychotyczne I generacji</b></td> </tr> <tr> <td>Haloperidol</td> <td>A</td> <td>2</td> <td>A</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Leki przeciwpsychotyczne II generacji</b></td> </tr> </tbody> </table> | Lek               | Leczenie pierwszego epizodu                           |                   | Leczenie pacjentów z wieloma epizodami (ostry nawrót) |  | Jakość dowodów | Siła rekomendacji | Jakość dowodów | Siła rekomendacji | <b>Leki przeciwpsychotyczne I generacji</b> |  |  |  |  | Haloperidol | A | 2 | A | 2 | <b>Leki przeciwpsychotyczne II generacji</b> |  |  |  |  |
| Lek  | Leczenie pierwszego epizodu   |                   | Leczenie pacjentów z wieloma epizodami (ostry nawrót) |                   |   |  |                |                   |                |                   |   |  |  |  |  |             |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
|  | Jakość dowodów  | Siła rekomendacji | Jakość dowodów  | Siła rekomendacji |   |  |                |                   |                |                   |   |  |  |  |  |             |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| <b>Leki przeciwpsychotyczne I generacji</b>  |   |                   |   |                   |   |  |                |                   |                |                   |   |  |  |  |  |             |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| Haloperidol                                  | A   | 2                 | A   | 2                 |   |  |                |                   |                |                   |   |  |  |  |  |             |   |   |   |   |  |  |  |  |  |
| <b>Leki przeciwpsychotyczne II generacji</b> |   |                   |   |                   |   |  |                |                   |                |                   |   |  |  |  |  |             |   |   |   |   |  |  |  |  |  |

| Kraj / region   | Rekomendowane interwencje* |   |          |          |          |
|---|----------------------------|---|----------|----------|----------|
|   | Amisulpryd                 | B   | 2        | A        | 1        |
|   | Arypiprazol                | B   | 2        | A        | 1        |
|   | Asenapina <sup>2,3</sup>   | F   | -        | A        | 1/2      |
|   | Iloperidon <sup>2,3</sup>  | F   | -        | A        | 1/2      |
|   | Klozapina <sup>1</sup>     | A   | 2        | A        | 1/2      |
|   | <b>Kwetiapina</b>          | <b>A</b>  | <b>1</b> | <b>A</b> | <b>1</b> |
|   | Lurasidon <sup>2</sup>     | F   | -        | B        | 3        |
|   | <b>Olanzapina</b>          | <b>A</b>  | <b>1</b> | <b>A</b> | <b>1</b> |
|   | Paliperidon <sup>2,3</sup> | F   | -        | A        | 1/2      |
|   | <b>Risperidon</b>          | <b>A</b>  | <b>1</b> | <b>A</b> | <b>1</b> |
|   | Sertindol <sup>2,3,4</sup> | F   | -        | A        | 1/2      |
|   | Zotepina <sup>2</sup>      | F   | -        | B        | 3        |
|   | Zyprazydon                 | B   | 2        | A        | 1        |
| <p><sup>1</sup> – klozapina jest wysoce skuteczna w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii oraz pacjentów z wieloma epizodami, ale ze względu na profil działań niepożądanych przyznano mu stopień rekomendacji 2,</p> <p><sup>2</sup> – można założyć, że te leki przeciwpsychotyczne są skuteczne w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii, ale nie zidentyfikowano żadnego badania, które dostarczyłoby zaleceń opartych na dowodach,</p> <p><sup>3</sup> – te leki nie są zarejestrowane do leczenia schizofrenii we wszystkich państwach, dlatego powinny być rozważane w tych państwach jako leki z rekomendacją 2,</p> <p><sup>4</sup> – sertindol ma wskaźnik bezpieczeństwa równy 1, ale z powodu sercowo-naczyniowych działań niepożądanych jego stosowanie jest ograniczone w niektórych państwach, W tych państwach powinien być rozważany jako lek z rekomendacją 2.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów dla powyższych rekomendacji:</b></p> |                            |   |          |          |          |
| <b>Kategoria dowodów</b>  |                            | <b>Opis</b>   |          |          |          |
| A   |                            | <p><b>Pełne dowody z badań kontrolowanych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 lub więcej randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie badania kliniczne (RCT) wykazujące przewagę nad placebo i</li> <li>1 lub więcej badanie RCT wykazujące przewagę lub równoważną skuteczność w porównaniu do ustalonej terapii porównawczej w badaniu kontrolowanym placebo lub w badaniu non-inferiority o odpowiedniej sile (wymagane tylko w przypadku, gdy takie standardowe leczenie istnieje).</li> </ul> <p>W przypadku występowania negatywnych badań (badania, w których wykazano brak przewagi nad placebo lub niższość w stosunku do terapii porównawczej), konieczne jest istnienie co najmniej dwóch pozytywnych badań lub wynik metaanalizy z wszystkich dostępnych badań musi wykazać przewagę nad placebo i nie gorszą efektywność nad terapią porównawczą. Badania muszą spełniać ustalone standardy metodologiczne. Decyzja jest podejmowana na podstawie wyniku pierwszorzędowego punktu końcowego.</p> |          |          |          |
| B   |                            | <p><b>Ograniczone pozytywne dowody z badań kontrolowanych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jedno lub więcej RCT wykazujące przewagę nad placebo <b>lub</b></li> <li>randomizowane badanie kontrolowane standardowym leczeniem bez placebo z wiekością próby wystarczającą dla badań non-inferiority i</li> <li>brak negatywnych badań kontrolowanych.</li> </ul>  |          |          |          |
| C   |                            | <p><b>Dowody pochodzące z badań niekontrolowanych lub opisów przypadków/opinii ekspertów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>C1 – badania niekontrolowane,</li> <li>C2 – opisy przypadków,</li> <li>C3 – opinie ekspertów.</li> </ul>  |          |          |          |
| F   |                            | <p><b>Brak dowodów</b></p> <p>Brak adekwatnych badań potwierdzających skuteczność lub brak skuteczności.</p>  |          |          |          |
| <b>Poziom rekomendacji</b>  |                            | <b>Na podstawie</b>   |          |          |          |
| 1   |                            | Kategoria dowodów A i dobry stosunek korzyści do ryzyka   |          |          |          |
| 2   |                            | Kategoria dowodów A i umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka   |          |          |          |
| 3   |                            | Kategoria dowodów B   |          |          |          |



| Kraj / region | Rekomendowane interwencje*  |                     |
|---------------|---|---------------------|
|               | 4   | Kategoria dowodów C |
|               | <p><i>Źródło finansowania: wytyczne nie były sponsorowane przez żadną firmę farmaceutyczną</i></p> <p><i>Konflikt interesów: przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</i></p> |                     |

LPIG – leki przeciwpsychotyczne I generacji, LPIIG – leki przeciwpsychotyczne II generacji

\*Analitycy zdecydowali o pominięciu szczegółowych informacji o wyborze leków LPIG i LPIIG (w tym olanzapiny i.v.) długodziałających podawanych we wstrzyknięciu ze względu, iż nie stanowią przedmiotu niniejszej oceny.

### Podsumowanie rekomendacji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, leki przeciwpsychotyczne II generacji w tym: **kwetiapina**, **olanzapina** i **risperidon** są rekomendowane w leczeniu pierwszego epizodu schizofrenii, w ostrych nawrotach choroby oraz w leczeniu długoterminowym. W wytycznych WFSBP powyższe leki otrzymały najwyższy poziom rekomendacji. Zgodnie z zaleceniami Konsultana Krajowego przeciwwskazaniami do stosowania powyższych leków są:

- w przypadku **kwetiapiny**: wahania ciśnienia tętniczego krwi (zwłaszcza hipotonia, omdlenia), cukrzyca, BMI  $\geq 30$  (bezwzględne przeciwwskazania do stosowania); BMI= 28-30 (względne przeciwwskazania);
- w przypadku **olanzapiny**: nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą, jaskra z wąskim kątem przesączania (bezwzględne przeciwwskazania do stosowania); zaburzenia metaboliczne (cukrzyca, zmiany stęż. lipidów), BMI  $\geq 25$ , sedacja (względne przeciwwskazania do stosowania);
- w przypadku **risperidonu**: hiperprolaktynemia i kliniczne objawy wzrostu poziomu prolaktyny (bezwzględne przeciwwskazania do stosowania); objawy pozapiramidowe (względne przeciwwskazania do stosowania).

Ponadto zalecenia wskazują również na szczególne wymogi monitorowania leczenia LPIIG, w tym:

- **olanzapiny** stosowanej doustnie – pomiar masy ciała, obwód w talii, poziom glukozy we krwi, lipidogram;
- **kwetiapiny** – ciśnienie tętnicze na początku leczenia, pomiar masy ciała, obwodu w talii;
- **risperidonu** stosowanego doustnie – poziom prolaktyny.

Nie wskazano na specjalne zalecenia dotyczące osób w wieku podeszłym.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Olanzapina** – brak rekomendacji;
- **Kwetiapina** – brak rekomendacji;
- **Risperidon** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Olanzapina**
  - W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem otępienia, obserwowano zwiększoną częstość występowania zgonów oraz niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w grupie przyjmujących olanzapinę w porównaniu z grupą placebo. Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem olanzapiny w tej grupie pacjentów były: nieprawidłowy chód i upadki, natomiast częstymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, podwyższona temperatura ciała, letarg, rumień, omamy wzrokowe i nietrzymanie moczu (ChPL Anzarin, ChPL Egolanza);
  - W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku 78 lat) z psychozą spowodowaną otępieniem, i (lub) z zaburzeniami zachowania spowodowanymi otępieniem, odnotowano dwukrotne zwiększenie częstości zgonów u pacjentów leczonych olanzapiną w porównaniu z leczonymi placebo. Jednym z czynników ryzyka predysponującym populację pacjentów do zwiększonej śmiertelności był wiek  $>65$  lat (ChPL Anzarin, ChPL Egolanza);
  - U pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie olanzapiny i innych leków powodujących wydłużenie odstępu QTc, ze względu na ryzyko wystąpienia kardiologicznych zdarzeń niepożądanych (ChPL Anzarin, ChPL Egolanza);

- W trakcie badań klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku obserwowano rzadkie przypadki niedociśnienia ortostatycznego. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się okresowe pomiary ciśnienia tętniczego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (ChPL Anzorin, ChPL Egolanza).
- **Kwetiapina**
  - Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, u osób w podeszłym wieku kwetiapinę należy stosować z dużą ostrożnością szczególnie w początkowym okresie leczenia (ChPL Alcreno, ChPL Atrolak);
  - Ze względu na występowanie w początkowej fazie leczenia niedociśnienia ortostatycznego i związanych z tym zawrotów głowy, które mogą szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku zwiększyć częstość występowania upadków i ewentualnych urazów, należy poradzić pacjentom zachowanie ostrożności w trakcie leczenia kwetiapiną (ChPL Alcreno, ChPL Atrolak);
  - Należy zachować ostrożność, jeśli kwetiapina jest stosowana jednocześnie z innymi lekami wydłużającymi odstęp QT lub z lekami neuroleptycznymi, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na ryzyko związane z wydłużeniem odstępu QT (ChPL Alcreno, ChPL Atrolak);
  - W badaniach klinicznych u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat podczas leczenia kwetiapiną obserwowano zwiększoną częstość występowania wymiotów (ChPL Alcreno, ChPL Atrolak);
  - Podczas kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją, odsetek działań niepożądanych dotyczących naczyń mózgowych na 100 pacjentolat był wyższy u pacjentów leczonych kwetiapiną niż u pacjentów stosujących placebo (ChPL Alcreno, ChPL Atrolak).
- **Risperidon**
  - W metaanalizie 14 kontrolowanych badań klinicznych z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym również risperidonu, u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, którzy otrzymywali leczenie aktywne występowała zwiększona śmiertelność w porównaniu z grupą placebo. Jednakże w badaniach klinicznych z podawanym doustnie risperidonem, w tej populacji pacjentów, śmiertelność wyniosła 4,0% wśród pacjentów leczonych risperidonem i 3,1% wśród pacjentów otrzymujących placebo. Iloraz szans przy 95% przedziale ufności wyniósł 1,21 (0,7: 2,1) (ChPL Orizon, ChPL Ranperidon);
  - W badaniach klinicznych przeprowadzanych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, odnotowano większą śmiertelność u pacjentów leczonych risperidonem i furosemidem (7,3%), w porównaniu z grupą pacjentów leczonych samym risperidonem (3,1%) lub otrzymujących sam furosemid (4,1%) (ChPL Orizon, ChPL Ranperidon);
  - Lekarzom zaleca się wnikliwe przeprowadzanie oceny ryzyka i korzyści ze stosowania risperidonu u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, z uwzględnieniem indywidualnych czynników ryzyka wystąpienia udaru mózgu, a także u wszystkich pacjentów z wywiadem wskazującym na występowanie udarów mózgu (ChPL Orizon, ChPL Ranperidon);
  - W badaniach klinicznych u osób w podeszłym wieku z otępieniem raportowano przemijające napady niedokrwienne (1,4%) oraz zdarzenia mózgowo-naczyniowe (1,5%). Ponadto raportowano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością co najmniej dwukrotnie większą niż w innych populacjach osób dorosłych i wynoszącą  $\geq 5\%$ : zakażenia dróg moczowych, obrzęk obwodowy, letarg i kaszel (ChPL Orizon, ChPL Ranperidon);
  - Metaanaliza 6 badań klinicznych przeprowadzonych w populacji osób w wieku  $>65$  lat z demencją wskazały, iż u pacjentów leczonych risperidonem działania niepożądane dotyczące układu mózgowo-naczyniowego występowały statystycznie istotnie częściej w porównaniu z grupą leczonych placebo (ChPL Orizon, ChPL Ranperidon).

### 3.6.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku   | Opak.    | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| <b>Olanzapinum</b>   |          |          |          |          |          |         |          |          |   |
| Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg           | 28 szt.  | 56,16    | 58,97    | 71,50    | 71,50    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg           | 28 szt.  | 84,24    | 88,45    | 103,00   | 103,00   | ryczałt | 4,48     | 10       | 0,11                                    |
| Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg           | 28 szt.  | 112,32   | 117,94   | 134,47   | 134,47   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Anzarin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg            | 28 szt.  | 28,08    | 29,48    | 38,01    | 38,01    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Egolanza, tabl. powl., 10 mg                                       | 28 szt.  | 79,92    | 83,92    | 96,45    | 93,21    | ryczałt | 6,44     | 10       | 0,23                                    |
| Egolanza, tabl. powl., 10 mg                                       | 56 szt.  | 158,76   | 166,70   | 183,23   | 183,23   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Egolanza, tabl. powl., 5 mg  | 28 szt.  | 39,21    | 41,17    | 49,70    | 46,61    | ryczałt | 6,29     | 10       | 0,45                                    |
| Egolanza, tabl. powl., 5 mg  | 56 szt.  | 79,38    | 83,35    | 95,88    | 93,21    | ryczałt | 5,87     | 10       | 0,21                                    |
| Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 28 tabl. | 73,44    | 77,11    | 89,64    | 89,64    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg | 28 tabl. | 113,40   | 119,07   | 133,62   | 133,62   | ryczałt | 4,48     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg | 28 tabl. | 153,36   | 161,03   | 177,56   | 177,56   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapin Actavis, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg  | 28 tabl. | 34,56    | 36,29    | 44,82    | 44,82    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg  | 28 szt.  | 79,92    | 83,92    | 96,45    | 93,21    | ryczałt | 6,44     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzapina Mylan, tabl. powl., 10 mg                               | 28 szt.  | 79,92    | 83,92    | 96,45    | 93,21    | ryczałt | 6,44     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzapina Mylan, tabl. powl., 5 mg                                | 28 szt.  | 39,84    | 41,83    | 50,36    | 46,61    | ryczałt | 6,95     | 10       | 0,50                                    |
| Olanzapina Mylan, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg   | 28 szt.  | 39,85    | 41,84    | 50,37    | 46,61    | ryczałt | 6,96     | 10       | 0,50                                    |
| Olanzapina STADA, tabl. powl., 10 mg                               | 28 szt.  | 75,60    | 79,38    | 91,91    | 91,91    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapina STADA, tabl. powl., 5 mg                                | 28 szt.  | 36,72    | 38,56    | 47,09    | 46,61    | ryczałt | 3,68     | 10       | 0,26                                    |
| Olanzapine Apotex, tabl. powl., 10 mg                              | 28 tabl. | 76,84    | 80,68    | 93,21    | 93,21    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                        | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| Olanzapine Apotex, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg    | 28 tabl.                     | 76,84    | 80,68    | 93,21    | 93,21    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Apotex, tabl. powł., 10 mg                                 | 98 szt.                      | 279,50   | 293,48   | 313,04   | 313,04   | ryczałt | 10,45    | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 98 tabl.                     | 261,36   | 274,43   | 293,99   | 293,99   | ryczałt | 10,45    | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg | 28 tabl.                     | 149,36   | 156,83   | 173,36   | 173,36   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg                                  | 28 tabl.                     | 36,27    | 38,08    | 46,61    | 46,61    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzapine Apotex, tabl. powł., 5 mg                                  | 98 szt.                      | 139,75   | 146,74   | 162,30   | 162,30   | ryczałt | 5,23     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Apotex, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg  | 98 tabl.                     | 130,68   | 137,21   | 152,77   | 152,77   | ryczałt | 5,23     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg  | 28 szt.                      | 41,04    | 43,09    | 55,62    | 55,62    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg  | 28 szt.                      | 61,56    | 64,64    | 79,19    | 79,19    | ryczałt | 4,48     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzapine Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg   | 28 szt.                      | 20,52    | 21,55    | 30,08    | 30,08    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg     | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 83,00    | 87,15    | 99,68    | 93,21    | ryczałt | 9,67     | 10       | 0,35                                    |
| Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg     | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 125,28   | 131,54   | 146,09   | 139,82   | ryczałt | 10,75    | 10       | 0,26                                    |
| Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg     | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 166,86   | 175,20   | 191,73   | 186,42   | ryczałt | 11,28    | 10       | 0,20                                    |
| Olanzapine Lekam, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg      | 28 szt. (4 blist. po 7)      | 40,19    | 42,20    | 50,73    | 46,61    | ryczałt | 7,32     | 10       | 0,52                                    |
| Olanzapine Mylan, tabl. powł., 10 mg                                  | 98 szt.                      | 211,68   | 222,26   | 241,82   | 241,82   | ryczałt | 10,45    | 10       | 0,11                                    |
| Olanzaran, tabl., 10 mg   | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 63,72    | 66,91    | 79,44    | 79,44    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzaran, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg            | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 63,72    | 66,91    | 79,44    | 79,44    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzaran, tabl., 5 mg  | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.) | 31,86    | 33,45    | 41,98    | 41,98    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzin, tabl. powł., 10 mg   | 28 szt.                      | 62,64    | 65,77    | 78,30    | 78,30    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzin, tabl. powł., 10 mg   | 28 szt.                      | 58,32    | 61,24    | 73,77    | 73,77    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzin, tabl. powł., 10 mg   | 28 szt.                      | 73,76    | 77,45    | 89,98    | 89,98    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Olanzin, tabl. powł., 5 mg  | 28 szt.                      | 34,67    | 36,40    | 44,93    | 44,93    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzin, tabl. powł., 5 mg  | 28 szt.                      | 29,16    | 30,62    | 39,15    | 39,15    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olanzin, tabl. powł., 5 mg  | 28 szt.                      | 31,32    | 32,89    | 41,42    | 41,42    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Olaxax, tabl., 10 mg  | 28 tabl.                     | 76,84    | 80,68    | 93,21    | 93,21    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku  | Opak.                         | UCZ [zł]     | CHB [zł]     | CDB [zł]     | WLF [zł]     | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]  | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-----------|---|
| Olaxax, tabl., 5 mg   | 28 tabl.                      | 36,15        | 37,96        | 46,49        | 46,49        | ryczałt        | 3,20        | 10        | 0,23                                    |
| <b>Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg</b> | <b>28 tabl.</b>               | <b>76,84</b> | <b>80,68</b> | <b>93,21</b> | <b>93,21</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>10</b> | <b>0,11</b>                             |
| Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg        | 28 tabl.                      | 118,80       | 124,74       | 139,29       | 139,29       | ryczałt        | 4,48        | 10        | 0,11                                    |
| Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg        | 28 tabl.                      | 162,00       | 170,10       | 186,63       | 186,42       | ryczałt        | 6,18        | 10        | 0,11                                    |
| Olaxax Disperzi, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg         | 28 tabl.                      | 36,15        | 37,96        | 46,49        | 46,49        | ryczałt        | 3,20        | 10        | 0,23                                    |
| Olpinat, tabl. powl., 10 mg   | 28 szt.                       | 75,45        | 79,22        | 91,75        | 91,75        | ryczałt        | 3,20        | 10        | 0,11                                    |
| Olpinat, tabl. powl., 5 mg  | 28 szt.                       | 37,72        | 39,61        | 48,14        | 46,61        | ryczałt        | 4,73        | 10        | 0,34                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 10 mg   | 112 szt.                      | 319,68       | 335,66       | 356,23       | 356,23       | ryczałt        | 11,95       | 10        | 0,11                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 10 mg   | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.)  | 83,00        | 87,15        | 99,68        | 93,21        | ryczałt        | 9,67        | 10        | 0,35                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 10 mg   | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 84,24        | 88,45        | 101,27       | 99,87        | ryczałt        | 4,60        | 10        | 0,15                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 10 mg   | 56 tabl. (8 blist. po 7)      | 167,40       | 175,77       | 192,30       | 186,42       | ryczałt        | 11,85       | 10        | 0,21                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 10 mg   | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 168,48       | 176,90       | 193,72       | 193,72       | ryczałt        | 6,40        | 10        | 0,11                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 10 mg   | 90 szt.                       | 268,92       | 282,37       | 301,35       | 299,60       | ryczałt        | 11,35       | 10        | 0,13                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 5 mg  | 112 szt.                      | 159,84       | 167,83       | 184,36       | 184,36       | ryczałt        | 5,97        | 10        | 0,11                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 5 mg  | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.)  | 40,50        | 42,53        | 51,06        | 46,61        | ryczałt        | 7,65        | 10        | 0,55                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 5 mg  | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 42,12        | 44,23        | 53,05        | 49,93        | ryczałt        | 6,32        | 10        | 0,42                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 5 mg  | 56 tabl. (8 blist. po 7)      | 83,00        | 87,15        | 99,68        | 93,21        | ryczałt        | 9,67        | 10        | 0,35                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 5 mg  | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 84,24        | 88,45        | 101,27       | 99,87        | ryczałt        | 4,60        | 10        | 0,15                                    |
| Olzapin, tabl. powl., 5 mg  | 90 szt.                       | 133,00       | 139,65       | 154,63       | 149,80       | ryczałt        | 9,63        | 10        | 0,21                                    |
| Ranofren, tabl., 10 mg  | 28 szt. (4 blist. po 7 szt.)  | 84,78        | 89,02        | 101,55       | 93,21        | ryczałt        | 11,54       | 10        | 0,41                                    |
| Synza 10 mg tabletki, tabl., 10 mg                                      | 28 szt.                       | 73,44        | 77,11        | 89,64        | 89,64        | ryczałt        | 3,20        | 10        | 0,11                                    |
| Synza 5 mg tabletki, tabl., 5 mg  | 28 szt.                       | 36,72        | 38,56        | 47,09        | 46,61        | ryczałt        | 3,68        | 10        | 0,26                                    |
| Zalasta, tabl., 10 mg   | 28 szt.                       | 52,92        | 55,57        | 68,10        | 68,10        | ryczałt        | 3,20        | 10        | 0,11                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg                | 28 szt.                       | 82,08        | 86,18        | 98,71        | 93,21        | ryczałt        | 8,70        | 10        | 0,31                                    |
| Zalasta, tabl. powl., 10 mg   | 28 szt.                       | 82,08        | 86,18        | 98,71        | 93,21        | ryczałt        | 8,70        | 10        | 0,31                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                                      | Opak.    | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| Zalasta, tabl. powł., 10 mg                                     | 28 tabl. | 70,20    | 73,71    | 86,24    | 86,24    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Zalasta, tabl., 10 mg   | 35 szt.  | 106,29   | 111,60   | 125,14   | 116,51   | ryczałt | 12,36    | 10       | 0,35                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg        | 35 szt.  | 106,29   | 111,60   | 125,14   | 116,51   | ryczałt | 12,36    | 10       | 0,35                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg        | 70 szt.  | 212,59   | 223,22   | 240,77   | 233,03   | ryczałt | 15,21    | 10       | 0,22                                    |
| Zalasta, tabl., 10 mg   | 70 szt.  | 212,59   | 223,22   | 240,77   | 233,03   | ryczałt | 15,21    | 10       | 0,22                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg        | 28 szt.  | 124,20   | 130,41   | 144,96   | 139,82   | ryczałt | 9,62     | 10       | 0,23                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg        | 70 szt.  | 318,88   | 334,82   | 354,88   | 349,54   | ryczałt | 16,54    | 10       | 0,16                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg        | 28 szt.  | 165,24   | 173,50   | 190,03   | 186,42   | ryczałt | 9,58     | 10       | 0,17                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg        | 70 szt.  | 425,17   | 446,43   | 469,01   | 466,05   | ryczałt | 17,89    | 10       | 0,13                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg         | 28 szt.  | 41,04    | 43,09    | 51,62    | 46,61    | ryczałt | 8,21     | 10       | 0,59                                    |
| Zalasta, tabl. powł., 5 mg                                      | 28 szt.  | 41,04    | 43,09    | 51,62    | 46,61    | ryczałt | 8,21     | 10       | 0,59                                    |
| Zalasta, tabl., 5 mg  | 28 szt.  | 26,46    | 27,78    | 36,31    | 36,31    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg         | 35 szt.  | 53,11    | 55,77    | 65,31    | 58,26    | ryczałt | 10,25    | 10       | 0,59                                    |
| Zalasta, tabl., 5 mg  | 35 szt.  | 53,11    | 55,77    | 65,31    | 58,26    | ryczałt | 10,25    | 10       | 0,59                                    |
| Zalasta, tabl., 5 mg  | 70 szt.  | 106,29   | 111,60   | 125,14   | 116,51   | ryczałt | 12,36    | 10       | 0,35                                    |
| Zalasta, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg         | 70 szt.  | 106,29   | 111,60   | 125,14   | 116,51   | ryczałt | 12,36    | 10       | 0,35                                    |
| Zolafren, tabl. powł., 10 mg                                    | 120 szt. | 339,42   | 356,39   | 377,53   | 377,53   | ryczałt | 12,80    | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren, tabl. powł., 10 mg                                    | 30 szt.  | 91,11    | 95,67    | 108,49   | 99,87    | ryczałt | 11,82    | 10       | 0,39                                    |
| Zolafren, kaps. twarde, 10 mg                                   | 30 szt.  | 91,11    | 95,67    | 108,49   | 99,87    | ryczałt | 11,82    | 10       | 0,39                                    |
| Zolafren, tabl. powł., 10 mg                                    | 90 szt.  | 273,43   | 287,10   | 306,08   | 299,60   | ryczałt | 16,08    | 10       | 0,18                                    |
| Zolafren, tabl. powł., 5 mg                                     | 120 szt. | 169,71   | 178,20   | 195,02   | 195,02   | ryczałt | 6,40     | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren, tabl. powł., 5 mg                                     | 30 szt.  | 45,55    | 47,83    | 56,65    | 49,93    | ryczałt | 9,92     | 10       | 0,66                                    |
| Zolafren, kaps. twarde, 5 mg                                    | 30 szt.  | 45,55    | 47,83    | 56,65    | 49,93    | ryczałt | 9,92     | 10       | 0,66                                    |
| Zolafren, tabl. powł., 5 mg                                     | 90 szt.  | 136,72   | 143,56   | 158,54   | 149,80   | ryczałt | 13,54    | 10       | 0,30                                    |
| Zolafren, kaps. twarde, 7,5 mg                                  | 30 szt.  | 68,33    | 71,75    | 82,74    | 74,90    | ryczałt | 11,04    | 10       | 0,49                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 112 szt. | 316,80   | 332,64   | 353,21   | 353,21   | ryczałt | 11,95    | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 28 szt.  | 85,04    | 89,29    | 101,82   | 93,21    | ryczałt | 11,81    | 10       | 0,42                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg | 84 szt.  | 239,76   | 251,75   | 270,30   | 270,30   | ryczałt | 8,96     | 10       | 0,11                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                                      | Opak.                        | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg | 112 szt.                     | 475,20   | 498,96   | 523,56   | 523,56   | ryczałt | 17,92    | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg | 28 szt.                      | 127,56   | 133,94   | 148,49   | 139,82   | ryczałt | 13,15    | 10       | 0,31                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg | 84 szt.                      | 359,64   | 377,62   | 399,20   | 399,20   | ryczałt | 13,44    | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg | 112 szt.                     | 633,59   | 665,27   | 693,91   | 693,91   | ryczałt | 23,89    | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg | 28 szt.                      | 170,07   | 178,57   | 195,10   | 186,42   | ryczałt | 14,65    | 10       | 0,26                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg | 84 szt.                      | 479,52   | 503,50   | 528,10   | 528,10   | ryczałt | 17,92    | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg  | 112 szt.                     | 158,39   | 166,31   | 182,84   | 182,84   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg  | 28 szt.                      | 42,52    | 44,65    | 53,18    | 46,61    | ryczałt | 9,77     | 10       | 0,70                                    |
| Zolafren-swift, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg  | 84 szt.                      | 119,88   | 125,87   | 140,42   | 139,82   | ryczałt | 5,08     | 10       | 0,12                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 10 mg                                      | 30 szt. (5 blist. po 6 szt.) | 82,56    | 86,69    | 99,51    | 99,51    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 10 mg                                      | 90 szt.                      | 247,85   | 260,24   | 279,22   | 279,22   | ryczałt | 9,60     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 15 mg                                      | 30 szt.                      | 127,33   | 133,70   | 148,68   | 148,68   | ryczałt | 4,80     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 15 mg                                      | 90 szt.                      | 374,71   | 393,45   | 415,67   | 415,67   | ryczałt | 14,40    | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 20 mg                                      | 30 szt.                      | 176,58   | 185,41   | 202,23   | 199,74   | ryczałt | 8,89     | 10       | 0,15                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 20 mg                                      | 90 szt.                      | 503,50   | 528,68   | 554,15   | 554,15   | ryczałt | 19,20    | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 5 mg                                       | 30 szt. (5 blist. po 6 szt.) | 39,20    | 41,16    | 49,98    | 49,93    | ryczałt | 3,25     | 10       | 0,22                                    |
| Zolaxa, tabl. powł., 5 mg                                       | 90 szt.                      | 122,96   | 129,11   | 144,09   | 144,09   | ryczałt | 4,80     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg   | 28 szt.                      | 77,72    | 81,61    | 94,13    | 93,21    | ryczałt | 4,12     | 10       | 0,15                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg   | 56 szt.                      | 162,00   | 170,10   | 186,63   | 186,42   | ryczałt | 6,18     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg   | 28 szt.                      | 119,75   | 125,74   | 140,29   | 139,82   | ryczałt | 4,95     | 10       | 0,12                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg   | 56 szt.                      | 246,76   | 259,10   | 277,65   | 277,65   | ryczałt | 8,96     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg   | 28 szt.                      | 161,48   | 169,55   | 186,08   | 186,08   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg   | 56 szt.                      | 333,85   | 350,54   | 371,11   | 371,11   | ryczałt | 11,95    | 10       | 0,11                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg    | 28 szt.                      | 36,89    | 38,73    | 47,26    | 46,61    | ryczałt | 3,85     | 10       | 0,28                                    |
| Zolaxa Rapid, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg    | 56 szt.                      | 79,92    | 83,92    | 96,45    | 93,21    | ryczałt | 6,44     | 10       | 0,23                                    |
| Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 10 mg     | 28 szt.                      | 63,18    | 66,34    | 78,87    | 78,87    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,11                                    |
| Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 15 mg     | 28 szt.                      | 104,76   | 110,00   | 124,55   | 124,55   | ryczałt | 4,48     | 10       | 0,11                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                                  | Opak.    | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 20 mg | 28 szt.  | 121,24   | 127,30   | 143,83   | 143,83   | ryczałt | 5,97     | 10       | 0,11                                    |
| Zopridoxin, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg  | 28 szt.  | 31,32    | 32,89    | 41,42    | 41,42    | ryczałt | 3,20     | 10       | 0,23                                    |
| <b>Quetiapinum</b>  |          |          |          |          |          |         |          |          |   |
| Alcreno, tabl. powl., 100 mg                                | 30 szt.  | 16,20    | 17,01    | 22,48    | 22,25    | ryczałt | 3,43     | 400      | 0,46                                    |
| Alcreno, tabl. powl., 200 mg                                | 30 tabl. | 32,40    | 34,02    | 42,47    | 42,47    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,21                                    |
| Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powl., 100 mg              | 60 szt.  | 32,40    | 34,02    | 42,47    | 42,47    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,21                                    |
| Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powl., 200 mg              | 60 szt.  | 69,12    | 72,58    | 85,02    | 85,02    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,11                                    |
| Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powl., 25 mg               | 30 szt.  | 4,32     | 4,54     | 6,52     | 5,56     | ryczałt | 4,16     | 400      | 2,21                                    |
| Alcreno/Quetiapine Accord, tabl. powl., 300 mg              | 60 szt.  | 103,68   | 108,86   | 123,31   | 123,31   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| ApoTiapina, tabl. powl., 100 mg                             | 60 tabl. | 42,11    | 44,22    | 52,67    | 44,50    | ryczałt | 11,37    | 400      | 0,76                                    |
| ApoTiapina, tabl. powl., 200 mg                             | 60 tabl. | 84,22    | 88,43    | 100,87   | 89,00    | ryczałt | 15,07    | 400      | 0,50                                    |
| ApoTiapina, tabl. powl., 25 mg                              | 30 tabl. | 6,07     | 6,37     | 8,35     | 5,56     | ryczałt | 5,99     | 400      | 3,19                                    |
| Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg         | 60 tabl. | 44,71    | 46,95    | 57,40    | 57,40    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,14                                    |
| Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg         | 60 tabl. | 59,62    | 62,60    | 75,04    | 75,04    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,11                                    |
| Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg         | 60 tabl. | 89,42    | 93,89    | 108,35   | 108,35   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg         | 60 tabl. | 119,23   | 125,19   | 141,63   | 141,63   | ryczałt | 6,40     | 400      | 0,11                                    |
| Atrolak, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg          | 30 tabl. | 7,45     | 7,82     | 11,30    | 11,13    | ryczałt | 3,37     | 400      | 0,90                                    |
| Atrolak, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg                  | 60 szt.  | 14,90    | 15,65    | 21,12    | 21,12    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,43                                    |
| Bonogren, tabl. powl., 100 mg                               | 60 szt.  | 34,34    | 36,06    | 44,51    | 44,50    | ryczałt | 3,21     | 400      | 0,21                                    |
| Bonogren, tabl. powl., 200 mg                               | 60 szt.  | 72,92    | 76,57    | 89,01    | 89,00    | ryczałt | 3,21     | 400      | 0,11                                    |
| Bonogren, tabl. powl., 25 mg                                | 30 szt.  | 6,07     | 6,37     | 8,35     | 5,56     | ryczałt | 5,99     | 400      | 3,19                                    |
| Bonogren, tabl. powl., 300 mg                               | 60 szt.  | 111,89   | 117,48   | 131,93   | 131,93   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg     | 60 szt.  | 68,04    | 71,44    | 83,88    | 83,88    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,11                                    |
| Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg     | 60 szt.  | 103,68   | 108,86   | 123,31   | 123,31   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Bonogren SR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg     | 60 szt.  | 140,40   | 147,42   | 163,86   | 163,86   | ryczałt | 6,40     | 400      | 0,11                                    |
| Etiagen, tabl. powl., 100 mg                                | 60 szt.  | 39,96    | 41,96    | 50,41    | 44,50    | ryczałt | 9,11     | 400      | 0,61                                    |
| Etiagen, tabl. powl., 200 mg                                | 60 szt.  | 79,92    | 83,92    | 96,36    | 89,00    | ryczałt | 10,56    | 400      | 0,35                                    |
| Etiagen, tabl. powl., 25 mg                                 | 30 szt.  | 6,07     | 6,37     | 8,35     | 5,56     | ryczałt | 5,99     | 400      | 3,19                                    |



| Nazwa, postać i dawka leku                                 | Opak.                           | UCZ [zł]      | CHB [zł]      | CDB [zł]      | WLF [zł]      | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|-------------|------------|---|
| Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg        | 30 szt.                         | 36,94         | 38,79         | 47,24         | 44,50         | ryczałt        | 5,94        | 400        | 0,40                                    |
| Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg        | 30 szt.                         | 55,08         | 57,83         | 68,28         | 66,75         | ryczałt        | 4,73        | 400        | 0,21                                    |
| Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg        | 30 szt.                         | 73,44         | 77,11         | 89,55         | 89,00         | ryczałt        | 3,75        | 400        | 0,13                                    |
| Etiagen XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg         | 30 szt.                         | 9,18          | 9,64          | 13,12         | 11,13         | ryczałt        | 5,19        | 400        | 1,38                                    |
| Kefrenex, tabl. powł., 100 mg                              | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 37,80         | 39,69         | 48,14         | 44,50         | ryczałt        | 6,84        | 400        | 0,46                                    |
| Kefrenex, tabl. powł., 200 mg                              | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 75,60         | 79,38         | 91,82         | 89,00         | ryczałt        | 6,02        | 400        | 0,20                                    |
| Kefrenex, tabl. powł., 25 mg                               | 30 szt.                         | 5,35          | 5,62          | 7,60          | 5,56          | ryczałt        | 5,24        | 400        | 2,79                                    |
| Kefrenex, tabl. powł., 300 mg                              | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 113,40        | 119,07        | 133,52        | 133,50        | ryczałt        | 4,82        | 400        | 0,11                                    |
| Ketilept 100 mg, tabl. powł., 100 mg                       | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 39,91         | 41,91         | 50,36         | 44,50         | ryczałt        | 9,06        | 400        | 0,60                                    |
| Ketilept 200 mg, tabl. powł., 200 mg                       | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 77,22         | 81,08         | 93,52         | 89,00         | ryczałt        | 7,72        | 400        | 0,26                                    |
| Ketilept 25 mg, tabl. powł., 25 mg                         | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)   | 5,89          | 6,18          | 8,16          | 5,56          | ryczałt        | 5,80        | 400        | 3,09                                    |
| Ketilept 300 mg, tabl. powł., 300 mg                       | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 117,18        | 123,04        | 137,49        | 133,50        | ryczałt        | 8,79        | 400        | 0,20                                    |
| Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 150 mg        | 60 szt.                         | 56,68         | 59,51         | 69,96         | 66,75         | ryczałt        | 6,41        | 400        | 0,28                                    |
| Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg        | 60 szt.                         | 75,58         | 79,36         | 91,80         | 89,00         | ryczałt        | 6,00        | 400        | 0,20                                    |
| <b>Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg</b> | <b>60 szt.</b>                  | <b>113,38</b> | <b>119,05</b> | <b>133,50</b> | <b>133,50</b> | <b>ryczałt</b> | <b>4,80</b> | <b>400</b> | <b>0,11</b>                             |
| Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg        | 60 szt.                         | 151,18        | 158,74        | 175,18        | 175,18        | ryczałt        | 6,40        | 400        | 0,11                                    |
| Ketilept Retard, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg         | 60 szt.                         | 18,88         | 19,82         | 25,29         | 22,25         | ryczałt        | 6,24        | 400        | 0,83                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 100 mg                             | 100 szt. (10 blist. po 10 szt.) | 64,80         | 68,04         | 79,15         | 74,17         | ryczałt        | 8,18        | 400        | 0,33                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 100 mg                             | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)   | 19,76         | 20,75         | 26,22         | 22,25         | ryczałt        | 7,17        | 400        | 0,96                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 100 mg                             | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 39,96         | 41,96         | 50,41         | 44,50         | ryczałt        | 9,11        | 400        | 0,61                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 200 mg                             | 100 szt. (10 blist. po 10 szt.) | 129,60        | 136,08        | 151,19        | 148,33        | ryczałt        | 8,19        | 400        | 0,16                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 200 mg                             | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)   | 38,34         | 40,26         | 48,71         | 44,50         | ryczałt        | 7,41        | 400        | 0,49                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 200 mg                             | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)   | 77,76         | 81,65         | 94,09         | 89,00         | ryczałt        | 8,29        | 400        | 0,28                                    |
| Ketipinor, tabl. powł., 25 mg                              | 100 szt. (10 blist. po 10 szt.) | 20,09         | 21,09         | 25,90         | 18,54         | ryczałt        | 10,56       | 400        | 1,69                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                              | Opak.                         | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
|   | szt.)                         |          |          |          |          |         |          |          |   |
| Ketipinor, tabl. powł., 300 mg                          | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) | 112,32   | 117,94   | 132,39   | 132,39   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Ketrel, tabl. powł., 100 mg                             | 60 szt. (1 poj. po 60 szt.)   | 41,04    | 43,09    | 51,54    | 44,50    | ryczałt | 10,24    | 400      | 0,68                                    |
| Ketrel, tabl. powł., 200 mg                             | 60 szt. (1 poj. po 60 szt.)   | 83,16    | 87,32    | 99,76    | 89,00    | ryczałt | 13,96    | 400      | 0,47                                    |
| Ketrel, tabl. powł., 25 mg                              | 30 szt. (1 poj. po 30 szt.)   | 5,86     | 6,15     | 8,13     | 5,56     | ryczałt | 5,77     | 400      | 3,07                                    |
| Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg           | 60 szt.                       | 74,74    | 78,48    | 90,92    | 89,00    | ryczałt | 5,12     | 400      | 0,17                                    |
| Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 300 mg           | 60 szt.                       | 112,10   | 117,71   | 132,16   | 132,16   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 400 mg           | 60 szt.                       | 149,47   | 156,94   | 173,37   | 173,37   | ryczałt | 6,40     | 400      | 0,11                                    |
| Kvelux SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg            | 30 szt.                       | 9,34     | 9,81     | 13,29    | 11,13    | ryczałt | 5,36     | 400      | 1,43                                    |
| Kventiax 100 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 100 mg | 60 szt.                       | 41,80    | 43,89    | 52,34    | 44,50    | ryczałt | 11,04    | 400      | 0,74                                    |
| Kventiax 200 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 200 mg | 60 szt.                       | 83,81    | 88,00    | 100,44   | 89,00    | ryczałt | 14,64    | 400      | 0,49                                    |
| Kventiax 25 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 25 mg   | 30 szt.                       | 5,52     | 5,80     | 7,78     | 5,56     | ryczałt | 5,42     | 400      | 2,88                                    |
| Kventiax 300 mg tabletki powlekane, tabl. powł., 300 mg | 60 szt.                       | 125,82   | 132,11   | 146,56   | 133,50   | ryczałt | 17,86    | 400      | 0,40                                    |
| Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg    | 60 tabl.                      | 56,62    | 59,45    | 69,90    | 66,75    | ryczałt | 6,35     | 400      | 0,28                                    |
| Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg    | 60 tabl.                      | 75,49    | 79,26    | 91,70    | 89,00    | ryczałt | 5,90     | 400      | 0,20                                    |
| Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg    | 60 tabl.                      | 113,24   | 118,90   | 133,35   | 133,35   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Kventiax SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg     | 60 szt.                       | 18,87    | 19,81    | 25,28    | 22,25    | ryczałt | 6,23     | 400      | 0,83                                    |
| Kwetaplex, tabl. powł., 100 mg                          | 60 szt.                       | 42,12    | 44,23    | 52,68    | 44,50    | ryczałt | 11,38    | 400      | 0,76                                    |
| Kwetaplex, tabl. powł., 150 mg                          | 60 szt.                       | 63,18    | 66,34    | 76,79    | 66,75    | ryczałt | 13,24    | 400      | 0,59                                    |
| Kwetaplex, tabl. powł., 200 mg                          | 60 szt.                       | 84,24    | 88,45    | 100,89   | 89,00    | ryczałt | 15,09    | 400      | 0,50                                    |
| Kwetaplex, tabl. powł., 25 mg                           | 30 szt.                       | 6,08     | 6,38     | 8,36     | 5,56     | ryczałt | 6,00     | 400      | 3,19                                    |
| Kwetaplex, tabl. powł., 300 mg                          | 60 szt.                       | 125,76   | 132,05   | 146,50   | 133,50   | ryczałt | 17,80    | 400      | 0,40                                    |
| Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg   | 60 szt.                       | 56,70    | 59,54    | 69,99    | 66,75    | ryczałt | 6,44     | 400      | 0,29                                    |
| Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg   | 60 szt.                       | 75,60    | 79,38    | 91,82    | 89,00    | ryczałt | 6,02     | 400      | 0,20                                    |
| Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg   | 60 szt.                       | 113,40   | 119,07   | 133,52   | 133,50   | ryczałt | 4,82     | 400      | 0,11                                    |
| Kwetaplex XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg   | 60 szt.                       | 151,20   | 158,76   | 175,20   | 175,20   | ryczałt | 6,40     | 400      | 0,11                                    |
| Pinexet 100 mg, tabl. powł., 100 mg                     | 60 szt.                       | 39,96    | 41,96    | 50,41    | 44,50    | ryczałt | 9,11     | 400      | 0,61                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                                 | Opak.                         | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| Pinexet 200 mg, tabl. powł., 200 mg                        | 60 szt.                       | 78,84    | 82,78    | 95,22    | 89,00    | ryczałt | 9,42     | 400      | 0,31                                    |
| Pinexet 25 mg, tabl. powł., 25 mg                          | 30 szt.                       | 5,62     | 5,90     | 7,88     | 5,56     | ryczałt | 5,52     | 400      | 2,94                                    |
| Pinexet 300 mg, tabl. powł., 300 mg                        | 60 szt.                       | 117,83   | 123,72   | 138,17   | 133,50   | ryczałt | 9,47     | 400      | 0,21                                    |
| Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 200 mg             | 60 szt.                       | 75,60    | 79,38    | 91,82    | 89,00    | ryczałt | 6,02     | 400      | 0,20                                    |
| Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg        | 60 szt.                       | 113,40   | 119,07   | 133,52   | 133,50   | ryczałt | 4,82     | 400      | 0,11                                    |
| Pinexet SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg        | 60 szt.                       | 151,20   | 158,76   | 175,20   | 175,20   | ryczałt | 6,40     | 400      | 0,11                                    |
| Pinexet SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 50 mg              | 60 szt.                       | 18,90    | 19,85    | 25,32    | 22,25    | ryczałt | 6,27     | 400      | 0,84                                    |
| Quentapil, tabl. powł., 25 mg                              | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 5,52     | 5,80     | 7,78     | 5,56     | ryczałt | 5,42     | 400      | 2,88                                    |
| Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 100 mg                 | 60 szt.                       | 39,95    | 41,95    | 50,40    | 44,50    | ryczałt | 9,10     | 400      | 0,61                                    |
| Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 200 mg                 | 60 szt.                       | 80,64    | 84,67    | 97,11    | 89,00    | ryczałt | 11,31    | 400      | 0,38                                    |
| Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 25 mg                  | 30 szt.                       | 5,12     | 5,38     | 7,36     | 5,56     | ryczałt | 5,00     | 400      | 2,66                                    |
| Quetiapin NeuroPharma, tabl. powł., 300 mg                 | 60 szt.                       | 120,96   | 127,01   | 141,46   | 133,50   | ryczałt | 12,76    | 400      | 0,28                                    |
| Setinin, tabl. powł., 100 mg                               | 60 szt.                       | 37,80    | 39,69    | 48,14    | 44,50    | ryczałt | 6,84     | 400      | 0,46                                    |
| Setinin, tabl. powł., 200 mg                               | 60 szt.                       | 75,60    | 79,38    | 91,82    | 89,00    | ryczałt | 6,02     | 400      | 0,20                                    |
| Setinin, tabl. powł., 300 mg                               | 60 szt.                       | 113,38   | 119,05   | 133,50   | 133,50   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg     | 60 tabl.                      | 71,28    | 74,84    | 87,28    | 87,28    | ryczałt | 3,20     | 400      | 0,11                                    |
| Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg     | 60 tabl.                      | 106,92   | 112,27   | 126,72   | 126,72   | ryczałt | 4,80     | 400      | 0,11                                    |
| Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg     | 60 tabl.                      | 142,56   | 149,69   | 166,13   | 166,13   | ryczałt | 6,40     | 400      | 0,11                                    |
| Symquel XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg      | 60 tabl.                      | 17,82    | 18,71    | 24,18    | 22,25    | ryczałt | 5,13     | 400      | 0,68                                    |
| <b>Risperidonum</b>  |                               |          |          |          |          |         |          |          |   |
| Orizon, tabl. powł., 1 mg                                  | 20 szt.                       | 6,48     | 6,80     | 9,56     | 9,56     | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,80                                    |
| Orizon, tabl. powł., 1 mg                                  | 60 szt.                       | 16,20    | 17,01    | 22,90    | 22,90    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,27                                    |
| Orizon, roztwór doustny, 1 mg/ml                           | 100 ml                        | 31,32    | 32,89    | 41,04    | 41,04    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,16                                    |
| Orizon, tabl. powł., 2 mg                                  | 60 szt.                       | 32,40    | 34,02    | 43,04    | 43,04    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,13                                    |
| Orizon, tabl. powł., 3 mg                                  | 60 szt.                       | 48,60    | 51,03    | 62,31    | 62,31    | ryczałt | 3,84     | 5        | 0,11                                    |
| Orizon, tabl. powł., 4 mg                                  | 60 szt.                       | 64,80    | 68,04    | 81,06    | 81,06    | ryczałt | 5,12     | 5        | 0,11                                    |
| Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 9,40     | 9,87     | 13,63    | 13,63    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,53                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                                 | Opak.                                | UCZ [zł]    | CHB [zł]    | CDB [zł]     | WLF [zł]     | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|----------|---|
| Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 18,79       | 19,73       | 25,62        | 25,62        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,27                                    |
| Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 3 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 28,19       | 29,60       | 37,19        | 37,19        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,18                                    |
| Ranperidon, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 37,58       | 39,46       | 48,48        | 48,48        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,13                                    |
| Risperidon Vipharm, tabl. powl., 1 mg                      | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 6,86        | 7,20        | 9,96         | 9,96         | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,80                                    |
| Risperidon Vipharm, tabl. powl., 2 mg                      | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 14,23       | 14,94       | 19,46        | 19,46        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,40                                    |
| Risperidon Vipharm, tabl. powl., 3 mg                      | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 22,25       | 23,36       | 29,25        | 29,25        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,27                                    |
| Risperidon Vipharm, tabl. powl., 4 mg                      | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 30,24       | 31,75       | 38,77        | 38,77        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,20                                    |
| Risperidone Farmax, tabl. powl., 1 mg                      | 20 szt.                              | 5,40        | 5,67        | 8,43         | 8,43         | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,80                                    |
| Risperidone Farmax, tabl. powl., 2 mg                      | 20 szt.                              | 10,80       | 11,34       | 15,86        | 15,86        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,40                                    |
| Risperidone Farmax, tabl. powl., 3 mg                      | 20 szt.                              | 16,20       | 17,01       | 22,90        | 22,90        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,27                                    |
| <b>Risperon, tabl. powl., 1 mg</b>                         | <b>20 szt. (2 blist. po 10 szt.)</b> | <b>7,32</b> | <b>7,69</b> | <b>10,45</b> | <b>10,30</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,35</b> | <b>5</b> | <b>0,84</b>                             |
| Risperon, tabl. powl., 1 mg                                | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)        | 22,00       | 23,10       | 28,99        | 28,99        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,27                                    |
| Risperon, tabl. powl., 2 mg                                | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 15,02       | 15,77       | 20,29        | 20,29        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,40                                    |
| Risperon, tabl. powl., 2 mg                                | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)        | 45,82       | 48,11       | 57,13        | 57,13        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,13                                    |
| Risperon, tabl. powl., 3 mg                                | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 21,98       | 23,08       | 28,97        | 28,97        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,27                                    |
| Risperon, tabl. powl., 3 mg                                | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)        | 72,85       | 76,49       | 87,77        | 87,77        | ryczałt        | 3,84        | 5        | 0,11                                    |
| Risperon, tabl. powl., 4 mg                                | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 29,30       | 30,77       | 37,79        | 37,79        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,20                                    |
| Risperon, tabl. powl., 4 mg                                | 60 szt. (6 blist. po 10 szt.)        | 97,41       | 102,28      | 115,30       | 115,30       | ryczałt        | 5,12        | 5        | 0,11                                    |
| Rispolept, tabl. powl., 1 mg                               | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 7,33        | 7,70        | 10,46        | 10,30        | ryczałt        | 3,36        | 5        | 0,84                                    |
| Rispolept, roztwór doustny, 1 mg/ml                        | 100 ml                               | 36,86       | 38,70       | 46,85        | 46,85        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,16                                    |
| Rispolept, tabl. powl., 2 mg                               | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 15,03       | 15,78       | 20,30        | 20,30        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,40                                    |
| Rispolept, tabl. powl., 3 mg                               | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 21,99       | 23,09       | 28,98        | 28,98        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,27                                    |
| Rispolept, tabl. powl., 4 mg                               | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.)        | 29,31       | 30,78       | 37,80        | 37,80        | ryczałt        | 3,20        | 5        | 0,20                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku   | Opak.                         | UCZ [zł] | CHB [zł] | CDB [zł] | WLF [zł] | PO [zł] | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|---|
| Ryspolit, tabl. powł., 1 mg  | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 7,18     | 7,54     | 10,30    | 10,30    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,80                                    |
| Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml                                 | 1 but. po 100 ml              | 36,86    | 38,70    | 46,85    | 46,85    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,16                                    |
| Ryspolit, roztwór doustny, 1 mg/ml                                 | 1 but. po 30 ml               | 10,69    | 11,22    | 14,98    | 14,98    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,53                                    |
| Ryspolit, tabl. powł., 2 mg  | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 15,23    | 15,99    | 20,51    | 20,51    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,40                                    |
| Ryspolit, tabl. powł., 3 mg  | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 23,00    | 24,15    | 30,04    | 30,04    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,27                                    |
| Ryspolit, tabl. powł., 4 mg  | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 30,78    | 32,32    | 39,34    | 39,34    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,20                                    |
| Speridan 1 mg, tabl. powł., 1 mg                                   | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 5,40     | 5,67     | 8,43     | 8,43     | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,80                                    |
| Speridan 2 mg, tabl. powł., 2 mg                                   | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 10,80    | 11,34    | 15,86    | 15,86    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,40                                    |
| Speridan 3 mg, tabl. powł., 3 mg                                   | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 16,20    | 17,01    | 22,90    | 22,90    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,27                                    |
| Speridan 4 mg, tabl. powł., 4 mg                                   | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 21,60    | 22,68    | 29,70    | 29,70    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,20                                    |
| Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 6,05     | 6,35     | 9,11     | 9,11     | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,80                                    |
| Torendo Q-Tab 1 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 1 mg | 50 szt. (5 blist. po 10 szt.) | 13,39    | 14,06    | 19,33    | 19,33    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,32                                    |
| Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg | 20 szt. (2 blist. po 10 szt.) | 12,10    | 12,71    | 17,23    | 17,23    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,40                                    |
| Torendo Q-Tab 2 mg, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2 mg | 50 szt. (5 blist. po 10 szt.) | 26,78    | 28,12    | 36,27    | 36,27    | ryczałt | 3,20     | 5        | 0,16                                    |

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających:

- Olanzapinum: 0,11 zł – 0,70 zł,
- Quetiapinum: 0,11 zł – 3,19 zł,
- Risperidonum: 0,11 zł – 0,84 zł.

## 3.7. Depresja

### 3.7.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla depresji (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) przedstawiony w opracowaniu OT.434.25.2016:

- łagodny epizod depresji: 0,140;
- umiarkowany epizod depresji: 0,350;
- ciężki epizod depresji: 0,760;
- dystymia: 0,140.

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia określony w raporcie z 2016 r. dla depresji wynosił: 29 (tys.).

[Źródła: OT.434.25.2016]

Współczynniki obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla depresji (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) odnalezione w ramach niniejszego opracowania:

- łagodny epizod depresji: 0,145 (0,099 – 0,209);
- umiarkowany epizod depresji: 0,396 (0,267 – 0,531);
- ciężki epizod depresji: 0,658 (0,477 – 0,807);
- objawowa dystymia: 0,145 (0,099 – 0,209).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla zaburzeń depresyjnych na podstawie danych WHO opublikowanych w 2016 r. wynosi: 38,7 tys., dla ciężkiej depresji: 31,0 tys., natomiast dla dystymii: 7,6 tys.

[Źródła: WHO 2016, GDB 2016]

#### Definicja

Zaburzenia depresyjne charakteryzują się głębokim i uporczywym obniżeniem nastroju, który powoduje upośledzenie funkcjonowania, któremu niekiedy towarzyszy zmniejszenie zakresu zainteresowań oraz odczuwania przyjemności w związku z wykonywaniem czynności, które wcześniej ją sprawiały.

Obraz kliniczny depresji u osób w wieku podeszłym jest podobny do tego u osób młodszych. Charakteryzuje się występowaniem niepokoju ruchowego (agitacją), zahamowaniem ruchowym, nastawieniem hipochondrycznym, zaburzeniami czynności poznawczych, urojeniami hipochondrycznymi, prześladowczymi i zubożeniami, obwinianiem się, poczuciem winy i bezwartościowości, mogą pojawić się także urojenia nihilistyczne, rzadko występują omamy.

#### Epidemiologia

Depresja u osób starszych jest chorobą występującą niemal tak samo często, jak w całej populacji. Szacuje się, że ta jednostka chorobowa dotyka nawet 20% populacji osób w podeszłym wieku.

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Depresja nieleczona przyczynia się do zwiększenia chorobowości i śmiertelności, upośledzenia funkcjonowania, niskiej jakości życia, zwiększenia kosztów opieki zdrowotnej oraz cierpienia ludzkiego. Może także zaostrzać przebieg innych chorób, prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń odnośnie do przyjmowania leków oraz nasilać objawy somatyczne współistniejących chorób przewlekłych.

Na podstawie badań stwierdzono, iż w trakcie rocznej obserwacji pacjentów ze zdiagnozowaną depresją u 35-68% utrzymuje się poprawa, u 14-29% występują stale objawy depresyjne, natomiast u 12-19% dochodzi do nawrotu choroby. W okresie trzyletnim remisję odnotowuje się u 22-31% pacjentów, u 28-38% może wystąpić kolejny epizod depresji, który ustępuje po zastosowanym leczeniu, 23-32% chorych uzyskuje częściową poprawę, natomiast u 7-17% objawy depresyjne utrzymują się na stałym poziomie.

## Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia depresji jest ustąpienie objawów i uzyskanie jakości życia i sposobu funkcjonowania pacjenta sprzed choroby. Ważne jest również zapobieganie nawrotom. Łagodniejsze przypadki depresji można leczyć psychoterapią i wsparciem psychicznym (szacunek dla godności pacjenta, wsparcie materialne i finansowe, zainteresowanie problemami pacjenta, kontakt z rodziną). Ważną rolę odgrywa lekarz rodzinny, który w odpowiednim momencie powinien wystawić wniosek o objęcie pacjenta opieką społeczną. Istotna jest regularna aktywność fizyczna, która zapobiega depresji i łagodzi jej przebieg. Umiarkowane i ciężkie depresje leczy się farmakologicznie i/lub stosując psychoterapię. Niekiedy wskazane są elektrowstrząsy. W ciężkich przypadkach konieczne jest długotrwałe leczenie podtrzymujące za pomocą tymoleptyku. Przeważnie wystarcza leczenie ambulatoryjne. Skierowanie do szpitala jest wskazane w razie stwierdzenia nasilonych myśli samobójczych (zwłaszcza, gdy brakuje wsparcia ze strony rodziny), depresji z objawami psychotycznymi oraz poważnych powikłań somatycznych.

[Źródło OT.434.25.2016, [psychiatria.mp.pl](http://psychiatria.mp.pl) data dostępu: 16.05.2018 r.]

### 3.7.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 7.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych w celu identyfikacji wytycznych postępowania klinicznego w depresji dotyczących stosowania substancji czynnych:

- Flupentixolum – grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne tioksantenu, podanie doustne;
- Chlorprothixenum – grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpsychotyczne, pochodne tioksantenu, podanie doustne;

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie depresji:

- polskie: Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP),
- europejskie: *European Psychiatric Association (EPA)*,
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje i zalecenia odnoszące się do postępowania w depresji u dorosłych ze szczególną uwagą skierowaną na farmakoterapię.

**Tabela 16. Przegląd rekomendacji klinicznych dot. depresji**

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <p><b>NICE 2009</b><br/>(aktualizacja w 2018 r.)<br/>(Wielka Brytania)</p> | <p><b>Zalecenia dotyczące terapii antydepresantami u osób dorosłych.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Planując przepisanie pacjentowi leków antydepresyjnych należy w pierwszej kolejności wybrać generyczną formę SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) ze względu na fakt, iż są równie efektywne jak inne antydepresanty i mają lepszy stosunek korzyści do ryzyka. Przy ich wyborze należy brać pod uwagę następujące kwestie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Terapia SSRI wiąże się z podwyższonym ryzykiem krwawienia, przede wszystkim u starszych pacjentów. Należy rozważyć podanie leku gastroprotekcynowego u pacjentów przyjmujących NSAID (niesteroidowe leki przeciwzapalne) lub aspirynę.</li> <li>○ Fluoksetyna, fluwoksamina i paroksetyna mają większą skłonność do wchodzenia w interakcję z innymi lekami.</li> <li>○ Paroksetyna jest związana z wyższą częstością braku kontynuacji niż inne SSRI.</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko samobójstwa, należy wziąć pod uwagę toksyczność leku związaną z przedawkowaniem. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W porównaniu z innymi równie skutecznymi lekami przeciwdepresyjnymi zalecanymi w podstawowej opiece zdrowotnej, wenlafaksyna wiąże się z większym ryzykiem zgonu z powodu przedawkowania.</li> <li>○ Największe ryzyko przedawkowania dotyczy TCA (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne), z wyjątkiem lofepraminy.</li> </ul> </li> <li>• Przepisując leki inne niż SSRI, należy wziąć pod uwagę, że: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Występuje zwiększone prawdopodobieństwo, iż pacjent zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych, co w konsekwencji doprowadzi do konieczności stopniowego</li> </ul> </li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region)            | Rekomendowane interwencje  |
|---|--|
|   | <p>zwiększania dawki w przypadku wenlafaksyny, duloksetyny i TCA,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nieodwracalne MAOI (inhibitory monoaminooksydazy), takie jak fenelzyna, skojarzone leki przeciwdepresyjne i litowa amplifikacja leków przeciwdepresyjnych powinny być przepisywane wyłącznie przez lekarzy specjalistów,</li> <li>○ Nie należy pacjentom podawać dosulepiny.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy przepisać pacjentowi dawkę odpowiednią do wieku, uwzględniając wpływ na ogólne funkcjonowanie fizyczne, i wpływ leku na farmakodynamikę i farmakokinetykę innych przyjmowanych leków.</li> <li>• Należy ostrożnie kontrolować działania niepożądane.</li> </ul> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p>  |
| <p><b>WFSBP 2015 (Międzynarodowe)</b></p> | <p><b>Wytyczne odnoszą się do leczenia podtrzymującego w zaburzeniach depresyjnych.</b></p> <p>W celu zapobiegania nawrotom depresji najlepszą opcją terapeutyczną jest kontynuacja przyjmowania tej samej dawki antydepresantów przyjmowanych podczas leczenia doraźnego. (A 1)</p> <p>W zapobieganiu nawrotom depresji skuteczne są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCA (amitryptylina, imipramina, nortryptylina, maprotylina) (A 2),</li> <li>• inhibitory MAO (fenelzyna, tranilcypromina) (A 2),</li> <li>• citalopram (A 1),</li> <li>• escitalopram (A 1),</li> <li>• fluoksetyna (A 2),</li> <li>• fluwoksamina (A 2),</li> <li>• paroksetyna (A 1),</li> <li>• sertralina (A 1),</li> <li>• SNRI (wenlafaksyna) (A 2),</li> <li>• duloksetyna (A 2),</li> <li>• wortioksetyna (B 3).</li> </ul> <p>W ramach terapii podtrzymującej w nawracającej jednobiegunowej depresji stosowany jest lit. (A 2)</p> <p>W RCT wykazano wyższość kwetiapiny względem PLC w ramach terapii podtrzymującej w celu zapobiegania nawrotów zaburzeń depresyjnych. (B 3)</p> <p>Wśród grupy leków stabilizujących nastrój, stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, najbardziej przebadanym lekiem jest karbamazepina. (C1 4) Chociaż dowody na skuteczność profilaktyczną karbamazepiny w depresji jednobiegunowej są ograniczone, to wyniki wskazują, że karbamazepina może stanowić alternatywę dla pacjentów nietolerujących lub niereagujących na leczenie podtrzymujące litem lub lekami przeciwdepresyjnymi (C 4).</p> <p>W dwuletnim RCT porównującym mirtazapinę i amitryptylinę odnotowano dłuższy czas do nawrotu choroby w grupie mirtazapiny. (B 3)</p> <p>W rocznym badaniu podwójnie zaślepionym odnotowano większą poprawę w niektórych wskaźnikach leczenia w grupie przyjmującej wenlafaksynę w porównaniu z grupą przyjmującą imipraminę. (B 3)</p> <p>Wstępne dane wskazują na skuteczność kwetiapiny jako środka przeciwpsychotycznego drugiej generacji w leczeniu podtrzymującym w depresji jednobiegunowej. (B 3)</p> <p>Dowody na skuteczność terapii lekami stosowanymi wcześniej w celu osiągnięcia remisji skojarzonymi z suplementacją hormonu tarczycy (L-tyroksyna) w przypadku pogorszenia objawów, nawrotu i w ramach późniejszej terapii podtrzymującej są ograniczone i jest wymagana ścisła kontrola potencjalnych efektów niepożądanych. (C 4)</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów dla powyższych rekomendacji:</b></p> |



| Organizacja, rok (kraj/region)            | Rekomendowane interwencje  |  |
|---|--|--|
|   | <b>Kategoria dowodów</b>   | <b>Opis</b>  |
|   | A  | <p><b>Pełne dowody z badań kontrolowanych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 lub więcej randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepiene badania kliniczne (RCT) wykazujące przewagę nad placebo i</li> <li>• 1 lub więcej badanie RCT wykazujące przewagę lub równoważną skuteczność w porównaniu do ustalonej terapii porównawczej w badaniu kontrolowanym placebo lub w badaniu non-inferiority o odpowiedniej sile (wymagane tylko w przypadku, gdy takie standardowe leczenie istnieje).</li> </ul> <p>W przypadku występowania negatywnych badań (badania, w których wykazano brak przewagi nad placebo lub niższość w stosunku do terapii porównawczej), konieczne jest istnienie co najmniej dwóch pozytywnych badań lub wynik metaanalizy z wszystkich dostępnych badań musi wykazać przewagę nad placebo i nie gorszą efektywność nad terapia porównawczą. Badania muszą spełniać ustalone standardy metodologiczne. Decyzja jest podejmowana na podstawie wyniku pierwszorzędowego punktu końcowego.</p> |
|   | B  | <p><b>Ograniczone pozytywne dowody z badań kontrolowanych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jedno lub więcej RCT wykazujące przewagę nad placebo <b>lub</b></li> <li>• randomizowane badanie kontrolowane standardowym leczeniem bez placebo z wielkością próby wystarczającą dla badań non-inferiority i</li> <li>• brak negatywnych badań kontrolowanych.</li> </ul>  |
|   | C  | <p><b>Dowody pochodzące z badań niekontrolowanych lub opisów przypadków/opinii ekspertów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C1 – badania niekontrolowane,</li> <li>• C2 – opisy przypadków,</li> <li>• C3 – opinie ekspertów.</li> </ul>   |
|   | F  | <p><b>Brak dowodów</b><br/>Brak adekwatnych badań potwierdzających skuteczność lub brak skuteczności.</p>  |
|   | <b>Poziom rekomendacji</b>   | <b>Na podstawie</b>  |
|   | 1  | Kategoria dowodów A i dobry stosunek korzyści do ryzyka  |
|   | 2  | Kategoria dowodów A i umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka  |
|   | 3  | Kategoria dowodów B  |
|   | 4  | Kategoria dowodów C  |
|   | <p><i><u>Źródło finansowania:</u> brak komercyjnych środków.</i></p> <p><i><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła konflikty interesów.</i></p>  |  |
| <p><b>WFSBP 2013 (Międzynarodowe)</b></p> | <p><b>Wytyczne odnoszą się do leczenia doraźnego oraz kontynuacji leczenia jednobiegunowych zaburzeń depresyjnych.</b></p> <p><b>Farmakoterapia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy SSRI lub inny z grupy „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny). W leczeniu umiarkowanych epizodów depresyjnych lekiem pierwszego wyboru jest lek z grupy SSRI lub inny z grupy „nowych leków przeciwdepresyjnych” (oprócz reboksetyny). W leczeniu ciężkiej depresji rekomendowane są TCA, SSRI i SNRI. [A 1]</li> <li>• U pacjentów z depresją psychiczną jako pierwsza linia leczenia zalecane jest skojarzone stosowanie antydepresantu z lekiem antypsychotycznym. [B 3]</li> <li>• Zmiana leku antydepresyjnego na lek z innej grupy farmakologicznej: zmiana z SSRI na wenlafaksynę albo tranilcyprominę. [C 4]</li> <li>• Terapia skojarzona: kombinacja leków z grupy SSRI z lekiem przeciwdepresyjnym blokującym receptory adrenergiczne i serotoninerigiczne (np.: mirtazapiną) w sytuacji niepowodzenia monoterapii jest wyborem opartym na dowodach naukowych. W terapii skojarzonej opartej na wenlafaksynie i mirtazapinie może nastąpić pogorszenie zdarzeń niepożądanych. [A 2]</li> <li>• Niepowodzenie monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dodanie litu do trwającej terapii antydepresantami jest rekomendowane w przypadku niepowodzenia monoterapii. [A 2]</li> <li>○ Uzupełnienie terapii antydepresantami poprzez stosowanie kwetiapiny lub arypiprazolu</li> </ul> </li> </ul> |  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>stanowi alternatywę dla litu i jest rekomendowane w przypadku niepowodzenia monoterapii. [A 2]</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak jest wystarczających danych, aby precyzyjnie oszacować skuteczność leków antydepresyjnych u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniach, u starszych pacjentów faza kontynuacji leczenia potwierdziła skuteczność prowadzonych terapii w porównaniu z placebo. [B 3]</li> <li>• Pomimo niewystarczających danych pozwalających na precyzyjne określenie skuteczności antydepresantów u osób starszych, starszy wiek nie powinien limitować możliwości stosowania pełnego spektrum możliwych opcji leczenia.[konsensus kliniczny]</li> <li>• Starsi pacjenci są bardziej narażeni na niedociśnienie ortostatyczne oraz bardziej wrażliwi na inne działania niepożądane takie jak zdarzenia sercowo-naczyniowe i antycholinergiczne. SSRI i inne „nowsze antydepresanty” są bardziej preferowane niż TCA. Starsi pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od niższych dawek w porównaniu do młodszych dorosłych pacjentów. Może jednak istnieć konieczność zwiększenia dawki ze względu na brak skuteczności leczenia. Stężenie luku we krwi osób starszych jest wyższe niż u osób młodych. Istnieje konieczność dostosowania dawek leków do funkcji wątroby i nerek. [konsensus kliniczny]</li> </ul> <p><b>Kategorie dowodów:</b> j.w.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak komercyjnych środków.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła konflikty interesów.</p> |

**SNRI** – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (z ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors); **SSRI** – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (z ang. selective serotonin reuptake inhibitors); **TCA** – trójcykliczne antydepresanty (z ang. tricyclic antidepressant); **MAOIs** – inhibitory monoaminooksydazy (z ang. monoamine oxidase inhibitors);

### Podsumowanie rekomendacji

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do ocenianych substancji: flupentyksolu oraz chlorprotyksenu. Jako leki stosowane w leczeniu depresji wymieniano najczęściej SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy, kwetiapinę.

W celu odnalezienia informacji dotyczących stosowania flupentyksolu i chlorprotyksenu przeprowadzono również przegląd podręczników naukowych. W powyższych źródłach nie odnaleziono żadnych informacji na temat ww. substancji czynnych.

Informację o flupentyksolu odnaleziono w rekomendacji dotyczącej leczenia schizofrenii WFSBP 2013, w której wskazano jedynie, iż lek ten należy do grupy leków przeciwpsychotycznych i określono jego dawkowanie.

Informacji o powyższych lekach nie odnaleziono również w wytycznych światowych i amerykańskich dotyczących terapii lekami przeciwpsychotycznymi.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Flupentyksol** – brak rekomendacji,
- **Chlorprotyksen** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Flupentyksol**
  - Pacjenci w podeszłym wieku powinni otrzymywać połowę zalecanej dawki, tzn. 0,5 do 1,5 mg na dobę/ otrzymywać dawki w dolnej granicy zakresu dawkowania;
  - Pacjenci często odpowiadają na leczenie flupentyksolem w ciągu dwóch lub trzech dni. Jeśli po tygodniu podawania maksymalnej dawki nie będzie widocznego efektu terapeutycznego, produkt należy odstawić;
  - Podczas stosowania niektórych nietypowych leków przeciwpsychotycznych w randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych prowadzonych w populacji pacjentów z demencją zaobserwowano około trzykrotne zwiększenie ryzyka mózgowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Mechanizm tego zwiększonego ryzyka nie jest znany. Występowania zwiększonego ryzyka nie można wykluczyć w przypadku stosowania innych leków przeciwpsychotycznych lub w innych populacjach pacjentów. Należy zachować

ostrożność podczas stosowania dichlorowodoru flupentyksolu u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia udaru;

- Na podstawie dwóch dużych badań obserwacyjnych stwierdzono zwiększone ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, stosujących leki przeciwpsychotyczne, w porównaniu z osobami niestosującymi powyższych leków. Dostępne dane są niewystarczające, by w sposób wiarygodny oszacować dokładnie ryzyko, a przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana;
- Dichlorowodorek flupentyksolu nie jest przeznaczony do leczenia zaburzeń zachowania związanych z demencją.

- **Chlorprotyksen**

- Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania chlorprotyksenu u pacjentów w podeszłym wieku. Ryzyko rozwoju działań niepożądanych zwiększa się przy długotrwałym stosowaniu dużych dawek chlorprotyksenu i jest większe u pacjentów w podeszłym wieku.
- Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych wykazały, że pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem, stosujący leki przeciwpsychotyczne są w grupie o nieznacznie zwiększonym ryzyku zgonu w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących tych leków. Brak wystarczających danych, aby oszacować dokładnie znaczenie tego ryzyka, a przyczyna zwiększonego ryzyka nie jest znana.
- Chlorprotyksen nie jest przeznaczony do leczenia zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.
- Podczas długotrwałego stosowania leku (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku) mogą wystąpić tak zwane późne dyskinezy będące objawem nadwrażliwości układu dopaminergicznego (nieświadome ruchy choreoatetotyczne są złym objawem prognostycznym).

### 3.7.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 17 Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku                        | Opak.                                | UCZ [zł]     | CHB [zł]     | CDB [zł]     | WLF [zł]     | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|------------|---|
| <b>Flupentixolum</b>                              |                                      |              |              |              |              |                |             |            |   |
| Fluanxol, tabl. powl., 0,5 mg                     | 50 tabl.                             | 11,01        | 11,56        | 13,62        | 6,40         | ryczałt        | 10,42       | 6          | 2,50                                    |
| <b>Fluanxol, tabl. powl., 3 mg</b>                | <b>50 tabl.</b>                      | <b>29,70</b> | <b>31,19</b> | <b>38,37</b> | <b>38,37</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>6</b>   | <b>0,13</b>                             |
| <b>Chlorprothixenum</b>                           |                                      |              |              |              |              |                |             |            |   |
| Chlorprothixen Zentiva, tabl. powl., 15 mg        | 50 szt. (5 blist. po 10 szt.)        | 7,45         | 7,82         | 9,57         | 5,72         | ryczałt        | 7,05        | 300        | 2,82                                    |
| <b>Chlorprothixen Zentiva, tabl. powl., 50 mg</b> | <b>50 szt. (5 blist. po 10 szt.)</b> | <b>13,93</b> | <b>14,63</b> | <b>19,06</b> | <b>19,06</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>300</b> | <b>0,38</b>                             |

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

- Flupentixolum: 0,13 zł – 2,50 zł,
- Chlorprothixenum: 0,38 zł – 2,82 zł.

## 3.8. Łuszczyca

### 3.8.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) w zależności od występowania bądź niewystępowania objawów oraz ich nasilenia:

- Łagodna łuszczyca: 0,027 (0,015 — 0,042),
- Umiarkowana łuszczyca: 0,188 (0,125 — 0,267),
- Ciężka łuszczyca: 0,576 (0,401 – 0,731).

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years* DALY) dla łuszczycy. Wskaźnik ten dla chorób skóry w populacji osób powyżej 70. roku życia wynosi: 10,2 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

#### Definicja

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L40) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszcządzającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Rozwój łuszczycy uwarunkowany jest zarówno predyspozycjami genetycznymi, jak i różnorodnymi czynnikami środowiskowymi.

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwyczajną (łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (łac. *psoriasis arthropatica*),
- erythrodermię łuszczycową (łac. *erythrodermia psoriatica*).

Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna (plackowata), stanowiąca ok. 80% przypadków łuszczycy. Zajęcie owłosionej skóry głowy przez łuszczycę występuje u ok. 50-80% chorych.

[Źródło: OT.4350.4.2017]

#### Epidemiologia

Podawana w piśmiennictwie częstość występowania łuszczycy przyjmuje bardzo różne wartości, które mogą być wynikiem różnic metodologicznych, ale także uwarunkowań genetycznych, demograficznych i środowiskowych danych populacji. Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce łuszczyca występuje u około 2% populacji (ok. 700–800 tysięcy osób), a zapadalność na łuszczycę wynosi 1000–1500 przypadków rocznie. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16. a 22. oraz między 57. a 60. rokiem życia.

[Źródło: AOTM-OT-4350-7/2014, RzPO 2017]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzania się zmian. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów, jak i czas remisji łuszczycy są całkowicie nieprzewidywalne. Okres remisji po leczeniu może trwać od kilku tygodni do kilku lat. Nie istnieje obecnie metoda całkowitego wyleczenia, aczkolwiek różnorodne terapie pozwalają na redukcję i kontrolowanie zmian chorobowych. Wybór zastosowanej terapii ma do pewnego stopnia wpływ na czas remisji. U części osób udaje się uzyskać pełne ustąpienie zmian, u innych mimo intensywnego leczenia część opornych zmian pozostaje. Zmiany sporadycznie mogą też ustępować samoistnie. Z czasem przebieg choroby może ulegać nasileniu, złagodzeniu lub utrzymywać się na stałym poziomie. W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy zmiany chorobowe wykazują tendencję do utrzymywania się pomimo leczenia i remisji w innych okolicach skóry.

Łuszczyca to choroba, która znacząco wpływa na jakość codziennego życia pacjenta. Choroba może wpływać na relacje chorych w domu, szkole, pracy, a tym samym zmniejszać jakość życia. Chorzy są często stygmatyzowani i wykluczani ze środowiska zawodowego lub szkolnego. W rezultacie często unikają aktywności społecznych i doświadczają uczucia osamotnienia, izolacji, frustracji.

[Źródło: AOTM-OT-4350-7/2014, WHO 2016]

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Stosowane w łuszczyce leczenie można podzielić na miejscowe i ogólne. Celem leczenia miejscowego łuszczycy jest złuszczenie łusek, a następnie zahamowanie nadmiernej proliferacji naskórka.

### 3.8.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 10.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Calcipotriolum + Betamethasonum – grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwłuszczycowe do stosowania miejscowego, kalcypotriol w produktach złożonych; podanie na skórę.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie łuszczycy:

- polskie: Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- amerykańskie: *American Academy of Dermatology (AAD)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na to, iż oceniany produkt leczniczy jest zarejestrowany w miejscowej terapii łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego oraz łuszczycy skóry głowy ograniczono się do przedstawienia zaleceń dla leczenia miejscowego powyższych chorób.

Tabela 18. Wytyczne praktyki klinicznej – łuszczyca

| Kraj / region            | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------|--|
| PTD 2012 i 2014 (Polska) | <p><b><u>Wytyczne dotyczące miejscowego leczenia łuszczycy</u></b></p> <p><b>Łuszczyca łagodna</b></p> <p><u>Łuszczyca łagodna skóry gładkiej</u></p> <p>Terapiami rekomendowanymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem,</li> <li>• cygnolina,</li> <li>• monoterapia pochodnymi wit. D<sub>3</sub> (kalcypotriol, takalcytol),</li> <li>• leki keratolityczne jedynie na początku terapii, w celu usunięcia łusek.</li> </ul> <p>Terapiami alternatywnymi są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glikokortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania, stosowane przez krótki okres,</li> <li>• pochodne wit. A (tazaroten),</li> <li>• dziegcie.</li> </ul> <p><u>Łuszczyca owłosionej skóry głowy</u></p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne witaminy D<sub>3</sub> w połączeniu z GKS <u>na podłożu żelowym</u>,</li> <li>• GKS miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek.</li> </ul> <p>Leczenie alternatywne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dziegcie w postaci szamponów,</li> <li>• pochodne wit. D<sub>3</sub> w monoterapii,</li> <li>• spirytus cygnolinowy.</li> </ul> <p><u>Łuszczyca twarzy</u></p> <p>Leczenie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory kalcineuryny (takrolimus, pimekrolimus),</li> <li>• miejscowe krótkotrwałe stosowane GKS o małej i średniej sile działania.</li> </ul> <p>Terapia alternatywna:</p> |

| Kraj / region  | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodne witaminy A (tazaroten),</li> <li>• ewentualnie pochodne witaminy D3 (takalcytol, kalcypotriol).</li> </ul> <p><u>Łuszczyca dłoni i stóp</u><br/>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi w okluzji,</li> <li>• <b>pochodne witaminy D3 z silnymi GKS w okluzji,</b></li> <li>• dziegieć w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi.</li> </ul> <p>Leczenie skojarzone:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowa PUVA-terapia w skojarzeniu z leczeniem miejscowym,</li> <li>• laser ekscymerowy w skojarzeniu z leczeniem miejscowym.</li> </ul> <p><u>Łuszczyca paznokci</u><br/>Leczenie miejscowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi,</li> <li>• pochodne witaminy A,</li> <li>• <b>pochodne witaminy D3 w połączeniu z silnymi GKS.</b></li> </ul> <p><b>Łuszczyca umiarkowana do ciężkiej</b><br/>Terapia nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe powinno być skojarzone z fototerapią lub pacjenci powinni otrzymać leczenie ogólne.<br/>W razie niepowodzenia terapii miejscowej, drugą linię leczenia stanowi fototerapia P-UVA i UVB.<br/>Kolejną linię terapii stanowi leczenie ogólne.<br/><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.<br/><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> brak informacji.<br/><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.<br/><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>  |
| <p><b>NICE 2012</b><br/><b>(Wielka Brytania)</b></p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące miejscowego leczenia łuszczy</u></b><br/><b>Ogólne zalecenia leczenia miejscowego</b><br/>Leczenie miejscowe łuszczyca stanowi pierwszą linię leczenia. Fototerapia lub leczenie systemowe zalecane są jako leczenie drugiej lub trzeciej linii, gdy za pomocą leczenia miejscowego nie jest możliwe kontrolowanie łuszczyca.</p> <p><b>Łuszczyca skóry gładkiej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia inicjująca – silny GKS oraz witamina D3 lub analog witaminy D3, aplikowane raz dziennie (oddzielnie, jeden rano, drugi wieczorem) przez 4 tyg.;</li> <li>• przy braku satysfakcjonujących efektów po max 8 tyg. leczenia – monoterapia witaminą D3 lub analogiem witaminy D3 dwa razy dziennie;</li> <li>• jeżeli leczenie monoterapią wit. D3 lub analogiem wit. D3 nie przyniesie oczekiwanych rezultatów po 8-12 tyg. – silny kortykosteroid dwa razy dziennie przez 4 tyg. lub smoła węglowa jeden albo dwa razy dziennie;</li> <li>• jeżeli nie można zastosować silnego GKS dwa razy dziennie lub smoły węglowej, lub pojedyncza aplikacja wpłynie na poprawę <i>compliance</i>, zaleca się <b>produkt złożony, zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu</b> stosowany jeden raz dziennie przez 4 tyg.;</li> <li>• leczenie bardzo silnym GKS zaleca się wyłącznie w szczególnych przypadkach, przez maksymalny okres do 4 tyg., jeżeli wszystkie powyższe opcje terapeutyczne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów;</li> <li>• w opornej na leczenie łuszczyca skóry gładkiej tułowia lub kończyn można rozważyć ditranol.</li> </ul> <p><u>Łuszczyca skóry twarzy, łokci i narządów płciowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w terapii inicjującej zaleca się łagodne i umiarkowanie silne GKS raz lub dwa razy dziennie przez maksimum 2 tygodnie;</li> <li>• przy niepowodzeniu leczenia GKS lub konieczności długotrwałego leczenia zaleca się inhibitory kalcyneuryny dwa razy dziennie stosowane do 4 tygodni;</li> <li>• nie zaleca się stosowania silnych lub bardzo silnych GKS na okolice twarzy, łokci lub narządów płciowych.</li> </ul> <p><b>Łuszczyca skóry owłosionej głowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia inicjująca – silny GKS raz dziennie przez 4 tyg.;</li> <li>• jeżeli leczenie silnym GKS przez 4 tyg. nie przyniesie oczekiwanych rezultatów zaleca się stosować silny kortykosteroid w innej postaci: szamponu lub pianki i/lub produkty zawierające kwas salicylowy w postaci emolientu albo oleju usuwające przylegający zrogowaciały naskórek przed aplikacją GKS;</li> <li>• przy braku satysfakcjonujących efektów po kolejnych 4 tyg. leczenia – <b>produkt złożony zawierający kalcypotriol i dipropionian betametazonu</b> raz dziennie przez 4 tyg. lub witamina D/analogi witaminy</li> </ul> |

| Kraj / region                                   | Rekomendowane interwencje  |                   |                |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
|---|--|-------------------|----------------|-------------------|----------------|------------------------------|--|---|---|-----------------------|---|----|---|--|---|---|---|---|---|---|---------------------------|---|---|---|-----------|--|---|---|---------------------------|--|---|----|----------------------|--|---|-----|----------------------------|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
|   | <p>D3 raz dziennie (wyłącznie u pacjentów, którzy nie mogą stosować GKS oraz w łagodnej i umiarkowanej postaci łuszczycy);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przy braku satysfakcjonujących efektów po kolejnych 8 tyg. leczenia witaminą D3 lub jej analogiem – bardzo silne GKS dwa razy dziennie przez 2 tygodnie lub smoła węglowa raz/dwa razy dziennie.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> jakość dowodów oceniona na podstawie klasyfikacji GRADE.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje o konflikcie interesów.</p>   |                   |                |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| AAD 2009 (USA)                                  | <p><b>Wytyczne dotyczące miejscowego leczenia łuszczycy</b></p> <p><b>Ogólne zalecenia leczenia miejscowego</b></p> <p>Terapia miejscowa jest wystarczająca dla pacjentów z łżejszą postacią łuszczycy, zakwalifikowanych do leczenia miejscowego; w przypadku cięższych postaci, oprócz terapii miejscowej stosuje się leczenie ogólne (metotreksat, cyklosporynę, psoraleny, retinoidy, leki biologiczne) i fototerapię.</p> <p><b>Zalecane terapie:</b></p> <table border="1" data-bbox="403 683 1452 1888"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 683 716 757">Terapia miejscowa</th> <th data-bbox="716 683 1184 757">Uwagi</th> <th data-bbox="1184 683 1339 757">Siła rekomendacji</th> <th data-bbox="1339 683 1452 757">Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 757 716 801">Bardzo silne kortykosteroidy</td> <td data-bbox="716 757 1184 853" rowspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi,</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 757 1339 801">A</td> <td data-bbox="1339 757 1452 801">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 801 716 853">Silne kortykosteroidy</td> <td data-bbox="1184 801 1339 853">B</td> <td data-bbox="1339 801 1452 853">II</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 853 716 927">Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania</td> <td data-bbox="716 853 1184 927"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg.,</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 853 1339 927">A</td> <td data-bbox="1339 853 1452 927">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 927 716 1055">Kortykosteroidy o słabej sile działania</td> <td data-bbox="716 927 1184 1055"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu,</li> <li>• nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza;</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 927 1339 1055">A</td> <td data-bbox="1339 927 1452 1055">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1055 716 1205"><u>Analogi witaminy D</u></td> <td data-bbox="716 1055 1184 1205">mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub <b>w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcypotriol-betametazon)</b>, co wiąże się z dodatkowymi efektami;</td> <td data-bbox="1184 1055 1339 1205">A</td> <td data-bbox="1339 1055 1452 1205">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1205 716 1312">Tazaroten</td> <td data-bbox="716 1205 1184 1312"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aplikacja – raz dziennie,</li> <li>• najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami;</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 1205 1339 1312">A</td> <td data-bbox="1339 1205 1452 1312">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1312 716 1413">Takrolimus i pimekrolimus</td> <td data-bbox="716 1312 1184 1413"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych;</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 1312 1339 1413">B</td> <td data-bbox="1339 1312 1452 1413">II</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1413 716 1547">Ditranol (cygnolina)</td> <td data-bbox="716 1413 1184 1547"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania krótko-kontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>),</li> <li>• terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji.</li> </ul> </td> <td data-bbox="1184 1413 1339 1547">C</td> <td data-bbox="1339 1413 1452 1547">III</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1547 716 1599">Smoła węglowa (dziegiecie)</td> <td data-bbox="716 1547 1184 1599">-</td> <td data-bbox="1184 1547 1339 1599">B</td> <td data-bbox="1339 1547 1452 1599">II</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1599 716 1673">Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego</td> <td data-bbox="716 1599 1184 1673">-</td> <td data-bbox="1184 1599 1339 1673">B</td> <td data-bbox="1339 1599 1452 1673">II</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1673 716 1747">Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D</td> <td data-bbox="716 1673 1184 1747">-</td> <td data-bbox="1184 1673 1339 1747">A</td> <td data-bbox="1339 1673 1452 1747">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1747 716 1821">Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu</td> <td data-bbox="716 1747 1184 1821">-</td> <td data-bbox="1184 1747 1339 1821">A</td> <td data-bbox="1339 1747 1452 1821">I</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1821 716 1888">Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego</td> <td data-bbox="716 1821 1184 1888">-</td> <td data-bbox="1184 1821 1339 1888">B</td> <td data-bbox="1339 1821 1452 1888">II</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Jakość dowodów:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. dowody dobrej jakości,</li> <li>II. dowody ograniczonej jakości,</li> </ol> | Terapia miejscowa | Uwagi          | Siła rekomendacji | Poziom dowodów | Bardzo silne kortykosteroidy | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi,</li> </ul> | A | I | Silne kortykosteroidy | B | II | Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania | <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg.,</li> </ul> | A | I | Kortykosteroidy o słabej sile działania | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu,</li> <li>• nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza;</li> </ul> | A | I | <u>Analogi witaminy D</u> | mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub <b>w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcypotriol-betametazon)</b> , co wiąże się z dodatkowymi efektami; | A | I | Tazaroten | <ul style="list-style-type: none"> <li>• aplikacja – raz dziennie,</li> <li>• najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami;</li> </ul> | A | I | Takrolimus i pimekrolimus | <ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych;</li> </ul> | B | II | Ditranol (cygnolina) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania krótko-kontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>),</li> <li>• terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji.</li> </ul> | C | III | Smoła węglowa (dziegiecie) | - | B | II | Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego | - | B | II | Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D | - | A | I | Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu | - | A | I | Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego | - | B | II |
| Terapia miejscowa                               | Uwagi  | Siła rekomendacji | Poziom dowodów |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Bardzo silne kortykosteroidy                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• mogą być stosowane w monoterapii 1-2 razy dziennie lub w skojarzeniu z innymi lekami miejscowymi, UV lub lekami systemowymi,</li> </ul>   | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Silne kortykosteroidy                           |  | B                 | II             |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Kortykosteroidy o umiarkowanej sile działania   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania terapii w badaniach wynosił 2-4 tyg.,</li> </ul>   | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Kortykosteroidy o słabej sile działania         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaleca się stopniową redukcję stosowania po uzyskaniu efektu,</li> <li>• nie zaleca się przedłużania terapii bez nadzoru lekarza;</li> </ul>  | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| <u>Analogi witaminy D</u>                       | mogą być stosowane w monoterapii 2 razy dziennie lub <b>w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami (w tym produkt złożony kalcypotriol-betametazon)</b> , co wiąże się z dodatkowymi efektami;  | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Tazaroten                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• aplikacja – raz dziennie,</li> <li>• najlepsze zastosowanie – w skojarzeniu z miejscowymi kortykosteroidami;</li> </ul>   | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Takrolimus i pimekrolimus                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania w off-label w łuszczycy zlokalizowanej na twarzy i fałdach skórnych;</li> </ul>   | B                 | II             |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Ditranol (cygnolina)                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• do stosowania krótko-kontaktowego (ang. <i>short contact treatment</i>),</li> <li>• terapię rozpoczyna się 1% stężeniem i zwiększa w miarę tolerancji.</li> </ul>   | C                 | III            |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Smoła węglowa (dziegiecie)                      | -  | B                 | II             |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Połączenie kortykosteroidu i kwasu salicylowego | -  | B                 | II             |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Połączenie kortykosteroidu i analogu witaminy D | -  | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Połączenie kortykosteroidu i tazarotenu         | -  | A                 | I              |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |
| Połączenie takrolimusu i kwasu salicylowego     | -  | B                 | II             |                   |                |                              |  |   |   |                       |   |    |   |  |   |   |   |   |   |   |                           |   |   |   |           |  |   |   |                           |  |   |    |                      |  |   |     |                            |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |



| Kraj / region | Rekomendowane interwencje  |
|---------------|--|
|               | <p>III. pozostałe dowody (wytyczne, opinie ekspertów, opisy przypadków).</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <p>A. rekomendacja bazująca na spójnych, dobrej jakości dowodach,</p> <p>B. rekomendacja bazująca na niespójnych dowodach lub dowodach z badań o ograniczonej jakości,</p> <p>C. rekomendacja bazująca na wytycznych, opiniach ekspertów lub opisach przypadków.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak źródeł finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informacje o konflikcie interesów.</p> |

GKS – gl kortykosteroid

### Podsumowanie rekomendacji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi terapia łagodnej łuszczycy może opierać się tylko na leczeniu miejscowym, natomiast w łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego leczenie miejscowe powinno być skojarzone z fototerapią lub pacjenci powinni otrzymać leczenie ogólne.

We wszystkich odnalezionych wytycznych rekomenduje się stosowanie terapii skojarzonej pochodną witaminy D3 oraz glikokortykosteroidem w leczeniu pacjentów z łuszczycą zwyczajną lub łuszczycą owłosionej skóry głowy. W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy w wytycznych polskich z 2012 roku rekomendowaną postacią tego typu leczenia skojarzonego jest forma żelu. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry twarzy nie zaleca się stosowania silnych glikokortykosteroidów, do których należy betametazon (NICE 2012, PTD 2012). W łuszczycy dłoni i stóp zgodnie z polskimi wytycznymi PTD 2012 rekomendowane jest stosowanie leczenia skojarzonego pochodnymi witaminy D3 i kalcypotriolu w okluzji.

Nie wskazano na specjalne zalecenia dotyczące populacji osób w wieku podeszłym.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Calcipotriolum + Betamethasonum**

- W rekomendacji nr 26/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet (żel – przypis analityka) we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Innowacyjna forma leku łączy dwie substancje czynne, umożliwiając stosowanie ich w jednym preparacie zamiast w oddzielnych. Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych, wiodących w dziedzinie dermatologii międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych, dotyczących stosowania połączenia pochodnej wit. D3 z glikokortykosteroidami (GKS) w leczeniu łuszczycy zwykłej skóry gładkiej, jak i owłosionej skóry głowy, wszystkie pozytywnie odnoszą się do stosowania wnioskowanej technologii i wskazują, iż stosowanie połączenia CAL/BMD jest bardziej skuteczne niż terapia każdym ze składników z osobna.
- W rekomendacji nr 130/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Daivobet żel we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych. Wyniki zidentyfikowanych pierwotnych wielośrodkowych badań z randomizacją wskazują, że skuteczność wnioskowanej technologii jest wyższa w porównaniu z komparatorami, tj. składnikami ocenianego leku stosowanymi w monoterapii. Następuje redukcja zmian łuszczycowych i podwyższenie jakości życia pacjenta przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Wnioskowana technologia jest efektywna kosztowo, a zaproponowany instrument podziału ryzyka akceptowalny.

[Źródło: RP 26/2013, RP 130/2014]

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego:

- **Calcipotriolum + Betamethasonum**

- brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u pacjentów w podeszłym wieku.

### 3.8.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku             | Opak.                 | UCZ [zł]      | CHB [zł]      | CDB [zł]      | WLF [zł]      | PO [zł]    | WDŚ [zł]     | DDD [mg]             | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------|--------------|----------------------|---|
| <b>Calcipotriolum + Betamethasonum</b> |                       |               |               |               |               |            |              |                      |   |
| Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g        | 1 but. po 30 g        | 72,36         | 75,98         | 88,08         | 84,03         | 30%        | 29,26        | 0,1 mg + 1 mg        | 1,95                                    |
| <b>Daivobet, żel, (50 µg+0,5 mg)/g</b> | <b>1 but. po 60 g</b> | <b>144,72</b> | <b>151,96</b> | <b>168,06</b> | <b>168,06</b> | <b>30%</b> | <b>50,42</b> | <b>0,1 mg + 1 mg</b> | <b>1,68</b>                             |

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających Calcipotriolum + Betamethasonum wynoszą 1,68 zł – 1,95 zł.

## 3.9. Ból neuropatyczny

### 3.9.1. Opis choroby

W opracowaniu z 2016 r. wskazano, iż nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla ostrego bólu. Odnaleziono natomiast dane dla migreny. Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- migrena: 0,029 (0,025 – 0,030).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w populacji osób powyżej 60. roku życia według danych WHO z 2004 r. dla migreny wynosił: 0.

[Źródła: OT.434.25.2016]

W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla bólu przewlekłego oraz bólu neuropatycznego. Podano natomiast współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla wskazań zbliżonych do ocenianego:

- objawowa migrena: 0,441 (0,294 – 0,588),
- neuropatia cukrzycowa: 0,133 (0,089 – 0,187),
- lekki do bardzo silnego ból w dole pleców bez bólu nogi: 0,02 (0,011 – 0,035) – 0,372 (0,25 – 0,506),
- lekki do bardzo silnego ból w dole pleców z towarzyszącym bólem nogi: 0,02 (0,011 – 0,035) – 0,384 (0,256 – 0,518),
- ból szyi od lekkiego do bardzo silnego: 0,053 (0,034 – 0,078) – 0,304 (0,202 – 0,415).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) przedstawiony w danych WHO opublikowanych w 2016 r. dla polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia w przypadku objawowej migreny wynosi: 1,6 (tys.), natomiast dla bólu pleców i szyi: 75,9 (tys.).

[Źródła: WHO 2016, GBD 2016]

### Definicja

Definicja bólu neuropatycznego, zaproponowana przez Komitet ds. Taksonomii International Association for the Study of Pain wskazuje, iż jest to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego. Uszkodzenie skutkujące wystąpieniem bólu neuropatycznego może nastąpić na poziomie nerwu obwodowego, rdzenia kręgowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Niektórzy pacjenci mogą odczuwać bardzo silne dolegliwości bólowe mimo braku klinicznych objawów uszkodzenia nerwów i na odwrót. Specyfika mechanizmu powstawania bólu neuropatycznego oraz wieloczynnikowa etiopatogeneza, wymagają indywidualnego podejścia w leczeniu.

Ból neuropatyczny może być spontaniczny (niezależny od bodźca) – epizodyczny (np. neuralgia nerwu trójdzielnego), lub ciągły. Opisany jest przez pacjentów jako drętwienie, mrowienie, igły, palenie, pieczenie, szarpanie, rozrywanie czy przechodzenie prądu elektrycznego.

Ze względu na czas trwania ból można podzielić na ostry i przewlekły. Ból ostry nie trwa dłużej niż 3 miesiące, natomiast ból przewlekły utrzymuje się dłużej niż 6 miesięcy, przy czym może mieć charakter ciągły lub nawracający.

[Źródła: Gąsecka 2017, OT.434.25.2016, Dzierżanowski 2010]

### Epidemiologia

Z badań wynika, że częstotliwość występowania przewlekłego bólu rośnie wraz z wiekiem i wynosi 51% u osób w przedziale wiekowym 65-74 lat, 48% w przedziale 75-84 lat oraz 55% powyżej 85 lat. Ponadto szacuje się, że w przypadku osób przebywających w domach opieki społecznej częstość występowania bólu przewlekłego może wynosić nawet 80%. Jednocześnie wraz z wiekiem rośnie częstość występowania bólu neuropatycznego.

Z badań przeprowadzonych w Polsce przez Gąsecką i wsp. wynika, że ból neuropatyczny wystąpił u 32% badanych chorych z bólem przewlekłym. Natomiast analiza statystyczna pacjentów Poradni Leczenia Bólu w Krakowie z 2008 roku wykazała 22% rozpoznań bólu neuropatycznego u nowoprzyjętych pacjentów.

Badania dotyczące populacji ogólnej wykazały, że aktualnie u 7-8% dorosłych występuje ból przewlekły o cechach bólu neuropatycznego. W Wielkiej Brytanii chorobowość bólu neuropatycznego w dorosłej populacji wynosi 8,2%, we Francji 6,9%. Natomiast zapadalność na ból neuropatyczny w badaniu holenderskim wyniosła ok. 8 przypadków na 1000 osób na rok.

[Źródła: Gąsecka 2017, OT.434.25.2016, GYAP 2014-2015]

### Rokowanie i skutki następstw choroby

Przewlekły, silny ból często uniemożliwia normalne funkcjonowanie, co w konsekwencji może prowadzić do wyczerpania fizycznego i psychicznego. Wpływa nie tylko na jakość życia pacjenta, ale również na jego rodzinę/opiekunów. Ponadto ma wpływ na ponoszenie kosztów społecznych – utrudnia kontakty z innymi ludźmi, prowadzi do występowania depresji i lęków. Utrudnia wypoczynek, uniemożliwia sen, a także może prowadzić do niedożywienia (na skutek utraty apetytu).

W badaniach przeprowadzonych w Polsce i zagranicą wykazano korelację pomiędzy występowaniem bólu neuropatycznego a gorszym stanem zdrowia psychospołecznego. Wyniki badania Gąseckiej i wsp. potwierdzają zależności obserwowane przez innych badaczy, iż ból neuropatyczny wpływa na zwiększone prawdopodobieństwo występowania depresji oraz nasilenie dolegliwości bólowych. Liczne badania dowodzą, że ból neuropatyczny prowadzi do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), dodatkowo obciąża system opieki zdrowotnej, generując koszty społeczne i ekonomiczne.

[Źródła: Gąsecka 2017, OT.434.25.2016, Dzierżanowski 2010]

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Z uwagi na fakt, że ból wywiera negatywny wpływ na sprawność funkcjonalną pacjenta i może znacznie pogorszyć jakość życia, bezwzględnie wymaga podjęcia farmakologicznych i niefarmakologicznych działań zmierzających do jego eliminacji. Ból neuropatyczny stanowi wyzwanie terapeutyczne, gdyż u wielu pacjentów jest oporny na leczenie przeciwbólowe. W badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leków w bólu neuropatycznym punktem końcowym jest często osiągnięcie średnio co najmniej 50-procentowego zmniejszenia bólu w stosunku do stanu wyjściowego.

[Źródła: OT.434.25.2016, Dzierżanowski 2010]

## 3.9.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 2.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego z uwzględnieniem stosowania:

- Amitriptylinum – grupa farmakologiczna: leki przeciwdepresyjne – nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego monoaminy, podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie bólu neuropatycznego:

- polskie: Polskie Towarzystwo Badania Bólu (PTBB),
- polskie: Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- ogólnoświatowe: *International Association for the Study of Pain (IASP)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wytyczne praktyki klinicznej – ból neuropatyczny

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
| PTBB 2014 (Polska)             | <p><b><u>Ogólne wytyczne dotyczące leczenia różnych zespołów bólu neuropatycznego</u></b></p> <p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCA (<b>amitryptylina</b>, imipramina) lub SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna),</li> <li>• pregabalina lub gabapentyna,</li> <li>• lidokaina podawane miejscowo,</li> <li>• analgetyki opioidowe (morfina, oksykodon, metadon) lub tramadol.</li> </ul> <p>Leki opioidowe (morfina, oksykodon, metadon) i tramadol są lekami drugiego rzutu, które w niektórych</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region)                            | Rekomendowane interwencje  |
|---|--|
|   | <p>sytuacjach klinicznych mogą być zastosowane w pierwszej linii leczenia.</p> <p>Do leków III rzutu należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, okskarbazepina, topiramata),</li> <li>• inne leki przeciwdepresyjne (bupropion, citalopram, paroksetyna),</li> <li>• meksyletyna, dekstrometorfan oraz miejscowo stosowana kapsaicyna.</li> </ul> <p>Jeśli leczenie pierwszego wyboru jest skuteczne (zmniejszenie nasilenia bólu, o co najmniej połowę) powinno być kontynuowane odpowiednio długo. W przypadku jego nieskuteczności należy podjąć leczenie kolejnym lekiem pierwszego wyboru. W przypadkach opornych na monoterapię możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej, łącząc leki z różnych grup terapeutycznych. Brak skuteczności leków pierwszego wyboru stosowanych pojedynczo lub w kombinacji w odpowiednio dużej dawce jest wskazaniem do podjęcia prób leczenia lekami drugiego i trzeciego wyboru.</p> <p>Leczenie farmakologiczne, tam gdzie jest to możliwe, powinno być uzupełnione leczeniem niefarmakologicznym. Okresowa ocena skuteczności leczenia powinna być dokonywana odpowiednio często.</p> <p><b>Podsumowanie zaleceń dotyczących stosowania amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego</b></p> <p><b>Amitryptylina</b> zalecana jest w leczeniu: neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, bólu po amputacji (mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu kikutu i bólu fantomowego) oraz bólu ośrodkowego. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10–25 mg/dobę, stopniowo zwiększając do dawki 50–150 mg/dobę. Stężenie leku we krwi nie koreluje z jego działaniem przeciwbólowym. Korzystne działanie amitryptyliny w bólu neuropatycznym ujawnia się szybko, już po pierwszym tygodniu leczenia. O braku skuteczności i zmianie preparatu można mówić jednak dopiero po trzech, czterech tygodniach stosowania stabilnej dawki leku.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> podano ogólną informację, że sformułowane zalecenia są zgodne z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM).</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p> |
| <p><b>NICE 2013/2018</b><br/><b>(Wielka Brytania)</b></p> | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego bólu neuropatycznego u dorosłych w ramach ośrodków niespecializujących się w leczeniu bólu</u></b></p> <p><b>Zalecenia dotyczące leczenia wszystkich zespołów bólu neuropatycznego (za wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W bólach neuropatycznych (za wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego) jako leczenie początkowe zaleca się zastosowanie <b>amitryptyliny</b>, duloksetyny, gabapentyny lub pregabaliny.</li> <li>• Jeśli leczenie początkowe pierwszym z powyższych leków nie jest skuteczne lub nie jest tolerowane, zaleca się zastosowanie jednego z pozostałych trzech leków, a także rozważenie ponownej zmiany, gdy kolejne leki również okażą się nieskuteczne lub źle tolerowane.</li> <li>• Zaleca się rozważenie zastosowania tramadolu tylko w sytuacji ostrej terapii ratunkowej.</li> <li>• Zaleca się rozważenie zastosowania kremu z kapsaicyną u osób z miejscowym bólem neuropatycznym, którzy chcą uniknąć lub nie tolerują leczenia doustnego.</li> </ul> <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy zaoferować karbamazepinę jako leczenie początkowe.</li> <li>• Jeśli początkowe leczenie karbamazepiną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub nie jest przeciwwskazane, należy rozważyć zasięgnięcie fachowej porady specjalisty leczenia bólu.</li> </ul> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji.</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p>                                 |
| <p><b>IASP 2015</b><br/><b>(międzynarodowe)</b></p>       | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia miejscowego i ogólnego bólu neuropatycznego</u></b></p> <p>Leki I rzutu (silna rekomendacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gabapentyna 1200–3600 mg/ 3 x dziennie,</li> <li>• gabapentyna o przedłużonym uwalnianiu/enacarbil 1200–3600 mg/ 2 x dziennie,</li> <li>• pregabalina 300–600 mg/ 2 x dziennie,</li> <li>• SNRI (duloksetyna 60–120 mg raz dziennie, wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu 150–225 mg raz dziennie),</li> <li>• TCA (np.: <b>amitryptylina</b>) w dawkach 20–150 mg raz lub dwa razy dziennie.</li> </ul>   |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>Leki II rzutu (słaba rekomendacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plastry z 8% kapsaicyną (1–4 plastry na bolesną powierzchnię na 30–60 min. co 3 miesiące),</li> <li>• plastry z lidokainą (1–3 plastry na bolesną powierzchnię maksymalnie przez 12 godzin),</li> <li>• tramadol 200–400 mg 2 x dziennie (tramadaol o przedłużonym uwalnianiu) lub 3 x dziennie.</li> </ul> <p>Leki II rzutu (słaba rekomendacja):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyna bolutlinowa A (podskórnice) 50–200 jednostek w bolesną powierzchnię co 3 miesiące,</li> <li>• silne opioidy (dawkowanie indywidualne).</li> </ul> <p>Leki, względem których nie podjęto ostatecznej decyzji: leczenie skojarzone, krem zawierający kapsaicynę, karbamazepina, miejscowa klonidyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, tapentadol, topiramát, zonisamid.</p> <p>Leki o słabej rekomendacji przeciwko stosowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kanabinoidy,</li> <li>• walproinian.</li> </ul> <p>Leki o silnej rekomendacji przeciwko stosowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lewetyracetam,</li> <li>• meksyletyna.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> TCA: aminy trzyciorzędowe – <b>amitryptylina</b>, imipramina, klomipramina nie są zalecane w dawkach &gt;75 mg/dobę u starszych dorosłych ze względu na występowanie działań niepożądanych (głównie antycholinergicznym i sedatywnym) i potencjalne ryzyko upadku. Dla dawek &gt;100 mg/dobę wykazano zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> siła rekomendacji przyznana na podstawie klasyfikacji GRADE.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> częściowo finansowane przez NeuPSIG; autorzy nie otrzymywali dodatkowego wynagrodzenia od firm farmaceutycznych lub innych organizacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> |

PTBB – Polskie Towarzystwo Badania Bólu, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, IASP – Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu (ang. *International Association for the Study of Pain*), SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, TCA – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*), NeuPSIG – Neuropathic Pain Special Interest Group.

### Podsumowanie rekomendacji

W leczeniu bólu neuropatycznego zastosowanie mają: gabapentyna, pregabalina, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna, wenlafaksyna) oraz TCA (np.: **amitryptylina**) jako leki I wyboru według wytycznych PTBB 2014, NICE 2017 (z wyjątkiem duloksetyny) oraz IASP 2015.

Innymi lekami zalecanymi w przypadku braku skuteczności lub tolerancji leków pierwszego rzutu są: lidokaina stosowana miejscowo, kapsaicyna stosowana miejscowo, tramadol, opioidy, toksyna bolutlinowa A, inne leki przeciwpadaczkowe (np.: karbamazepina, lamotrygina, okskarbazepina, topiramát), inne leki przeciwdepresyjne (bupropion, citalopram, paroksetyna) oraz dekstrometorfan.

Zgodnie z zaleceniami PTBB z 2014 r. **amitryptylina** rekomendowana jest w leczeniu: neuralgii popółpaścowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, bólu po amputacji (mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu kikutu i bólu fantomowego) oraz bólu ośrodkowego. Natomiast w wytycznych IASP z 2015 r. wspomniano, iż u osób starszych amitryptylina nie jest zalecana w dawkach >75 mg/dobę ze względu na występowanie działań niepożądanych (głównie antycholinergicznym i sedatywnym) i potencjalne ryzyko upadku. Ponadto dla dawek amitryptyliny >100 mg/dobę wykazano zwiększone ryzyko nagłej śmierci sercowej.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Amitryptylina** – brak rekomendacji Prezesa Agencji. Odnaleziono jednak opinię Rady Przejrzystości.
  - W opinii nr 198/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Rada Przejrzystości rekomendowała objęcie refundacją amitryptyliny we wskazaniach odmiennych niż w określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ból neuropatyczny). Zgodnie z przedstawioną opinią liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpięściennych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia. Ponadto dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny w bólu neuropatycznym. Wykazano skuteczność amitryptyliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym i fibromialgii.

[Źródło: OPR 198/2014]

**Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:****• Amitryptylina**

- u pacjentów w wieku powyżej 65 lat leczenie należy rozpocząć stosując produkt w dawce od 25 do 75 mg/dobę. Z uwagi na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, dawki należy zwiększać ostrożnie, pod ścisłą kontrolą lekarską;
- badania epidemiologiczne przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi;
- osoby w podeszłym wieku mają większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z właściwościami cholinolitycznymi ze względu na zachodzące z wiekiem osłabienie czynności układu przywspółczulnego.

### 3.9.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), 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<br>[zł] | CHB<br>[zł] | CD<br>[zł] | WLF<br>[zł] | PO  | WDŚ<br>[zł] | DDD<br>[mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy<br>[zł] |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------|-------------|------------|-------------|-----|-------------|-------------|--|
| <b>Amitriptylinum</b>                 |                               |             |             |            |             |     |             |             |  |
| Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg | 60 szt. (2 blist. po 30 szt.) | 5,94        | 6,24        | 6,62       | 1,23        | 30% | 5,76        | 75          | 0,72                                       |
| Amitriptylinum VP, tabl. powl., 25 mg | 60 szt. (2 blist. po 30 szt.) | 9,72        | 10,21       | 11,17      | 3,09        | 30% | 9,01        | 75          | 0,45                                       |

Podstawę limitu finansowania w grupie limitowej 183.0 Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe stanowi substancja czynna clomipraminum – Anafranil SR 75 (75 mg, 20 sztuk) (UCZ – 17,17 zł).

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD dla produktów leczniczych zawierających amitriptylinum mieszczą się w granicach 0,45 zł – 0,72 zł.



## 3.10. Migotanie przedsionków

### 3.10.1. Opis choroby

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

- migotanie, trzepotanie przedsionków: 0,224 (0,151 – 0,312).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla wszystkich chorób sercowo-naczyniowych wynosi: 1686,8 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

#### Definicja

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation* – AF) jest najczęstszą tachyarytmią nadkomorową, którą cechuje szybka (350-700/min), nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do utraty efektywności hemodynamicznej ich skurczu, czemu towarzyszy niemierny rytm komór.

Różnice jakie występują u chorych w podeszłym wieku z migotaniem przedsionków, w porównaniu do osób młodszych, stanowią: liczne choroby współistniejące, w tym schorzenia układu sercowo-naczyniowego, duża chorobowość i zachorowalność z powodu migotania przedsionków, wyższe ryzyko krwawień oraz incydentów zakrzepowo-zatorowych, częściej utrwalone i nienawracające (napadowe lub przetrwałe) migotanie przedsionków, często nietypowe objawy, ograniczona odpowiedź częstotliwości rytmu komór na wpływ układu współczulnego związana ze starzeniem się układu przewodzącego, większa wrażliwość na działanie proarytmiczne leków wynikająca z upośledzonej funkcji wątroby i nerek, trudności w rozpoznaniu arytmii.

#### Epidemiologia

Migotanie przedsionków występujące u 1–2% populacji ogólnej, stanowi najczęstsze utrwalone zaburzenie rytmu serca. Z uwagi na starzenie się społeczeństwa na przełomie ostatnich 50 lat liczba chorych podwoiła się. Badania epidemiologiczne pokazują, że AF dotyczy 4,5 mln mieszkańców Europy.

AF jest najczęstszą utrwaloną arytmia serca i pod względem częstości hospitalizacji znacznie przewyższa inne rodzaje zaburzeń rytmu serca. AF występuje u ~1% osób dorosłych, częściej u mężczyzn. W populacji ogólnej ~85% chorych z AF ma >65 lat. Częstość występowania AF zwiększa się wraz z wiekiem: występuje ono u 0,5% osób w wieku 50-59 lat i u >10% osób w wieku 80-89 lat. 25% przypadków stanowi AF napadowe, 25% - przetrwałe i 50% utrwalone. AF często rozpoznaje się dopiero po wystąpieniu powikłań, takich jak udar mózgu lub niewydolność serca.

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

U chorego pierwszy wykryty epizod migotania przedsionków może być jedynym napadem albo kolejnym nawrotem napadowego migotania przedsionków lub nawet długotrwałym przetrwałym migotaniem przedsionków. Rocznie ok. 18% przypadków migotania przedsionków napadowego i 30% przetrwałego ulega utrwaleniu.

Migotanie przedsionków u osób z chorobą organiczną serca, obciąża rokowanie powodując 2-krotne zwiększenie śmiertelności. Migotanie przedsionków zwiększa również chorobowość (2-krotnie) i częstość hospitalizacji, ponadto często znacznie pogarsza jakość życia chorego, która może być oceniana gorzej niż u chorego po zawale serca lub z zaawansowaną niewydolnością serca.

U chorych nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliwego ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotnie. Przewlekła, źle kontrolowana tachyarytmia może prowadzić do rozwoju kardiomiopatii tachyarytmicznej i niewydolności serca.

#### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Sporadycznie zdarza się, że migotanie przedsionków bezpośrednio zagraża życiu. Decydując się na konkretną opcję terapeutyczną należy zatem wziąć pod uwagę bezpieczeństwo prowadzonej terapii.

Zgodnie z Crandall 2009 obecnie brak jest danych wskazujących, że leczenie arytmii przyczynia się do obniżenia potencjalnie podwyższonego ryzyka zgonu. W związku z powyższym nie można zalecać pacjentom jakiegokolwiek formy leczenia umiarawiającego w celu zwiększenia ich szansy na przeżycie.

W przypadku ostrej fazy zalecanym podejściem terapeutycznym jest: farmakologiczna kontrola częstotliwości rytmu komór, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych i oczekiwanie na ustąpienie napadu (objawy umiarkowane), kardiowersja (najczęściej farmakologiczna), kardiowersja elektryczna (gdy migotanie przedsionków wywołuje istotne zaburzenia hemodynamiczne lub towarzyszy mu ból wieńcowy).

[Źródło: OT.434.29.2017, OT.4311.8.2017, Crandall 2009]

### 3.10.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia migotania przedsionków z uwzględnieniem stosowania:

- Digoxinum – grupa farmakologiczna: glikozydy nasercowe, podanie doustne,
- Metildigoxinum – grupa farmakologiczna: glikozydy nasercowe, podanie doustne,
- Propafenonum – grupa farmakologiczna: leki przeciwaritmiczne, klasa I i III, podanie doustne,
- Amiodaronum – grupa farmakologiczna: leki przeciwaritmiczne, klasa I i III, podanie doustne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Stronę Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- European Society of Cardiology (<https://www.escardio.org/>) (ESC).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22 Wytyczne praktyki klinicznej – migotanie przedsionków**

| Kraj/region              | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------|--|
| <b>PTK 2016 (Polska)</b> | Na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dostępne jest tłumaczenie wytycznych ESC z 2016 r. dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków. W niniejszym raporcie przedstawiono opis źródłowej rekomendacji ESC 2016.   |
| <b>ESC 2016 (Europa)</b> | <p><b>Zalecenie dotyczące kontroli częstości rytmu komór w obrębie migotania przedsionków (AF)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków, <b>digoksyny</b>, diltazemu lub werapamilu w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF <math>\geq 40\%</math> (I, B).</li> <li>• Zaleca się stosowanie beta-adrenolityków i/lub <b>digoksyny</b> w celu kontroli częstości rytmu komór u pacjentów z AF i LVEF <math>&lt; 40\%</math> (I, B).</li> <li>• U pacjentów z utrwalonym AF (tj. kiedy nie planuje się prób przywrócenia rytmu zatokowego) leki antyarytmiczne nie powinny być rutynowo stosowane w celu kontroli częstości rytmu komór (III – szkodliwość, A).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące kontroli rytmu serca w migotaniu przedsionków (AF)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strategia kontroli rytmu serca jest wskazana w celu zmniejszenia objawów u pacjentów z AF (I, B).</li> <li>• Kardiowersję AF (elektryczną lub farmakologiczną) zaleca się u objawowych pacjentów z przetrwałym lub długotrwałe przetrwałym AF w ramach leczenia prowadzonego w celu kontroli rytmu serca (I, B).</li> <li>• U pacjentów bez niedokrwiennej lub strukturalnej choroby serca w wywiadzie w celu farmakologicznej kardiowersji nowego AF zaleca się stosowanie flekainidu, <b>propafenonu</b> lub wernakalantu (I, A).</li> <li>• U pacjentów z niedokrwinną i/lub strukturalną chorobą serca w celu kardiowersji AF zaleca się stosowanie <b>amiodaronu</b> (I, A).</li> <li>• Wyboru leków antyarytmicznych należy dokonywać po uważnej ocenie, biorąc pod uwagę choroby współistniejące, ryzyko sercowo-naczyniowe i gotowość do poważnej proarytmii, pozasercowe działania toksyczne, preferencje pacjentów oraz nasilenie objawów (I, A).</li> <li>• Zaleca się stosowanie dronedaronu, flekainidu, <b>propafenonu</b> lub sotalolu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów z prawidłową czynnością lewej komory i bez patologicznego przerostu lewej komory (I, A).</li> <li>• Zaleca się podawanie dronedaronu w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów ze stabilną chorobą bez niewydolności serca (I, A).</li> <li>• Zaleca się stosowanie <b>amiodaronu</b> w celu zapobiegania nawrotom objawowego AF u pacjentów z niewydolnością serca (I, A).</li> <li>• Nie zaleca się stosowania leków antyarytmicznych u pacjentów z wydłużonym odstępem QT (<math>&gt; 500</math> ms) lub istotną chorobą węzła zatokowego bądź dysfunkcją łącza przedsionkowo-komorowego, którzy nie mają wszczepionego działającego stymulatora (III – szkodliwość, C).</li> </ul> |

| Kraj/region  | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ablację przezcewnikową objawowego napadowego AF zaleca się w celu zmniejszenia objawów AF u pacjentów z objawowymi nawrotami AF podczas stosowania farmakoterapii antyarytmicznej (<b>amiodaron</b>, dronedaron, flekainid, <b>propafenon</b>, sotalol), którzy preferują dalsze leczenie w celu kontroli rytmu serca, jeżeli zabiegi te są wykonywane w doświadczonym ośrodku przez odpowiednio wyszkolonego elektrofizjologa (I, A).</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak.</p> <p><b>Klasa zaleceń:</b></p> <p><i>I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, dane leczenie lub zabieg są przydatne, korzystne, skuteczne</i></p> <p><i>II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu</i></p> <p><i>Ila – dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością</i></p> <p><i>Ilb – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><b>Poziom wiarygodności danych:</b></p> <p><i>A – dane pochodzące z wielu RCT lub metaanaliz</i></p> <p><i>B – dane pochodzące z pojedynczych RCT lub dużych badań nierandomizowanych</i></p> <p><i>C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> poszczególni autorzy zgłosili konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grupa robocza otrzymała wsparcie finansowe wyłącznie od ESC i EACTS, bez żadnego zaangażowania przemysłu medycznego.</p>  |
| <p><b>NICE 2014</b><br/><b>(Wik. Brytania)</b></p> | <p><b>Wytyczne dotyczą leczenia migotania przedsionków</b></p> <p><b>Kontrola rytmu i częstości bicia serca</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrola częstości bicia serca       <ul style="list-style-type: none"> <li>Jako pierwszą linię terapii osobom z migotaniem przedsionków, które wymagają leczenia farmakologicznego jako elementu strategii kontroli rytmu należy zaproponować standardowy beta-bloker (inny niż stalol) lub anatagonistę kanału wapniowego, który ogranicza szybkość bicia serca.</li> <li>Należy rozważyć monoterapię <b>digoksyną</b> u pacjentów z nienapadowym migotaniem przedsionków, tylko wtedy, gdy prowadzą siedzący tryb życia (brak lub bardzo mały wysiłek fizyczny).</li> <li>W przypadku braku możliwości kontroli objawów lekami podawanymi w monoterapii i gdy wydaje się, że występujące objawy wynikają ze złej kontroli rytmu serca, należy rozważyć połączenie terapii 2 dowolnymi lekami spośród:           <ul style="list-style-type: none"> <li>beta-blokerów,</li> <li>dilitazemu,</li> <li><b>digoksyny</b>.</li> </ul> </li> <li>Nie należy proponować <b>amiodaronu</b> w celu długotrwałej kontroli rytmu serca.</li> </ul> </li> <li>Kontrola rytmu serca       <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć terapię farmakologiczną i/lub elektryczną migotania przedsionków u pacjentów, u których występują objawy pomimo stosowania terapii normalizującej częstość rytmu komór lub u których kontrola częstości rytmu komór nie powiodła się.</li> </ul> <p><u>Kardiowersja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W celu przerwania migotania przedsionków trwającego dłużej niż 48 h należy zaproponować pacjentowi kardiowersję elektryczną.</li> <li>Należy rozważyć terapię <b>amiodaronem</b> 4 tygodnie przed kardiowersją elektryczną i do 12 miesięcy po kardiowersji w celu utrzymania rytmu zatkowego. Należy przedyskutować z pacjentem korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem amiodaronu.</li> </ul> <p><u>Długoterminowa kontrola rytmu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lekiem pierwszego wyboru jest standardowy beta-bloker, tj. inny niż sotalol.</li> <li>Jeśli występują przeciwwskazania do stosowania beta-blokerów lub jeśli są nieskuteczne należy rozważyć alternatywne leki stosowane w kontroli rytmu.</li> <li>Lek stosowany w kolejnych liniach lub u pacjentów z chorobami współistniejącymi to dronedaron.</li> <li>Należy rozważyć stosowanie <b>amiodaronu</b> u pacjentów z zaburzeniami lewej komory serca lub niewydolnością serca.</li> <li>Flekainid i <b>propafenon</b> nie powinny być stosowane u osób z chorobą niedokrwienną lub wadami serca.</li> <li>W przypadku niepowodzenia farmakoterapii stosuje się ablację.</li> </ul> </li> </ul> |

| Kraj/region | Rekomendowane interwencje   |
|-------------|---|
|             | <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b></p> <p><i>Niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</i></p> <p><i>Konflikt interesów:</i> autorzy zadeklarowali potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> NICE.</p> |

AF – migotanie przedsionków

### Podsumowanie rekomendacji

Wytyczne PTK/ESC 2016 oraz NICE zalecają stosowanie digoksyn u pacjentów z migotaniem przedsionków w celu kontroli częstości rytmu komór. W brytyjskich wytycznych zaznaczono jednak, iż **digoksyna** powinna być stosowana u pacjentów prowadzący siedzący tryb życia. Wytyczne PTK/ESC 2016 zalecają stosowanie **propafenonu** w celu kontroli rytmu serca (kardiowersja farmakologiczna) u pacjentów bez niedokrwiennej i strukturalnej choroby serca, natomiast **amiodaronu** u pacjentów, u których występują te schorzenia. Wytyczne NICE w tym wskazaniu również zalecają przeprowadzenie farmakologicznej kardiowersji, nie konkretyzując jednak, jakie substancje czynne mogłyby być stosowane. Zarówno **propafenon**, jak i **amiodaron** są zalecane w wytycznych w celu zapobiegania nawrotom objawowego migotania przedsionków. Wybór leku zależy od obecności chorób współistniejących.

W wytycznych nie odniesiono się do możliwości stosowania metyldigoksyny. Należy mieć jednak na uwadze, iż stanowi ona pochodną digoksyny.

Wytyczne nie wskazują odmiennego sposobu postępowania w populacji powyżej 75. r.ż.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Digoksyna** – brak rekomendacji.
- **Metyldigoksyna** – brak rekomendacji.
- **Propafenon** – brak rekomendacji.
- **Amiodaron** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Digoksyna**
  - W zakresie dawkowania:
    - U chorych przed 60. rokiem życia, z prawidłową czynnością nerek, dawka podtrzymująca, zapewniająca terapeutyczne stężenie leku w surowicy wynosi zwykle 375 µg; od 60. do 80. roku życia – 250 µg digoksyny na dobę (ChPL Digoxin TEVA).
    - U pacjentów w podeszłym wieku należy rozważyć stosowanie dawki mniejszej – 62,5 µg na dobę.
  - Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: Pogarszająca się na ogół czynność nerek oraz niska masa ciała pacjentów w podeszłym wieku wpływają na farmakokinetykę digoksyny, powodując większe prawdopodobieństwo podniesienia stężenia digoksyny we krwi i związanej z nim toksyczności. Dlatego też zaleca się okresowe oznaczanie stężenia digoksyny w surowicy i unikanie hipokaliemii (ChPL Digoxin WZF).
  - Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: W przypadku pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów, których klirens nerkowy digoksyny z innych powodów jest obniżony, dawkowanie produktu leczniczego należy poddać ponownemu rozważeniu. Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie zarówno dawki początkowej, jak i podtrzymującej.
- **Metyldigoksyna**
  - Dawkowanie i sposób podawania: Należy zachować ostrożność podczas stosowania metyldigoksyny u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na zwiększoną wrażliwość

i większe ryzyko działań niepożądanych. Dawkę należy ustalać indywidualnie w zależności od czynności nerek pacjenta, a następnie modyfikować zgodnie z uzyskaną odpowiedzią na leczenie i stężeniem metyldigoksyny w osoczu.

- Metabolizm i wydalanie: nie ma farmakokinetycznych danych dotyczących metyldigoksyny u pacjentów w podeszłym wieku. Jednak w celu zapewnienia jej optymalnego działania u tych pacjentów zaleca się ocenę kliniczną i uważne monitorowanie stężenia w surowicy.

- **Propafenon**

- Dawkowanie i sposób podawania: u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory (frakcja wyrzutowa <35%) lub z uszkodzeniem mięśnia sercowego leczenie należy rozpocząć od małych dawek, zwiększając dawkę ze szczególną ostrożnością, stopniowo i o małe ilości. Tak samo należy postępować w trakcie leczenia podtrzymującego. Zwiększenia dawki, jeśli to konieczne, można dokonywać nie wcześniej niż po 5 do 8 dniach leczenia.

- **Amiodaron**

- Dawkowanie i sposób podawania: podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Nie ma dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać dostosowania dawkowania. Jednakże pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wystąpienie bradykardii i zaburzeń przewodzenia w przypadku stosowania za dużych dawek. Należy zwrócić szczególną uwagę na czynność gruczołu tarczowego.
- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia serca:

- Zbyt duże dawki amiodaronu mogą powodować ciężką bradykardię i zaburzenia przewodzenia z pojawiającym się rytmem pochodzącym wyłącznie z komór, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub leczonych glikozydami nasercowymi. W takich przypadkach leczenie amiodaronem należy przerwać. Jeśli zachodzi taka potrzeba można podać leki  $\beta$ -adrenergiczne lub glukagon. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, w przypadku ciężkiej i objawowej bradykardii należy rozważyć wszczepienie stymulatora.
- U pacjentów w podeszłym wieku, częstość akcji serca może się znacznie zmniejszyć.

Zaburzenia endokrynologiczne

- Amiodaron może powodować niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zwłaszcza u pacjentów z występowaniem w przeszłości zaburzeń tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić monitoring kliniczny i biologiczny (w tym uTSH). Monitorowanie powinno być wykonywane podczas leczenia co 6 miesięcy i przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku.

### 3.10.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 23 Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku            | Opak.                          | UCZ [zł]     | CHB [zł]     | CDB [zł]     | WLF [zł]     | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]    | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|---|
| <b>Digoxinum</b>                      |                                |              |              |              |              |                |             |             |   |
| Digoxin Teva, tabl., 100 µg           | 30 szt.                        | 1,02         | 1,07         | 1,28         | 0,74         | ryczałt        | 1,28        | 0,25        | 0,11                                    |
| <b>Digoxin Teva, tabl., 250 µg</b>    | <b>30 szt.</b>                 | <b>1,27</b>  | <b>1,33</b>  | <b>1,86</b>  | <b>1,86</b>  | <b>ryczałt</b> | <b>1,86</b> | <b>0,25</b> | <b>0,06</b>                             |
| Digoxin WZF, tabl., 250 µg            | 30 tabl. (2 blist. po 15 szt.) | 2,30         | 2,42         | 2,95         | 1,86         | ryczałt        | 2,95        | 0,25        | 0,10                                    |
| <b>Metildigoxinum<sup>^</sup></b>     |                                |              |              |              |              |                |             |             |   |
| Bemecor, tabl., 0,1 mg                | 30 szt.                        | 4,47         | 4,69         | 4,95         | 0,93         | ryczałt        | 4,95        | 0,2         | 0,33                                    |
| <b>Propafenonum</b>                   |                                |              |              |              |              |                |             |             |   |
| <b>Polfenon, tabl. powl., 150 mg</b>  | <b>20 szt.</b>                 | <b>5,29</b>  | <b>5,55</b>  | <b>7,72</b>  | <b>7,72</b>  | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>300</b>  | <b>0,32</b>                             |
| <b>Amiodaronum</b>                    |                                |              |              |              |              |                |             |             |   |
| <b>Opacorden, tabl. powl., 200 mg</b> | <b>60 szt.</b>                 | <b>17,63</b> | <b>18,51</b> | <b>23,71</b> | <b>23,71</b> | <b>ryczałt</b> | <b>6,40</b> | <b>200</b>  | <b>0,11</b>                             |

<sup>^</sup>Metildigoxinum znajduje się w tej samej grupie limitowej co digoxinum – 28.0 Glikozydy naparstnicy.

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

- Digoxinum: 0,06 zł – 0,11 zł,
- Metildigoxinum: 0,33 zł,
- Propafenonum: 0,32 zł,
- Amiodaronum: 0,11 zł.

## 3.11. Nadciśnienie tętnicze

### 3.11.1. Opis choroby

Współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta odnaleziony w ramach prac nad raportem OT.434.25.2016 (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) wynosił:

- 0,246 (0,201 – 0,300).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla nadciśnienia wskazany w opracowaniu z 2016 r. wynosił: 20 (tys.).

[Źródło: OT.434.25.2016]

Nie odnaleziono współczynnik obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla nadciśnienia tętniczego. Współczynnik określony na podstawie danych WHO z 2016 r. (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla schorzeń stanowiących powikłanie nadciśnienia tętniczego:

- Ciężka niewydolność serca spowodowana nadciśnieniową chorobą serca: 0,179 (0,122 – 0,251),
- Umiarkowana niewydolność serca spowodowana nadciśnieniową chorobą serca: 0,072 (0,047 – 0,103),
- Bezobjawowa i łagodna niewydolność serca spowodowana nadciśnieniową chorobą serca: 0,041 (0,026 – 0,062).

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) dla nadciśnienia tętniczego. Wskaźnik ten w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla nadciśnieniowej choroby serca wynosi: 37,4 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

#### Definicja

Nadciśnienie tętnicze to podwyższone ciśnienie krwi w układzie tętniczym krążenia dużego, które klasyfikuje się na podstawie pomiarów klinicznych. Zgodnie z wytycznymi ESH i ESC 2007 za prawidłowe przyjmuje się wartości ciśnienia tętniczego skurczowego <140 mmHg i rozkurczowego <90 mmHg. Wartości optymalne ciśnienia tętniczego to odpowiednio <120 mmHg oraz <80 mmHg. Gdy wartości ciśnienia tętniczego skurczowego są  $\geq 140$  mmHg, zaś rozkurczowego <90 mmHg, mamy do czynienia z izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Jest to najczęstsza postać nadciśnienia występującego u osób w podeszłym wieku, której przyczyną może być np. zwiększona sztywność aorty. Ze względu na etiologię wyróżniamy nadciśnienie tętnicze pierwotne (bez jednoznacznej przyczyny, >90% przypadków) oraz wtórne (o znanej przyczynie).

[Źródło: OT.434.25.2016]

#### Epidemiologia

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wzrasta z wiekiem i wynosi około 70% u osób powyżej 70 r.ż., przy czym u 2/3 chorych w starszym wieku stwierdza się izolowane nadciśnienie skurczowe. Nadciśnienie skurczowo-rozkurczowe dotyczy około 30% chorych w starszym wieku, a tylko 2-5% stanowią przypadki izolowanego nadciśnienia rozkurczowego. U osób w wieku podeszłym częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się niektóre wtórne postacie nadciśnienia tętniczego, takie jak zwężenie naczyń nerkowych (nadciśnienie naczyniowo-nerkowe) oraz niedoczynność tarczycy.

Zgodnie z wynikami badania NATPOL III rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w Polsce w populacji ogólnej wynosi 32%, natomiast w populacji >65 r.ż. sięga 59%. Częściej chorują mężczyźni (35% vs 29%). Szacuje się, że w ciągu najbliższej dekady występowanie nadciśnienia wzrośnie u mężczyzn o około 9%, a u kobiet nawet o 13%.

[Źródło: OT.434.25.2016, OT.4350.16.2017, KLRwP, PTNT, PTG 2013]

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Nadciśnienie tętnicze pierwotne może mieć różny przebieg. U niektórych chorych przez długi czas ma charakter zmienny i nie powoduje powikłań narządowych, u innych zaś od początku ma charakter utrwalony i prowadzi do tego typu powikłań. U osób w starszym wieku nadciśnienie tętnicze wiąże się z większym ryzykiem powikłań niż u osób młodszych, ze względu nie tylko na zmiany będące wynikiem nadciśnienia tętniczego, ale również starzenie się organizmu. Ciśnienie skurczowe wyższe o 20 mmHg lub rozkurczowe wyższe o 10 mm Hg wiąże

się z 2-krotnie większym ryzykiem zgonu z przyczyn naczyniowych – nieco większym u osób młodszych, a mniejszym u starszych. Obniżenie ciśnienia tętniczego (nawet niewielkie) wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu.

Nadciśnienie tętnicze stanowi podstawowy czynnik ryzyka wielu poważnych schorzeń układu sercowo-naczyniowego: miażdżycy, przerostu lewej komory, przerostu błony środkowej tętnic, choroby wieńcowej, niewydolności serca, migotania przedsionków, udaru mózgu, miażdżycy zarostowej tętnic, otyłości, czy niewydolności nerek.

[Źródło: OT.434.25.2016, OT.4350.16.2017]

### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Chorzy w podeszłym wieku z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego powinni zostać poddani starannemu leczeniu ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (u osób po 70 r.ż. ryzyko 3-krotnie wyższe niż u młodszych chorych – ok. 35 r.ż.). Cele terapii hipotensyjnej u osób starszych to głównie: prewencja powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych, wydłużenie życia oraz poprawa jakości życia. Docelowe wartości ciśnienia są zróżnicowane w zależności od wieku:

- u osób poniżej 80. roku życia rekomendowane jest uzyskanie normalizacji ciśnienia z osiągnięciem wartości <140/90 mmHg,
- u osób po 80. roku życia za normalizację nadciśnienia uznaje się obniżenie ciśnienia <150/90 mmHg.

Terapia nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku przynosi korzystne rezultaty. Udowodniono, że niezależnie od zastosowanej farmakoterapii, redukcja wartości ciśnienia tętniczego powoduje zmniejszenie ryzyka niewydolności serca o 51-55%, udaru mózgu o 25-47%, zawału serca o 13-25%, demencji o 57%. Skuteczne leczenie nadciśnienia tętniczego zmniejsza śmiertelność całkowitą o 21%. Ponadto zmniejsza: śmiertelność z powodu udaru mózgu o 39%, częstość występowania niewydolności serca o 72% oraz częstość występowania incydentów sercowo-naczyniowych o 37%.

[Źródło: OT.434.25.2016]

### 3.11.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 11.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Furosemidum – grupa farmakoterapeutyczna: diuretyki o prawie liniowej zależności dawka–efekt, sulfamidy; podanie doustne;
- Nitrendipinum – grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści kanału wapniowego działający głównie na naczynia, pochodne dihydropirydyny; podanie doustne;
- Verapamilum – grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści kanału wapniowego o bezpośrednim działaniu nasercowym, pochodne fenyloalkiloaminy; podanie doustne;
- Diltiazemum – grupa farmakoterapeutyczna: selektywni antagoniści kanału wapniowego o bezpośrednim działaniu nasercowym, pochodne benzotiazepiny; podanie doustne.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony następujących towarzystw i organizacji zajmujących się tworzeniem wytycznych i obejmujących obszarem zainteresowań leczenie nadciśnienia tętniczego:

- polskie: Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT),
- polskie: Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- europejskie: *European Society of Cardiology (ESC)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 24. Wytyczne praktyki klinicznej – nadciśnienie tętnicze**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--------------------------------|---------------------------|
|--------------------------------|---------------------------|



| Organizacja, rok (kraj/region)        | Rekomendowane interwencje  |
|---------------------------------------|--|
| <p>PTNT 2015 (Polska)</p>             | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego</b></p> <p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym farmakoterapię hipotensyjną można rozpocząć od 5 głównych grup leków hipotensyjnych (tzw. leki I rzutu) o udowodnionym wpływie na redukcję śmiertelności sercowo-naczyniowej i/lub ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diuretyki tiazydowe (preferowane tiazydopodobne),</li> <li>- beta-adrenolityki (preferowane wazodilatacyjne),</li> <li>- <b>antagoniści wapnia (preferowane dihydropirydynowe)</b>,</li> <li>- inhibitory konwertazy angiotensyny, (ACE-I),</li> <li>- leki blokujące receptor AT1 (sartany, ARB).</li> </ul> <p>Aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie leków z innych grup farmakologicznych, na przykład alfa-adrenolityków (doksazosyna), antagonistów aldosteronu (eplerenon), <b>diuretyków pętlowych</b> (preferencja torasemidu nad <b>furosemidem</b> ze względu na korzystniejszą farmakoterapię), agonistów receptorów imidazolowych (rilmenidyna) czy leków sympatykolitycznych o działaniu obwodowym (metyldopa) lub ośrodkowym (klonidyna). Nie wyklucza to jednak ich stosowania w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań oraz w nadciśnieniu tętniczym opornym, na ogół jako leków IV i V rzutu.</p> <p>Leczenie hipotensyjne rozpoczyna się od zastosowania jednego (monoterapia) lub dwóch leków hipotensyjnych (terapia skojarzona dwulekowa). Terapię rozpoczyna się od jednego leku tylko w przypadku nadciśnienia tętniczego 1. stopnia. W nadciśnieniu tętniczym 2. i 3. stopnia leczenie rozpoczyna się od dwóch leków hipotensyjnych z możliwością zwiększenia jednego lub obu leków do dawki maksymalnej.</p> <p>Do podstawowych połączeń 2-lekowych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACE-I + <b>antagonista wapnia</b>,</li> <li>- ACE-I + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny,</li> <li>- ARB + diuretyk tiazydowy/ tiazydopodobny,</li> <li>- ARB + <b>antagonista wapnia</b>,</li> <li>- ACE-I + beta-adrenolityk,</li> <li>- <b>antagonista wapnia</b> + b-adrenolityk,</li> <li>- <b>antagonista wapnia</b> + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny.</li> </ul> <p>W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym podstawową terapią trójlekową jest połączenie leku blokującego układ RAA, <b>antagonisty wapnia</b> i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego.</p> <p>Podstawowym kryterium doboru leków w terapii skojarzonej powinno być zwiększenie efektu terapeutycznego oraz poprawa tolerancji leczenia.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b></p> <p><u>Podstawowe zasady terapii nadciśnienia tętniczego u chorych w podeszłym wieku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowe dawki leków powinny być mniejsze, a późniejsze intensyfikowanie terapii ostrożniejsze ze względu na większe prawdopodobieństwo działań niepożądanych (hipotonii) (siła rekomendacji: zielona);</li> <li>• ze względu na obniżoną sprawność intelektualną terapia powinna być uproszczona, z częstym wykorzystaniem leków złożonych (siła rekomendacji: zielona);</li> <li>• można stosować wszystkie podstawowe klasy leków z pewną preferencją dla diuretyków tiazydowych/tiazydopodobnych i <b>dihydropirydynowych antagonistów wapnia</b>, intensyfikując leczenie lekiem blokującym układ RAA (siła rekomendacji: zielona);</li> <li>• w izolowanym nadciśnieniu skurczowym w podeszłym wieku preferowanymi lekami są diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne i <b>dihydropirydynowi antagoniści wapnia</b> (siła rekomendacji: zielona);</li> <li>• u osób po 80. roku życia preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid, a lekiem II rzutu inhibitor ACE (siła rekomendacji: zielona).</li> </ul> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> brak siły rekomendacji dla poszczególnych grup leków przedstawionych w wytycznych. Siłę rekomendacji dla zasad terapii oznaczono trzema kolorami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zielony — zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej;</li> <li>• żółty — sugestię zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego;</li> <li>• czerwony — zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania.</li> </ul> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> |
| <p>KLRwP, PTNT, PTG 2013 (Polska)</p> | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego u osób w podeszłym wieku</b></p> <p>Podstawowe zalecenia rozpoczynania terapii farmakologicznej niepowikłanego nadciśnienia tętniczego u osób starszych są podobne jak u młodszych pacjentów. Polegają na rozpoczynaniu terapii od jednego leku, zwiększaniu dawki, a w razie braku skuteczności dokładaniu drugiego, a w dalszej kolejności trzeciego leku, przy dobrej ich tolerancji. Preferowane są leki o całodobowym działaniu hipotensyjnym, podawane raz na dobę.</p> <p>Grupy leków do rozpoczynania terapii w niepowikłanym nadciśnieniu u osób starszych obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretyki tiazydowe i tiazydopodobne,</li> </ul>  |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                       | Rekomendowane interwencje  |  |                              |                           |  |               |  |   |   |   |  |  |                               |
|--|--|--|------------------------------|---------------------------|--|---------------|--|---|---|---|--|--|-------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI),</li> <li>• sartany (ARB),</li> <li>• <b>antagonistów wapnia</b>.</li> </ul> <p>Beta-blokery, ze względu na ich słabszą skuteczność w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w starszym wieku, są zalecane na początku terapii tylko w przypadku istnienia indywidualnych wskazań. U chorych po 80. roku życia, z wartościami ciśnienia &gt;160/90 mmHg, leczenie należy rozpoczynać od diuretyku tiazydopodobnego, a następnie ACE-I.</p> <p><b>Antagoniści wapnia</b> są przydatni do leczenia chorych ze współistniejącymi zaburzeniami gospodarki lipidowej i/lub węglowodanowej ze względu na neutralność metaboliczną. W szczególności podkreślić należy skuteczność i bezpieczeństwo długodziałających <b>pochodnych dihydropirydyny</b> u osób w podeszłym wieku, w tym także pacjentów z izolowanym nadciśnieniem skurczowym.</p> <p><b>Diuretyki pętlowe</b> w skojarzeniu z ACE-I lub ARB można zastosować u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek, jeżeli stężenie kreatyniny przekracza 221 µmol/l (2,5 mg%).</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkie grupy leków można stosować w leczeniu skojarzonym. Szczególnie korzystne jest kojarzenie ACE-I z <b>antagonistą wapnia</b> oraz diuretyku tiazydopodobnego z <b>antagonistą wapnia</b> lub ACE-I czy ARB.</li> <li>• W nadciśnieniu powikłanym wybór leczenia skojarzonego zależy od towarzyszących sytuacji klinicznych. Nie należy kojarzyć beta-blokerów i <b>niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem)</b> ze względu na ryzyko bradykardii.</li> <li>• W przypadku zastosowania trzech i więcej preparatów dla uzyskania kontroli ciśnienia jednym z nich powinien być <b>diuretyk</b>.</li> </ul> <p><u>Niekorzystne efekty terapii podstawowych grup leków hipotensyjnych (podlegających niniejszej ocenie) u starszych pacjentów z nadciśnieniem</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dihydropirydynowi antagoniści wapnia – odruchowe pobudzenie układu współczulnego, tendencja do retencji płynów;</li> <li>• niedihydropirydynowi antagoniści wapnia – ryzyko bradykardii, niewydolności serca, zaparcia (<b>werapamil</b>).</li> </ul> <p><u>Bezwzględne i względne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych (podlegających niniejszej ocenie)</u></p> <table border="1" data-bbox="363 1037 1461 1424"> <thead> <tr> <th>Grupa leków</th> <th>Przeciwwskazania bezwzględne</th> <th>Przeciwwskazania względne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Leki moczopędne (np.: diuretyk pętlowy – furosemid)</b></td> <td>Dna moczanowa</td> <td>Zespół metaboliczny<br/>Nietolerancja glukozy<br/>Hiponatremia &lt;130 mmol/l</td> </tr> <tr> <td><b>Dihydropirydynowi antagoniści wapnia (np.: nitrendypina)</b></td> <td>-</td> <td>Tachyarytmie<br/>Zespół chorego węzła zatokowego<br/>Niewydolność serca</td> </tr> <tr> <td><b>Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)</b></td> <td>Blok przeds.-komor. II lub III stopnia<br/>Niewydolność serca<br/>Bradykardia &lt;50 /min</td> <td>Zaparcia (<b>werapamil</b>)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> brak informacji.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> finansowanie Komisji Europejskiej w ramach programu „Uczenie się Przez Całe Życie”</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> brak informacji.</p> | Grupa leków  | Przeciwwskazania bezwzględne | Przeciwwskazania względne | <b>Leki moczopędne (np.: diuretyk pętlowy – furosemid)</b> | Dna moczanowa | Zespół metaboliczny<br>Nietolerancja glukozy<br>Hiponatremia <130 mmol/l | <b>Dihydropirydynowi antagoniści wapnia (np.: nitrendypina)</b> | - | Tachyarytmie<br>Zespół chorego węzła zatokowego<br>Niewydolność serca | <b>Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)</b> | Blok przeds.-komor. II lub III stopnia<br>Niewydolność serca<br>Bradykardia <50 /min | Zaparcia ( <b>werapamil</b> ) |
| Grupa leków  | Przeciwwskazania bezwzględne   | Przeciwwskazania względne  |                              |                           |  |               |  |   |   |   |  |  |                               |
| <b>Leki moczopędne (np.: diuretyk pętlowy – furosemid)</b>           | Dna moczanowa  | Zespół metaboliczny<br>Nietolerancja glukozy<br>Hiponatremia <130 mmol/l |                              |                           |  |               |  |   |   |   |  |  |                               |
| <b>Dihydropirydynowi antagoniści wapnia (np.: nitrendypina)</b>      | -  | Tachyarytmie<br>Zespół chorego węzła zatokowego<br>Niewydolność serca    |                              |                           |  |               |  |   |   |   |  |  |                               |
| <b>Niedihydropirydynowi antagoniści wapnia (werapamil/diltiazem)</b> | Blok przeds.-komor. II lub III stopnia<br>Niewydolność serca<br>Bradykardia <50 /min   | Zaparcia ( <b>werapamil</b> )  |                              |                           |  |               |  |   |   |   |  |  |                               |
| <p><b>NICE 2011 (aktualizacja 2016) (Wielka Brytania)</b></p>        | <p><b>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego</b></p> <p>Osobom w wieku 80 lat i starszym należy zaproponować te same leki hipotensyjne co pacjentom w wieku 55–80 lat, biorąc pod uwagę choroby współistniejące.</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób powyżej 55. r.ż. w pierwszym etapie leczenia hipotensyjnego zaleca się stosowanie <b>antagonisty kanału wapniowego</b> (w przypadku, gdy podanie tego leku nie jest korzystne dla pacjenta, należy zastosować diuretyk tiazydopodobny),</li> <li>• diuretyki tiazydopodobne takie jak chlortalidon lub indapamid są preferowane przed konwencjonalnymi diuretykami tiazydowymi, takimi jak: bendroflumetiazyd, hydrochlortiazyd w przypadku rozpoczęcia leczenia moczopędnego lub zmiany leczenia moczopędnego,</li> <li>• beta-blokery nie są preferowanym leczeniem inicjującym w terapii nadciśnienia tętniczego,</li> <li>• w przypadku rozpoczęcia leczenia beta-blokerami i konieczności zastosowania drugiego leku należy użyć <b>antagonisty kanału wapniowego</b>, bądź diuretyk tiazydopodobny, żeby zmniejszyć ryzyko rozwinięcia się cukrzycy.</li> </ul> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <p>Zaleca się terapię składającą się z leków należących do grupy <b>antagonistów kanałów wapniowych</b> z lekami z grupy ACE-I lub ARB (jeśli niemożliwa jest terapia <b>antagonistą kanału wapniowego</b>, należy go zamienić</p>  |  |                              |                           |  |               |  |   |   |   |  |  |                               |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |                                 |           |                                 |         |  |                             |          |   |                  |
|--------------------------------|---|---------------------------------|-----------|---------------------------------|---------|--|-----------------------------|----------|---|------------------|
|                                | <p>na diuretyk tiazydowy).</p> <p><u>III linia leczenia:</u><br/>Jest wymagana terapia za pomocą 3 – zaleca się leczenie skojarzone ACE-I lub ARB z <b>antagonistą kanału wapniowego</b> i diuretykiem tiazydopodobnym.</p> <p><u>IV linia leczenia:</u><br/>W przypadku osób, u których po leczeniu optymalną lub najlepiej tolerowaną dawką ACEI lub ARB z <b>antagonistą kanału wapniowego</b> i diuretykiem, ciśnienie krwi pozostaje wyższe niż 140/90 mmHg, zaleca się rozważanie podania czwartego leku przeciwnadciśnieniowego i/lub zasięgnięcie opinii ekspertów. Jeżeli terapia diuretykami na IV etapie leczenia nie przynosi skutku można rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dalsze leczenie moczopędne z zastosowaniem spironolaktonu w małej dawce, jeśli stężenie potasu w krwi wynosi 4,5 mmol/l lub mniej,</li> <li>wyższe dawki diuretyków tiazydopodobnych, jeśli stężenie potasu we krwi wynosi 4,5 mmol/l lub mniej.</li> </ul> <p>Jeśli powyższe leczenie nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane należy rozważyć leczenie beta- lub alfa-blokerami.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> jakość dowodów oceniona na podstawie klasyfikacji GRADE.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> przedstawiono informacje o konflikcie interesów.</p>   |                                 |           |                                 |         |  |                             |          |   |                  |
| ESH/ESC 2013 (Europa)          | <p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego nadciśnienia tętniczego</u></b></p> <p>Zalecane leki hipotensyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>diuretyki (tiazydowe, chlortalidon i indapamid), beta-adrenolityki, <b>antagoniści wapnia</b>, inhibitory ACE oraz antagoniści receptora angiotensynowego są zalecane do rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniach (klasa zaleceń: I, poziom rekomendacji: A),</li> <li><b>nie ma dowodów naukowych na to, że należy dokonywać wyboru różnych leków w zależności od wieku,</b></li> <li>rozpoczynanie leczenia hipotensyjnego od połączenia 2 leków można rozważać u pacjentów, u których na początku obserwacji stwierdza się znacznie zwiększone ciśnienie tętnicze lub duże ryzyko sercowo-naczyniowe (klasa zaleceń: IIb, poziom rekomendacji: C),</li> <li>nie wszystkie połączenia klas leków są jednakowo zalecane – do połączeń preferowanych należą: <ul style="list-style-type: none"> <li>kombinacja diuretyków tiazydowych z: antagonistami receptora angiotensynowego, <b>antagonistami wapnia</b> oraz inh bitorami konwertazy angiotensyny,</li> <li>połączenia antagonistów receptora angiotensynowego z <b>antagonistami wapnia</b>,</li> <li>kombinacja <b>antagonistów wapnia</b> z inhibitorami konwertazy angiotensyny (klasa zaleceń IIa, poziom C),</li> </ul> </li> <li>połączenia 2 leków hipotensyjnych w stałych dawkach w 1 tabletkę mogą być zalecane i preferowane, ponieważ zmniejszenie liczby tabletek przyjmowanych dziennie poprawia przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, które u pacjentów z nadciśnieniem jest niezadowolające (klasa zaleceń: IIIb, poziom rekomendacji: B).</li> </ul> <p>Strategie leczenia u pacjentów z nadciśnieniem opornym: przy braku przeciwwskazań należy rozważyć zastosowanie antagonisty receptora mineralokortykoidowego, amiloridu i alfa-1-adrenolityku — doksazosyny (klasa zaleceń: IIa, poziom rekomendacji: B).</p> <p>U <b>pacjentów w podeszłym wieku</b> zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych dowolnej klasy, choć w przypadku izolowanego nadciśnienia skurczowego można preferować diuretyki i <b>antagonistów wapnia</b> (klasa zaleceń: I, poziom rekomendacji: A).</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u pacjentów w podeszłym wieku leczenie farmakologiczne nadciśnienia tętniczego jest zalecane, gdy ciśnienie skurczowe krwi wynosi <math>\geq 160</math> mmHg (klasa zaleceń: I, poziom rekomendacji: A),</li> <li>leczenie hipotensyjne może być również rozważane u osób starszych (w wieku poniżej 80 lat), kiedy skurczowe ciśnienie krwi jest w zakresie 140-159 mmHg, pod warunkiem, że leki są dobrze tolerowane (klasa zaleceń: IIb, poziom rekomendacji: C),</li> <li>wszystkie leki hipotensyjne są zalecane i mogą być stosowane u osób starszych, jednakże diuretyki i antagoniści kanałów wapniowych mogą być preferowane w izolowanym nadciśnieniu skurczowym (klasa zaleceń: I, poziom rekomendacji: A).</li> </ul> <p><b>Klasa zaleceń</b></p> <table border="1" data-bbox="363 1800 1461 1995"> <thead> <tr> <th>Klasa</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dotycząca zastosowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Klasa I</td> <td>Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;</td> <td>Jest zalecane/jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>Klasa II</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu</td> <td>Należy rozważyć/</td> </tr> </tbody> </table> | Klasa                           | Definicja | Sugestia dotycząca zastosowania | Klasa I | Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne; | Jest zalecane/jest wskazane | Klasa II | Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu | Należy rozważyć/ |
| Klasa                          | Definicja   | Sugestia dotycząca zastosowania |           |                                 |         |  |                             |          |   |                  |
| Klasa I                        | Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne;  | Jest zalecane/jest wskazane     |           |                                 |         |  |                             |          |   |                  |
| Klasa II                       | Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu   | Należy rozważyć/                |           |                                 |         |  |                             |          |   |                  |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |  |                |
|--------------------------------|---|--|----------------|
|                                | IIa   | Dowody/opinie przemawiające w większości za przydatnością/skutecznością  | można rozważyć |
|                                | IIb   | Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie   |                |
|                                | Klasa 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 |
|                                | <b>Poziom wiarygodności danych</b>  |  |                |
|                                | <b>Klasa</b>  | <b>Definicja</b>   |                |
|                                | Poziom A  | Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz  |                |
|                                | Poziom B  | Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych   |                |
|                                | Poziom C  | Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów  |                |
|                                | <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.                                |  |                |
|                                | <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informacje o konflikcie interesów. |  |                |

ACE-I – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin converting enzyme inhibitors), ARB – inhibitory receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blockers), RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

### Podsumowanie rekomendacji

W wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wskazuje się na 5 głównych grup leków hipotensyjnych:

- diuretyki tiazydowe (lub tiazydopodobne),
- beta-adrenolityki,
- **antagoniści wapnia** (wytyczne PTNT wskazują na preferencję **antagonistów wapnia dihydropirydynowych**, do których należy nitrendypina),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI) oraz
- antagoniści receptora angiotensyny (sartany, ARB).

Polskie wytyczne KLRwP, PTNT, PTG z 2013 r. dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u osób starszych wskazują, iż beta-blokery są zalecane na początku terapii tylko w przypadku istnienia indywidualnych wskazań, natomiast do rozpoczynania terapii w niepowikłanym nadciśnieniu u osób starszych należy stosować pozostałe 4 grupy leków. Również wytyczne NICE z 2016 r. nie zalecają beta-blokerów jako terapii inicjującej u osób w wieku 55 lat i starszych. Zgodnie z wytycznymi PTNT u osób po 80. roku życia preferowanym lekiem I rzutu jest indapamid (diuretyk tiazydopodobny), a lekiem II rzutu inhibitor ACE.

W celu zwiększenia skuteczności leczenia hipotensyjnego zalecane jest stosowanie terapii złożonej stanowiącej połączenie dwóch lub trzech leków. Do czterech podstawowych połączeń w terapii skojarzonej należą:

- inhibitor konwertazy angiotensyny + **antagonista wapnia**;
- inhibitor konwertazy angiotensyny + diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny;
- inhibitory receptora angiotensyny + diuretyk tiazydowy;
- inhibitory receptora angiotensyny + **antagonista wapnia**.

Polskie wytyczne KLRwP, PTNT, PTG z 2013 r. wskazują, iż u osób starszych szczególnie korzystne jest kojarzenie ACE-I z **antagonistą wapnia** oraz diuretyku tiazydopodobnego z **antagonistą wapnia** lub ACE-I czy ARB. Również najnowsze wytyczne PTNT zalecają w terapii skojarzonej osób starszych łączenie diuretyków tiazydowych/ tiazydopodobnych i **dihydropirydynowych antagonistów wapnia**, intensyfikując leczenie lekiem blokującym układ RAA.

W wytycznych PTNT wskazano, iż aktualnie nie zaleca się stosowania w I i II rzucie m.in.: **diuretyków pętlowych (furosemid)**. Jednakże zaznaczono, iż powyższe leki mogą być stosowane w terapii skojarzonej w przypadku istnienia indywidualnych wskazań oraz w nadciśnieniu tętniczym opornym, na ogół jako leki IV i V

rzutu. W wytycznych LRwP, PTNT, PTG z 2013 r. zaznaczono, iż **diuretyki pętlowe** w skojarzeniu z ACE-I lub ARB można zastosować u starszych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek, jeżeli stężenie kreatyniny przekracza 221  $\mu\text{mol/l}$  (2,5 mg%).

#### **Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:**

- **Furosemidum** – brak rekomendacji;
- **Nitrendipinum** – brak rekomendacji;
- **Verapamilum** – brak rekomendacji;
- **Diltiazemum** – brak rekomendacji.

#### **Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:**

- **Furosemid**
  - furosemid nie jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, ponieważ zmniejsza działanie insuliny i doustnych leków przeciwcukrzycowych, z grupy pochodnych sulfonilomocznika (ChPL Furosemidum Polfarmex).
- **Nitrendipinum**
  - u osób w podeszłym wieku metabolizm leku może być wydłużony, co może być przyczyną niepożądanego obniżenia ciśnienia tętniczego; w związku z tym u tych pacjentów zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej skutecznej dawki jeden raz na dobę oraz stopniowe zwiększanie dawki dobowej pod kontrolą ciśnienia tętniczego; należy zachować ostrożność w trakcie zwiększania dawki u osób w podeszłym wieku (ChPL Nitrendypina EGIS).
- **Verapamilum**
  - u pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu leczniczego,
  - w badaniach obejmujących rozległą grupę pacjentów w podeszłym wieku z zawałem mięśnia sercowego nie określono ryzyka zwiększonej śmiertelności w przebiegu leczenia z użyciem leków blokujących kanały wapniowe,
  - działanie przeciwnadciśnieniowe werapamilu jest większe u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi oraz jest większe u kobiet niż u mężczyzn,
  - w bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów w wieku podeszłym po długotrwałym leczeniu obserwowano ginekomastię, która według dotychczasowych doświadczeń, ustępuje po odstawieniu leku (ChPL Staveran 120).
- **Diltiazemum**
  - diltiazepam musi być ostrożnie stosowany u pacjentów w podeszłym wieku,
  - u osób w podeszłym wieku może wystąpić zwiększenie stężenia diltiazemu w osoczu; wszelkie stany stanowiące przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego oraz wskazujące na konieczność podjęcia środków ostrożności dotyczących stosowania, należy starannie obserwować i ściśle monitorować; dotyczy to szczególnie kontrolowania częstości akcji serca na początku leczenia.

### 3.11.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Produkty lecznicze wskazane w załączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku                                 | Opak.                         | UCZ [zł]    | CHB [zł]    | CDB [zł]    | WLF [zł]    | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------------|------------|---|
| <b>Furosemidum</b>   |                               |             |             |             |             |                |             |            |   |
| Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg                        | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 2,46        | 2,58        | 3,61        | 3,60        | ryczałt        | 3,21        | 40         | 0,11                                    |
| <b>Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg</b>                 | <b>30 szt.</b>                | <b>2,45</b> | <b>2,57</b> | <b>3,60</b> | <b>3,60</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>40</b>  | <b>0,11</b>                             |
| <b>Nitrendipinum<sup>^</sup></b>                           |                               |             |             |             |             |                |             |            |   |
| Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg                            | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 3,83        | 4,02        | 4,94        | 3,22        | ryczałt        | 4,92        | 20         | 0,33                                    |
| Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg                            | 60 szt. (4 blist. po 15 szt.) | 7,67        | 8,05        | 9,89        | 6,43        | ryczałt        | 6,66        | 20         | 0,22                                    |
| Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg                            | 30 szt. (2 blist. po 15 szt.) | 5,62        | 5,90        | 7,74        | 6,43        | ryczałt        | 4,51        | 20         | 0,15                                    |
| Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg                            | 60 szt. (4 blist. po 15 szt.) | 11,32       | 11,89       | 15,14       | 12,86       | ryczałt        | 8,68        | 20         | 0,14                                    |
| <b>Verapamilum</b>   |                               |             |             |             |             |                |             |            |   |
| <b>Staveran 120, tabl. powl., 120 mg</b>                   | <b>20 tabl.</b>               | <b>5,62</b> | <b>5,90</b> | <b>8,17</b> | <b>8,17</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>240</b> | <b>0,32</b>                             |
| Staveran 40, tabl. powl., 40 mg                            | 20 tabl.                      | 2,30        | 2,42        | 3,21        | 2,72        | ryczałt        | 3,21        | 240        | 0,96                                    |
| Staveran 80, tabl. powl., 80 mg                            | 20 tabl.                      | 4,10        | 4,31        | 5,88        | 5,45        | ryczałt        | 3,63        | 240        | 0,54                                    |
| <b>Diltiazemum</b>   |                               |             |             |             |             |                |             |            |   |
| Dilzem 120 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg | 30 tabl.                      | 7,99        | 8,39        | 11,23       | 10,65       | ryczałt        | 3,78        | 240        | 0,25                                    |
| Dilzem 180 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg | 30 tabl.                      | 11,88       | 12,47       | 16,31       | 15,98       | ryczałt        | 3,53        | 240        | 0,16                                    |
| Dilzem retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg      | 30 tabl.                      | 7,02        | 7,37        | 9,63        | 7,99        | ryczałt        | 4,84        | 240        | 0,43                                    |

| Nazwa, postać i dawka leku                                   | Opak.                                | UCZ [zł]    | CHB [zł]    | CDB [zł]     | WLF [zł]     | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|--------------------------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|----------------|-------------|------------|---|
| Oxycardil 120, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 120 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 7,87        | 8,26        | 11,10        | 10,65        | ryczałt        | 3,65        | 240        | 0,24                                    |
| Oxycardil 180, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 180 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 11,82       | 12,41       | 16,25        | 15,98        | ryczałt        | 3,47        | 240        | 0,15                                    |
| Oxycardil 240, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 240 mg | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.)        | 16,49       | 17,31       | 21,93        | 21,30        | ryczałt        | 3,83        | 240        | 0,13                                    |
| <b>Oxycardil 60, tabl. powł., 60 mg</b>                      | <b>60 szt. (6 blist. po 10 szt.)</b> | <b>7,44</b> | <b>7,81</b> | <b>10,65</b> | <b>10,65</b> | <b>ryczałt</b> | <b>3,20</b> | <b>240</b> | <b>0,21</b>                             |

<sup>a</sup>Nitrendypina należy do grupy limitowej 41.0 Antagoniści wapnia – pochodne dihydropirydyny, w której podstawę limitu stanowi leki Aldan (amlodypina) (UCZ – 4,37)

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

- Furosemidum: 0,11 zł,
- Nitrendipinum: 0,14 zł – 0,33 zł,
- Verapamilum: 0,32 zł – 0,96 zł,
- Diltiazemum: 0,13 zł – 0,43 zł.

## 3.12. Niedoczynność kory nadnerczy

### 3.12.1. Opis choroby

Nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) dla niewydolności kory nadnerczy ani jej powikłań.

Ponadto nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanego niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia dla niewydolności kory nadnerczy. Najbardziej zbliżonym stanem klinicznym były zaburzenia endokrynologiczne, immunologiczne i krwi, w których wskaźnik DALY w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia wynosi 8,3 tys.

[Źródło: WHO 2016, GBD 2016]

#### Definicja

Niedoczynność kory nadnerczy (AI, z ang. *adrenal insufficiency*) to zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, przede wszystkim kortyzolu. O pierwotnej AI mówi się w przypadku uszkodzenia nadnerczy, zaś o niedoczynności wtórnej, kiedy jest ona wynikiem uszkodzenia lub nieprawidłowej funkcji przysadki mózgowej.

W większości (80–90%) przypadków przyczyną pierwotnej AI jest choroba Addisona, czyli przewlekłe, autoimmunologiczne zapalenie nadnerczy. Inne czynniki prowadzące do tego zaburzenia to m.in. gruźlica i inne choroby zakaźne, nowotwory (w przypadku zajęcia obu nadnerczy i zniszczenia ok. 90% tkanki kory nadnerczy), obustronna adrenalektomia, adrenoleukodystrofia, inne zaburzenia wrodzone, czy polekowe zmniejszenie syntezy hormonów.

Główne przyczyny wtórnej AI to hamowanie zwrotne hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, z ang. *adrenocorticotropic hormone*) w toku przewlekłej korytkoterapii, interwencje lecznicze w guzach przysadki i okołosierdziowych oraz autoimmunizacja.

#### Epidemiologia

Rzeczność pierwotnej AI wynosi w Europie 93–144 przypadków na milion osób, zaś zapadalność szacuje się na 4,4–6 nowych przypadków na milion osób na rok. W przypadku wtórnej AI rzeczność wynosi 150–280 przypadków na milion osób, a zapadalność ok. 20 przypadków na milion osób na rok. Łącznie dla obu typów AI daje to maksymalne rozpowszechnienie 4,24 przypadki na 10 000 osób, co czyni z AI chorobę rzadką. Oba typy AI występują częściej u kobiet.

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Obraz kliniczny i objawy AI związane są z niedoborem hormonów kory nadnerczy, w tym przede wszystkim kortyzolu, który reguluje homeostazę metaboliczną i zapewnia przystosowanie do sytuacji stresowych. Najczęstsze objawy zaburzenia wydzielania kortyzolu to stałe osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, hipotensja ortostatyczna, zła tolerancja wysiłku fizycznego i sytuacji stresowych. W niedoczynności pierwotnej występuje też ciemnienie skóry, szczególnie w okolicach eksponowanych na światło słoneczne, natomiast dla niedoczynności wtórnej charakterystyczna jest blada skóra. U pacjentów z AI często występują też zaburzenia nastroju.

Objawy niedoczynności kory nadnerczy ujawniają się szczególnie intensywnie w przypadku wystąpienia innej choroby powodującej nagłe pogorszenie się zdrowia czyli tzw. kryzysu nadnerczowego (w przypadku choroby Addisona zwanego kryzysem Addisona). Kryzys nadnerczowy stanowi poważne pogorszenie niewydolności nadnerczy i stanowi stan zagrożenia życia. U części pacjentów objawy choroby po raz pierwszy pojawiają się właśnie w okresie kryzysu nadnerczowego (nagły, silny ból w dolnej części pleców, brzucha i nóg; silne wymioty i biegunka; odwodnienie; niskie ciśnienie krwi; utrata przytomności). Śmierć w kryzysie nadnerczowym następuje w wyniku wstrząsu dystrybucyjnego, arytmii serca i hipoglikemii.

W przebiegu AI może rozwinąć się przełom nadnerczowy będący stanem zagrożenia życia i wymagający szybkiego leczenia. Objawami rozwiniętego przełomu są: bardzo niskie ciśnienie tętnicze, zaburzenia świadomości aż do pełnej utraty przytomności i gorączka.

Nieleczona AI prowadzi do śmierci. W przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia substytucyjnego choroba nie powinna wpływać na długość życia, jednak obserwowana jest większa śmiertelność wśród pacjentów z pierwotną AI w porównaniu z populacją ogólną.



## Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Podstawą terapii jest leczenie substytucyjne wyrównujące niedobory hormonalne. Substytucję glikokortykosteroidową stosuje się zawsze zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej AI.

Celem leczenia niedoczynności kory nadnerczy jest uchronienie osoby chorej przed wystąpieniem przełomu nadnerczowego oraz zlikwidowanie objawów choroby umożliwiające powrót do normalnej aktywności życiowej. Prawdłowo prowadzona terapia substytucyjna zmniejsza objawy choroby, ale przedawkowanie leków może prowadzić do rozwoju osteoporozy, insulinooporności i chorób układu krążenia.

[Źródło: AOTMiT-OT-4350-21/2015]

### 3.12.2. Rekomendacje kliniczne

Dnia 11.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia niedoczynności kory nadnerczy, z uwzględnieniem stosowania substancji czynnej:

- Fludrocortisonum – grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy stosowane ogólnie; podanie doustne.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Tyreologiczne (PTT) i Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE),
- europejskie: *European Thyroid Association* (ETA) i *European Society of Endocrinology* (ESE),
- brytyjskie: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- strony innych zagranicznych organizacji oraz bazę medyczną Medline (przez PubMed).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Przegląd rekomendacji klinicznych – niedoczynność kory nadnerczy

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
| ES 2016 (Europa)               | <p><b><u>Leczenie pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy</u></b></p> <p>Glikokortykoidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się leczenie glikokortykoidami wszystkich pacjentów z potwierdzoną pierwotną niedoczynnością tarczycy (PAI). [1 ++++]</li> <li>• Sugeruje się stosowanie hydrokortyzonu (15-25 mg) lub octanu kortyzonu (20-35mg) w 2 lub 3 oddzielnych doustnych dawkach. [2 ++]</li> <li>• Jako alternatywę dla hydrokortyzonu, sugeruje się prednizolon (3-5 mg/dobę), podawany raz lub dwa razy dziennie, szczególnie u pacjentów z ograniczonym <i>compliance</i>. [2 +]</li> <li>• Nie zaleca się stosowania deksametazonu w leczeniu PAI ze względu na ryzyko cushingoidalnych efektów ubocznych z powodu trudności w dostosowywaniu dawki. [2 ++]</li> </ul> <p>Minera kortykoidy w leczeniu PAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci z potwierdzonym niedoborem aldosteronu otrzymywali mineralokortykoidowy w postaci <b>fludrokortyzonu</b> (początkowa dawka 50-100 µg u dorosłych) i nie ograniczali spożycia soli. (1 ++++)</li> <li>• U pacjentów, u których rozwinęło się nadciśnienie tętnicze podczas przyjmowania fludrokortyzonu, sugeruje się zmniejszenie <b>dawki fludrokortyzonu</b>. [2 +]</li> <li>• Jeżeli ciśnienie krwi nadal pozostaje niewyregulowane, sugeruje się rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego i kontynuację <b>leczenia fludrokortyzonem</b>. [2 +]</li> </ul> <p>Dehydroepiandrosteron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się przeprowadzenie próby leczenia dehydroepiandrosteronem (DHEA) kobiet z PAI i niskim libido, objawami depresji i/lub niskim poziomem energii mimo zoptymalizowanej terapii glukokortykoidami lub mineralokortykoidami. [2 ++]</li> <li>• Sugeruje się początkowo stosować DHEA przez 6 miesięcy. Jeżeli pacjenci nie odnotowują stałego, korzystnego efektu leczenia po 6-miesięcznym stosowaniu, terapię DHEA należy przerwać. [2 ++]</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów</b> (na podstawie informacji na stronie: <a href="http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#t.5.9">http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#t.5.9</a>):</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – silna w kierunku interwencji</li> <li>• 2 – słaba w kierunku interwencji</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region)              | Rekomendowane interwencje   |  |            |
|---|---|--|------------|
|   | Jakość dowodów ogółem   | Interpretacja  | Oznaczenie |
|   | wysoka  | Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego.  | ++++       |
|   | umiarkowana   | Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny. | +++        |
|   | niska   | Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.                              | ++         |
|   | bardzo niska  | Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.                                   | +          |
|   | <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p> <p><i>Źródła finansowania: brak informacji.</i></p>  |  |            |
| Husebye 2014 – konsensus ekspertów (Europa) | <p><b><u>Leczenie pacjentów z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>większość pacjentów z PAI powinno przyjmować hydrokortyzon w dawce 15-25 mg dziennie w podzielonych dawkach;</li> <li>większość pacjentów z PAI powinno przyjmować 50-200 µg <b>fludrokortyzonu</b> w pojedynczej dziennej dawce. Jeżeli rozwija się istotne nadciśnienie tętnicze, należy zredukować dawkę fludrokortyzonu, ale nie zaprzestać stosowania;</li> <li>brak jest wystarczających dowodów dotyczących korzyści, aby rekomendować rutynową substytucję androgenów nadnerczy;</li> <li>chirurgiczne i inwazyjne zabiegi medyczne często wymagają podania dożylnie lub domięśniowo hydrokortyzonu i zwiększonych dawek doustnych;</li> <li>w kryzysie nadnerczowym należy natychmiast zastosować dożylnie lub domięśniowo hydrokortyzon w dawce 100 mg, a następnie 100 mg co 6-8 h aż do zażegnania kryzysu. Izotoniczny (0,9%) roztwór chlorku sodu należy zwykle podawać początkowo z szybkością 1 L/h aż do uzyskania poprawy hemodynamicznej.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i jakość dowodów:</b> brak informacji.</p> <p><i>Konflikt interesów: wskazano informacje o konflikcie interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Journal of Internal Medicine i FP7 project (Euradrenal; grant).</i></p> |  |            |

DHEA – dehydroepiandrosteron; PAI – pierwotna niedoczynność kory nadnerczy

### Podsumowanie rekomendacji:

Odnaleziono 2 europejskie wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy, w których wskazano fludrokortyzon jako lek stosowany w analizowanym wskazaniu. Wytyczne ES 2016 zalecają stosowanie fludrokortyzonu u wszystkich z potwierdzonym niedoborem aldosteronu. W wytycznych nie odniesiono się do populacji osób starszych.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Fludrokortyzon** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Fludrokortyzon**
  - Ponieważ fludrokortyzon silnie działa mineralokortykotropowo, należy kontrolować dawkowanie i wychwyty soli ze względu na ryzyko nadciśnienia, obrzęków i zwiększenia masy ciała.
  - Należy zachować ostrożność stosując fludrokortyzon w osteoporozie (szczególnie u kobiet w wieku pomenopauzalnym).
  - Należy zachować ostrożność podczas stosowania fludrokortyzonu u pacjentów z nadciśnieniem, zastoinową niewydolnością serca, miopatią steroidową, epilepsją, upośledzoną czynnością wątroby oraz ostrą psychozą i zaburzeniami psychicznymi. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna czy skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas stosowania fludrokortyzonu.
  - U pacjentów z cukrzycą może nastąpić pogorszenie wymagające zastosowania większej dawki insuliny (ChPL Cortineff).

### 3.12.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku, | Zawartość opakowania | UCZ [zł] | CHB [zł] | CD [zł] | WLF [zł] | PO      | WDŚ [zł] | DDD [mg] | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|-----------------------------|----------------------|----------|----------|---------|----------|---------|----------|----------|---|
| <b>Fludrocortisonum</b>     |                      |          |          |         |          |         |          |          |   |
| Cortineff, tabl., 100 µg    | 20 szt.              | 10,58    | 11,11    | 14,83   | 14,83    | ryczałt | 3,20     | 0,10     | 0,16                                    |

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD/PDD w dla produktów zawierających Fludrocortisonum wynosi 0,16 zł.

## 3.13. Nudności i wymioty w nowotworach

### 3.13.1. Opis choroby

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

- 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 zwymiotowani 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.

Przyczynami wystąpienia nudności i wymiotów mogą być m.in.: 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 oraz 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 (mechloretramina) i streptozocyna oraz połączenie antybiotyku z grupy antracyklin z cyklofosfamidem.

#### Epidemiologia

W przypadku chemioterapii nudności i wymioty występują, w zależności od zastosowanego schematu, u około 70-80% chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Chemioterapeutyki o wysokim potencjale emetogennym wywołują wymioty typu ostrego u ponad 90% chorych. W podgrupie pacjentów wysokiego ryzyka, wskaźnik pooperacyjnych nudności i wymiotów (PONV, ang. postoperative nausea and vomiting) może wynieść nawet 80%. 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.

#### 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.

#### 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 w około 40-50% przypadków. Szacuje się, że nudności można skutecznie kontrolować u  $>50\%$  chorych.

Nudności i wymioty pooperacyjne pociągają za sobą wiele niekorzystnych następstw: zmniejszają komfort i satysfakcję 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.

[Źródła: raport OT.4321.1.2018, Owczuk 2013]

### 3.13.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania klinicznego w nudnościach i wymiotach w nowotworach z uwzględnieniem stosowania następującej substancji czynnej:

- Dexamethasonum – grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy stosowane ogólnie; podanie doustne,

przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii (PTAIT);
- 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)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Wytyczne praktyki klinicznej – nudności i wymioty w nowotworach**

| Organizacja, rok (kraj/region)              | Rekomendowane interwencje  |  |  |                                   |                     |         |  |         |  |        |                                |           |  |
|---|--|--|--|-----------------------------------|---------------------|---------|--|---------|--|--------|--------------------------------|-----------|--|
| <p><b>PTOK 2013</b><br/><b>(Polska)</b></p> | <p><b><u>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych w leczeniu wspomagającym dorosłych</u></b></p> <p>Jako podstawowe leki o działaniu antyemetogennym wytyczne wymieniają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT<sub>3</sub> (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron);</li> <li>• inhibitory receptora NK-1 (aprepitant);</li> <li>• kortykosteroidy (<b>deksametazon</b>, metyloprednizolon).</li> </ul> <p>Dodatkowo jako leki uzupełniające terapię (mające niższą aktywność) wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2,</li> <li>• pochodne fenotiazyny,</li> <li>• pochodne butyrofenonu,</li> <li>• leki przeciwhistaminowe,</li> <li>• benzodiazepiny.</li> </ul> <p><b>Kortykosteroidy</b></p> <p>Mechanizm przeciwwymiotnego działania kortykosteroidów nie jest dokładnie poznany – pewną rolę odgrywa przeciwobrzękowe działanie w OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność. Kortykosteroidy wykazują również aktywność w przypadku nudności i wymiotów typu późnego. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się <b>deksametazon</b> lub metyloprednizolon. Typowe działania niepożądane kortykosteroidów mają ograniczone znaczenie w profilaktyce nudności i wymiotów ze względu na krótki okres stosowania. Siła działania kortykosteroidów zależy od dawki, osiągając efekt pułapowy na poziomie <b>20 mg deksametazonu</b>.</p> <p>Schemat zasad postępowania zapobiegawczego zależnie od potencjału emetogennego CTH przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="475 1688 1430 2024"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="475 1688 1430 1731"><b>Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego</b></th> </tr> <tr> <th data-bbox="475 1731 655 1823"><b>Ryzyko nudności i wymiotów</b></th> <th data-bbox="655 1731 1430 1823"><b>Postępowanie</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="475 1823 655 1890">Wysokie</td> <td data-bbox="655 1823 1430 1890">Antagonista 5-HT<sub>3</sub> (dzień 1.) + <b>Deksametazon</b> 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 1890 655 1935">Średnie</td> <td data-bbox="655 1890 1430 1935">Antagonista 5-HT<sub>3</sub> (dzień 1.) + <b>Deksametazon</b> 12 mg (dni 1.–4.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 1935 655 1980">Niskie</td> <td data-bbox="655 1935 1430 1980"><b>Deksametazon</b> (dzień 1.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="475 1980 655 2024">Minimalne</td> <td data-bbox="655 1980 1430 2024">Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości</td> </tr> </tbody> </table> | <b>Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego</b>  |  | <b>Ryzyko nudności i wymiotów</b> | <b>Postępowanie</b> | Wysokie | Antagonista 5-HT <sub>3</sub> (dzień 1.) + <b>Deksametazon</b> 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-HT <sub>3</sub> (dzień 1.) + <b>Deksametazon</b> 12 mg (dni 1.–4.) | Niskie | <b>Deksametazon</b> (dzień 1.) | Minimalne | Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości |
|   | <b>Zasady postępowania profilaktycznego przeciwwymiotnego</b>  |  |  |                                   |                     |         |  |         |  |        |                                |           |  |
|   | <b>Ryzyko nudności i wymiotów</b>  | <b>Postępowanie</b>  |  |                                   |                     |         |  |         |  |        |                                |           |  |
|   | Wysokie  | Antagonista 5-HT <sub>3</sub> (dzień 1.) + <b>Deksametazon</b> 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-HT <sub>3</sub> (dzień 1.) + <b>Deksametazon</b> 12 mg (dni 1.–4.)   |  |                                   |                     |         |  |         |  |        |                                |           |  |
| Niskie                                      | <b>Deksametazon</b> (dzień 1.)   |  |  |                                   |                     |         |  |         |  |        |                                |           |  |
| Minimalne                                   | Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości   |  |  |                                   |                     |         |  |         |  |        |                                |           |  |

| Organizacja, rok (kraj/region)         | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <p>W przypadku minimalnego ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów leczenie wprowadzamy jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Jakość dowodów i siła zaleceń:</b> nie przedstawiono</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> nie przedstawiono.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie przedstawiono.</p>  |
| <p><b>MASCC/ESMO 2016 (Europa)</b></p> | <p><b><u>Wytyczne postępowania zapobiegającego nudnościom i wymiotom wywołanych chemioterapią i radioterapią oraz u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową</u></b></p> <p><b><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym, nieopartej na schemacie antracyklina-cyklofosfamid</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się stosowanie schematu złożonego z trzech leków, w tym z jednorazowych dawek leków z grupy antagonistów 5-HT<sub>3</sub>, <b>deksametazonu</b> 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].</li> <li>U pacjentów otrzymujących chemioterapię o działaniu silnie emetogennym (nieopartą na schemacie antracyklina-cyklofosfamid) i leczonych kombinacją antagonistów NK<sub>1</sub>, antagonistów 5-HT<sub>3</sub> i deksametazonu, sugeruje się zastosowanie <b>deksametazonu</b> w dniach 2-4, aby zapobiec opóźnionym nudnościom i wymiotom [poziom ufności MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: I; poziom zaleceń ESMO: B].</li> </ul> <p><b><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym u kobiet z rakiem piersi leczonych schematem antracyklina-cyklofosfamid</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się stosowanie schematu trójlekowego obejmującego pojedyncze dawki antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, <b>deksametazonu</b> i antagonistów receptora NK<sub>1</sub> (aprepitant, fosaprepitant, netupitant lub rolapitant) przed podaniem chemioterapii [poziom ufności MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: I; poziom zaleceń ESMO: A].</li> <li>U kobiet z rakiem piersi leczonych kombinacją antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>, deksametazonu i antagonistów receptora NK<sub>1</sub> w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom, aprepitant lub <b>deksametazon</b> należy stosować w dniu 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].</li> </ul> <p><b><u>Zapobieganie ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W zapobieganiu ostrym wymiotom zaleca się stosowanie antagonistów 5-HT<sub>3</sub> i <b>deksametazonu</b> [poziom ufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II; poziom zaleceń ESMO: B].</li> <li>U pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym znanym z potencjału do wywoływania opóźnionych wymiotów (np. oksaliplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid) można rozważyć zastosowanie <b>deksametazonu</b> w dniu 2. i 3. (poziom ufności MASCC: niski; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: III; poziom zaleceń ESMO: C).</li> <li>Nie można zalecić rutynowej profilaktyki opóźnionych wymiotów u wszystkich innych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym działaniu wymiotnym [poziom ufności MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: IV; poziom zaleceń ESMO: D].</li> <li>W celu uniknięcia ostrych nudności i wymiotów wywołanych karboplatiną zaleca się stosowanie kombinacji antagonistów NK-1, <b>deksametazonu</b> i antagonistów 5-HT<sub>3</sub> [poziom ufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II; poziom zaleceń ESMO: B].</li> <li>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. [poziom ufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II; poziom zaleceń ESMO: B].</li> </ul> <p><b><u>Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym wielodniową chemioterapią opartą na cisplatinie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci dotknięci przerzutowymi guzami zarodkowymi, otrzymujący wielodniową terapię cisplatiną powinni otrzymywać leczenie skojarzone złożone z antagonistów 5-HT<sub>3</sub> + <b>deksametazonu</b> + aprepitantu w celu zapobiegania ostrym nudnościom i wymiotom. Zaleca się również stosowanie <b>deksametazonu</b> w przypadku opóźnionych nudności i wymiotów [poziom ufności MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; poziom dowodów ESMO: II, poziom zaleceń ESMO: B].</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje  |
|--------------------------------|--|
|                                | <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"> <li>• Pojedynczy środek przeciwwymiotny, taki jak <b>deksametazon</b>, antagonistą 5-HT<sub>3</sub> lub metoklopramid, może być brany pod uwagę w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących chemioterapię o niskim ryzyku wymiotnym [poziom ufnosci MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: umiarkowany; ESMO poziom dowodów: II; poziom zaleceń ESMO: B].</li> <li>• Żadne leki przeciwwymiotne nie powinny być rutynowo podawane przed chemioterapią pacjentom bez nudności i wymiotów przyjmujących chemioterapię o minimalnym działaniu wymiotnym [poziom ufnosci MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: IV; poziom zaleceń ESMO: D].</li> <li>• Nie należy podawać leku przeciwwymiotnego w celu zapobiegania opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią o niskim lub minimalnym działaniu wymiotnym [poziom ufnosci MASCC: brak możliwości określenia; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: IV; poziom zaleceń ESMO: D].</li> </ul> <p><u>Zapobieganie nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią w dużych dawkach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię w dużych dawkach w celu przeprowadzenia przeszczepu komórek macierzystych, przed chemioterapią zaleca się zastosowanie kombinacji antagonistów 5-HT<sub>3</sub> z <b>deksametazonem</b> i aprepitantem (125 mg doustnie w 1. dniu i 80 mg w dniach 2.-4.) [poziom ufnosci MASCC: wysoki; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: I; poziom zaleceń ESMO: A].</li> </ul> <p><u>Leki przeciwwymiotne w zaawansowanym raku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczeniem przeciwwymiotnym z wyboru u pacjentów z zaawansowanym nowotworem jest metoklopramid [poziom ufnosci MASCC: umiarkowany; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: III; poziom zaleceń ESMO: C].</li> <li>• Alternatywne opcje obejmują haloperidol, lewomepromazynę lub olanzapinę [poziom ufnosci MASCC: niski; poziom konsensusu MASCC: wysoki; poziom dowodów ESMO: V; poziom zaleceń ESMO: D].</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych:</b></p> <p><u>Poziomy ufnosci naukowego MASCC zostały sklasyfikowane jako:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>wysokie: powtarzane, randomizowane badania, które były odpowiednio dobrane i dobrze przeprowadzone;</i></li> <li>- <i>umiarkowane: co najmniej jedno badanie z randomizacją, poparte dobrze przeprowadzonymi badaniami fazy II lub ewentualnie kilka dobrze przeprowadzonych badań fazy II;</i></li> <li>- <i>niskie: formalne badania kliniczne o poziomie mniejszym niż podane powyżej;</i></li> <li>- <i>bardzo niski: tylko wnioski kliniczne;</i></li> <li>- <i>brak dowodów naukowych.</i></li> </ul> <p><i>Poziom konsensusu MASCC podano jako wysoki, umiarkowany lub niski.</i></p> <p><u>Poziomy dowodów ESMO:</u></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 ograniczenia (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań, które wykazały heterogeniczność.</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe.</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><u>Poziom zaleceń ESMO:</u></p> <p><i>A – Zdecydowanie rekomendowana terapia. Istnieją mocne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną.</i></p> <p><i>B – Terapia rekomendowana. Istnieją mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną.</i></p> <p><i>C – Opcjonalna rekomendacja. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub niekorzystnymi czynnikami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.).</i></p> <p><i>D – Terapia na ogół niezalecana. Istnieją umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub występującym działaniu niepożądanym.</i></p> <p><i>E – Terapia zdecydowanie nie rekomendowana. Istnieją mocne dowody świadczące o skuteczności lub występującym działaniu niepożądanym.</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje                      |
|--------------------------------|--|
|                                | <i>Źródło finansowania: nie przedstawiono.</i> |

CTH – chemioterapia, MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer, /ESMO – European Society for Medical Oncology, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

### Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące profilaktyki i leczenia nudności i wymiotów u pacjentów z chorobami nowotworowymi: międzynarodowe MASCC/ESMO z 2016 roku oraz polskie PTOK 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 mogące pojawić się w okresie od 24h po podaniu chemioterapii zwykle do 6 dni, wyprzedzające występujące bezpośrednio przed kolejnym podaniem chemioterapii).

Zarówno organizacja PTOK, jak i MASCC/ESMO rekomendowały zastosowanie deksametazonu.

PTOK zaleca stosowanie deksametazonu jako podstawowego leku w postępowaniu ratunkowym oraz prewencyjnym w przypadku zarówno wysokiego, średniego oraz niskiego ryzyka nudności i wymiotów.

MASCC/ESMO rekomendują deksametazon w zapobieganiu ostrym i opóźnionym nudnościom i wymiotom wywołanym:

- chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym, nieopartej na schemacie antracyklina-cyklofosfamid,
- chemioterapią o silnym działaniu wymiotnym u kobiet z rakiem piersi leczonych schematem antracyklina-cyklofosfamid,
- chemioterapią o umiarkowanym działaniu wymiotnym,
- chemioterapią o niskim i minimalnym potencjale emetogennym oraz
- wielodniową chemioterapią opartą na cisplatinie.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Deksametazon** – brak wcześniejszych rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

- **Deksametazon**
  - Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku narażeni są na większe ryzyko osteoporozy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem deksametazonem (ChPL Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg).
  - Leczenie osób w podeszłym wieku, zwłaszcza długotrwałe, powinno być planowane z uwzględnieniem poważniejszych konsekwencji powszechnie spotykanych skutków ubocznych działania kortykosteroidów u osób w podeszłym wieku (osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie odporności, zmiany psychologiczne). U tego typu pacjentów stężenie deksametazonu w osoczu może być wyższe, a jego wydalanie wolniejsze niż u osób młodszych, w związku z czym należy odpowiednio obniżyć dawkę (ChPL Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg/ 8 mg/ 20 mg/ 40 mg).
  - Działania niepożądane występujące po zastosowaniu glikokortykosteroidów mogą mieć cięższy przebieg u osób starszych, szczególnie dotyczy to osteoporozy, nadciśnienia, hipokaliemii, cukrzycy, wrażliwości na infekcje i scieżczenia skóry. Aby uniknąć reakcji zagrażających życiu należy otoczyć takich pacjentów szczególną opieką (ChPL Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg/500 µg).



### 3.13.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 29 Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku             | Opak.          | UCZ [zł]      | CHB [zł]      | CDB [zł]      | WLF [zł]      | PO [zł]        | WDŚ [zł]     | DDD [mg]   | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|--------------|------------|---|
| <b>Dexamethasonum</b>                  |                |               |               |               |               |                |              |            |   |
| Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg      | 20 tabl.       | 6,37          | 6,69          | 9,20          | 7,56          | ryczałt        | 4,84         | 1,5        | 0,73                                    |
| Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg       | 20 szt.        | 254,88        | 267,62        | 286,81        | 286,81        | ryczałt        | 28,44        | 1,5        | 0,11                                    |
| Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg        | 20 szt.        | 50,98         | 53,53         | 63,37         | 60,45         | ryczałt        | 8,61         | 1,5        | 0,16                                    |
| <b>Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg</b> | <b>20 szt.</b> | <b>101,95</b> | <b>107,05</b> | <b>120,90</b> | <b>120,90</b> | <b>ryczałt</b> | <b>11,38</b> | <b>1,5</b> | <b>0,11</b>                             |
| Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg         | 20 szt.        | 17,06         | 17,91         | 22,09         | 15,11         | ryczałt        | 10,18        | 1,5        | 0,76                                    |
| Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg       | 20 szt.        | 8,53          | 8,96          | 11,47         | 7,56          | ryczałt        | 7,11         | 1,5        | 1,07                                    |

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających Dexamethasonum wynoszą 0,11 zł – 1,07 zł.

## 3.14. Choroba zwyrodnieniowa stawów

### 3.14.1. Opis choroby

W ramach prac nad opracowaniem OT.434.25.2016 nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową bezpośrednio dla choroby zwyrodnieniowej stawów. Poniżej przedstawiono wartości dla najbardziej zbliżonych stanów klinicznych.

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

- zapalenie biodra: 0,126 (0,185 – 0,221);
- zapalenie kolana: 0,129 (0,118 – 0,147).

Wskaźnik lat życia skorygowany niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) w polskiej populacji osób powyżej 60. roku życia dla reumatoidalnego zapalenia stawów wynosi: 8, zapalenia kości i stawów wynosi: 43.

[Źródła: OT.434.25.2016]

W ramach niniejszego opracowania nie odnaleziono współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta dla choroby zwyrodnieniowej stawów ogólnie. Współczynnik określony na podstawie danych WHO z 2016 r. (0 — pełnia zdrowia; 1 — śmierć) dla poszczególnych rodzajów chorób zapalnych stawów:

- umiarkowane reumatoidalne zapalenie stawów: 0,317 (0,216 – 0,440),
- lekkie reumatoidalne zapalenie stawów: 0,117 (0,08 – 0,163),
- ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów: 0,581 (0,403 – 0,739),
- ciężkie zapalenie stawów biodrowych: 0,165 (0,112 – 0,232),
- umiarkowane zapalenie stawów biodrowych: 0,079 (0,054 – 0,110),
- lekkie zapalenie stawów biodrowych: 0,023 (0,013 – 0,037),
- ciężkie zapalenie stawów kolanowych: 0,165 (0,112 – 0,232),
- umiarkowane zapalenie stawów kolanowych: 0,079 (0,054 – 0,011),
- lekkie zapalenie stawów kolanowych: 0,023 (0,013 – 0,037).

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*. DALY) dla chorób zwyrodnieniowych stawów. Wskaźnik ten dla chorób zapalnych kości i stawów w polskiej populacji osób powyżej 70. roku życia wynosi: 41,8 (tys.).

[Źródło: GBDS 2016, WHO 2016]

#### Definicja

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) rozwija się wskutek działania czynników biologicznych i mechanicznych, które destabilizują powiązane ze sobą procesy degradacji i tworzenia chrząstki stawowej oraz warstwy podchrzęstnej kości i ostatecznie obejmują wszystkie tkanki stawu.

#### Epidemiologia

ChZS ujawnia się w wieku 40–60 lat i występuje z podobną częstością u obu płci. Chorobę diagnozuje się u ponad 50% osób po 40. roku życia, a u 10-20% powoduje istotne ograniczenie sprawności. ChZS jest najczęstszą przyczyną dolegliwości ze strony układu ruchu, a zmiany histopatologiczne w chrząstkach stawowych, charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, stwierdza się u wszystkich osób w wieku >55 lat.

#### Rokowanie i skutki następstw choroby

Rozwój choroby jest niezależny od zastosowanej metody leczenia. ChZS nie wpływa bezpośrednio na długość życia, jednak prowadzi do znacznego ograniczenia sprawności i jakości życia.

#### Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Zasadniczym celem leczenia jest wyeliminowanie bólu i utrzymanie możliwie najlepszej sprawności fizycznej.

Terapia ChZS opiera się na różnych metodach leczenia: nefarmakologicznych, farmakologicznych i operacyjnych. Te pierwsze obejmują leczenie zachowawcze i edukację pacjenta oraz stosowanie odpowiedniej diety, fizjoterapię, czy też zaopatrzenie ortopedyczne. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne, opioidy, glikokortykosteroidy, wolno działające leki objawowe stosowane w chorobie zwyrodnieniowej stawów oraz inhibitory wchłaniania zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Leczenie operacyjne polega na płukaniu stawów, endoprotezoplastyce, patellektomii, osteotomii lub artrodezie.

[Źródło: OT.434.25.2016]

### 3.14.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 11.05.2018 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia chorób zwyrodnieniowych stawów z uwzględnieniem stosowania następujących substancji czynnych:

- Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas – grupa farmakologiczna: kortykosteroidy stosowane ogólnie, podanie pozajelitowe,
- Methylprednisolonum + Lidocainum – grupa farmakologiczna: kortykosteroidy stosowane ogólnie, podanie pozajelitowe,
- Methylprednisolonum – grupa farmakologiczna: kortykosteroidy stosowane ogólnie, podanie pozajelitowe,
- Methylprednisolonum – grupa farmakologiczna: kortykosteroidy stosowane ogólnie, podanie doustne.

W celu odnalezienia zaleceń klinicznych przeszukano strony internetowe następujących towarzystw:

- polskich: Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR),
- brytyjskich: *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*,
- międzynarodowych organizacji zajmujących się zwyrodnieniowymi chorobami reumatycznymi i leczeniem przeciwbólowym: ogólnoeuropejskiej – *European League Against Rheumatism (ELAR)*, międzynarodowej – *Osteoarthritis Research Society International (ORSI)*, amerykańskiej – *American College of Rheumatology (ACR)*.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Wytyczne praktyki klinicznej dot. choroby zwyrodnieniowej stawów**

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|--------------------------------|---|---|------|----------------|--|----|---|----|---|----|---------------|----|---|----|--|----|---------------------|
| EULAR 2016 (Europa)            | <b><u>Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów ogółem (zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów)</u></b>   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | <u>Leczenie wczesnego zapalenia stawów</u>  |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glikokortykosteroidy podawane ogólnie</b> redukują ból, obrzęki i strukturalną progresję choroby, jednak ze względu na związane z ich stosowaniem działania niepożądane, powinny być stosowane w najmniejszej dawce i jedynie okresowo (&lt; 6 mies.) jako terapia dodana. <b>Śródstawowe podanie glikokortykosteroidów</b> powinno być rozważone w celu złagodzenia miejscowych objawów i stanu zapalnego. (Poziom dowodów: 1a, Siła rekomendacji: A, LA: 9.00±1,28)</li> </ul>  |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | <b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | <b>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</b>  |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Jakość dowodów</td> </tr> <tr> <td>1a</td> <td>Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności)</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>„All or none”</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: &lt;80% pacjentów kontynuujących badanie)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Badania ekologiczne</td> </tr> </tbody> </table> | Poziom  | Opis | Jakość dowodów |  | 1a | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT | 1b | Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności) | 1c | „All or none” | 2a | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych | 2b | Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: <80% pacjentów kontynuujących badanie) | 2c | Badania ekologiczne |
|                                | Poziom  | Opis  |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | Jakość dowodów  |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | 1a  | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań RCT   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                | 1b  | Pojedyncze badania RCT (z wąskim przedziałem ufności) |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
| 1c                             | „All or none”   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
| 2a                             | Przegląd systematyczny z homogenicznością badań kohortowych   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
| 2b                             | Pojedyncze badania kohortowe (w tym badania RCT o niskiej jakości, np.: <80% pacjentów kontynuujących badanie)  |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
| 2c                             | Badania ekologiczne   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                |   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                |   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |
|                                |   |   |      |                |  |    |   |    |   |    |               |    |   |    |  |    |                     |

| Organizacja, rok (kraj/region)                | Rekomendowane interwencje  |  |
|---|--|--|
|   | 3a   | Przeгляд systematyczny (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych                  |
|   | 3b   | Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne   |
|   | 4  | Serie przypadków (oraz niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne)  |
|   | 5  | Opinie ekspertów   |
|   | Siła rekomendacji  |  |
|   | A  | Spójna z badaniami z poziomu 1   |
|   | B  | Spójna z badaniami poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja badań z poziomu 1                   |
|   | C  | Badania poziomu 4 lub ekstrapolacja badań z poziomu 2 lub 3                              |
|   | D  | Poziom dowodów 5 lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu |
|   | <p><i>Poziom zgodności (LA) oceniany na skali 0-10 oparto na anonimowym głosowaniu przeprowadzonym mailowo, w którym wzięli udział wszyscy członkowie komitetu eksperckiego. Wyniki podano jako średnią ± SD; 100% ankietowanych)</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant EULAR.</p>   |  |
| <p><b>NICE 2014</b><br/>(Wielka Brytania)</p> | <p><b><u>Leczenie farmakologiczne choroby zwyrodnieniowej stawów (zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów)</u></b></p> <p><u>Iniekcje śródstawowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Iniekcje śródstawowe glikokortykosteroidów</b> powinny być rozważone jako terapia dodatkowa do leczenia podstawowego w celu łagodzenia umiarkowanego i ciężkiego bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową.</li> <li>Należy proponować pacjentom iniekcji śródstawowej kwasu hialuronowego.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> niektóre zalecenia mogą być dane z większą pewnością niż inne. Grupa ds. Tworzenia Wytycznych wydaje zalecenie w oparciu o kompromis między korzyściami i szkodliwością interwencji, biorąc pod uwagę jakość dowodów naukowych leżących u podstaw wydania rekomendacji. Dla niektórych interwencji, Grupa ds. Tworzenia Wytycznych jest przekonana, że biorąc pod uwagę analizowane informacje, większość pacjentów wybrałaby interwencję. Sformułowania użyte w zaleceniach zawartych w niniejszych wytycznych oznaczają pewność, z jaką zalecenie jest dane (siła rekomendacji).</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono inf. o konflikcie interesów.</p> |  |
| <p><b>OARSI 2014</b><br/>(Międzynarodowe)</p> | <p><b><u>Niechirurgiczna terapia zwyrodnienia stawu kolanowego (zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów)</u></b></p> <p><b>Podanie dostawowe kortykosteroidów</b> w wytycznych określono jako odpowiednie. Jako uzasadnienie wskazano, iż w dwóch przeglądach systematycznych wykazano, iż glikokortykosteroidy podawane śródstawowo powodują istotne (brak informacji czy chodzi o istotność statystyczną) krótkotrwałe obniżenie bólu. Krótkotrwałe efekty były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z podaniem kwasu hialuronowego. Przeglądy podsumowano informacją, iż w przypadku konieczności długotrwałej terapii bólu, należy rozważyć inne opcje leczenia (Poziom dowodów: przegląd systematyczny i metaanaliza RCT, Jakość dowodów: dobra).</p> <p><b>Poziom dowodów i jakość dowodów:</b> najwyższy poziom dostępnych dowodów: przeglądy systematyczne i/lub aktualne RCT. Jakość przeglądów systematycznych i metaanaliz oceniono narzędziem AMSTAR przyznając ocenę: „dobra”, „zadowalająca”, „słaba”. Badania RCT oceniono narzędziem Cochrane służącym do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.</p> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> OARSI.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informację o konflikcie interesów.</p>             |  |
| <p><b>ACR 2012</b><br/>(USA)</p>              | <p><b><u>Leczenie farmakologiczne choroby zwyrodnieniowej stawów (zalecenia dotyczące stosowania glikokortykosteroidów)</u></b></p> <p><b>ChZS ręki</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Warunkowo nie zaleca się stosowania terapii śródstawowych.</li> </ul> <p><b>ChZS kolana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dostawowe iniekcje kortykosteroidów</b> są warunkowo rekomendowane do stosowania.</li> </ul> <p><b>ChZS biodra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dostawowe iniekcje kortykosteroidów</b> są warunkowo rekomendowane do stosowania.</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące osób w podeszłym wieku:</b> brak informacji.</p> <p><b>Siła zaleceń i jakość dowodów:</b> zalecenia przygotowane zgodnie z narzędziem GRADE</p>   |  |

| Organizacja, rok (kraj/region)  | Rekomendowane interwencje            |  |   |   |
|---|--------------------------------------|--|---|---|
|   | Implikacje przyjętych rekomendacji*: |  |   |   |
|   | <b>Zalecenia</b>                     | <b>Implikacje dla pacjentów</b>  | <b>Implikacje dla klinicystów</b>   | <b>Implikacje dla decydentów</b>  |
|   | Silne za                             | Większość pacjentów powinna otrzymać zalecaną interwencję.                 | Powinno być zaakceptowane przez większość pacjentów, którym będzie zaoferowane. | Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej. |
|   | Warunkowe za                         | Większość pacjentów wybrałaby interwencję, a mniejszość pacjentów nie.     | Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.                            | Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.   |
|   | Warunkowe przeciw                    | Większość pacjentów nie wybrałaby interwencji, a mniejszość pacjentów tak. | Duża rola edukacji i wspólnego podejmowania decyzji.                            | Wymaga zaangażowania i dyskusji z interesariuszami.   |
|   | Silne przeciw                        | Większość pacjentów nie powinna otrzymać zalecanej interwencji.            | Nie powinno być oferowane pacjentom.  | Stosowanie się do zalecenia może być w większości przypadków przyjęte za kryterium jakości opieki zdrowotnej. |
|   | Brak rekomendacji                    | -  | -   | -   |
| * Koszty nie były brane pod uwagę, mimo że GRADE dopuszcza ich uwzględnienie. |                                      |  |   |   |
| <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.                                  |                                      |  |   |   |
| <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono informację o konflikcie interesów.   |                                      |  |   |   |

RCT – randomizowane badanie kliniczne, ChZS – choroba zwyrodnieniowa stawów

### Podsumowanie rekomendacji

Odnalezione wytyczne nie przedstawiają szczegółowych zaleceń dotyczących stosowania analizowanych leków u osób powyżej 75. roku życia.

Według wytycznych EULAR 2016 śródstawowe podanie glikokortykosteroidów powinno być rozważone w celu złagodzenia miejscowych objawów i stanu zapalnego. Również wytyczne NICE 2014 zalecają iniekcje śródstawowe jako terapię dodatkową w celu złagodzenia umiarkowanego i ciężkiego bólu. Iniekcje śródstawowe glikokortykosteroidów są zalecane w przypadku zwyrodnień kolana (ACR 2012 i OARSI 2014), zwyrodnień biodra (ACR 2012), ale nie są zalecane w przypadku zwyrodnień ręki (ACR 2012).

Jedynie w wytycznych EULAR 2016 odniesiono się do możliwości stosowania układowych glikokortykosteroidów (nie wymieniono konkretnych substancji czynnych). Wskazano, iż leki te są skuteczne w redukcji bólu, obrzęku i ograniczaniu strukturalnej progresji choroby, jednak ze względu na związane z ich stosowaniem działania niepożądane, powinny być stosowane w najmniejszej dawce i jako leczenie wspomagające.

### Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji:

- **Dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu** – brak rekomendacji.
- **Metylprednizolon + lidokaina** – brak rekomendacji.
- **Metylprednizolon** – brak rekomendacji.

### Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych:

- **Dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu**
  - Przeciwwskazania do stosowania kortykosteroidów obejmują m.in. osteoporozę, pierwotną jaskrę, cukrzycę i niewydolność nerek.
- **Metylprednizolon + lidokaina**
  - Konieczna jest obserwacja kliniczna i zastosowanie jak najkrótszego okresu leczenia u pacjentów należących do następujących grup zwiększonego ryzyka:
    - Pacjenci z cukrzycą: ujawnienie się cukrzycy utajonej lub zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.

- Pacjenci z nadciśnieniem: nasilenie nadciśnienia tętniczego.
- Ze względu na niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na układ sercowo-naczyniowy, co obejmuje dyslipidemię i nadciśnienie tętnicze, pacjenci z istniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego mogą być narażeni na dodatkowy wpływ na układ sercowo-naczyniowy w przypadku stosowania wysokich dawek i długotrwałego leczenia.
- Podczas stosowania kortykosteroidów zgłaszano występowanie zakrzepicy, w tym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- **Metylprednizolon**
  - Konieczna jest obserwacja kliniczna i zastosowanie jak najkrótszego okresu leczenia u pacjentów należących do następujących grup zwiększonego ryzyka:
    - Pacjenci z cukrzycą: ujawnienie się cukrzycy utajonej lub zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.
    - Pacjenci z nadciśnieniem: nasilenie nadciśnienia tętniczego.

### 3.14.3. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r. (DZ. Urz. Min. Zdr. 2018.32), wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku                                       | Opak.                         | UCZ [zł]     | CHB [zł]     | CDB [zł]     | WLF [zł]     | PO [zł]        | WDŚ [zł]    | DDD [mg]     | Koszt za DDD dla świadczeniobiorcy [zł] |
|--|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------------|-------------|--------------|---|
| <b>Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas</b> |                               |              |              |              |              |                |             |              |   |
| Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml             | 5 amp. po 1 ml                | 54,00        | 56,70        | 66,87        | 66,87        | 50%            | 33,44       | 12,86 + 5,26 | 13,38                                   |
| <b>Methylprednisolonum + Lidocainum<sup>^</sup></b>              |                               |              |              |              |              |                |             |              |   |
| Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml   | 1 fiol. po 1 ml               | 10,85        | 11,39        | 15,10        | 14,77        | 50%            | 7,72        | 40+10        | 7,72                                    |
| <b>Methylprednisolonum</b>                                       |                               |              |              |              |              |                |             |              |   |
| Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml                  | 1 fiol. po 1 ml               | 10,53        | 11,06        | 14,77        | 14,77        | 50%            | 7,39        | 20           | 3,70                                    |
| <b>Methylprednisolonum</b>                                       |                               |              |              |              |              |                |             |              |   |
| Medrol, tabl., 16 mg   | 50 szt. (5 blist. po 10 szt.) | 33,48        | 35,15        | 43,94        | 43,94        | ryczałt        | 11,38       | 7,5          | 0,11                                    |
| Medrol, tabl., 4 mg  | 30 szt. (3 blist. po 10 szt.) | 6,50         | 6,83         | 9,26         | 8,03         | ryczałt        | 4,43        | 7,5          | 0,28                                    |
| Meprelon, tabl., 16 mg   | 30 szt.                       | 21,55        | 22,63        | 28,99        | 28,99        | ryczałt        | 6,83        | 7,5          | 0,11                                    |
| Meprelon, tabl., 4 mg  | 30 szt.                       | 5,40         | 5,67         | 8,10         | 8,03         | ryczałt        | 3,27        | 7,5          | 0,20                                    |
| Meprelon, tabl., 8 mg  | 30 szt.                       | 10,80        | 11,34        | 15,41        | 15,41        | ryczałt        | 3,41        | 7,5          | 0,11                                    |
| <b>Metypred, tabl., 16 mg</b>                                    | <b>30 szt.</b>                | <b>24,51</b> | <b>25,74</b> | <b>32,10</b> | <b>32,10</b> | <b>ryczałt</b> | <b>6,83</b> | <b>7,5</b>   | <b>0,11</b>                             |
| Metypred, tabl., 4 mg  | 30 szt.                       | 6,46         | 6,78         | 9,21         | 8,03         | ryczałt        | 4,38        | 7,5          | 0,27                                    |

<sup>^</sup>Methylprednisolonum + lidocainum i methylprednisolonum do wstrzykiwań należą do grupy limitowej 82.2 Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego – glikokortykoidy – metyprednisolon – postacie o przedłużonym uwalnianiu.

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

- Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas: 13,38 zł,
- Methylprednisolonum + Lidocainum: 7,72 zł,
- Methylprednisolonum: 3,70 zł,
- Methylprednisolonum doustnie: 0,11 zł – 0,28 zł.

## 4. Źródła

| Wytyczne kliniczne           |  |
|------------------------------|--|
| <b>Rak prostaty</b>          |  |
| <b>PTOK 2013</b>             | Stelmach A., Potemski P, Nowotwory układu moczowo-płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.   |
| <b>EAU-ESTRO-SIOG 2016</b>   | Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., et.al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent, EUROPEAN UROLOGY 71 (2017) 618–629  |
| <b>NICE 2014</b>             | Prostate Cancer: diagnosis and treatment Clinical Guideline Full Guideline, January 2014   |
| <b>Stwardnienie rozsiane</b> |  |
| <b>PTN 2016</b>              | Losy J., Bartosik-Psujek, Członkowska A., et. al., Leczenie stwardnienia rozsianego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (2): 80–95   |
| <b>NICE 2014</b>             | Multiple sclerosis in adults: management Clinical guideline Published: 8 October 2014, nice.org.uk/guidance/cg186  |
| <b>NICE 2012</b>             | Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management Clinical guideline Published: 8 August 2012, nice.org.uk/guidance/cg148  |
| <b>Padaczka</b>              |  |
| <b>PTN 2016</b>              | Rejdak K, Rola R, Mazurkiewicz-Beldzińska M i wsp. Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15-27.   |
| <b>NICE 2012/2018</b>        | National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline [CG137]. Data publikacji: styczeń 2012. Ostatnia aktualizacja: kwiecień 2018.<br>Źródło: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137</a> [dostęp: 27.04.2018]  |
| <b>ILAE 2013</b>             | Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois E, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia, **(*)1–13, 2013.  |
| <b>Ból neuropatyczny</b>     |  |
| <b>NICE 2013/ 2018</b>       | National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain–pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings.Clinical guideline [CG173]. Data publikacji: listopad 2013. Data ostatniej aktualizacji: kwiecień 2018   |
| <b>PTBB 2014</b>             | Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J i wsp. „Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego.” Część pierwsza i druga. Ból 14 (2014): 8-21.   |
| <b>IASP 2015</b>             | Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-73.  |
| <b>Schizofrenia</b>          |  |
| <b>Jarema 2012</b>           | Prof. Marek Jarema. Konsultant Krajowy w dziedzinie Psychiatrii. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji.<br>Źródło: <a href="http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG_Psychiatr_Pol_2_2012.pdf">http://strona.ppol.nazwa.pl/uploads/images/PP_2_2012/ZaleceniaLPIIG_Psychiatr_Pol_2_2012.pdf</a> [dostęp 04.05.2018]   |
| <b>Jarema 2015</b>           | Jarema M, Wichniak A, Dudek D i wsp. Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 225–241.  |
| <b>NICE 2014</b>             | National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management, Clinical guideline [CG178]. Data publikacji luty 2014. Ostatnia aktualizacja: kwiecień 2014.<br>Źródło: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg178">https://www.nice.org.uk/guidance/cg178</a> [dostęp 04.05.2018]   |
| <b>WFSBP 2012</b>            | Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry. 2012;13(5):318-78. |
| <b>WFSBP 2013</b>            | Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry. 2013;14(1):2-44.  |



|   |  |
|---|--|
| <b>WFSBP 2015</b>                           | Hasan A, Fa kai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. World J Biol Psychiatry. 2015 Apr;16(3):142-70. |
| <b>WFSBP 2017</b>                           | Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia — a short version for primary care. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017;21(2):82-90.  |
| <b>Dna mocznanowa</b>                       |  |
| <b>EULAR 2016</b>                           | Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14.  |
| <b>3e Initiative (3eI) 2014</b>             | Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis 2014;73:328–335.  |
| <b>ACR 2012</b>                             | Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al; 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.  |
| <b>Łuszczycza</b>                           |  |
| <b>PTD 2012</b>                             | Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. Przegl Dermatol 2012; 99:83-96.  |
| <b>PTD 2014</b>                             | Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. Przegl Dermatol 2014, 101, 455–472.   |
| <b>NICE 2012</b>                            | National Clinical Guideline Centre (NCGC). Psoriasis. The assessment and management of psoriasis. Clinical Guideline. October 2012. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg153">https://www.nice.org.uk/guidance/cg153</a> [dostęp: 10.05.2018].  |
| <b>AAD 2009</b>                             | Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):643-59.  |
| <b>Nadciśnienie tętnicze</b>                |  |
| <b>PTNT 2015</b>                            | Tykowski A, Narkiewicz K, Gaciong Z i in.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym - 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.  |
| <b>KLRwP, PTNT, PTG 2013</b>                | Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Gerontologicznego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym w wieku podeszłym. 2013. Zalecane przez Konsultantów Krajowych w dziedzinach Geriatrii, Kardiologii, Hipertensjologii i Medycyny Rodzinnej.  |
| <b>NICE 2016</b>                            | National Clinical Guideline Centre (NCGC). Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG127]. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Published: 24 August 2011, last updated 2016.<br>Źródło: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg127">nice.org.uk/guidance/cg127</a> [dostęp: 10.05.2018].                                    |
| <b>ESH/ESC 2013</b>                         | Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i in.: Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC); Kardiologia Polska 2013; 71, supl. III: 27–118.  |
| <b>Choroba nowotworowa z zajęciem kości</b> |  |
| <b>PTOK 2013</b>                            | Stelmach A., Potemski P, Nowotwory układu moczowo-płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.   |
| <b>ESMO 2016</b>                            | Parker C., Gillissen S., Hiedernreich A., Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015  |
| <b>PTOK 2014 (rak piersi)</b>               | Jassem J., Krzakowski M., Rak piersi, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Aktualizacja na dzień 03.12.2014  |
| <b>NICE 2009/2017</b>                       | Advanced breast cancer: diagnosis and treatment Clinical guideline Published: 23 February 2009 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg81">nice.org.uk/guidance/cg81</a>   |
| <b>ESMO 2016 (rak piersi)</b>               | Cardoso F., Costa A., Senkus E., et.al., 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3), Annals of Oncology 28: 16–33, 2017  |
| <b>PTOK 2014 (rak płuca)</b>                | Krzakowski M., Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Aktualizacja na dzień 07.11.2014   |

|   |  |
|---|--|
| <b>NICE 2014<br/>(rak płuca)</b>              | Prostate cancer: diagnosis and management Clinical guideline Published: 8 January 2014 nice.org.uk/guidance/cg175  |
| <b>ESMO 2015<br/>(rak prostaty)</b>           | Parker C., Gillesen S., Heidenreich A., Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015  |
| <b>ESMO 2014<br/>(różne nowotwory)</b>        | Coleman R., Body J., Aapro M., Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Annals of Oncology 00: 1–14, 2014  |
| <b>Depresja</b>                               |  |
| <b>NICE 2009/2018</b>                         | Depression in adults: recognition and management Clinical guideline Published: 28 October 2009, nice.org.uk/guidance/cg90  |
| <b>WFSBP 2015</b>                             | Bauer M., Severus E., Köhler S., et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015, The World Journal of Biological Psychiatry, 2015; 16: 76–95                          |
| <b>WFSBP 2013</b>                             | Bauer M., Pfennig A., Severus E., et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 334–385 |
| <b>Migotanie przedsionków</b>                 |  |
| <b>ESC 2016</b>                               | Kirchof P., Benussi S, Kotech D., et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, European Heart Journal (2016) 37, 2893–2962   |
| <b>NICE 2014</b>                              | Atrial fibrillation: management Clinical guideline Published: 18 June 2014, nice.org.uk/guidance/cg180   |
| <b>Niedoczynność kory nadnerczy</b>           |  |
| <b>ES 2016</b>                                | Bornstein S., Allolio B., Barthel A., et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, Clin Endocrinol Metab, February 2016, 101(2):364–389  |
| <b>Husebye 2014</b>                           | Husebye E., Allolio B., Badenhop K., et al., Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency  |
| <b>Nudności i wymioty w nowotworach</b>       |  |
| <b>PTOK 2013</b>                              | Potemski P. Krzakowski M., Leczenie wspomagające, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.  |
| <b>MASC/ESMO 2016</b>                         | Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., 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, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v119–v133, 2016  |
| <b>Choroba zwyrodnieniowa stawów</b>          |  |
| <b>EULAR 2016</b>                             | Combe B., Landewe R., Daien C, et al., 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis, Ann Rheum Dis 2017;76:948–959.  |
| <b>NICE 2014</b>                              | Osteoarthritis: care and management Clinical guideline Published: 12 February 2014, nice.org.uk/guidance/cg177   |
| <b>OARSI 2014</b>                             | McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M., et al., OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis, Osteoarthritis and Cartilage 22 (2014) 363e388   |
| <b>ACR 2012</b>                               | Hochberg M., Altman R., April K., et al. , American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee, Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 465–474  |
| <b>Pozostałe źródła</b>                       |  |
| <b>Krzemieński 2017</b>                       | Krzemieński K. (2017), Rak gruczołu krokowego w: Choroby wewnętrzne, pod red. A. Szczeklika. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków, 2268  |
| <b>Wolf 2010</b>                              | Wolf, A., Wender, R. C., Etzioni, R. B., Thompson, I. M., D'Amico, A. V., Volk, R. J., DeSantis, C. (2010). American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. CA: a cancer journal for clinicians, 60(2), 70-98   |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2011</b> | <a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-18-2011-goserelinum/RP_10_2011_Zoladex_GOSER.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-18-2011-goserelinum/RP_10_2011_Zoladex_GOSER.pdf</a>  |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2011</b> | <a href="http://admin.onkologia-online.pl/upload/12/8/RP_11_2011_Eligard_Lucrin.pdf">http://admin.onkologia-online.pl/upload/12/8/RP_11_2011_Eligard_Lucrin.pdf</a>  |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 12/2011</b> | <a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-15-2011-triptorelinum/RP_12_2011_Diphereline%20Decapeptyl_TRIPTO.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-15-2011-triptorelinum/RP_12_2011_Diphereline%20Decapeptyl_TRIPTO.pdf</a>                                    |

|   |   |
|---|---|
| <b>Jacyna 2018</b>                            | Jacyna A., Ślwczyński A., Stachurski J., I wsp., The prevalence and direct costs of multiple sclerosis therapy in Poland from 2008 to 2016, Medical Studies/Studia Medyczne 2018; 34 (1): 9-14  |
| <b>OT.431.1.2016</b>                          | AOTMiT. Taloxa (felbamat) we wskazaniach: padaczka; padaczka lekooporna, padaczka objawowa lekooporna; zespół Westa; padaczka miokloniczna Unverrichta-Lundborga. Opracowanie na potrzeby zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego. Raport Nr: OT.431.1.2016.   |
| <b>OT.4311.15.2017</b>                        | AOTMiT. Petnidan Saft (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Petinimid (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml, Zarontin (ethosuximidum), syrop, á 50 mg/ml we wskazaniu: padaczka lekooporna (w tym padaczka z napadami nieświadomości). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.15.2017.  |
| <b>RP 6/2013</b>                              | Rekomendacja nr 6/2013 z dnia 21 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lamitrin (lamotryginum) we wskazaniu: leczenie padaczki w I rzucie.<br>Źródło: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/REK/RP_6_2013_Lamitrin.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/098/REK/RP_6_2013_Lamitrin.pdf</a> [dostęp: 26.04.2018]  |
| <b>Ryglewicz 2010</b>                         | Ryglewicz D. Padaczka u osób starszych. Polski Przegląd Neurologiczny 2010; 6 (4): 190–195.   |
| <b>Gąsecka 2017</b>                           | Gąsecka K, Stompór M. Charakterystyka bólu przewlekłego u osób starszych hospitalizowanych w Oddziale Chirurgii. Geriatria 2017;11:97-103.  |
| <b>Dzierżanowski 2010</b>                     | Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. Medycyna Paliatywna 2010; 2: 57-66.   |
| <b>OT.434.25.2016</b>                         | AOTMiT. Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia. Nr: OT.434.25.2016.  |
| <b>GYAP 2014-2015</b>                         | Kategoria: GYAP 2014-2015. Ogólnoswiatowy Rok na Rzecz Ulgi w Bólu Neuropatycznym (j. polski). Źródło: <a href="https://ptbb.pl/zasoby/pobierz-pliki/send/14-gyap-2014-2015-ogolnoswiatowy-rok-na-rzecz-ulgi-w-bolu-neuropatycznym-j-polski-2/94-3-epidemiologia-blu-neuropatycznego-pl">https://ptbb.pl/zasoby/pobierz-pliki/send/14-gyap-2014-2015-ogolnoswiatowy-rok-na-rzecz-ulgi-w-bolu-neuropatycznym-j-polski-2/94-3-epidemiologia-blu-neuropatycznego-pl</a> [dostęp 02.05.2018]  |
| <b>OPR 198/2014</b>                           | Opinia Rady Przejrzystości nr 198/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne amitriptylinum, carbamazepinum, diclofenacum, dinatrii clodronas, donepezilum, haloperidolum, olanzapinum, prednisonum, quetiapinum, rivastigminum, tacrolimusum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<br>Źródło:<br><a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/145/ORP/U_25_423_140707_opinia_198_11_subst_off_1_abel_art_40.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/145/ORP/U_25_423_140707_opinia_198_11_subst_off_1_abel_art_40.pdf</a> [dostęp 02.05.2018] |
| <b>OT.4311.2.2018</b>                         | AOTMiT. Latuda (lurasidone) we wskazaniu: schizofrenia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.2.2018.   |
| <b>Tyszkowska 2013</b>                        | Tyszkowska M, Jarema M. Między zdrowiem a schizofrenią. Psychiatria Polska 2013, tom XLVII, numer 4, strony 587–597.  |
| <b>Meder 2004</b>                             | Meder J. Schizofrenia – leczenie i rehabilitacja. Przew Lek 2004; 5: 52-59.   |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2014</b> | <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/346/REK/RP_54_2014_Actavis.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/346/REK/RP_54_2014_Actavis.pdf</a>   |
| <b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 56/2011</b> | <a href="http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-70-2011-Zometa/R_56_2011_Zometa.pdf">http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-70-2011-Zometa/R_56_2011_Zometa.pdf</a>   |
| <b>Stanowisko RK nr 64/17/2008</b>            | <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko_rk_aotm_64_17_2008_kwas_zoledronowy_Zometa.pdf">http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/07/stanowisko_rk_aotm_64_17_2008_kwas_zoledronowy_Zometa.pdf</a>   |
| <b>Scheffer 2008</b>                          | Scheffer J., Leczenie przerzutów nowotworowych do kośćca radioizotopami – korelacje kliniczne i radiologiczne, Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, Gdańsk 2008   |
| <b>Crandall 2009</b>                          | Crandall M., Bradley D., Packer D., et. al., Migotanie przedsionków: aktualizacja w zakresie leczenia przeciwzakrzepowego i postępowania inwazyjnego, Medycyna Po Dyplomie, 2009, 12<br><a href="https://podyplomie.pl/medycyna/27088,migotanie-przedsionkow-aktualizacja-w-zakresie-leczenia-przeciwzakrzepowego-i-postepowania">https://podyplomie.pl/medycyna/27088,migotanie-przedsionkow-aktualizacja-w-zakresie-leczenia-przeciwzakrzepowego-i-postepowania</a>   |
| <b>AOTMiT-OT-4350-24/2015</b>                 | AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku ADENURIC (febuksostat) we wskazaniach: leczenie przewlekłej hiperurykემii 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 hiperurykემii 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.  |
| <b>Majdan 2014</b>                            | Wywiad z prof. dr hab. Marią Majdan z Katedry i Kliniki Reumatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Znane są już najnowsze wytyczne postępowania nefarmakologicznego i farmakologicznego w dniew moczanowej.<br>Źródło: <a href="https://www.termedia.pl/reumatologia/Znane-sa-juz-najnowsze-wytyczne-postepowania-niefarmakologicznego-r-ni-farmakologicznego-w-dniew-moczanowej,11544.html">https://www.termedia.pl/reumatologia/Znane-sa-juz-najnowsze-wytyczne-postepowania-niefarmakologicznego-r-ni-farmakologicznego-w-dniew-moczanowej,11544.html</a> [dostęp 08.05.2018]  |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Guła 2011</b>              | Guła Z, Korkosz M. Dna moczanowa.<br>Źródło: <a href="https://reumatologia.mp.pl/choroby/63788,dna-moczanowa">https://reumatologia.mp.pl/choroby/63788,dna-moczanowa</a> [dostęp 08.05.2018]  |
| <b>AOTM-OT-4350-7/2014</b>    | AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej zbytu produktu leczniczego Daivobet (calcipotriol + betametazon) we wskazaniu: Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych. Miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-7/2014.   |
| <b>OT.4350.4.2017</b>         | AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum) we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.4.2017   |
| <b>RzPO 2017</b>              | Rzecznik Praw Obywatelskich. Sytuacja osób chorych na łuszczycę.<br>Źródło: <a href="https://www.rpo.gov.pl/pl/content/sytuacja-os%C3%B3b-chorych-na-%C5%82uszczyc%C4%99">https://www.rpo.gov.pl/pl/content/sytuacja-os%C3%B3b-chorych-na-%C5%82uszczyc%C4%99</a> [dostęp: 10.05.2017]  |
| <b>WHO 2016</b>               | World Health Organization, Global report on psoriasis. 2016   |
| <b>RP 26/2013</b>             | Rekomendacja nr 26/2013 z dnia 18 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet, (calcipotriolum+betamethasonum) we wskazaniu: miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.<br>Źródło: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/127/REK/RP_26_2013_Daivobet.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/127/REK/RP_26_2013_Daivobet.pdf</a> [dostęp: 10.05.2018] |
| <b>RP 130/2014</b>            | Rekomendacja nr 130/2014 z dnia 26 maja 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Daivobet, żel, 30 g; Daivobet, żel, 60 g, we wskazaniu miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych i miejscowe leczenie łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała innej niż owłosiona skóra głowy.<br>Źródło: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/048/REK/RP_130_2014_Daivobet.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/048/REK/RP_130_2014_Daivobet.pdf</a> [dostęp: 10.05.2018] |
| <b>OT.4350.16.2017</b>        | AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Candezek Combi (kandesartan+amlodypina) we wskazaniu: leczenie zastępcze pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego stosując jednocześnie kandesartan i amlodypinę w takich samych dawkach. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4350.16.2017.  |
| <b>OT.434.25.2016</b>         | AOMTiT. Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia. Nr: OT.434.25.2016.  |
| <b>psychiatria.mp.pl</b>      | <a href="https://psychiatria.mp.pl/choroby/69882,depresja">https://psychiatria.mp.pl/choroby/69882,depresja</a> (data dostępu: 16.05.2018 r.)   |
| <b>AOTMiT-OT-4351-27/2015</b> | AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Xtandi, enzalutamidum, kapsułki miękkie, 40 mg, 112 kaps., w ramach programu lekowego we wskazaniu: "Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego u pacjentów niestosujących dotychczas chemioterapii (ICD-10 C61)".  |
| <b>OT.4351.37.2017</b>        | AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Gilenya (fingolimod) w ramach programu lekowego „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”  |
| <b>neurologia.mp.pl</b>       | <a href="https://neurologia.mp.pl/objawy/150926,zaburzenia-czynnosci-zwieraczy">https://neurologia.mp.pl/objawy/150926,zaburzenia-czynnosci-zwieraczy</a> , data dostępu: 14.05.2018 r. AOTMiT  |
| <b>AOTM-OT-431-25/2011</b>    | AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją denosumabu (Xgeva) w zapobieganiu powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości   |
| <b>AOTM-OT-4350-31/2013</b>   | AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją: Zoledronic acid Actavis we wskazaniu zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych chorych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym przerzuty osteolityczne   |
| <b>OT.434.29.2017</b>         | Opracowanie w sprawie efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia. Z dnia 19 września 2017 r.   |
| <b>OT.4311.8.2017</b>         | AOTMiT: Produkty lecznicze zawierające substancję czynną meksyletyna we wskazaniach: dystrofia mięśniowa Beckera; dystrofia miotoniczna typu 1 i 2; miotonia wrodzona Thomsena; paramiotonia wrodzona – choroba Eulenburga; porażenie okresowe hiperkaliemiczne; zespół Schwartz-Jampela; komorowe zaburzenia rytmu serca; napadowe migotanie przedsionków; zespół wydłużonego QT”. Data ukończenia: 14 luty 2018 r.  |
| <b>AOTMiT-OT-4350-21/2015</b> | AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją: Hydrocortisonum-SF, Hydrocortisonum, tabl., 10 mg, 60 szt., stosowanego w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy   |
| <b>OT.4321.1.2018</b>         | AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją: 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”   |

## **5. Załączniki**

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