



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie w sprawie oceny efektywności
produktów leczniczych w populacji
kobiet w ciąży**

Nr: OT.4320.2.2020

Data ukończenia: 2.03.2020 r.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ABMP	ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (ang. ambulatory blood pressure monitoring)
ACE	konwertaza angiotensyny
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
Agencja /AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJGP	Australian Journal of General Practice
ALP	fosfataza alkaliczna
aPL	przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. antiphospholipid antibodies)
APS	Zespół antyfosfolipidowy (ang. antiphospholipid syndrome)
ASA	kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (75–100 mg/dobę)
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BP	ciśnienie krwi (ang. blood pressure)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CSII	ciągły podskórny wlew insuliny (ang. continuous subcutaneous insulin infusion)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. disability-adjusted life years)
DBP	ciśnienie rozkurczowe
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DW	współczynnik obciążenia chorobą (ang. disability weights)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASL	European Association for the Study of the Liver
EBCOG	European Board & College of Obstetrics and Gynaecology
ECDPC	European Centre for Disease Prevention and Control
ESC	European Society of Cardiology
ESE	European Society of Endocrinology
ESG	European Society of Gynecology
ESH	European Society of Hypertension
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ETA	European Thyroid Association
EULAR	The European League Against Rheumatism
FHR	czynność serca płodu (ang. fetal heart rate)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GBD	The Global Burden of Disease Study
GDM	Cukrzyca ciążowa (ang. gestational diabetes mellitus)

GGT	gamma-glutamylotranspeptydaza
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb	hemoglobina
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycated hemoglobin)
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HDX	hydroksychlorochina
HIT	małopłytkowość poheparynowa (ang. heparin-induced thrombocytopenia)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HNF	heparyna niefrakcjonowana
IDF	International Diabetes Federation
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IMSI	docytoplazmatyczne podanie wyselekcjonowanego morfologicznie plemnika do komórki jajowej
ISE	International Society of Endocrinology
ISGE	International Society of Gynecological Endocrinology
ISH	International Society of Hypertension
ISSHP	International Society for the study of Hypertension in Pregnancy
IUA	International Union of Angiology
IVIG	dożylnie podanie immunoglobulin
IŻŻ	Instytut Żywności i Żywienia
LAA	Długo działające analogi insuliny (ang. long acting analogues)
LH	hormon luteinizujący
MDI	wielokrotne wstrzyknięcia dzienne (ang. multiple daily injections)
MMU	Mała masa urodzeniowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIZP-PZH	Narodowy Instytut Zdrowa Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
NPH	insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania (ang. neutral protamine hagedorn).
NT	Nadciśnienie tętnicze
OA	doustne leczenie przeciwzakrzepowe (ang. oral anticoagulation)
OAPS	położniczy zespół antyfosfolipidowy (ang. obstetrical antiphospholipid syndrome)
OHSS	zespół hiperstymulacji jajników (ang. ovarian hyperstimulation syndrome)
OPZG	Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAN	Polska Akademia Nauk
PAPS	Pierwotny zespół antyfosfolipidowy (ang. primary antiphospholipid syndrome)
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis), dawniej: pierwotna marskość żółciowa (ang. primary biliary cirrhosis)
PChN	przewlekła choroba nerek

PDD	prescribed daily dose
PGDM	Cukrzyca przedciążowa (ang. pregestational diabetes mellitus)
PICSI	docytoplazmatyczna iniekcja plemnika wyselekcjonowanego metodą łączenia z kwasem hialuronowym
PO	poziom odpłatności
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PSU	pończochy o stopniowanym ucisku
PT	czas protrombinowy
PTA	Polskie Towarzystwo Angiologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTEiDD	Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
PTGiP	Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników
PTH	Polskie Towarzystwo Hepatologiczne
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
PTS	Zespół pozakrzepowy (ang. post-thrombotic syndrome)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RR	ciśnienie tętnicze
SAPS	Wtórny zespół antyfosfolipidowy (ang. secondary antiphospholipid syndrome)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SCH	Subkliniczna niedoczynność tarczycy (ang. subclinical hypothyroidism)
TDM1	cukrzyca typu 1
TDM2	cukrzyca typu 2
TLC	Czuła opieka (ang. tender loving care)
TPOAb	przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej
TRU	Toczeń rumieniowaty układowy
TSH	hormon tyreotropowy (ang. thyroid-stimulating hormone)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UDCA	kwas ursodeoksycholowy
WATOG	The World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
YLD	lata życia utracone w skutek życia z jednostką chorobową
YLL	lata życia utracone w skutek przedwczesnej śmierci spowodowanej jednostką chorobową
ZTP	Zator tętnicy płucnej
ZŻG	Zakrzepica żył głębokich
ŻChZZ	Żylna Choroba Zakrzepowo-Zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	5
1. Przedmiot i historia zlecenia	8
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Charakterystyka populacji docelowej	9
2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji kobiet w ciąży	10
2.3. Metodologia opracowania	15
3. Problemy zdrowotne	18
3.1. Cukrzyca	18
3.1.1. Opis choroby	18
3.1.2. Rekomendacje kliniczne	19
3.1.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	22
3.1.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	26
3.1.5. Stanowisko ekspertów klinicznych.....	31
3.1.6. Dostępność leków dla pacjenta	33
3.2. Niedobór witaminy D.....	39
3.2.1. Opis choroby	39
3.2.2. Rekomendacje kliniczne	40
3.2.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	41
3.2.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	41
3.2.5. Stanowisko ekspertów klinicznych.....	42
3.2.6. Dostępność leków dla pacjenta	43
3.3. Terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy	44
3.3.1. Opis choroby	44
3.3.1.1. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	44
3.3.1.2. Wady zastawkowe serca	45
3.3.1.3. Zespół antyfosfolipidowy	47
3.3.2. Rekomendacje kliniczne	47
3.3.2.1. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	47
3.3.2.2. Wady zastawkowe serca	50
3.3.2.3. Zespół antyfosfolipidowy	52
3.3.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	54
3.3.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	54
3.3.5. Stanowisko ekspertów klinicznych.....	55
3.3.6. Dostępność leków dla pacjenta	56
3.4. Niedobór kwasu foliowego: profilaktyka wad cewy nerwowej, niedokrwistość megaloblastyczna	58
3.4.1. Opis choroby	58

3.4.2.	Rekomendacje kliniczne	59
3.4.3.	Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	61
3.4.4.	Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	61
3.4.5.	Stanowisko ekspertów klinicznych.....	61
3.4.6.	Dostępność leków dla pacjenta	63
3.5.	Nadciśnienie tętnicze	64
3.5.1.	Opis choroby	64
3.5.2.	Rekomendacje kliniczne	65
3.5.3.	Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	69
3.5.4.	Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	69
3.5.5.	Stanowisko ekspertów klinicznych.....	69
3.5.6.	Dostępność leków dla pacjenta	70
3.6.	Poronienia nawykowe i zagrażające	71
3.6.1.	Opis choroby	71
3.6.2.	Rekomendacje kliniczne	72
3.6.3.	Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	73
3.6.4.	Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	73
3.6.5.	Stanowisko ekspertów klinicznych.....	74
3.6.6.	Dostępność leków dla pacjenta	75
3.7.	Niedoczynność tarczycy	76
3.7.1.	Opis choroby	76
3.7.2.	Rekomendacje kliniczne	77
3.7.3.	Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	78
3.7.4.	Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	79
3.7.5.	Stanowisko ekspertów klinicznych.....	79
3.7.6.	Dostępność leków dla pacjenta	81
3.8.	Pierwotna żółciowa marskość wątroby i cholestaza ciężarnych	82
3.8.1.	Opis choroby	82
3.8.2.	Rekomendacje kliniczne	84
3.8.3.	Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	85
3.8.4.	Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	86
3.8.5.	Stanowisko ekspertów klinicznych.....	86
3.8.6.	Dostępność leków dla pacjenta	87
3.9.	Szczepienia przeciw grypie	88
3.9.1.	Opis choroby	88
3.9.2.	Rekomendacje kliniczne	89
3.9.3.	Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji	91
3.9.4.	Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych	91
3.9.5.	Stanowisko ekspertów klinicznych.....	91
3.9.6.	Dostępność leków dla pacjenta	92

4. Dodatkowe produkty lecznicze – propozycje ekspertów klinicznych	93
5. Źródła.....	94
6. Załączniki.....	98

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 11.01.2020 r., znak PLR.4604.676.2019.4.JKB (data wpływu do AOTMiT 13.01.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie opracowania AOTMiT, opinii Rady Przejrzystości oraz opinii 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 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.) w przedmiocie efektywności wskazanych w załączniku do pisma produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży oraz przygotowania danych do rankingu przedmiotowych leków z uwzględnieniem:

- skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych – w skali od 0 do 1;
- zaspokojenia potrzeb zdrowotnych pacjentek w ciąży przez wymienione substancje, w tym znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów z określonej populacji – w skali od 0 do 1;
- aktualnej dostępności dla świadczeniobiorców do wskazanych terapii w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków i wskazania refundacyjne oraz zwiększenia dostępności do terapii po wprowadzeniu dodatkowego finansowania – w skali od 0 do 1.

Zlecenie MZ przekazane pismem znak PLR.4604.676.2019.4.JKB dotyczy produktów leczniczych z następujących grup limitowych:

- 14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej (wszystkie w grupie limitowej);
- 14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny (wszystkie w grupie limitowej);
- 18.2, Witamina D i jej metabolity – colekalcyferol i kalcyfediol (wszystkie w grupie limitowej);
- 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych (*Dalteparinum natrium*, *Enoxaparinum natrium*, *Nadroparinum calcicum*);
- 27.0, Kwas foliowy i pochodne – kwas foliowy (wszystkie w grupie limitowej);
- 40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego (*Metoprololum*, *Metoprololi tartras*);
- 65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo (wszystkie w grupie limitowej);
- 83.0, Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego (wszystkie w grupie limitowej);
- 245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy (wszystkie w grupie limitowej);
- 247.0, Szczepionki przeciw grypie (wszystkie w grupie limitowej).

W dniu 27.01.2020 r. (pismo znak OT.4320.2.2020.AKP.2) Agencja wystąpiła do MZ z zapytaniem, czy w opracowaniu Agencji należy uwzględnić także produkty lecznicze niewskazane w załączniku do zlecenia MZ, ale znajdujące się obecnie w refundacji w ramach wskazanych wyżej grup limitowych.

Ponadto Agencja zasygnalizowała następujące kwestie: Obecnie refundowane preparaty kwasu foliowego, wymienione w załączniku nr 1 do zlecenia MZ, zawierają dawkę znacznie przewyższającą dawkę zalecaną dla kobiet w ciąży w profilaktyce wad cewy nerwowej płodu i refundowane są w ściśle określonych stanach i jednostkach chorobowych (takich jak niedokrwistość megaloblastyczna). Wskazanie refundacyjne szczepionki przeciw grypie wymienionej w załączniku do zlecenia ograniczone jest do pacjentów powyżej 65 r.ż. W związku z tym objęcie jej refundacją w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, bez zmiany wskazania refundacyjnego, nie zapewni dostępności do szczepionki dla kobiet w ciąży.

W odpowiedzi (pismo znak PLR.4604.676.2019.5.JKB otrzymane przez Agencję w dn. 21.02.2020 r.) MZ wskazało, że w ocenie powinny być uwzględnione wszystkie produkty zgodnie z obwieszczeniem obowiązującym w momencie przygotowania dokumentu. Ponadto w piśmie zawarto informację, że ze względu na brak ostatecznego kształtu przepisów wprowadzających dodatkowe świadczenia dla kobiet ciężarnych nie wiadomo, czy będzie konieczność zachowania zgodności wskazań refundacyjnych ze wskazaniami klinicznymi.

Dodatkowo rozszerzono zakres zlecenia o wyroby medyczne refundowane w ramach grup limitowych:

- 219.1, Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy i ciał ketonowych w moczu
- 219.2, Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi.

2. Problem decyzyjny

2.1. Charakterystyka populacji docelowej

Podstawowe cele opieki w czasie ciąży można scharakteryzować w następujący sposób:

- zapewnienie porady, zabezpieczenie, edukacja i pomoc kobiecie ciężarnej i jej rodzinie;
- zajmowanie się choćby najmniejszymi dolegliwościami w czasie ciąży;
- stały nadzór nad przebiegiem ciąży (kliniczny i laboratoryjny) pozwalający na prawidłowe zakwalifikowanie ciężarnej do grupy niskiego lub wysokiego ryzyka;
- zapobieganie, wykrywanie i zajmowanie się problemami i czynnikami ryzyka, które mają niekorzystny wpływ na przebieg ciąży.

W większości analiz oceniających opiekę prenatalną twierdzi się jednoznacznie, że w grupie ciężarnych, które z niej nie korzystają, częstość powikłań w przebiegu ciąży jest istotnie większa.

Dokładne i szczegółowe rozpoznanie zaburzeń powstających w czasie ciąży lub wnikających jej przebieg ma istotne znaczenie dla zapewnienia efektywnej opieki przedporodowej. Jednym z elementów jej promocji jest formalne zdefiniowanie takich czynników ryzyka, które pozwoliłyby na zakwalifikowanie danej ciąży do odpowiedniej grupy ryzyka stosownie do jej przebiegu i wymaganej opieki położniczej. Początkowa ocena ryzyka ciążowego obejmuje kompleksowy wywiad lekarski, tj. ogólny, położniczy i psychosocjalny, badanie fizykalne oraz badania laboratoryjne wykonywane przed zajściem w ciążę lub specyficzne dla ciąży. Powinna ona dostarczyć lekarzowi prowadzącemu informacji, czy kobieta ciężarna w czasie opieki położniczej jest czy nie jest zaliczana do grupy ryzyka. Oceny tej należy dokonać w trakcie rutynowych wizyt w ramach opieki prenatalnej. Dla wielu kobiet właściwa interwencja może zmienić stopień zagrożenia podczas trwania ciąży. Kobiety należące do grupy ryzyka wymagają częstszych wizyt w ośrodkach opieki perinatalnej.

Czynniki ryzyka najczęściej określa się w odniesieniu do następujących powikłań w przebiegu ciąży:

- obumarcie w okresie okołoporodowym;
- wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu;
- zagrożenie porodem przedwczesnym;
- objawy zagrożenia płodu lub kombinacja powyższych.

W praktyce klinicznej zagrożenie ciąży najczęściej określa się przez stwierdzenie określonych czynników ryzyka (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Czynniki ryzyka w skryningu perinatalnym (źródło: Bręborowicz 2015)

<p>Demograficzne/ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek matki • Status socjoekonomiczny • Przynależność etniczna • Stan cywilny 	<p>Wywiad rodzinny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wady wrodzone • Cukrzyca • Nadciśnienie tętnicze • Schorzenia nerek
<p>Wywiad położniczy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rodność • Cięższe ektopowe/poronienia • Sposób oraz czas ukończenia poprzednich ciąż • Stan dzieci w momencie urodzenia, ich masa ciała, rozwój • Inne powikłania w przebiegu ciąż 	<p>Badanie ogólne matki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost, masa ciała • Badanie przedmiotowe • Badanie ginekologiczne (budowa miednicy)
<p>Wywiad dotyczący schorzeń oraz nałogów matki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palenie papierosów • Nadużywanie alkoholu oraz leków • Choroby matki • Operacje i związane z tym problemy anestetyczne 	<p>Czynniki pojawiające się w czasie ciąży</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża wielopłodowa • Krwawienie z dróg rodnych • Nieprawidłowa aktywność ruchowa płodu • Przedwczesna czynność skurczowa • Nadciśnienie tętnicze • Nieprawidłowa wielkość macicy/ nieprawidłowa ilość płynu owodniowego

<p>Wywiad ginekologiczny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia płodności • Antykoncepcja • Zaburzenia cyklu miesięczkowego • Inne specyficzne problemy (np. mięśniaki) 	<p>Badania laboratoryjne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie moczu (cukier, białko, aceton itp.) • Badanie krwi (grupa krwi, badanie ogólne, przeciwciała) • Badania serologiczne (różyczka, HIV, WZW itp.) • Ultrasonografia • Rozmaz cytologiczny z tarczy części pochwowej szyjki macicy
--	---

HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; **WZW** – wirusowe zapalenie wątroby

U ciężarnej, u której stwierdza się czynnik ryzyka mający niekorzystny wpływ na przebieg ciąży, rozpoczyna się ukierunkowaną terapię, która może zapobiec lub leczyć stwierdzone powikłanie.

[Źródło: Bręborowicz 2015]

2.2. Charakterystyka problemów zdrowotnych populacji kobiet w ciąży

W czasie ciąży adaptacja ustroju kobiety w zakresie anatomii i fizjologii jest bardzo znaczna. Wiele zmian rozpoczyna się już w momencie zapłodnienia – zagnieżdżenia – i dokonuje się przez cały czas trwania ciąży. Obserwowane zmiany najczęściej są wynikiem impulsów pochodzących z łożyska oraz z rozwijającego się płodu. Należy podkreślić, że większość zmian obserwowanych w ciąży ulega prawie natychmiastowej regresji po porodzie.

Zrozumienie i znajomość zmian adaptacyjnych zachodzących w ciąży mają bardzo istotne znaczenie w jej prawidłowym prowadzeniu i rozpoznawaniu ewentualnych powikłań. Wystąpienie wielu z nich w okresie niezwiązanym z ciążą mogłoby być uznane za objaw rozpoczynającego się schorzenia. Zarazem obserwowane zmiany mogą czasami maskować toczący się wcześniej proces chorobowy.

Układ sercowo-naczyniowy

Głównymi zmianami hemodynamicznymi zachodzącymi w czasie ciąży są wzrost rzutu serca oraz zwiększenie retencji sodu i wody, co w efekcie prowadzi do wzrostu objętości krwi krążącej, obniżenia obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia tętniczego krwi. Zmiany te rozpoczynają się już w I trymestrze ciąży, osiągając największe nasilenie w II trymestrze, a następnie pozostają na względnie stałym poziomie, aż do czasu porodu. Istotne znaczenie dla tych procesów ma produkcja hormonów przez łożysko, głównie estrogenów i progesteronu.

Układ krzepnięcia

W przebiegu ciąży dochodzi do istotnych zmian w układzie krzepnięcia charakteryzujących się między innymi zwiększoną skłonnością prozakrzepową. Ma to duże znaczenie podczas porodu, kiedy to zwiększona krzepliwość warunkuje ograniczenie krwawienia, zarazem jednak zwiększa się ryzyko wystąpienia chorób zakrzepowych. Zmiany w układzie krzepnięcia typowe dla okresu ciąży to:

- zwiększenie oporności na działanie aktywowanego białka C w III trymestrze ciąży;
- obniżenie stężenia białka S;
- wzrost stężenia czynników krzepnięcia: I (fibrynogen), II (protrombina), V, VII, VIII, X, XII i czynnika von Willebranda;
- wzrost aktywności inhibitorów fibrynowy PAI-1 i PAI-2;
- obniżenie stężenia czynnika XI i XIII.

Układ oddechowy

Ciąża nie wpływa na podatność płuc, dochodzi jednak do zwiększenia drożności dróg oddechowych i obniżenia całkowitego oporu płucnego, co najprawdopodobniej jest wynikiem działania progesteronu. W czasie ciąży dochodzi do zmian w błonie śluzowej górnych dróg oddechowych: przekrwienia, zwiększonej czynności wydzielniczej gruczołów, nasilenia fagocytozy oraz zwiększenia wytwarzania mukopolisacharydów. W wyniku tych zmian kobiety ciężarne częściej doświadczają uczucia zatkanego nosa oraz krwawień z nosa. 60-70% kobiet w ciąży doświadcza uczucia duszności. Objaw ten pojawia się najczęściej już w I lub II trymestrze i nasila się zwykle w pozycji siedzącej, nie jest jednak związany z wysiłkiem fizycznym. Mechanizm powstawania duszności w przebiegu niepowikłanej ciąży nie został do końca poznany. Matczyna hiperwentylacja jest prawdopodobnie wynikiem działania progesteronu na ośrodek oddechowy; zwiększenie wentylacji pokrywa z nadwyżką zapotrzebowanie metaboliczne na tlen, jednak przy równoczesnym spadku PaCO₂ (ciśnienie parcjale CO₂ w krwi tętniczej) pojawia się u ciężarnej uczucie duszności.

Układ moczowy

W ciąży o przebiegu niepowikłanym dochodzi do wielu fizjologicznych zmian w układzie moczowym, m.in. zwiększenia nerek, obrzęku i przekrwienia błony śluzowej pęcherza moczowego czy też poszerzenia moczowodów i miedniczek nerkowych. W przebiegu niepowikłanej ciąży dochodzi do uogólnionej wazodylatacji (rozkurcz mięśni gładkich w ścianie naczyń krwionośnych) i zmniejszenia układowego oporu naczyniowego. Te zmiany hemodynamiczne prowadzą do zwiększenia perfuzji nerek i współczynnika przesączania kłębuszkowego.

Układ pokarmowy

Ciąża w niewielki sposób moduluje funkcje wydzielnicze i absorpcyjne przewodu pokarmowego, ma za to ogromny wpływ na zmianę jego motoryki. Zmiany te występują w całym przewodzie pokarmowym i związane są ze zwiększonym poziomem żeńskich hormonów płciowych. Wraz z powiększaniem się macicy w ciąży dochodzi do przemieszczania żołądka oraz jelit. Zgaga często pojawia się u kobiet ciężarnych i wynika z cofania się kwaśnej wydzieliny żołądkowej do dolnego odcinka przełyku. Zaparcia dotyczą 16-39% kobiet ciężarnych. Spowodowane są zmianami hormonalnymi spowalniającymi perystaltykę jelita cienkiego i okrężnicy. Zwiększone stężenie progesteronu jest głównym czynnikiem ograniczającym aktywność mięśniówki gładkiej okrężnicy. Żylaki odbytu są częstą dolegliwością kobiet ciężarnych (nawet u 30-40%) głównie w III trymestrze ciąży i pojawiają się w wyniku zaparc oraz zwiększonego ciśnienia żylnego poniżej poziomu powiększonej macicy. W czasie ciąży dochodzi do zwiększonego przepływu krwi przez wątrobę, co związane jest z poszerzeniem światła żyły wrotnej. W III trymestrze ciąży w osoczu stwierdza się podwyższone (2-4 krotnie) stężenia fosfatazy zasadowej, co związane jest z jej dodatkową produkcją przez łożysko. Obserwuje się także zmniejszoną kurczliwość pęcherzyka żółciowego, co prowadzi do zwiększenia jego objętości i upośledzonego opróżniania. Powoduje to zastój treści pęcherzykowej i podwyższone ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej.

Gruczoły wydzielania wewnętrznego

Następuje umiarkowane powiększenie tarczycy wynikające z przerostu elementów gruczołowych i zwiększenia unaczynienia. Sekrecja tyreotropiny (TSH) jest nieznacznie zmniejszona w I trymestrze ciąży, co spowodowane jest tyreotropowym efektem działania rosnących stężeń gonadotropiny kosmówkowej. W ciąży donoszonej stężenia TSH mogą być umiarkowanie zwiększone, co spowodowane jest zwiększonym klirenssem nerkowym jodu i nasiloną degradacją hormonów tarczycy przez łożysko.

W czasie ciąży dochodzi do nawet 3-krotnego powiększenia przedniego płata przysadki mózgowej. Spowodowane jest to przerostem i rozrostem laktotrofów, zachodzącym pod wpływem estrogenów produkowanych w znacznych ilościach w czasie ciąży. Wielkość tylnego płata przysadki pozostaje niezmienną w tym okresie.

W przebiegu ciąży w nadnerczach nie dochodzi do istotnych zmian morfologicznych.

Układ mięśniowo-szkieletowy

W czasie ciąży dochodzi do zwiększenia ruchomości w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych, chrząstkozrostu krzyżowo-guzicznego oraz spojenia łonowego; zmiany te rozpoczynają się już pod koniec I trymestru i przyczyniają się do zmiany postawy ciała oraz mogą być powodem odczuwania dyskomfortu w dolnej części pleców kobiety ciężarnej. W przebiegu ciąży dochodzi do zwiększenia lordozy lędźwiowej i pogłębienia kifozy piersiowej – jest to mechanizm kompensujący przesunięcie środka ciężkości ciała do przodu spowodowane powiększeniem się rozmiarów brzucha.

Oko

U większości kobiet ciężarnych obserwuje się pogrubienie rogówki spowodowane obrzękiem – ta zmiana może być przyczyną dyskomfortu podczas noszenia soczewek kontaktowych. Może dochodzić do przejściowych zaburzeń w akomodacji oka.

Zmiany w metabolizmie

W przebiegu ciąży zwiększa się zapotrzebowanie na substancje odżywcze, co spowodowane jest potrzebami wzrastającego płodu, rozwijającego się łożyska oraz, podlegających znacznym przemianom, tkanek matczynych. W związku ze wzrostem ilości tkanek aktywnych metabolicznie, a także stopniowym zwiększaniem wysiłku ciężarnej oraz wydatków na syntezę nowych tkanek dochodzi do zwiększenia podstawowej przemiany materii.

[Źródło: Szpera-Goździewicz 2015]

Tabela 2. 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
Przewód pokarmowy i metabolizm	Leki stosowane w cukrzycy	Insulina i analogi insuliny	A10AD01	Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Cukrzyca	Cukrzyca
			A10AB01	Insulini injectio neutralis		
			A10AB05	Insulinum aspartum		
			A10AB06	Insulinum glulisinum		
			A10AB01	Insulinum humanum		
			A10AC01	Insulinum isophanum		
			A10AB04	Insulinum lisprum		
			A10AD30	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis		
			A10AC01	Insulinum lisprum, injectio neutralis		
			A10AE06	Insulinum degludecum		
			A10AE05	Insulinum detemirum		
			A10AE04	Insulinum glargine		
Przewód pokarmowy i metabolizm	Witaminy	Witamina A i D, w tym kombinacje obu	A11CC05	Colecalciferolum	Niedobór wit. D	Wszystkie zarejestrowane wskazania; przewlekła choroba nerek; osteoporoza posterydowa – profilaktyka
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01AB04	Dalteparinum natricum	Terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy	Wszystkie zarejestrowane wskazania zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka;; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową ^a
			B01AB05	Enoxaparinum natricum		

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania
Krew i układ krwiotwórczy	Leki przeciwzakrzepowe	Leki przeciwzakrzepowe	B01AB06	Nadroparinum calcicum		Wszystkie zarejestrowane wskazania zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy – diagnostyka;; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepiających u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową ^a
	Leki stosowane w niedokrwistości	Preparaty witaminy B12 i kwasu foliowego	B03BB01	Acidum folicum	Niedobór kwasu foliowego: profilaktyka wad cewy nerwowej ¹ , niedokrwistość megaloblastyczna	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji choroby reumatyczne – u pacjentów leczonych metotreksatem; łuszczyca – u pacjentów leczonych metotreksatem
Układ sercowo-naczyniowy	Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej	Leki β-adrenolityczne selektywne	C07AB02	Metoprololum	Nadciśnienie tętnicze	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ekstrasystolie pochodzenia komorowego u dzieci do 18 roku życia
Układ moczowo-płciowy i hormony płciowe	Hormony płciowe i modulatory układu płciowego	Progestageny	G03DA04	Progesteronum	Poronienia nawykowe i zagrażające	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji profilaktyka i leczenie ciąży zagrożonej porodem przedwczesnym
Hormony stosowane ogólnie z wyłączeniem hormonów płciowych i insuliny	Leki stosowane w chorobach tarczycy	Preparaty zawierające hormony tarczycy	H03AA01	Levothyroxinum natricum	Niedoczynność tarczycy	Niedoczynność tarczycy
Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby	Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych	Leki zawierające kwasy żółciowe	A05AA02	Acidum ursodeoxycholicum	Pierwotna żółciowa marskość wątroby; cholestaza ciężarnych ²	Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą; Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby

¹ Profilaktyka wad cewy nerwowej jest wskazaniem nierefundowanym, a jedyne refundowane produkty lecznicze zawierający kwas foliowy (grupa limitowa w ramach limitowej 27.0, Kwas foliowy i pochodne – kwas foliowy: Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg i 5 mg) zawierają dawkę znacznie przewyższającą dawkę rekomendowaną do stosowania profilaktycznego u kobiet w ciąży. Stosowane są i refundowane w ściśle określonych stanach i jednostkach chorobowych, m.in. w niedokrwistości megaloblastycznej. W opracowaniu uwzględniono zarówno niedokrwistość megaloblastyczną - jako wskazanie refundacyjne ocenianych preparatów kwasu foliowego, jak i profilaktykę niedoborów kwasu foliowego w celu zapobiegania wadom cewy nerwowej u płodu - jako problem zdrowotny o dużej istotności dla populacji kobiet w ciąży (zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii).

² Cholestaza ciężarnych jest wskazaniem nierefundowanym, jednak została uwzględniona w opracowaniu jako problem zdrowotny o dużej istotności dla populacji kobiet w ciąży (zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii).

Anatomiczna grupa główna	Podgrupa terapeutyczna	Podgrupa farmakologiczna	Kod	Substancja czynna	Oceniane wskazanie	Refundowane wskazania
Leki stosowane w zakażeniach	Szczepionki	Szczepionki przeciwwirusowe	J07BB02	Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	Szczepienie przeciw grypie	Czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce

^a oraz: niedobór białka C lub niedobór białka S – diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia – profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA nie jest zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żylnej choroby; terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne – w przypadkach innych niż określone w ChPL; unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo zatorowej) – w przypadkach innych niż określone w ChPL; profilaktyka i leczenie żylnej choroby zakrzepowo – zatorowej u kobiet w ciąży – w przypadkach innych niż określone w ChPL; krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA; hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze) – w przypadkach innych niż określone w ChPL

Tabela 3. Lista wyrobów medycznych z uwzględnionymi wskazaniami

Wyrób medyczny	Wskazanie oceniane	Wskazanie refundacyjne
Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy i ciał ketonowych w moczu	Cukrzyca	Cukrzyca
Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi	Cukrzyca	1) Cukrzyca (PO: 30%) 2) Cukrzyca typu I; pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej (PO: ryczałt)

PO – poziom odpłatności

2.3. Metodologia opracowania

Opracowanie zostało podzielone na poszczególne jednostki chorobowe, których wyboru dokonano w oparciu o wskazania refundowane w ramach listy A1 obowiązującej od 1 stycznia 2020 r., biorąc pod uwagę wskazania poszczególnych ChPL i pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie położnictwa i ginekologii z dn. 23.09.2019 r. przekazane przez MZ wśród załączników do pisma zlecającego PLR.4604.676.2019.4.JKB z dnia 11.01.2020 r., a także ustalenia ze spotkania z przedstawicielami Rady Przejrzystości w dn. 10.02.2020 r. Wykaz ocenianych wskazań przedstawia Tabela 2 w rozdz. 2.2.

W zakresie **kategorii A** wskazanej w zleceniu, tj. uwzględnienie znaczenia jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych kobiet w ciąży, podane zostały informacje na temat obciążenia chorobą w populacji docelowej, w oparciu o podręczniki medyczne oraz inną literaturę fachową.

W opracowaniu przedstawiono wartość wskaźnika lat życia skorygowanego 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 przeżyte w niepełnosprawności (ang. *years lived with 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 zazwyczaj podawana jest na 100 000 osób w danej populacji. Obecnie obciążenie chorobą określono dla 354 chorób i urazów. Jednostki chorobowe, które wyodrębniono stanowią potencjalne duże obciążenie, są znaczące z punktu widzenia polityk zdrowotnych oraz możliwy jest ich pomiar (James 2018).

Ze względu na brak informacji dotyczących populacji kobiet w ciąży, wskaźniki DALY zostały przedstawione dla populacji kobiet w wieku rozrodczym, przyjmując zgodnie z praktyką statystyczną GUS, że jest to wiek 15-49 lat (GUS 2020).

Jeżeli dla danego problemu zdrowotnego nie odnaleziono współczynnika DALY, w opracowaniu przedstawiono wartość dla szerszej kategorii obejmującej daną jednostkę chorobową zgodnie z metodologią GDB 2017, o ile było to możliwe. Warto zaznaczyć, że uwzględnianie wskazania szerszego powoduje zawyżenie wskaźników DALY, zatem nie odzwierciedla faktycznego obciążenia kobiet w wieku rozrodczym ocenianymi wskazaniami chorobowymi.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że część uwzględnionych jednostek chorobowych z definicji występuje tylko u kobiet w ciąży (nadciśnienie tętnicze w ciąży oraz poronienia nawykowe i zagrażające), dlatego ich porównanie z pozostałymi jednostkami chorobowymi w populacji kobiet w wieku rozrodczym nie jest miarodajne. Pozwala jednak na orientacyjne określenie wielkości obciążenia chorobą w polskiej populacji kobiet w wieku rozrodczym.

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 jednostki chorobowej obejmującej dane wskazanie lub stan zdrowia o zbliżonej charakterystyce. Źródłem wskazanych wyżej danych były dane z projektu „Globalne obciążenia chorobami” (ang. *The Global Burden of Disease*, GBD):

- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Disability Weights. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017, (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-disability-weights>),
- Global Burden of Disease Collaborative Network Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. (<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>),
- Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Causes of Death and Nonfatal Causes Mapped to ICD Codes. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018 (<http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-cause-icd-code-mappings>)

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

Z uwagi na istotność tematu objętego przedmiotowym zleceniem i podjęte starania, aby rozpoczęte prace ukończyć w możliwie szybkim terminie bez strat jakościowych dla dostarczonych dowodów naukowych, wyszukiwanie ograniczono do najnowszych polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych rekomendacji i wytycznych (ostatnie 6 lat), odnoszących się do zastosowania wskazanych substancji czynnych w danym problemie zdrowotnym, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia kobiet w ciąży.

W pierwszej kolejności uwzględniono opracowania, w których przedstawiono siłę rekomendacji oraz jakość dowodów, na podstawie których została wydana. W przypadku nieodnalezienia rekomendacji dotyczących bezpośrednio danej substancji leczniczej, przedstawiono zalecenia dotyczące zastosowania danej grupy leków. W przypadku nieodnalezienia wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich lub ogólnoświatowych, dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych brytyjskich lub wytycznych amerykańskich. W opisach rekomendacji zwrócono uwagę 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 rekomendacjach Prezesa AOTMiT dotyczących ocenianych substancji w uwzględnionych wskazaniach. W przypadku substancji leczniczych, dla których nie wydano rekomendacji Prezesa, uwzględniono opinie Rady Przejrzystości (wskazania off-label).

Ponadto, w rozdziałach dotyczących rekomendacji klinicznych zamieszczono dodatkowe informacje z ChPL (o ile takie informacje były podane), dotyczące stosowania analizowanych leków u kobiet w ciąży.

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 znajdujące się na liście refundacyjnej obowiązującej od 1 marca 2020 r. (obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.).

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

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

przy czym, zawsze gdzie będzie to możliwe w pierwszej kolejności wyznaczano dopłatę pacjenta przeliczoną na DDD. W przypadku produktów złożonych, wykorzystano dane dotyczące DDD pochodzące ze strony WHO: https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/.

W przypadku konieczności rozstrzygnięcia, którą wartość PDD do oszacowania uwzględnić (np. jeżeli PDD wyrażone było zakresem stosowanych dawek), przyjęto założenie konserwatywne (tj. uwzględniające większe zużycie leku). Zgodnie z przyjętą metodyką większe koszty leczenia z perspektywy pacjenta (wynikające z większego zużycia leku) oznaczają większą potrzebę refundacji leku w analizowanej populacji pacjentów.

W tabelach dotyczących poszczególnych produktów leczniczych pogrubiono produkty, będące podstawą 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.

• **Aneks do opracowania (zawierający ocenę punktową)**

Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia:

Ocenę punktową poszczególnych elementów zlecenia przeprowadzono przez powołany w tym celu Zespół oceniający w oparciu o Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży. Oceny przydzielono kategoriom A, B i C w skali od 0 do 1, gdzie 0 oznacza brak znaczenia w danej kategorii, a 1 największe znaczenie. Opisane poniżej w tabeli kategorie oznaczają, zgodnie z treścią zlecenia:

- A. znaczenie jednostki chorobowej w ramach potrzeb zdrowotnych pacjentów ustalone w oparciu o: fachową literaturę medyczną, dane o jednostce chorobowej (obciążenie chorobą) oraz jej wpływ na stan zdrowia danego pacjenta;
- B. skuteczność i bezpieczeństwo oraz siła zaleceń dotyczących stosowania leku na podstawie najnowszych rekomendacji klinicznych;
- C. aktualna dostępność wskazanych terapii dla świadczeniobiorców w oparciu o wielkość dopłat do wymienionych leków.

Punktacja przydzielana przez Zespół stanowiła średnią punktów przydzielonych przez każdego członka Zespołu.

Przy przydzielaniu punktacji w kategorii A pod uwagę wzięto przede wszystkim wartość współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta, wyznaczona przez GBD 2017. Uwzględniono również wpływ choroby na przeżycie oraz przewlekłość stanu chorobowego.

Ocena w kategorii B przyznana była na podstawie poziomu rekomendacji klinicznych oraz siły interwencji w danej jednostce chorobowej. W punktacji uwzględniano również rekomendacje Prezesa Agencji, jeżeli takie zostały wydane dla danej substancji czynnej w omawianym wskazaniu oraz stanowiska Konsultantów Krajowych. Wzięto pod uwagę także specjalne środki ostrożności wskazane w ChPL dot. stosowania danej interwencji u kobiet w ciąży. Ocenę przydzielano dla danej substancji czynnej, bez rozróżnienia na poszczególne produkty lecznicze.

W kategorii C punkty w skali 0 – 1 przyznano przy zastosowaniu następującego wzoru (gdzie K – koszt produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{min} – koszt minimalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, K_{max} – koszt maksymalny produktu leczniczego dla świadczeniobiorcy, spośród leków ocenianych w aneksie do Opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży):

$$Ocena = \frac{K - K_{min}}{K_{max} - K_{min}}$$

pozwalającego na znormalizowanie uzyskanego zakresu wartości i zastosowanie tego samego punktu odniesienia, jak w przypadku oceny leków w aneksie do opracowania.

Jeżeli wartość otrzymana na podstawie obliczeń wg powyższego wzoru wyniosła 0, podnoszono ją do 0,01.

Oceny wyznaczono bezpośrednio z wielkości kosztu dla świadczeniobiorcy (WDS) za DDD lub PDD. W przypadku szczepionki przeciw grypie przyjęto, że aktualnie pacjentki w ciąży płacą pełną cenę szczepionki (szczepionka jest refundowana tylko u osób powyżej 65 roku życia) oraz że w trakcie ciąży podawana jest tylko raz (jednokrotne podanie przed sezonem zachorowań na grypę), ale koszt rozłożony jest na cały czas trwania ciąży (280 dni).

3. Problemy zdrowotne

3.1. Cukrzyca

3.1.1. Opis choroby

Definicja

ICD-10: E10–E14 cukrzyca

ICD-10: O24 cukrzyca w ciąży

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

[Źródło: PTD 2019]

Obciążenie chorobą

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

- Cukrzyca typu 1 i typu 2 bez powikłań: 0,049 (0,031-0,072),
- Neuropatia cukrzycowa: 0,133 (0,089-0,187),
- Umiarkowane zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycą: 0,031 (0,019-0,049),
- Ciężkie zaburzenia widzenia spowodowane cukrzycą: 0,184 (0,125-0,258),
- Utrata wzroku spowodowana cukrzycą: 0,187 (0,124-0,260),
- Przewlekłe choroby nerek/niewydolność nerek spowodowana cukrzycą: od 0,004 do 0,571 w zależności od stadium³

W 2017 r. wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji kobiet, w wieku 15-49 lat, chorych na cukrzycę (bez powikłań nerkowych), wyniósł 326,3/100 000. Dla cukrzycy typu 1 oraz typu 2 wskaźnik DALY wyniósł odpowiednio 35,2 oraz 291,2 na 100 tysięcy. Wskaźniki DALY dla cukrzycy typu I i II z powikłaniami nerkowymi wyniosły odpowiednio 8,7/100 000 oraz 5,5/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Cukrzyca jest najczęstszym powikłaniem metabolicznym wiktającym ciążę. Częstość występowania cukrzycy ciążowej (GDM, gestational diabetes mellitus) w Europie szacuje się na 5,4% z dynamiczną tendencją wzrostową [Eades 2017]. Brakuje aktualnych statystyk dotyczących częstości występowania cukrzycy przedciążowej (PGDM, pregestational diabetes mellitus) w populacji europejskiej. W badaniu kohortowym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano istotny wzrost częstości występowania zarówno cukrzycy typu 1 (PGDM1), jak i typu 2 (PGDM2) w ciąży. W przypadku PGDM 1 był to wzrost z poziomu 1,56/1000 ciąż w 1992 roku do 4,09/1000 ciąż w 2015 roku, natomiast w przypadku PGDM 2 z 2,34/1000 ciąż w 1995 roku do 10,62/1000 ciąż w 2012 roku [Coton 2016].

[Źródło: PTD 2019]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Cukrzyca w okresie ciąży zależnie od stopnia wyrównania glikemii i obecności powikłań zwiększa ryzyko wielu powikłań zarówno matczyńskich, jak i płodowych, w tym poronień, wad wrodzonych, obumarć wewnątrzmacicznych, nadmiernego wzrastania płodu, urazów okołoporodowych, hipoglikemii oraz innych problemów adaptacyjnych u noworodka.

³ Przewlekła choroba nerek: w stadium 3 i łagodna niedokrwistość: 0,004 (0,001-0,008); w stadium 3 i umiarkowana niedokrwistość: 0,052 (0,034-0,076); w stadium 3 i ciężka niedokrwistość: 0,149 (0,101-0,209); w stadium 4 bez niedokrwistości: 0,104 (0,070-0,147); nieleczona przewlekła choroba nerek w stadium 5 bez niedokrwistości: 0,569 (0,389-0,727); schyłkowa niewydolność nerek leczona dializą: 0,571 (0,398-0,725); schyłkowa niewydolność nerek po transplantacji: 0,024 (0,014-0,039).

W zależności od okresu ciąży glikemia wywiera nieco inny wpływ na rozwijający się płód. W I trymestrze ciąży indukuje zwiększoną ilość wad rozwojowych i poronień. Negatywny wpływ hiperglikemii jest pewnym continuum – proporcjonalnie do stopnia hiperglikemii rośnie ryzyko niepowodzeń, a najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy wartości glikemii są zbliżone do wartości uznanych za docelowe. (...) należy również unikać zbyt niskich wartości glikemii z uwagi na ryzyko hipoglikemii ciężarnej oraz zbyt niskiej masy ciała płodu (...) Cięża może istotnie wpływać na kontrolę glikemii, zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii oraz typowo wiąże się ze wzrostem zapotrzebowania na insulinę, zwłaszcza w jej drugiej połowie.

[Źródło: PTD 2019]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Podstawą terapii cukrzycy jest dążenie do osiągnięcia celów terapeutycznych w zakresie kontroli glikemii.

Bieżące monitorowanie i retrospektywna ocena glikemii są integralną częścią poprawnego leczenia cukrzycy. Właściwe prowadzenie samokontroli glikemii wymaga systematycznej edukacji pacjenta w tym zakresie, z szczególnym uwzględnieniem kontroli umiejętności posługiwania się glukometrem oraz interpretacji wyników samokontroli, czyli wykorzystywania ich do codziennej modyfikacji diety, wysiłku fizycznego i dawki stosowanych leków. Drugim niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy jest regularne oznaczanie HbA1c.

U 10–40% ciężarnych z hiperglikemią rozpoznaną w ciąży modyfikacja diety i aktywność fizyczna nie wystarczają do osiągnięcia celów terapeutycznych. W przypadku utrzymywania się hiperglikemii po kilku dniach prawidłowo stosowanej diety cukrzycowej i modyfikacji stylu życia leczeniem z wyboru w tej grupie ciężarnych jest insulinoterapia.

[Źródło: PTD 2019]

3.1.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących cukrzycy u kobiet w ciąży.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), <https://cukrzyca.info.pl/>
- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD), <https://www.easd.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/e-library/guidelines/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figoo.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wytyczne praktyki klinicznej – cukrzyca u kobiet w ciąży

Organizacja, rok (kraj/region) *	Rekomendowane interwencje
PTD 2019** (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	<p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019 – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego</u></p> <p><u>Monitorowanie glikemii</u></p> <p>Większość pacjentów stosujących insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć powinno wykonywać samodzielny pomiar stężenia glukozy we krwi (SMBG, self-monitoring of blood glucose) zarówno przed, jak i po posiłkach, w porze snu, przed planowanym wysiłkiem fizycznym, przy podejrzeniu obniżonej wartości glikemii oraz przed czynnościami, przy wykonywaniu których hipoglikemia jest szczególnie niebezpieczna (np. prowadzenie samochodu). [B] (...)</p> <p>Samokontrola glikemii jest integralną częścią leczenia cukrzycy. Chorzy leczeni metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny lub przy użyciu ciągłego podskórnego wlewu insuliny powinni na co dzień wykonywać dobowy profil glikemii, obejmujący oznaczenia stężenia glukozy: rano na czczo, przed i 60–120 minut po każdym głównym posiłku oraz przed snem. Częstość i pory dodatkowych oznaczeń należy dobierać indywidualnie. (...)</p>

Organizacja, rok (kraj/region) *	Rekomendowane interwencje
	<p><i>W celu prawidłowego prowadzenia samokontroli glikemii chorego należy przeszkolić w zakresie obsługi glukometru***, interpretacji wyników i dalszego postępowania. (...)</i></p> <p><u>Terapia behawioralna</u></p> <p>Ryzyko dotyczące wysiłku fizycznego u chorych na cukrzycę</p> <p>1. Hipoglikemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - należy oznaczać glikemię przed wysiłkiem fizycznym, w jego trakcie i po jego zakończeniu; (...) <p>2. Dekompensacja metaboliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bardzo intensywny wysiłek fizyczny (...) może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy; - jeśli wartość glikemii przekracza 250 mg/dl (13,9 mmol/l), chorzy na cukrzycę typu 1 powinni wykonać oznaczenie ciał ketonowych w moczu i w przypadku stwierdzenia ketonurii nie podejmować intensywnego wysiłku; - chorzy na cukrzycę typu 2 powinni rozważyć analogiczne ograniczenie w przypadku, gdy wartość glikemii przekracza 300 mg/dl (16,7 mmol/l). (...) <p><u>Ogólne zasady leczenia cukrzycy w ciąży:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperglikemia w ciąży zwiększa ryzyko powikłań u ciężarnej i płodu, dlatego też zarówno w cukrzycy przedciążowej, jak i hiperglikemii stwierdzonej po raz pierwszy w ciąży należy w trakcie terapii dążyć do optymalizacji kontroli glikemii. [A] (...) - Insulina jest jedynym lekiem hipoglikemizującym zalecanym w ciąży. Przy obecnym stanie wiedzy zastosowanie innych leków obniżających glikemię, doustnych lub agonistów receptora GLP-1, nie jest zalecane. [A] (...) <p>Cukrzyca w ciąży może występować jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cukrzyca przedciążowa (PGDM, pregestational diabetes mellitus) – gdy w ciążę zachodzi kobieta chorująca już na cukrzycę (niezależnie od typu choroby). 2. Hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w trakcie ciąży. (...) <p><u>Insulinoterapia w PGDM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - insuliny ludzkie są od dawna stosowane w ciąży powikłanej cukrzycą, ich bezpieczeństwo jest udowodnione. Bezpieczeństwo stosowania w ciąży insulin analogowych lispro i glarginy wykazano w szeregu badań obserwacyjnych, a insulin aspart i detemir także w badaniach randomizowanych; - intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknięć - insulinoterapia metodą ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) – zaleca się stosowanie krótkodziałających analogów insuliny. Kwalifikacja i prowadzenie chorych na cukrzycę przedciążową przy użyciu osobistej pompy insulinowej powinny być prowadzone w ośrodkach diabetologicznych posiadających doświadczenie w terapii CSII. Terapię pompową najlepiej rozpocząć na etapie planowania lub we wczesnej ciąży (do 12. tygodnia). Wyjątkowo później u chorej, u której niemożliwe jest uzyskanie zadowalającego wyrównania metabolicznego metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny. <p><u>V. Algorytm insulinoterapii w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa – NPH lub analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przy hiperglikemii porannej – wieczorem; zastosowanie analogów długodziałających zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich; - przy normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia – rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia preparatu krótkodziałającego/szybkodziałającego insuliny w przypadku hiperglikemii poposiłkowej). <p>W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwany okresie przeżycia. Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii. (...)</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do szybciej działającej insuliny aspart.</p> <p>W wytycznych przyjęto system klasyfikacji dowodów z badań naukowych stosowany przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA, American Diabetes Association):</p> <p>Poziom dowodów A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Poziom dowodów A: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control)</p>

Organizacja, rok (kraj/region) *	Rekomendowane interwencje
<p>PTGiP 2017 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą Insulinoterapia</u> <i>Insulinoterapia jest zalecaną formą farmakoterapii w okresie ciąży niezależnie od typu cukrzycy. W badaniach wykazano przewagę stosowania szybko działających analogów insuliny (aspart i lispro) nad insulinami ludzkimi w zakresie kontroli glikemii poposiłkowej. Nie wykazano natomiast istotnych różnic w zakresie wyników położniczych.</i> <i>Pacjentki leczone insuliną powinny być informowane o konieczności posiadania szybko działającej postaci glukozy (dekstroza w pastylkach, napoje zawierające glukozę) na wypadek wystąpienia hipoglikemii. W przypadku ciężkiej hipoglikemii zaleca się podanie glukagonu, dlatego każda pacjentka z cukrzycą typu 1 powinna zostać wyposażona w ten lek. Szkolenie z zakresu stosowania glukagonu powinno objąć zarówno pacjentkę, jak i członków rodziny pacjentki. W dostępnych badaniach z randomizacją nie wykazano różnic w zakresie wyników położniczych pomiędzy pacjentkami z cukrzycą typu 1 stosującymi insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI, multiple daily injections of insulin) oraz pacjentkami stosującymi pompy insulinowe (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion). Decyzja o włączeniu pompy insulinowej u pacjentki stosującej metodę wielokrotnych wstrzyknięć powinna być oparta na analizie indywidualnej sytuacji klinicznej. Terapia z zastosowaniem pompy insulinowej może być szczególnie wskazana u pacjentek z nawracającymi epizodami hipoglikemii szczególnie w godzinach nocnych. W tej grupie pacjentek mogą również znaleźć zastosowanie systemy do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, continuous glucose monitoring system).</i> <u>Monitorowanie glikemii</u> <i>Każdej pacjentce z cukrzycą przedciążową stosującej intensywną czynnościową insulinoterapię zaleca się codzienną kontrolę glikemii rano na czczo, przed i godzinę po posiłkach oraz przed snem. Okresowo również wskazana jest kontrola nocnych glikemii, między 2 a 4 w nocy. Pacjentki z cukrzycą typu 2 będące na diecie lub stosujące pojedynczą dawkę insuliny o pośrednim czasie działania lub długodziałającej powinny kontrolować glikemię na czczo i godzinę po posiłkach (...) – samokontrola za pomocą glukometru.</i> <u>Ocena w kierunku kwasicy ketonowej</u> <i>Pacjentka z cukrzycą typu 1 powinna posiadać paski do monitorowania obecności ketonów w moczu. Pomiary ketonów w moczu powinno się dokonywać w momencie, gdy wartość glikemii utrzymuje się powyżej 200 mg/dl i w razie ich obecności należy się zgłosić do lekarza.</i> <i>Przygotowane standardy są oparte na podstawie przeglądu wielu badań obserwacyjnych, rekomendacji innych towarzystw naukowych, a część z nich ma charakter opinii eksperckich (w wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych ani siły rekomendacji).</i></p>
<p>FIGO 2015 (Świat) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia cukrzycy ciążyowej</u> <i>W przypadku niemożności uzyskania kontroli glikemii przy pomocy zmiany stylu życia, należy rozważyć farmakoterapię przy pomocy metforminy, gliburidu lub insuliny, opcji terapeutycznych uważanych za bezpieczne i skuteczne w leczeniu cukrzycy ciążyowej (Gestational Diabetes Mellitus, GDM) w drugim i trzecim trymestrze. Następujące insuliny mogą być uznane jako bezpieczne i skuteczne w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży: insuliny ludzkie, NPH, lispro, aspart and detemir. (1 +++o).</i> <u>Kontrola glikemii</u> <i>Samokontrola glikemii osiągnięta jest przez wykonywany wielokrotnie w ciągu dnia pomiar stężenia glukozy we krwi przy pomocy glukometru***. W licznych badaniach wykazano przydatność samokontroli poziomu glukozy we krwi w osiągnięciu ścisłej kontroli glikemii w celu zmniejszenia powikłań ciąży.</i> <i>W wytycznych przyjęto system klasyfikacji dowodów z badań naukowych stosowany przez the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group (https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html).</i></p>

* Przedstawiono wytyczne odnoszące się do postępowania u kobiet w ciąży. Z tego względu pominięto Konsensus dotyczący postępowania w hiperglikemii w cukrzycy typu 2- ADA/EADS 2018 (<https://www.easd.org/statements.html>), w którym nie przedstawiono zaleceń dla kobiet w ciąży.

** Cytaty pochodzą z tłumaczenia:

https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczące_postępowania_u_chorych_na_cukrzycę_2019

*** Z innych fragmentów wytycznych wynika, że chodzi o monitorowanie glikemii przy pomocy glukometru z paskami testowymi

ADA – American Diabetes Association; CSII – pompy insulinowe (ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*); EASD – European Association for the Study of Diabetes; FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics; PGDM – cukrzyca przedciążowa (ang. *pregestational diabetes mellitus*); PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników; TDM1 – cukrzyca typu 1; TDM2 – cukrzyca typu 2

Podsumowanie rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy wytyczne odnoszące się do leczenia cukrzycy u kobiet w ciąży. Według polskich wytycznych PTD 2019 i PTGiP 2017 insuliny ludzkie są od dawna stosowane w ciąży powikłanej cukrzycą, ich bezpieczeństwo jest udowodnione. Bezpieczeństwo stosowania w ciąży insulin analogowych lispro i glarginy wykazano w szeregu badań obserwacyjnych, a insulin aspart i detemir także w badaniach randomizowanych. Również wg międzynarodowych wytycznych FIGO 2015 za bezpieczne i skuteczne w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży można uznać: insuliny ludzkie, NPH, lispro, aspart i detemir.

W wytycznych nie odniesiono się do stosowania w populacji kobiet w ciąży mieszanek insulinowych (należy do nich Ryzodeg), natomiast generalnie mieszanki insulinowe są zalecane w algorytmie insulinoterapii w cukrzycy typu 2. Według polskich wytycznych PTD 2019 „w wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA1c znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych”. Natomiast „nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii.”

W wytycznych nie odniesiono się do szybciej działającej insuliny aspart (Fiasp).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają prowadzenie samokontroli glikemii przez chorego przy pomocy glukometru. Z wytycznych wynika, że chodzi o glukometr z paskami testowymi, natomiast nie odniesiono się w nich do konkretnych wyrobów medycznych. W wytycznych PTGiP 2017 zwrócono uwagę, że pacjentka z cukrzycą typu 1 powinna posiadać paski do monitorowania obecności ketonów w moczu. Wytyczne PTD 2019 wskazują na potrzebę oznaczania ciał ketonowych w moczu w przypadku występowania hiperglikemii u pacjentów.

3.1.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Insuliny

1. Rekomendacja nr 32/2013 z dn. 18 marca 2013r. ws. objęcia refundacją leku Lantus. Insulinum glargine

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) (...), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. (...)

Prezes Agencji, przychylając się do stanowisk Rady Przejrzystości, uważa, że długodziałające analogi insuliny, do których należy wnioskowany produkt leczniczy, utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny, istotnie przyczyniając się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i poprawy komfortu życia. W związku z powyższym Lantus powinien być finansowany ze środków publicznych dla chorych we wnioskowanych wskazaniach.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c $>$ 8%), jej zamiana na podawanie insuliny glargine prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf]

2. Rekomendacja nr 92/2013 z dn. 29 lipca 2013 r. ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir, insulinum detemirum

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum (...), we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Prezes Agencji podziela stanowisko Rady Przejrzystości, że co najmniej jeden epizod ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowany w tym czasie powinien być udokumentowany i rozumiany, jako epizod ciężkiej hipoglikemii wynikającej z niewystarczającej kontroli glikemii insuliną NPH. Powyższe powinno dotyczyć wszystkich insulin analogowych długodziałających. (...)

Levemir (insulina detemir) należy do grupy insulin o zmodyfikowanych własnościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowany w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insulin NPH. U pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insulin NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/REK/RP_92_2013_Levemir.pdf]

3. Rekomendacja nr 212/2014 z dn. 8 września 2014 r. ws. objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulin glargine)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) (...), we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.

Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację wnioskowanych interwencji we wskazaniach Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO). (...)

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH), mieszanki insulinowe lub detemir, jednakże były one umiarkowanej jakości. Większość odnalezionych badań nie była zaślepiona, a w części przypadków w metaanalizie zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań. W większości publikacji poprawa względem pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczącego wpływu na poziom HbA1c, nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji wnioskowanej wskazują, że bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkich hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi <0.1 .

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby wielokrotnie obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzycy typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wskazanie refundacyjne zabezpiecza populację uzyskującą najlepsze efekty zdrowotne.

Dlatego też Prezes Agencji przychyliła się do zdania Rady Przejrzystości i nie rekomenduje poszerzenia wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji, która obecnie jest refundowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf]

4. Rekomendacja nr 215/2014 z dn. 15 września 2014 r. ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir, (...) we wskazaniu cukrzyca typu 2.

Prezes Agencji rekomenduje kontynuację refundowania wnioskowanej interwencji w leczeniu cukrzycy typu 2, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64). (...)

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir, (...) we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 i podtrzymuje swoją Rekomendację nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. dotyczącą zasadności refundowania wnioskowanej technologii w ramach leczenia cukrzycy typu 2 w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego, są jednak oceniane jako średniej jakości, szereg z tych badań nie było zaślepionych, pomimo ich randomizacji.

Wskazanie refundacyjne zgodne z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia zabezpiecza populację pacjentów, u których leczenie insuliną okazało się nieskuteczne.

Od chwili wydania rekomendacji dotyczącej przedmiotowej technologii we wnioskowanym wskazaniu w lipcu 2013 roku, nie zaistniały żadne nowe okoliczności uzasadniające zmianę tego stanowiska.

Określenie przyczyny niepowodzenia w stosowaniu terapii doustnej przed zastosowaniem insulinoterapii wymaga wykluczenia błędów dietetycznych, odpowiedniej aktywności fizycznej pacjentów, oceny współpracy z ich strony, określenia ryzyka występowania możliwych interakcji między stosowanymi lekami,

nieodpowiednio dobranych dawek leków czy też inercji klinicznej, a objęcie refundacją wnioskowanej interwencji może spowodować uproszczenie schematu leczenia z pominięciem oceny wyżej wymienionych kryteriów.

Objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir dla populacji chorych z cukrzycą typu 2, u których nie stosowano wcześniej insulinoaterapii, wielokrotni obciążenie budżetu przeznaczanego na diabetologiczną opiekę zdrowotną, ponieważ przesunie środki finansowe dotychczas przeznaczone na pokrycie kosztów stosowanych terapii doustnych lub terapii prowadzonych insulinami NPH, na refundację leczenia insuliną detemir.

W tej perspektywie mniejsze znaczenie wydają się mieć zastrzeżenia do oszacowań elementów składowych wpływających na budżet zawartych w materiałach wnioskodawcy, gdzie zidentyfikowano zaniżenie wielkości populacji chorych, u których byłaby stosowana opiniowana technologia, zaniżenie odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej, błędy w ekstrakcji danych. Nieznaczne obniżeniem ceny zbytu netto oraz nieco korzystniejszy mechanizm podziału ryzyka nie zamortyzują mogącego wystąpić wzrostu wydatków.

Dlatego też Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości i nie rekomenduje poszerzenia wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji, ponad obecnie finansowane.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/REK/RP_215_2014_Levemir.pdf]

5. Rekomendacja nr 60/2016 z dn. 26 września 2016 r. ws. objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) (...) we wskazaniu: cukrzyca typu 2, dostępnego w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%, w ramach grupy limitowej 14.3.

Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację leku Abasaglar we wskazaniach, w których jest obecnie refundowany, tj. Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO). Uzasadnienie rekomendacji Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że poszerzenie wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji byłoby niewłaściwe. Analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku, otrzymując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji. Dane przedstawione przez wnioskodawcę nie są wystarczające by uzasadniona była zmiana decyzji dotycząca rozszerzenia wskazań refundacyjnych insuliny glargine. Wytyczne kliniczne wskazują, że insuliny z grupy długo działających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) mają podobną skuteczność jak insuliny NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania). Wartość dodana wynika przede wszystkim z rzadszych iniekcji, co jest szczególnie ważne w przypadku pacjentów mających problemy z samodzielną iniekcją insuliny, oraz ze zmniejszenia ryzyka występowania epizodów hipoglikemii.

Pomimo dużej liczby badań, dowody na skuteczność insuliny glargine (IG) są umiarkowanej jakości. Dla wielu punktów końcowych wyniki metaanaliz odnoszące się do skuteczności nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań wskazywały czasem na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami. Większość porównań wskazała na efektywność kosztową schematów zawierających Abasaglar. Interpretując wyniki należy pamiętać o niewielkiej ilości dowodów naukowych wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami, która jest podstawą do przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów. (...)

Należy podkreślić, że zdaniem Prezesa dalsza refundacja leku Abasaglar na obecnych warunkach jest w pełni zasadna.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/REK/RP_60_2016_Abasaglar.pdf]

6. Rekomendacja nr 65/2016 z dn. 18 października 2016 r. ws. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba, insulina degludec, (...) we wskazaniu: leczenie cukrzycy u dorosłych.

Prezes Agencji rekomenduje natomiast objęcie refundacją ww. produktu leczniczego w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych, zaś w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z

HbA1c $\geq 8\%$ oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie, w ramach istniejącej grupy limitowej (14.3 Hormony trzustki- długo działające preparaty insulin), pod warunkiem obniżenia ceny leku poniżej poziomu dostępnych w Polsce długodziałających analogów insulin (glargine i detemir), do wydawania pacjentom za odpłatnością 30%.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, po zapoznaniu się z dostępnymi dowodami naukowymi i wynikami analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne po spełnieniu wyżej określonych warunków.

Postać farmaceutyczna oraz dawkowanie wnioskowanego produktu (insulina degludec, jako insulina bazowa przeznaczona jest do podskórnego podawania raz na dobę) są korzystne dla pacjenta, a objęcie leku refundacją poszerza zakres opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu cukrzycy. Jednak wyniki dla wielu punktów końcowych w przedstawionej analizie klinicznej nie wykazywały różnic istotnych statystycznie pomiędzy insuliną degludec a komparatorami (insuliną detemir i insuliną glargine, zarówno w cukrzycy typu 1., jak i 2.), a tym samym wątpliwe jest uzyskanie przez pacjenta dodatkowych korzyści zdrowotnych. Kliniczne istotne znaczenie dla pacjenta mają natomiast wyniki dotyczące obniżenia występowania epizodów hipoglikemii, przy czym w tym zakresie wyniki także były niejednoznaczne (wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść, jak i niekorzyść wnioskowanej interwencji). Odsetek ciężkich hipoglikemii był niższy w grupie IDeg. W odniesieniu do cukrzycy typu 1. i 2. analiza wykazała przewagę ocenianej technologii w porównaniu z insuliną glargine w poprawie jakości życia pacjentów.

Jednocześnie należy zauważyć, że nie przedstawiono dowodów naukowych umożliwiających porównanie ocenianej technologii z insuliną NPH (ang. neutral protamine hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania) i mieszkankami insulinowymi, także stanowiącymi komparatory, wobec czego wnioskowanie o wyższości insuliny degludec nad tymi komparatorami jest nieuprawnione.

Ocena ekonomiczna wskazuje, że z perspektywy płatnika publicznego stosowanie insuliny degludec w miejsce insuliny z grupy długodziałających analogów insuliny (ang. long acting analogues, LAA) jest tańsze i skuteczniejsze zarówno w cukrzycy typu 1., jak i w cukrzycy typu 2., a w cukrzycy typu 2. również zamiast insuliny NPH i mieszanek insulinowych. W pozostałych przypadkach, w tym z perspektywy wspólnej stosowanie terapii insuliną degludec jest skuteczniejsze, ale droższe zarówno z jak i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka (RSS).

Podkreślenia wymaga fakt, iż obliczenia własne Agencji, wykorzystujące opcjonalne wartości parametrów wpływających na wielkość szacowanego efektu zdrowotnego, mogą sugerować jednak mniejszą skuteczność stosowania insuliny degludec w cukrzycy typu 1. zamiast LAA i NPH niezależnie od przyjętej perspektywy. Ponadto technologia staje się zdominowana (porównanie z NPH niezależnie od przyjętej perspektywy, i porównanie z LAA z perspektywy wspólnej). (...)

Dostępne dowody naukowe są umiarkowanej jakości a badania skonstruowano z hipotezą non-inferiority, co pozwala wnioskować o nie gorszej skuteczności i bezpieczeństwie, jednak przy wysokich kosztach terapii (szczególnie z perspektywy pacjenta), kluczowe byłoby obniżenie ceny wnioskowanego leku.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/114/REK/RP_65_2016_Tresiba.pdf]

7. Rekomendacja nr 27/2019 z dn. 30 kwietnia 2019 r. ws. objęcia refundacją produktu leczniczego Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ryzodeg (insulinum degludecum+insulinum aspartum) we wskazaniach:

- cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej,
- cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO),

pod warunkiem obniżenia kosztów terapii tak aby z perspektywy wspólnej były mniejsze niż suma kosztów najtańszych dostępnych w Polsce preparatów analogów insuliny: długodziałającego oraz krótko-działającego, stosowanych w ekwiwalentnej dawce jak w produkcie leczniczym Ryzodeg.

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne, ale pod warunkiem obniżenia ceny leku. (...) Wyniki badań potwierdziły, że Ryzodeg (IDegAsp) nie jest gorszy niż komparatory (insuliny Detemir +

Insulinum glulisinum

ChPL Apidra:

- *Istnieje ograniczona liczba danych (mniej niż 300 przypadków kobiet w ciąży) dotyczących stosowania insuliny glulizynowej u kobiet w ciąży.*
- *Badania rozrodczości przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały żadnych różnic pomiędzy insuliną glulizynową a insuliną ludzką dotyczących ciąży, rozwoju zarodkowego i płodowego, porodu lub rozwoju noworodka.*
- *Należy zachować ostrożność przy przepisywaniu produktu leczniczego kobietom w ciąży. Bardzo ważne jest ściśle monitorowanie kontroli stężenia glukozy. U pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub u pacjentek ciężarnych z cukrzycą bardzo istotne znaczenie ma utrzymanie dobrej kontroli metabolicznej cukrzycy przez cały okres trwania ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje.*

Insulinum humanum

ChPL Gensulin (M30, M40, M50, N, R), Humulin (M3, N, R):

- *U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) konieczne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. (...)*
- *U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę, konieczne jest dokładne kontrolowanie poziomu glukozy i ogólnego stanu zdrowia.*
- *Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie zmniejsza się*

ChPL Insuman Basal SoloStar, Comb, Rapid SoloStar:

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania insuliny ludzkiej w czasie w ciąży. Insulina nie przenika przez barierę łożyskową. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. U pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych szczególnie ważna jest kontrola glikemii i utrzymania prawidłowych parametrów metabolicznych przez cały okres ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie kontrola stężenia glukozy we krwi.

ChPL Polhumin (N, R):

- *Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia i śmierci płodu. U kobiet chorych na cukrzycę, w okresie rozrodczym, należy bezwzględnie dążyć do uzyskania prawidłowych wartości stężenia cukru we krwi w trakcie leczenia insuliną.*
- *Insulina nie przenika przez łożysko do krwi płodu.*
- *Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży, zwiększa się natomiast w dwóch następnych trymestrach. W końcowym etapie ciąży zapotrzebowanie na insulinę jest około dwukrotnie większe w porównaniu z okresem przed ciążą.*
- *Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się w momencie wystąpienia czynności porodowej i po porodzie (dawka insuliny zbliża się do dawki stosowanej u nieciężarnych kobiet chorych na cukrzycę).*

Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis

ChPL Humalog Mix25, Mix50:

- *Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.*
- *U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w*

cięży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

Insulinum lisprum, injectio neutralis

ChPL Humalog:

- *Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.*
- *U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.*

Insulinum isophanum

ChPL Insulatard Penfill

- *Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.*
- *Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i monitorowanie ich stanu zdrowia. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj szybko wraca do wartości sprzed okresu ciąży.*

ChPL Insuman Basal

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania insuliny ludzkiej w czasie w ciąży. Insulina nie przenika przez barierę łożyskową. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. U pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych szczególnie ważna jest kontrola glikemii i utrzymania prawidłowych parametrów metabolicznych przez cały okres ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie kontrola stężenia glukozy we krwi.

Insulinum lisprum

ChPL Insulin Lispro Sanofi

- *Dane uzyskane w odniesieniu do licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwy wpływ insuliny lizpro na przebieg ciąży czy stan zdrowia płodu i noworodka.*
- *U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwego wyrównania glikemii przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie stężenia glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.*

ChPL Liprolog

- *Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.*
- *U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy (...).*

Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum

ChPL Insuman Comb 25

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania insuliny ludzkiej w czasie w ciąży. Insulina nie przenika przez barierę łożyskową. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży. U pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych szczególnie ważna jest kontrola glikemii i utrzymania prawidłowych parametrów metabolicznych przez cały okres ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie kontrola stężenia glukozy we krwi.

ChPL Mixtard (30, 40, 50):

- *Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.*
- *Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i monitorowanie ich stanu zdrowia. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.*

ChPL Polhumin Mix (-2, -3, -4, -5):

- *Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia i śmierci płodu. U kobiet chorych na cukrzycę, w okresie rozrodczym, należy bezwzględnie dążyć do uzyskania prawidłowych wartości stężenia cukru we krwi w trakcie leczenia insuliną.*
- *Insulina nie przenika przez łożysko do krwi płodu.*
- *Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży, zwiększa się natomiast w dwóch następnych trymestrach. W końcowym etapie ciąży zapotrzebowanie na insulinę jest około dwukrotnie większe w porównaniu z okresem przed ciążą.*
- *Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się w momencie wystąpienia czynności porodowej i po porodzie (dawka insuliny zbliża się do dawki stosowanej u nieciężarnych kobiet chorych na cukrzycę).*

Insulinum aspartum

ChPL NovoMix (30, 50):

- *Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu NovoMix 30 u kobiet w ciąży jest ograniczone.*
- *Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały żadnych różnic w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną aspart a insuliną ludzką.*
- *Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zwiększona kontrola stopnia wyrównania cukrzycy. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko powraca do wartości sprzed okresu ciąży.*

ChPL NovoRapid Penfill:

- *NovoRapid (insulina aspart) może być stosowany w ciąży. Dane z dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych (322 i 27 ciąż) nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu insuliny aspart na ciążę lub zdrowie płodu (noworodka) w porównaniu z insuliną ludzką.*
- *W okresie ciąży lub jej planowania zalecana jest zwiększona kontrola stężenia glukozy i monitorowanie stanu zdrowia pacjentki z cukrzycą (typ 1, typ 2 lub cukrzyca ciężarnych). Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj szybko wraca do wartości sprzed okresu ciąży.*

ChPL Fiasp:

Produkt leczniczy Fiasp może być stosowany w okresie ciąży. Dane z dwóch randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych zużyciem insuliny aspart (322 + 27 kobiet w ciąży) nie wskazują żadnego niepożądanego wpływu insuliny aspart na ciążę ani na zdrowie płodu/norodka w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką. W okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą (typu 1, typu 2 lub cukrzycą ciążową) zalecana jest intensywna kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży, a następnie zwiększa się w czasie trzeciego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

Insulinum degludecum**ChPL Tresiba FlexTouch, Penfill:**

- Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tresiba u kobiet w ciąży.
- Badania na zwierzętach nie wykazały różnicy w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną degludec a insuliną ludzką.
- Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

Insulinum degludecum + Insulinum aspartum**ChPL Ryzodeg:**

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały różnic w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną degludec a insuliną ludzką. Zwykle w okresie ciąży lub jej planowania zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi u pacjentek z cukrzycą. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.

Insulinum detemirum**ChPL Levemir:**

- Można rozważyć stosowanie produktu Levemir w okresie ciąży, natomiast potencjalne korzyści muszą przewyższać możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w okresie ciąży.
- Zwykle, w okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest wzmożona kontrola i monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do poziomu sprzed okresu ciąży.
- U ciężarnych pacjentek z cukrzycą typu 1 (n=310) przeprowadzono otwarte, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne z zastosowaniem leczenia w schemacie baza-bolus produktem Levemir (n=152) lub insuliną bazową NPH (n=158), w skojarzeniu z produktem NovoRapid. Głównym celem badania była ocena wpływu produktu Levemir na kontrolę stężenia glukozy we krwi u ciężarnych pacjentek z cukrzycą
- Ogólny odsetek działań niepożądanych u matek był porównywalny w grupach pacjentek leczonych produktem Levemir i insuliną NPH; jednakże liczbowo większą częstość ciężkich działań niepożądanych zaobserwowano u matek (61 (40%) w porównaniu do 49 (31%)) i u noworodków (36 (24%) w porównaniu do 32 (20%)) po zastosowaniu produktu Levemir niż insuliny NPH. U kobiet, które zaszły w ciążę po przeprowadzonej randomizacji, liczba urodzeń żywych dzieci wyniosła 50 (83%) w grupie stosujących Levemir i 55 (89%) w grupie stosujących insulinę NPH. Częstość wad wrodzonych wyniosła 4 (5%) u dzieci matek przyjmujących Levemir i 11 (7%) u dzieci matek przyjmujących insulinę NPH, w tym wad ciężkich 3 (4%) dla produktu Levemir i 3 (2%) dla insuliny NPH.
- Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek otrzymane od 250 dodatkowych ciężarnych pacjentek leczonych produktem Levemir wykazały brak działań niepożądanych po zastosowaniu insuliny detemir w okresie ciąży oraz, że insulina detemir nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód i (lub) noworodka.

- *Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję.*

Insulinum glargine

ChPL Abasaglar:

- *Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) przypadków zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że insulina glargine nie wywołuje swoistego działania niepożądanego na przebieg ciąży, nie powoduje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód/novorodka.*
- *Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję.*
- *Można rozważyć stosowanie produktu w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjentki.*
- *Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub u pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, w celu zapobiegania występowaniu działań niepożądanych wynikających z hiperglikemii. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.*

ChPL Lantus:

- *Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania produktu u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) (...) wskazują, że insulina glargine nie wywołuje specyficznych działań niepożądanych na ciążę oraz nie wywołuje specyficznych wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód lub noworodka.*
- *Jeśli wymaga tego stan kliniczny można rozważyć stosowanie produktu Lantus w okresie ciąży.*
- *Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, aby zapobiec występowaniu działań niepożądanych związanych z hiperglikemią. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola poziomu glukozy we krwi.*

ChPL Toujeo

- *Nie ma doświadczenia klinicznego w zastosowaniu produktu leczniczego Toujeo u kobiet w ciąży.*
- *Dotychczas nie ma danych klinicznych dotyczących zastosowania insuliny glargine u kobiet w ciąży w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży stosujących produkt leczniczy zawierający insulinę glargine 100 jednostek/ml) zastosowań produktu w okresie ciąży wskazują, że nie wywołuje on specyficznych działań niepożądanych w ciąży oraz nie wywołuje specyficznych wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód lub noworodka.*
- *Jeśli wymaga tego stan kliniczny, można rozważyć stosowanie produktu Toujeo w okresie ciąży.*
- *Dla pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych, szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej kontroli metabolicznej przez cały okres ciąży, aby zapobiec występowaniu działań niepożądanych związanych z hiperglikemią. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół zwiększa się. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (zwiększa się ryzyko hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie dokładna kontrola stężenia glukozy we krwi.*

3.1.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- *Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży (obecnie jest to ryczałt) w leczeniu cukrzycy,*
- *Wskazane leki są zalecane w cukrzycy ciążowej i istniejącej przed ciążą.*

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii:

- *Leki te powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży. Jest to jedyna rekomendowana forma leczenia, umożliwiająca zachowanie dobrostanu, zarówno kobiety ciężarnej, jak i dziecka.*
- *Insulina jest jedynym lekiem p/cukrzycowym rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (Zalecenia PTD 2019 r.) do leczenia cukrzycy – wszystkich typów, w tym cukrzycy ciężarnej po niepowodzeniu leczenia dietetycznego*
- *Insuliny ludzkie są od dawna stosowane w ciąży powikłanej cukrzycą, ich bezpieczeństwo jest udowodnione. Bezpieczeństwo stosowania insuliny analogowej lispro wykazano w szeregu badań obserwacyjnych a insuliny aspart także w badaniach randomizowanych (opinia z Zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2017 r.).*
- *Bezpieczeństwo stosowania insuliny analogowej glarginy wskazano w szeregu badań obserwacyjnych a insuliny detemir także w badaniach randomizowanych (opinia z Zaleceń PTD 2017 r.)*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

3.1.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [IU]	WDŚ/DDD [zł]
14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich									
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum									
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74	40	0,29
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	40	0,11
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	40	0,11
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	40	0,11
Polhumin Mix – 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Polhumin Mix – 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Polhumin Mix – 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Polhumin Mix – 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Insulini injectio neutralis									
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	40	0,11
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74	40	0,29
Insulinum aspartum									
Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml ^a	1 fiol. a 10 ml	66,99	70,34	80,39	63,92	ryczałt	19,67	40	0,79
Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml ^a	5 wkł.po 3 ml	111,13	116,69	129,35	95,88	ryczałt	37,47	40	1,00
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	115,94	121,74	134,40	95,88	ryczałt	42,52	40	1,13
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	117,56	123,44	136,10	95,88	ryczałt	44,22	40	1,18

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [IU]	WDŚ/DDD [zł]
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	115,51	121,29	133,95	95,88	ryczałt	42,07	40	1,12
Insulinum glulisinum									
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	72,00	75,60	85,65	63,92	ryczałt	24,93	40	1,00
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	108,00	113,40	126,06	95,88	ryczałt	34,18	40	0,91
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.po 3 ml	108,15	113,56	126,22	95,88	ryczałt	34,34	40	0,92
Insulinum humanum									
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62	40	0,18
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	40	0,15
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	40	0,15
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	40	0,15
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62	40	0,18
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	40	0,15
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.po 10 ml	52,65	55,28	65,34	63,92	ryczałt	4,62	40	0,18
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,84	84,88	97,54	95,88	ryczałt	5,66	40	0,15
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	40	0,19
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	40	0,19
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	82,26	86,37	99,03	95,88	ryczałt	7,15	40	0,19
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	80,46	84,48	97,14	95,88	ryczałt	5,26	40	0,14

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [IU]	WDŚ/DDD [zł]
Insulinum isophanum									
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	79,27	83,23	95,88	95,88	ryczałt	4,00	40	0,11
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	85,68	89,96	102,62	95,88	ryczałt	10,74	40	0,29
Insulinum lisprum									
Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 szt.	173,03	181,68	198,34	191,76	ryczałt	14,58	40	0,19
Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	57,67	60,55	70,59	63,92	ryczałt	9,87	40	0,39
Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	173,02	181,67	198,33	191,76	ryczałt	14,57	40	0,19
Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	170,00	178,50	195,16	191,76	ryczałt	11,40	40	0,15
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis									
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90	40	1,12
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	115,35	121,12	133,78	95,88	ryczałt	41,90	40	1,12
Insulinum lisprum, injectio neutralis									
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	114,70	120,44	133,10	95,88	ryczałt	41,22	40	1,10
14.3, Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny									
Insulinum degludecum									
Tresiba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml	224,21	235,42	252,21	183,56	30%	123,72	40	2,75
Tresiba Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	186,84	196,18	211,84	152,97	30%	104,76	40	2,79
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum									
Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml ^b	5 wkł.po 3 ml Penfill	151,20	158,76	174,42	152,97	30%	67,34	40	1,80
Insulinum detemirum									
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	191,16	200,72	216,38	152,97	30%	109,30	40	2,91
Insulinum glargine									
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	272,65	286,28	305,94	305,94	30%	91,78	40	1,22

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [IU]	WDŚ/DDD [zł]
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	172,80	181,44	197,10	152,97	30%	90,02	40	2,40
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	172,80	181,44	197,10	152,97	30%	90,02	40	2,40
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	481,14	505,20	528,44	458,91	30%	207,20	40	1,84

^a produkt leczniczy Fiasp nie został ujęty w załączniku do zlecenia MZ (wykaz kodów EAN) z dn. 11.01.2020 r.– jest refundowany od 1.03.2020 r.

^b produkt leczniczy Ryzodeg nie został ujęty w załączniku do zlecenia MZ (wykaz kodów EAN) z dn. 11.01.2020 r.– jest refundowany od 1.01.2020 r.

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

- Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum: 0,11zł – 0,29 zł
- Insulini iniectionis neutralis: 0,11 zł -0,29 zł
- Insulinum aspartum: 0,79 zł -1,18 zł
- Insulinum glulisinum: 0,91 zł – 1,00 zł
- Insulinum humanum: 0,14 zł – 0,19 zł
- Insulinum isophanum: 0,11 zł – 0,29 zł
- Insulinum lisprum: 0,15 zł – 0,39 zł
- Insulinum lisprum zinci protaminati iniectionis + Insulinum lisprum, iniectionis neutralis: 1,12 zł
- Insulinum lisprum, iniectionis neutralis: 1,10 zł
- Insulinum degludecum: 2,75 zł – 2,79 zł
- Insulinum degludecum + Insulinum aspartum: 1,80 zł
- Insulinum detemirum: 2,91 zł
- Insulinum glargine: 1,22 zł – 2,40 zł

Tabela 6. Wyroby medyczne wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]		WDŚ/szt. [zł]	
							ryczałt	30%	ryczałt	30%
219.1, Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy i ciał ketonowych w moczu										
Keto-Diastix, test paskowy	50 szt.	12,74	13,38	17,56	17,56	30%	nd.	5,27	nd.	0,11
219.2, Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi*										
Abra, test paskowy	50 pasków	29,59	31,07	38,23	38,23	ryczałt / 30%	3,20	11,47	0,06	0,23
Accu-Chek Active, test paskowy	50 pasków	29,70	31,19	38,35	38,23	ryczałt / 30%	3,32	11,59	0,07	0,23
Accu-Chek Instant, test paskowy	100 szt.	59,94	62,94	73,65	73,65	ryczałt / 30%	6,40	22,10	0,06	0,22
Accu-Chek Performa, test paskowy	50 szt.	29,59	31,07	38,23	38,23	ryczałt / 30%	3,20	11,47	0,06	0,23
BTM SuperCheck 1, test paskowy	50 pasków (2 fiol. po 25 szt.)	27,65	29,03	36,19	36,19	ryczałt / 30%	3,20	10,86	0,06	0,22
CareSens N, test paskowy	50 szt.	28,73	30,17	37,34	37,34	ryczałt / 30%	3,20	11,20	0,06	0,22
Cera-Chek 1 Code, test paskowy	50 pasków	28,62	30,05	37,21	37,21	ryczałt / 30%	3,20	11,16	0,06	0,22
Contour Plus, test paskowy	50 szt.	30,62	32,15	39,31	38,23	ryczałt / 30%	4,28	12,55	0,09	0,25
Contour TS paski testowe, test paskowy	50 szt.	30,62	32,15	39,31	38,23	ryczałt / 30%	4,28	12,55	0,09	0,25
D+, test paskowy	50 szt.	27,54	28,92	36,08	36,08	ryczałt / 30%	3,20	10,82	0,06	0,22
Diagnostic Gold Strip, test paskowy	50 szt.	29,70	31,19	38,35	38,23	ryczałt / 30%	3,32	11,59	0,07	0,23
Diagomat Strip, test paskowy	50 szt.	29,46	30,93	38,09	38,09	ryczałt / 30%	3,20	11,43	0,06	0,23
DIAVUE ToGo, test paskowy	50 szt.	25,92	27,22	34,38	34,38	ryczałt / 30%	3,20	10,31	0,06	0,21
Eusure Test Paskowy, test paskowy	50 szt.	27,97	29,37	36,53	36,53	ryczałt / 30%	3,20	10,96	0,06	0,22
Evercare, test paskowy	50 pasków	29,16	30,62	37,78	37,78	ryczałt / 30%	3,20	11,33	0,06	0,23
Everchek, test paskowy	50 szt.	28,08	29,48	36,64	36,64	ryczałt / 30%	3,20	10,99	0,06	0,22
G-BIO, test paskowy	50 szt.	28,08	29,48	36,64	36,64	ryczałt / 30%	3,20	10,99	0,06	0,22
GensuCare, test paskowy	50 szt.	27,00	28,35	35,51	35,51	ryczałt / 30%	3,20	10,65	0,06	0,21

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]		WDŚ/szt. [zł]	
							ryczałt	30%	ryczałt	30%
Glucocard 01 Sensor, test paskowy	50 szt.	29,21	30,67	37,83	37,83	ryczałt / 30%	3,20	11,35	0,06	0,23
Glucocard Vital Test Strip, test paskowy	50 pasków	28,60	30,03	37,19	37,19	ryczałt / 30%	3,20	11,16	0,06	0,22
GlucoDr. auto/GlucoDr. auto A, test paskowy	50 szt.	28,57	30,00	37,16	37,16	ryczałt / 30%	3,20	11,15	0,06	0,22
Glucomaxx, test paskowy	50 szt.	29,97	31,47	38,63	38,23	ryczałt / 30%	3,60	11,87	0,07	0,24
Glucosense, test paskowy	50 szt.	29,27	30,73	37,89	37,89	ryczałt / 30%	3,20	11,37	0,06	0,23
Glucosure HT, test paskowy	50 szt.	28,08	29,48	36,64	36,64	ryczałt / 30%	3,20	10,99	0,06	0,22
iXell, test paskowy, test paskowy	50 szt.	29,70	31,19	38,35	38,23	ryczałt / 30%	3,32	11,59	0,07	0,23
Microdot, test paskowy	50 szt.	27,54	28,92	36,08	36,08	ryczałt / 30%	3,20	10,82	0,06	0,22
Multisure GK paski testowe do pomiaru stężenia glukozy we krwi, test paskowy	50 szt.	28,08	29,48	36,64	36,64	ryczałt / 30%	3,20	10,99	0,06	0,22
OKmeter Core, test paskowy	50 szt.	25,92	27,22	34,38	34,38	ryczałt / 30%	3,20	10,31	0,06	0,21
One Touch Select Plus, test paskowy	50 pasków	29,86	31,35	38,51	38,23	ryczałt / 30%	3,48	11,75	0,07	0,24
One Touch Select Plus, test paskowy	50 szt.	29,48	30,95	38,11	38,11	ryczałt / 30%	3,20	11,43	0,06	0,23
Optium Xido, test paskowy	50 szt.	29,16	30,62	37,78	37,78	ryczałt / 30%	3,20	11,33	0,06	0,23
Rightest GS100, test paskowy	50 szt. (2 opak. po 25 szt.)	24,84	26,08	33,24	33,24	ryczałt / 30%	3,20	9,97	0,06	0,20
VivaChek Ino, test paskowy	100 szt.	55,08	57,83	68,54	68,54	ryczałt / 30%	6,40	20,56	0,06	0,21
VivaChek Ino, test paskowy	50 szt.	27,54	28,92	36,08	36,08	ryczałt / 30%	3,20	10,82	0,06	0,22
Wellion SymPhar, test paskowy	50 pasków	29,11	30,57	37,73	37,73	ryczałt / 30%	3,20	11,32	0,06	0,23

* Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi refundowane są w dwóch wskazaniach: „cukrzyca” (odpłatność 30%) oraz „cukrzyca typu I; pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej” (odpłatność ryczałtowa)

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na sztukę dla wyrobów medycznych:

- Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy i ciał ketonowych w moczu: 0,11 zł
- Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi: od 0,06 zł do 0,09 zł przy odpłatności ryczałtowej oraz od 0,20 zł do 0,25 zł przy odpłatności 30%

3.2. Niedobór witaminy D

3.2.1. Opis choroby

Definicja

Deficyt witaminy D (ICD-10: E55) ustalono jako stężenie 25-hydroksywitaminy [25(OH)D; główna krążąca forma witaminy D] mniejsze niż 20 ng/ml (< 50 nmol/l), suboptymalne zaopatrzenie to stężenie 25(OH)D wynoszące 20-30 ng/ml (50–75 nmol/l).

[Źródło: Bomba 2016]

Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) dla niedoboru witaminy D. Ze względu na brak danych, przedstawiono wskaźnik DALY dla szerszej kategorii zawierającej oceniane wskazanie zgodnie z metodologią GDB (GBD 2017 ICD-10).

W 2017 r. wskaźnik DALY w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, związany z innymi niedoborami żywieniowymi⁴ (ang. *other nutritional deficiencies*) wyniósł 0,53/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

W badaniach epidemiologicznych sugeruje się, że deficyt witaminy D3 na świecie w ogólnoswiatowej populacji sięga około 90%. W jednym z badań przeprowadzonym w polskiej populacji osób dorosłych zamieszkałych na obszarach miejskich (5775 ochotników), u prawie 90% badanych stwierdzono umiarkowany lub ciężki deficyt witaminy D pod postacią stężeń 25(OH)D wynoszący 20–30 ng/ml (stężenie witaminy — 18 ng/ml).

Niedobór witaminy D, jak wskazują dane kliniczne z Polski, może dotyczyć ponad 50% kobiet w ciąży, szczególnie w miesiącach o niskim nasłonecznieniu.

[Źródło: Bomba 2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Niedobór witaminy D jest jednym z istotnych czynników ryzyka rozwoju najczęstszych powikłań ciąży związanych z zaburzeniami wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, preeklampsji oraz cukrzycy ciążowej (GDM, gestational diabetes). W badaniach epidemiologicznych wskazuje się, że powikłania te wiążą się z częstszym występowaniem: otyłości, cukrzycy, chorób układu krążenia oraz zaburzeń neurologicznych i behawioralnych u potomstwa. W badaniach przeprowadzonych u kobiet w ciąży wykazano, że na stężenie witaminy D we krwi pępowinowej zasadniczy wpływ miało stężenie witaminy D we krwi matki. Ze stężeniem witaminy D wiąże się funkcja receptora dla witaminy D (VDR, vitamin D receptor) odgrywającego istotną rolę w aktywacji odpowiedzi immunologicznej, jak również ekspresji lub hamowaniu transkrypcji co najmniej 291 innych genów. Stwierdzono ujemną korelację indeksu wolnego kalcidiolu u matki z metylacją receptora RXRA (kofaktora receptora VDR) we krwi pępowinowej. Hipermetylacja receptora RXRA przy urodzeniu wiązała się z niższą mineralizacją kości w 4. roku życia dziecka.

Znaczny niedobór witaminy D w ciąży może być przyczyną hipokalcemii i drgawek u noworodków oraz wtórnej nadczynności przytarczyc u matki i noworodka. Niska masa urodzeniowa częściej występuje u noworodków, których matki nie miały zapewnionego dostatecznego spożycia wapnia i witaminy D w okresie ciąży. Noworodki matek, które dostarczały do organizmu dostateczne ilości wapnia i witaminy D, były dłuższe i uzyskiwały wyższą punktację w skali Apgar.

Obecność rozmiękania potylicy stwierdzono u 22% noworodków z niedoborem witaminy D, częściej u dzieci matek, których III. trymestr ciąży przypadął na miesiące zimowe, czyli w okresie kiedy wytwarzanie w skórze witaminy D było mniejsze, spowodowane mniejszą absorpcją promieniowania UVB. Dzieci matek nieotrzymujących w ciąży suplementacji witaminy D miały częściej hipokalcemię, a prawie połowa z nich miała defekty szkliwa już w 3. roku życia. Niedobór witaminy D w okresie ciąży powoduje obniżoną mineralizację kości i mniejszą masę kostną u dzieci. Dzieci do 3. roku życia matek, których spożycie witaminy D w okresie ciąży było niedostateczne, miały częściej nawroty epizodów astmy oraz gorszą odpowiedź na leczenie bronchodylatacyjne.

⁴ICD-10: D51-D53, E51-E64, deficyty żywieniowe, które **nie** obejmują: niedożywienia białkowo-kalorycznego, niedoboru jodu, niedoboru witaminy A oraz niedoboru żelaza w diecie.

Noworodki z subklinicznym niedoborem witaminy D mają większe ryzyko wystąpienia ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych.

[Źródło: Bomba 2016, Gadomski 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia jest osiągnięcie stężenia 25(OH)D wynoszącego 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l), które uznano za docelowe do zapewnienia efektu plejotropowego witaminy D.

[Źródło: Bomba 2016]

3.2.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 22.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących suplementacji witaminy D u kobiet w ciąży.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE), <https://www.isgesociety.com/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wytyczne praktyki klinicznej – niedobór witaminy D u kobiet w ciąży

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>WHO 2016 (Świat) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Rekomendacje WHO dotyczące opieki przedporodowej u kobiet w ciąży</u> Nie zaleca się suplementacji witaminy D kobietom w ciąży w celu poprawy wyników położniczych i okołoporodowych (rodzaj rekomendacji: nierekomendowane; poziom dowodów: umiarkowany).</p> <p><u>Uwagi</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Powyższe zalecenie zastępuje poprzednie zalecenie WHO zawarte w wytycznych z 2012 r.: suplementacja witaminy D u kobiet w ciąży. 2) Kobiety w ciąży należy poinformować, że światło słoneczne jest najważniejszym źródłem witaminy D. Niezbędny czas ekspozycji na słońce nie jest znany i zależy od wielu zmiennych, takich jak obszar odsłoniętej skóry, pora dnia, szerokość geograficzna i pora roku, pigmentacja skóry (ciemniejsze pigmenty skórne syntetyzują mniej witaminy D niż jaśniejsze pigmenty) i stosowanie ochrony przeciwsłonecznej. 3) Kobiety w ciąży powinny być zachęcane do odpowiedniego odżywiania, które najlepiej osiągnąć poprzez stosowanie zdrowej, zbilansowanej diety oraz do stosowania się do zaleceń dotyczących zdrowego odżywiania. 4) W przypadku kobiet w ciąży z udokumentowanym niedoborem witaminy D, suplementy witaminy D mogą być podawane przy aktualnie zalecanym spożyciu składników odżywczych (RNI) wynoszącym 200 IU (5 µg) dziennie. <p>Jakość dowodów (wg GRADE): Dowody wysokiej / umiarkowanej / słabej / bardzo słabej jakości Opis metodologii GRADE: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html Szczegółowy opis metodologii WHO: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-webannexes-eng.pdf;jsessionid=6A3B72EBC2FAC4E3893718F19A13E798?sequence=5</p>
<p>Global Consensus – Munns 2016 (Świat) Konflikt interesów:</p>	<p><u>Global Consensus – globalne rekomendacje profilaktyki i zarządzania krzywicą żywieniową</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kobiety w ciąży powinny otrzymywać 600 IU/d witaminy D, najlepiej w postaci preparatu złożonego z innymi zalecanymi mikroelementami, takimi jak żelazo i kwas foliowy. (2⊕⊕○)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
<p>Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>2) Zapewni to wystarczający poziom 25(OH)D, szczególnie u kobiet zagrożonych niedoborem, co zapobiega podwyższonej fosfatazie alkalicznej krwi pępowinowej (ALP), zwiększonemu rozmiarowi ciemniaczka, hipokalcemii noworodkowej i wrodzonej krzywicy, oraz w celu poprawy tworzenia szkliwa zębów. (2⊕⊕○)</p> <p>3) Istnieje niewiele dowodów na to, że suplementacja matki witaminą D ochroni lub poprawi antropometrię porodową (2⊕○○). Nie ma natomiast dowodów na to, że suplementacja witaminą D ochroni lub poprawi krótko- lub długoterminowy wzrost lub przyrost masy kostnej. (2⊕⊕○)</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="395 456 1444 591"> <tr><td>1 – silna rekomendacja</td></tr> <tr><td>2 – słaba rekomendacja</td></tr> <tr><td>⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości</td></tr> <tr><td>⊕⊕○ – dowody umiarkowanej jakości</td></tr> <tr><td>⊕○○ – dowody słabej jakości</td></tr> </table>	1 – silna rekomendacja	2 – słaba rekomendacja	⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości	⊕⊕○ – dowody umiarkowanej jakości	⊕○○ – dowody słabej jakości
1 – silna rekomendacja						
2 – słaba rekomendacja						
⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości						
⊕⊕○ – dowody umiarkowanej jakości						
⊕○○ – dowody słabej jakości						
<p>PTEiDD 2018* (Polska)</p> <p>Konflikt interesów: Autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące suplementacji witaminy D w populacji ogólnej i grupach zagrożonych niedoborem witaminy D w Polsce</u></p> <p>1) Po potwierdzeniu ciąży suplementację należy przeprowadzić kontrolując stężenie 25(OH)D, aby utrzymać optymalne stężenia w zakresie >30–50 ng/ml (1⊕⊕⊕);</p> <p>2) Jeśli ocena stężenia 25(OH)D nie jest możliwa, zaleca się stosowanie witaminy D w dawce 2000 IU/dzień przez cały okres ciąży i laktacji (1⊕⊕⊕);</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="395 808 1444 1012"> <tr><td>1 – silna rekomendacja (zastosowanie w populacji ogólnej u wszystkich pacjentów w większości przypadków; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko)</td></tr> <tr><td>2 – słaba rekomendacja (konsensus grupy roboczej lub rekomendacja do rozważenia; efekt może zależeć od okoliczności; korzyści i ryzyko zbliżone lub stosunek korzyści do ryzyka nieznan)</td></tr> <tr><td>⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości (badania RCT lub prospektywne kohortowe, z niskim ryzykiem błędu)</td></tr> <tr><td>⊕⊕ – dowody umiarkowanej jakości (badania obserwacyjne lub kliniczne z wadami metodologicznymi, niespójnymi lub pośrednimi dowodami)</td></tr> <tr><td>⊕ – dowody słabej jakości (opisy przypadków, opisy serii przypadków)</td></tr> </table>	1 – silna rekomendacja (zastosowanie w populacji ogólnej u wszystkich pacjentów w większości przypadków; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko)	2 – słaba rekomendacja (konsensus grupy roboczej lub rekomendacja do rozważenia; efekt może zależeć od okoliczności; korzyści i ryzyko zbliżone lub stosunek korzyści do ryzyka nieznan)	⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości (badania RCT lub prospektywne kohortowe, z niskim ryzykiem błędu)	⊕⊕ – dowody umiarkowanej jakości (badania obserwacyjne lub kliniczne z wadami metodologicznymi, niespójnymi lub pośrednimi dowodami)	⊕ – dowody słabej jakości (opisy przypadków, opisy serii przypadków)
1 – silna rekomendacja (zastosowanie w populacji ogólnej u wszystkich pacjentów w większości przypadków; korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko)						
2 – słaba rekomendacja (konsensus grupy roboczej lub rekomendacja do rozważenia; efekt może zależeć od okoliczności; korzyści i ryzyko zbliżone lub stosunek korzyści do ryzyka nieznan)						
⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości (badania RCT lub prospektywne kohortowe, z niskim ryzykiem błędu)						
⊕⊕ – dowody umiarkowanej jakości (badania obserwacyjne lub kliniczne z wadami metodologicznymi, niespójnymi lub pośrednimi dowodami)						
⊕ – dowody słabej jakości (opisy przypadków, opisy serii przypadków)						

* polskie tłumaczenie wytycznych zostało opublikowane w: Postępy Neonatologii 2018;24(1) („Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r.”)

PTEiDD - Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej; WHO – World Health Organisation

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono trzy rekomendacje kliniczne, dotyczące suplementacji witaminą D: WHO 2016, Munns 2016 (Global Consensus) oraz Polskiego Towarzystwa Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD 2018).

WHO nie zaleca suplementowania witaminy D – kobiety ciężarne należy uświadaczać, że źródłem witaminy jest światło słoneczne oraz zachęcać do zdrowego odżywiania. Pozostałe z odnalezionych wytycznych zalecają stosowanie wit. D w dawce od 600 IU/dzień (Munns 2016) do 2000 IU/dzień (PTEiDD 2018) w celu osiągnięcia optymalnego stężenia 25(OH)D wynoszącego 30–50 ng/ml.

3.2.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Brak rekomendacji.

3.2.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL Juvit D3:

- *Produkt leczniczy może być stosowany w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.*
- *Hiperkalcemia wywołana nadmiarem witaminy D oraz metabolity przenikające przez łożysko mogą działać teratogenicznie. Zalecane dzienne spożycie witaminy D wg IŻŻ [Instytut Żywności i Żywienia] dla kobiet w okresie ciąży i laktacji wynosi 400 j.m. Juvit D3 zawiera w jednej kropli ok. 590 j.m. witaminy D3*

3.2.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- Wskazane leki **nie** powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży.
- [Czy wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży?] *Tak, w sytuacji rzeczywistego niedoboru. W ostatnich latach podwyższono normę dwu i półkrotnie, co nie znajduje potwierdzenia w postaci występowania chorób wywołanych niedoborami witaminy D. Zgodnie ze znacznie podwyższoną w ostatnich latach normą podobno 90% ma niedobór. Doniesienia naukowe przynoszą sprzeczne wyniki dotyczące efektywności podawania preparatu i to przy bardzo różnych dawkach.*
- *Wprowadzenie jakiegokolwiek formy witamin do refundacji spowoduje lawinę żądań refundacji ze strony producentów innych witamin i może przekroczyć znacznie dostępne środki.*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: suplementacja w ciąży.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii:

- *Cholekalcyferol powinien być finansowany w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży. Jest to jedyna rekomendowana forma profilaktyki i leczenia niedoboru witaminy D, umożliwiająca zachowanie dobrostanu, zarówno kobiety ciężarnej, jak i dziecka*
- *Stosowanie witaminy D (cholekalcyferol) w ciąży jest rekomendowane w dawce 2000 j/dobę przez cały okres ciąży i laktacji. Zalecenia te nie dotyczą kalcyfediolu.*

3.2.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	WDŚ/DDD [zł]
18.2, Witamina D i jej metabolity – colekalcyferol i kalcyfediol									
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml*	10 ml	4,86	5,10	7,13	7,13	ryczałt	3,20	0,02	0,01

* Zgodnie z ChPL Juvit D3: 1 ml (ok. 34 kropli) zawiera 0,5 mg *Colecalciferolum* (cholekalcyferolu), co odpowiada 20 000 j.m. witaminy D3; 1 kropla zawiera ok. 0,015 mg *Colecalciferolum* (cholekalcyferolu), co odpowiada ok. 590 j.m. witaminy D3.

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktu leczniczego zawierającego *Colecalciferolum*: 0,01 zł.

3.3. Terapia przeciwzakrzepowa: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, protezy zastawkowe serca, zespół antyfosfolipidowy

3.3.1. Opis choroby

3.3.1.1. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Definicja

Mianem żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) określa się zakrzepicę żył głębokich (ICD-10: I80; ZŻG) oraz wikłający ją zator tętnicy płucnej (ICD-10: I26; ZTP). Choroba ta polega na formowaniu się wewnątrz żył głębokich skrzeplin (zakrzepów) uniemożliwiających lub utrudniających prawidłowy przepływ krwi. Najczęściej występuje w żyłach głębokich kończyn dolnych, ale dotyczy również miednicy i kończyn górnych. Zaleganie zakrzepów w żyłach powoduje z czasem degenerację ściany żylny i destrukcję zastawek żylnych. Świeże skrzepliny mogą ulec oderwaniu i przemieszczeniu się do naczyń płucnych, powodując zator płucny.

[Źródło: OT.4322.1.2018]

Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji dla ŻChZZ. Ze względu na brak danych, przedstawiono wskaźnik DALY dla szerszej kategorii zawierającej oceniane wskazanie zgodnie z metodologią GDB (GBD 2017 ICD-10).

W 2017 r. w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, wskaźnik DALY dla innych chorób sercowo-naczyniowych i chorób krążenia⁵ wyniósł 74,7/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Pomimo niskiego bezwzględnego ryzyka wystąpienia żylny choroby zakrzepowo-zatorowej, ŻChZZ jest wiodącą przyczyną chorobliwości i śmiertelności okołoporodowej kobiet. U kobiet w ciąży, u których rozwinie się zapalenie żył głębokich znacznie wrasta ryzyko wystąpienia zespołu pozakrzepowego (ang. *post-thrombotic syndrome*, PTS), powikłania związanego z obniżoną jakością życia.

[Źródło: ASH 2018]

Epidemiologia

Roczna zapadalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (ŻChZZ) w krajach wysoko rozwiniętych wynosi około 200–300 przypadków na 100 000 populacji. W Ameryce Północnej i Europie roczna zapadalność na ŻŻG wynosi około 160–200/100 000 populacji.

[Źródło: Konsensus Polski 2017]

Zapadalność na żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, związaną z ciążą, wynosi 1,2 na 1000 porodów. W populacji kobiet w ciąży wskaźnik śmiertelności (ang. *case fatality rate*) z powodu ŻChZZ wynosi 0,68%, a wskaźnik nawrotów choroby 4,27%. Ryzyko poważnego krwawienia oszacowano na 1,05%.

[Źródło: Kourlaba 2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Wystąpienie zmian zatorowych w płucach jest obarczone dużą śmiertelnością, niezależnie od rokowania w odniesieniu do przewlekłej podstawowej choroby. Za czynniki związane z największym ryzykiem zgonu uważa się zaburzenia hemodynamiczne, nasilone zaburzenia czynności prawej komory serca oraz zwiększone stężenie sercowych troponin we krwi. Śmiertelność w przebiegu nieleczzonego zatoru tętnicy płucnej jest duża i wynosi około 30%. Prawidłowe rozpoznanie oraz szybko rozpoczęte leczenie pozwala ją zmniejszyć do 2-18%. Zatorowość płucna jako powikłanie ŻŻG występuje zazwyczaj po 3-7 dniach i w około 10% przypadków kończy się zgonem w ciągu godziny od pojawienia się pierwszych objawów.

⁵ ICD-10: I28-I28.8, I30-I32.8, I34-I37.9, I47-I47.9, I51-I51.3, I51.7-I52.8, I62.0-I62.1, I68.0, I72-I72.9, I77-I83.93, I86-I89.0, I89.9, I95.0-I95.1, I98, I98.8-I99.9, K75.1

U około połowy chorych na ŻChZZ niestosujących terapii przeciwzakrzepowej, choroba powraca w ciągu 3 miesięcy. Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ZZG wynosi w ciągu 2, 5 i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe.

Ciąża jest czynnikiem ryzyka ŻChZZ: częstość występowania tej choroby jest wówczas pięcio-, dziesięciokrotnie większa niż u kobiet, które nie są w ciąży w porównywalnej grupie wiekowej. Czterdzieści procent incydentów ŻChZZ występuje w pierwszym trymestrze ciąży, szczególnie w przypadku zapłodnienia *in vitro*. Okresem największego ryzyka jest połóg. Dodatkowymi czynnikami ryzyka ŻChZZ są w tym czasie: wiek powyżej 35 lat, trombofilia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zabieg cesarskiego cięcia, zabiegi chirurgiczne wykonywane czasie ciąży oraz otyłość. Zaleca się, aby we wczesnym okresie ciąży u wszystkich kobiet przeprowadzać ocenę ryzyka ŻChZZ. Należy podkreślić, że sama niepowikłana ciąża stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia ŻChZZ.

[Źródło: OT.4322.1.2018, Konsensus Polski 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Cele leczenia ostrej ZZG obejmują zapobieganie zgonom i inwalidztwu, a także nadciśnieniu płucnemu i chorobie żył obwodowych. Dalszym celem jest zapobieganie nawrotom ŻChZZ oraz rozwojowi przewlekłej choroby żylniej z powodu utrzymującego się upośledzenia drożności żył i/lub dysfunkcji zastawek żylnych. Ostre szerzenie się ZZG i postępujący obrzęk kończyny dolnej mogą spowodować wzrost ciśnienia w obrębie przedziałów międzypowięziowych, prowadząc niekiedy do bolesnego sinicznego obrzęku kończyn, zgorzeli żylniej i utraty kończyny.

[Źródło: Konsensus Polski 2017]

3.3.1.2. Wady zastawkowe serca

ICD-10:

I05-08: Choroby reumatyczne zastawki: mitralnej (I05); aortalnej (I06); trójdzielnej (I07); wielu zastawek (I08);

I34-36: Choroby niereumatyczne zastawki: mitralnej (I34); aortalnej (I35); trójdzielnej (I36);

I38: Zapalenie wsierdza, zastawka nieokreślona

I39: Zapalenie wsierdza i choroby zastawek serca w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej

Q22: Wrodzone wady rozwojowe zastawki pnia płucnego i zastawki trójdzielnej

Q23: Wrodzone wady rozwojowe zastawki aortalnej i zastawki mitralnej

Z95.2 Obecność protez zastawek serca

Definicja

Wada zastawkowa serca to nieprawidłowa czynność zastawki serca, przedsionkowa-komorowej lub komorowo-tętniczej.

[Źródło: <https://www.wl.cm.umk.pl/>]

Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji. Ze względu na brak danych, przedstawiono wskaźnik DALY dla szerszej kategorii zawierającej oceniane wskazania zgodnie z metodologią GDB (GBD 2017 ICD-10).

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

- Choroba serca, bez niewydolności serca: 0,049 (0,031-0,072),
- Łagodna niewydolność serca: 0,041 (0,026-0,062),
- Umiarkowana niewydolność serca: 0,072 (0,047-0,103),
- Ciężka niewydolność serca: 0,179 (0,122-0,251),
- Leczona niewydolność serca: 0,049 (0,031-0,072).

W 2017 r. w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, wskaźnik DALY dla choroby reumatycznej serca⁶ wyniósł 13,3/100 000, zapalenia wsierdza⁷ 7,8/100 000, chorób niereumatycznych zastawki⁸ 8,5/100 000, wrodzonych wad serca⁹ 22,3/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

W krajach rozwiniętych obserwuje się systematyczny wzrost częstości chorób układu krążenia u kobiet w ciąży. Ocenia się, że choroby te występują u 0,2-4% ciężarnych. Głównym kardiologicznym problemem w okresie ciąży są wrodzone i nabyte wady serca, przy czym w krajach rozwiniętych wady wrodzone odpowiadają za 75-82% chorób serca u ciężarnych (a wśród nich 20-65% to wady zastawkowe).

[Źródło: Ablewska 2015]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Rokowanie u ciężarnych z wadami serca zależy od: rodzaju wady, wydolności układu krążenia, przebytego leczenia kardiologicznego. Ciężarna ze sztuczną zastawką obciążona jest dużym ryzykiem zakrzepicy protezy. Kobiety z prawidłowo funkcjonującą zastawką mechaniczną dobrze znoszą ciążę, ale dużym problemem jest odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe. W przypadku zastawki biologicznej ryzyko w okresie ciąży zależy od czynności zastawki (stopnia degeneracji).

Towarzyszący ciąży stan prozakrzepowy sprzyja zakrzepicy sztucznej zastawki mechanicznej. Ryzyko zakrzepicy zależy od typu zastawki (najmniejsze jest w przypadku nowej generacji zastawek dwupłatkowych) oraz pozycji zastawki (najmniejsze jest w przypadku zastawki aortalnej).

[Źródło: Ablewska 2015]

U kobiet z zastawkami mechanicznymi ciąża wiąże się z bardzo wysokim ryzykiem powikłań (klasa III wg mWHO). W rejestrze ROPAC szansa ciąży bez niekorzystnych incydentów, zakończonej urodzeniem żywym, wyniosła 58% u kobiet z mechaniczną protezą zastawkową w porównaniu z 79% u kobiet z protezą biologiczną oraz 78% u kobiet z chorobą serca bez protezy zastawkowej. W niedawnym badaniu w Wielkiej Brytanii stwierdzono korzystne wyniki u matki i dziecka tylko w 28% przypadków. Główne zagrożenia wiążą się z potrzebą leczenia przeciwzakrzepowego (zakrzepica na zastawce i powikłania krwotoczne). Dodatkowe problemy wynikają z dysfunkcji komory i dysfunkcji zastawki.

[Źródło: ESC 2018]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Wady zastawkowe u kobiet w wieku rozrodczym są często spowodowane reumatyczną chorobą serca, zwłaszcza w krajach o małych i średnich dochodach. Mechaniczne protezy zastawkowe stwarzają szczególne problemy podczas ciąży [92, 195, 196]. Dokonując oceny ryzyka i podejmując decyzje terapeutyczne, trzeba uwzględnić różnice w możliwościach leczenia dostępnych w krajach o dużych lub małych i średnich dochodach.

Najbezpieczniejszą formą terapii przeciwzakrzepowej dla ciężarnej ze sztuczną zastawką są doustne antykoagulanty (tab. 6). Mogą jednak powodować embriopatie, szczególnie gdy wymagana dawka warfaryny przekracza 5 mg, a acenokumarolu 2 mg. Wydaje się, że acenokumarol jest bezpieczniejszy od warfaryny.

Zmiana leczenia na heparynę wiąże się z podwyższonym ryzykiem zakrzepicy zastawki, ponadto heparyna niefrakcjonowana zwiększa u ciężarnej ryzyko małopłytkowości i osteoporozy, a stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych jest u ciężarnych ze sztucznymi zastawkami kontrowersyjne ze względu na małą liczbę badań klinicznych. Ryzyko powikłań zakrzepowych znacznie maleje, jeśli dawkę heparyny drobnocząsteczkowej ustala się w zależności od aktywności anty-Xa. Ze względu na następujący w ciąży wzrost objętości płynów i klirensu kreatyniny konieczne jest stosowanie heparyny w dawce większej niż poza ciążą. Nie ma danych, która heparyna jest najlepsza. Nie potwierdzono też wcześniejszych obserwacji o przewadze heparyn drobnocząsteczkowych nad niefrakcjonowaną w I trymestrze ciąży. Żadna heparyna drobnocząsteczkowa nie została zarejestrowana do stosowania u ciężarnych ze sztuczną zastawką. Ze względu na brak całkowicie

⁶ ICD-10: I01-I01.9, I02.0, I05-I09.9

⁷ ICD-10: B33.21, I33-I33.9, I38-I39.9/ B33.21, I33-I33.9, I38-I38.0, I39-I39.9

⁸ ICD-10: I34-I37.8

⁹ ICD-10: Q20-Q28.9

bezpiecznego leczenia przeciwzakrzepowego podczas ciąży u kobiet ze sztuczną zastawką jego wyboru należy dokonywać wspólnie z pacjentką i ojcem jej dziecka, po przedstawieniu im zagrożeń.

[Źródło: Ablewska 2015]

3.3.1.3. Zespół antyfosfolipidowy

D89.9 Zaburzenie przebiegające z udziałem mechanizmów immunologicznych, nieokreślone

Definicja

Zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome – APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętniczych lub żylnych) i/lub utrat ciąż, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (antiphospholipid antibodies – aPL). Może występować samoistnie, jako pierwotny zespół antyfosfolipidowy (primary APS – PAPS), może towarzyszyć innym chorobom jako tzw. wtórny zespół antyfosfolipidowy (secondary APS – SAPS), najczęściej w chorobach układowych tkanki łącznej (głównie w toczeniu rumieniowatym układowym – TRU), nowotworach, infekcjach.

[Źródło: Ostanek 2016]

Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji.¹⁰

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Częstość występowania APS w ogólnej populacji nie jest jeszcze dokładnie znana, ale obecnie ocenia się ją na ok. 0,5%. Wykazano, że 10–25% wszystkich niewyjaśnionych nawracających poronień jest związane z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych (antiphospholipid antibodies – aPL). Przeciwciała antyfosfolipidowe występują u ok. 1–5% zdrowych kobiet w wieku rozrodczym. U kobiet z utratami ciąż obecność aPL stwierdzono u 5–50% (średnio 15,5%), w tym antykoagulantu toczniowego (lupus anticoagulant – LA) u 0–14% (średnio 8%), a w przypadku utrat ciąż > 20. Hbd obecność LA stwierdzano u ok. 30% kobiet. Różnice w częstości wynikają z różnorodności badanych grup, różnic w kryteriach włączenia i braku standaryzacji przy oznaczaniu niektórych aPL.

[Źródło: Ostanek 2016]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Na podstawie wielośrodkowych obserwacji klinicznych przyjmuje się że do najczęściej występujących powikłań ciąży w przebiegu APS należą: nawracające poronienia w I trymestrze ciąży, utraty ciąż w II i III trymestrze ciąży, wczesnie występujący stan przedzucawkowy, wcześniactwo.

[Źródło: Ostanek 2014]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Obecnie leczenie APS koncentruje się na zmniejszeniu ryzyka występowania powikłań zakrzepowych.(...) Podstawowym filarem terapii ciężarnych pacjentek z APS jest wtórna profilaktyka przeciwzakrzepowa małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego i heparyn (frakcjonowanych bądź niefrakcjonowanych).

[Źródło: Ostanek 2014]

3.3.2. Rekomendacje kliniczne

3.3.2.1. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

W dniu 24.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.

¹⁰ Wskazanie zespół antyfosfolipidowy zostało zawarte w kategorii – „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne” (GBD ICD-10). Uznano, że kategoria ta jest zbyt szeroka, zatem nie ma wiarygodnych dotyczących zespołu antyfosfolipidowego.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Angiologiczne (PTA), <https://angio.pl/>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), <https://www.ptkardio.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC); <https://www.escardio.org/>
- International Union of Angiology (IUA), <https://www.angiology.org/>
- International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/e-library/guidelines/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa u kobiet w ciąży

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus Polski 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><i>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) U wszystkich trzeba oceniać czynniki ryzyka ŻChZZ przed ciążą lub w jej początkowym okresie ciąży. Ocenę taką trzeba powtórzyć, jeżeli kobieta zostaje przyjęta do szpitala z powodu powikłań wymagających leżenia w łóżku, takich jak niepowściągliwe wymioty ciężarnych, stan przedrzucawkowy, plamienia lub krwawienia z dróg rodnych (zalecenie klasy C). 2) Ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo leczeniem z wyboru w przypadku pacjentek w ciąży są obecnie HDCz, a nie HNF (zalecenie klasy B). W porównaniu z HNF HDCz wiążą się z mniejszym ryzykiem HIT i zaniku kostnego w ciąży. W przypadku wystąpienia zespołu HIT w ciąży lekiem z wyboru jest w Polsce fondaparynuks. Może on być również również stosowany w przypadku reakcji alergicznych na HDCz. 3) U kobiet, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ pojawił się w związku z czynnikiem ryzyka o charakterze okresowym, który już nie występuje, u których ponadto nie rozpoznano trombofilii, ani nie ma dodatkowych czynników ryzyka, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz tylko w okresie poporodowym (zalecenie klasy C). Dodatkowo można rozważyć stosowanie PSU w czasie ciąży (zalecenie klasy C). 4) U pacjentek, u których wcześniejszy incydent ŻChZZ wiązał się z przebytą ciążą lub stosowaniem leków hormonalnych zawierających estrogeny (w tym dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne), lub u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak na przykład otyłość, profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz należy rozpoczynać jak najwcześniej w czasie ciąży i kontynuować przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C). 5) U pacjentek z trombofilią, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ, należy stosować profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą HDCz podczas całej ciąży oraz przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy B). 6) U kobiet, u których stosuje się długotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu ŻChZZ, oraz u kobiet z niedoborem antytrombiny, ryzyko ŻChZZ w czasie ciąży jest bardzo duże (30%). Ze względu na prawdopodobieństwo embriopatii warfarynowej, które występuje między 6. a 12. tygodniem ciąży, pacjentkom otrzymującym leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, vitamin K antagonists) należy zalecać ich zmianę na HDCz, gdy tylko ciąża zostanie potwierdzona. W obu sytuacjach dawka HDCz powinna być zbliżona do tej stosowanej w terapii ŻChZZ (zalecenie klasy B). 7) Kobiety po przebytej ŻChZZ z trombofilią, taką jak niedobór białka C, mutacja Leiden czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny lub niedobór białka S, u których ryzyko ŻChZZ jest zwiększone, powinny otrzymywać HDCz (np. enoksaparynę w dawce 40 mg/d., dalteparinę w dawce 5000 mg/d. — w przypadku kobiet o prawidłowej masie ciała) od wczesnego okresu ciąży (zalecenie klasy C). 8) Kobiety z rozpoznąą trombofilią, które nie przebyły incydentu zakrzepicy żylnnej, także mogą wymagać profilaktyki przeciwzakrzepowej (zależnie od rodzaju trombofilii, wywiadu rodzinnego oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka: takich jak np. unieruchomienie, niepowściągliwe wymioty oraz otyłość). U takich pacjentek należy stosować po porodzie profilaktykę przeciwzakrzepową. Przed porodem trzeba zaś omówić ryzyko zakrzepicy oraz rozważyć stosowanie PSU (zalecenie klasy C). W przypadku niedoboru antytrombiny profilaktykę zaleca się od początku ciąży (zalecenie klasy C).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>9) U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami, które nie przeżyły incydentu ŻChZZ, należy w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej podawać HDCz oraz małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/d.) od rozpoznania ciąży (zalecenie klasy A). Celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży w związku z zakrzepicą naczyń łożyska. Pacjentkom grozi również wystąpienie ŻChZZ, dlatego należy kontynuować profilaktyczne podawanie HDCz także po porodzie.</p> <p>10) U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym, które przeżyły wcześniej incydent ŻChZZ, profilaktykę należy kontynuować co najmniej przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).</p> <p>11) Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe: bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran) i inhibitory czynnika Xa (apiksaban, edoksaban, rywaroksaban) są przeciwwskazane zarówno w okresie ciąży, jak i w okresie karmienia piersią.</p> <p><u>Dowody i klasy zaleceń</u></p> <p>Zalecenia klasy A są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które bezpośrednio odnoszą się do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych, także należą do kategorii A.</p> <p>Zalecenia klasy B są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych odnoszących się bezpośrednio do docelowej populacji, w których uzyskano mniej zgodne wyniki, moc statystyczna była ograniczona, lub wystąpiły inne problemy metodologiczne. Zalecenia klasy B są również oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych ekstrapolowanych z innej grupy pacjentów na populację docelową.</p> <p>Zalecenia klasy C są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji.</p> <p>Zalecenia klasy C1 są oparte na opiniach polskich ekspertów (opracowujących KP) wynikających z przeprowadzonych badań lub obserwacji dotyczących polskiej populacji.</p> <p>Zalecenia KP dostosowano także do możliwości logistycznych polskich oddziałów szpitalnych, przychodni lekarskich i opieki ambulatoryjnej.</p>															
<p>ESC 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) W leczeniu i zapobieganiu ŻChZZ u kobiet w ciąży zaleca się HDCz. (IB) 2) W przypadku kobiet wysokiego ryzyka zaleca się dawkę HDCz zależną od masy ciała (np. enoksaparyna 0,5 mg/kg raz na dobę). (IB) 3) U wszystkich kobiet zaleca się udokumentowaną ocenę czynników ryzyka ŻChZZ przed ciążą lub we wczesnym okresie ciąży. (IC) 4) Zaleca się, aby wielkość dawki terapeutycznej HDCz była oparta na masie ciała. (IC) 5) Środki trombolityczne stosowane w leczeniu pacjentów z zatorami płucnymi są zalecane tylko u pacjentów z ciężkim niedociśnieniem lub wstrząsem. (IC) 6) U kobiet wysokiego ryzyka zaleca się zamianę HDCz na HNF co najmniej 36 godzin przed porodem i zatrzymanie infuzji HNF na 4–6 godzin przed przewidywanym porodem. (IC) 7) U kobiet niskiego ryzyka leczonych HDCz zaleca się wykonanie indukcji porodu lub cesarskiego cięcia 24 godziny po ostatniej dawce HDCz. (IC) 8) U kobiet po zapłodnieniu in vitro powikłanym przez OHSS zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową HDCz w pierwszym trymestrze ciąży. (IC) 9) U kobiet leczonych lekami przeciwzakrzepowymi należy rozważyć aktywne zarządzanie trzecim etapem porodu za pomocą oksytocyny. (IIaC) 10) U kobiet leczonych HDCz planowany poród należy rozważyć po około 39 tygodniach, aby uniknąć ryzyka spontanicznego porodu w czasie pełnej antykoagulacji (działanie antykoagulacyjne HDCz jest tylko częściowo neutralizowane przez protaminę). (IIaC) 11) Doustne leki przeciwzakrzepowe o bezpośrednim działaniu nie są zalecane w czasie ciąży. (IIIC) <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="360 1630 1407 2031"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dot. stosowania</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 IIa</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu: Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. stosowania	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 IIa	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu: Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa IIb	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	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
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. stosowania														
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 IIa	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu: Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć														
Klasa IIb	Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/ skuteczności danego leczenia lub zabiegu: Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć														
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														

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	Poziom dowodów	
	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

ŻChZZ – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; **HDCz** – heparyna drobnocząsteczkowa; **HNF** – heparyna niefrakcjonowana; **OHSS** – zespół hiperstymulacji jajników (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome*); **HIT** – małopłytkowość poheparynowa (ang. *heparin-induced thrombocytopenia*); **PSU** – pończochy o stopniowanym ucisku

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne, dotyczące postępowania z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową u ciężarnych: Konsensus Polski 2017 przygotowany przez ekspertów z inicjatywy Polskiej Fundacji do Walki z Zakrzepicą „Thrombosis” oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC 2018).

W obu wytycznych rekomenduje się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych (HDCz) w leczeniu i zapobieganiu ŻChZZ u ciężarnych. Przed wdrożeniem leczenia konieczne jest ocena czynników ryzyka. Nie jest zalecane stosowanie w czasie ciąży leków przeciwzakrzepowych o bezpośrednim działaniu.

Polskie wytyczne zalecają profilaktykę przeciwzakrzepową HDCz w czasie całej ciąży u pacjentek:

- u których wcześniej incydent ŻChZZ wiązał się z przebytą ciążą lub stosowaniem leków hormonalnych zawierających estrogeny (w tym dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne), lub u których występują dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak na przykład otyłość,
- z trombofilią, które przebyły wcześniej incydent ŻChZZ,
- u których stosuje się długotrwałą profilaktykę przeciwzakrzepową z powodu ŻChZZ, oraz u kobiet z niedoborem antytrombiny, otrzymujących leki z grupy antagonistów witaminy K (VKA, vitamin K antagonists) należy zalecać ich zmianę na HDCz, ze względu na prawdopodobieństwo embriopatii warfarynowej, które występuje między 6. a 12. tygodniem ciąży
- po przebytej ŻChZZ z trombofilią, taką jak niedobór białka C, mutacja Leiden czynnika V, mutacja G20210A genu protrombiny lub niedobór białka S, u których ryzyko ŻChZZ jest zwiększone,
- z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami, które nie przebyły incydentu ŻChZZ – celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży w związku z zakrzepicą naczyń łożyska.

3.3.2.2. Wady zastawkowe serca

W dniu 20.02.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących wad zastawkowych serca u kobiet w ciąży.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne, <https://www.ptkardio.pl/Wytyczne-278>
- European Society of Cardiology, <https://www.escardio.org/>
- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), <https://www.eacts.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wytyczne praktyki klinicznej – profilaktyka przeciwzakrzepowa w wadach zastawkowych serca

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESC/EACTS 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Postępowanie w wadach zastawkowych serca</u></p> <p>Wskazania do antykoagulacji u chorych z mechaniczną protezą zastawkową serca</p> <p>Zaleca się:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) doustną antykoagulację za pomocą VKA do końca życia u wszystkich chorych [I/B] 2) stosowanie terapii pomostowej z użyciem heparyny niefrakcjonowanej (HNF) lub drobnocząsteczkowej (HDCz) w dawkach leczniczych w przypadku konieczności przerwania terapii z użyciem VKA [I/C] <p><u>Postępowanie w trakcie ciąży:</u></p> <p>Zastawki protetyczne</p> <p>Śmiertelność matek szacuje się na 1–4%, a poważne zdarzenia występują nawet u 40% kobiet z zastawkami mechanicznymi. Leczenie przeciwzakrzepowe jest niezwykle ważne, aby uniknąć powikłań. U pacjentów wymagających ≤ 5 mg warfaryny zaleca się doustne leki przeciwzakrzepowe przez cały okres ciąży i zmianę UFH przed porodem. U pacjentów wymagających wyższych dawek zaleca się przejście na heparyny drobnocząsteczkowe w pierwszym trymestrze ciąży ze ścisłym monitorowaniem anty-Xa (zakres terapeutyczny 0,8–1,2 IU / ml), a następnie zaleca się stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych.</p> <p>Optymalne postępowanie przeciwzakrzepowe u kobiet ze sztucznymi zastawkami serca będących w ciąży wymaga dalszego potwierdzenia.</p> <p>Klasa (siła) zalecenia: I – dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określone postępowanie diagnostyczne lub lecznicze jest korzystne, użyteczne i skuteczne (co oznacza: jest zalecane/wskazane);</p> <p>Stopień wiarygodności danych: A – dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz; B – dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji; C – uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</p>
<p>ESC 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży</u></p> <p><u>Zalecenia dotyczące postępowania u pacjentek z protezą zastawkową:</u></p> <p>(...) Zaleca się, aby w 36. tc. przerwać podawanie VKA i rozpocząć podawanie UFH i.v. w indywidualnie dobieranej dawce (APTT $\geq 2 \times$ wartość kontrolna) lub HDCz w indywidualnie dobieranej dawce (patrz oddzielne zalecenia) [I/C]</p> <p>U kobiet w ciąży otrzymujących HDCz lub UFH zaleca się cotygodniowe monitorowanie aktywności anty-Xa lub APTT z modyfikacją dawkowania leku (w ciągu 36 h) [I/C]</p> <p>U kobiet w ciąży otrzymujących HDCz zaleca się docelową aktywność anty-Xa 0,8–1,2 $\mu\text{m}/\text{ml}$ (proteza zastawki aortalnej) lub 1,0–1,2 $\mu\text{m}/\text{ml}$ (protezy zastawki mitralnej i zastawek prawej połowy serca) 4–6 h po podaniu dawki leku [I/C]</p> <p>Zaleca się, aby zamieniać HDCz na UFH podawaną i.v. (APTT $\geq 2 \times$ wartość kontrolna) ≥ 36 h przed planowanym rozwiązaniem ciąży. Podawanie UFH należy kontynuować do 4–6 h przed planowanym rozwiązaniem ciąży, a następnie powracać do niego 4–6 h po rozwiązaniu ciąży, jeżeli nie wystąpiły powikłania krwotoczne [I/C]</p> <p>U pacjentek wymagających dawki warfaryny > 5 mg/d. (lub dawki fenoprokumonu > 3 mg/d., lub dawki acenokumarolu > 2 mg/d.) należy rozważyć odstawienie VKA w okresie 6.–12. tc. i zastąpienie tego leczenia przez UFH podawaną i.v. w indywidualnie dobieranej dawce (APTT $\geq 2 \times$ wartość kontrolna) lub HDCz podawaną 2 \times/d. w indywidualnie dobieranej dawce (patrz oddzielne zalecenia) [IIa/C]</p> <p>W II i III trymestrze u kobiet wymagających dużej dawki VKAe można rozważyć stosowanie HDCz z monitorowaniem aktywności anty-Xa i modyfikowaniem dawkowania (patrz oddzielne zalecenia), po poinformowaniu pacjentki i uzyskaniu zgody [IIb/C]</p> <p>U kobiet w ciąży otrzymujących HDCz oprócz monitorowania aktywności anty-Xa w momencie maksymalnego działania leku można również rozważyć monitorowanie aktywności anty-Xa tuż przed podaniem następczej dawki leku (wartości docelowe $\geq 0,6$ $\mu\text{m}/\text{ml}$) [IIb/C]</p> <p>Nie zaleca się stosowania HDCz, jeżeli nie ma możliwości cotygodniowego monitorowania aktywności anty-Xa z modyfikowaniem dawkowania [III/C]</p> <p>Klasy zaleceń:</p> <p>I – Dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne, skuteczne (jest zalecane/jest wskazane); IIa – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu, dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością (należy rozważyć); IIb – Sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu, przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona przez dowody/opinie (można rozważyć); III – Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe (nie zaleca się).</p> <p>Poziom dowodów: A – Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz; B – Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych; C – Uzgodniona opinia ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.</p>

EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery; **ESC** – European Society of Cardiology; **HDCz** – heparyny drobnocząsteczkowe; **VKA** – antagonisty witaminy K; **UFH** – heparyna niefrakcjonowana

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono dwie wytyczne odnoszące się do leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów z wadami zastawkowymi serca, w tym do leczenia przeciwzakrzepowego pacjentek w ciąży z protezą zastawkową serca: europejskie wytyczne ESC/EACTS 2017 i ESC 2018. Według wytycznych u kobiet w ciąży z zastawkami protetycznymi wymagających stosowania wyższych dawek leków przeciwzakrzepowych niż leki doustne, zaleca się przejście na heparyny drobnocząsteczkowe w pierwszym trymestrze ciąży ze ścisłym monitorowaniem anty-Xa (zakres terapeutyczny 0,8–1,2 IU / ml).

3.3.2.3. Zespół antyfosfolipidowy

W dniu 14.02.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących zespołu antyfosfolipidowego u kobiet w ciąży. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoswiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR), <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>, <https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia-18/Archiwum>, https://www.termedia.pl/Czasopismo/Reumatologia_Suplement-48/Numer-1-2016
- European League Against Rheumatism (EULAR), <https://www.eular.org/index.cfm>
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR), www.ilar.org

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wytyczne praktyki klinicznej – zespół antyfosfolipidowy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Reumatologia 2016 – Ostatek 2016 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji	<p><u>Proponowana strategia terapeutyczna u chorych z APS</u></p> <p><u>Położniczy APS: opieka ogólna:</u></p> <p>Ścisły nadzór nad matką i płodem sprawowany przez zespół wielospecjalistyczny (położnik, reumatolog, hematolog i neonatolog) (...)</p> <p>Zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa w okresie okołoporodowym;</p> <p>Pacjentki z obecnością aPL w pierwszej ciąży lub bez wcześniejszych niepowodzeń położniczych – opieka ogólna lub ASA;</p> <p>Pacjentki z pewnym rozpoznaniem APS w pierwszej ciąży lub bez powikłań we wcześniejszych ciążach – ścisłe monitorowanie płodu i matki bez leczenia lub tylko ASA (75–100 mg/dobę)</p> <p>Pacjentki z OAPS w postaci wczesnych niepowodzeń położniczych, bez zakrzepicy w wywiadzie – ASA** lub ASA + HDCz w dawce profilaktycznej;</p> <p>Pacjentki z OAPS w postaci utrat ciąży lub z wcześniejszymi ciążami powikłanymi stanem przedrzucawkowym bądź niewydolnością łożyska – heparyna niefrakcjonowana w dawce profilaktycznej bądź średniej lub ASA (75–100 mg) + HDCz w dawce profilaktycznej w przypadku niepowodzenia: ASA (75–100 mg) + HDCz w dawce terapeutycznej w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v.;</p> <p>Pacjentki z APS i zakrzepicą w wywiadzie – ASA + HDCz (w pełnej dawce terapeutycznej) pochodne kumaryny mogą być stosowane od 14. tygodnia ciąży w przypadku niepowodzenia: dodatkowo Ig i.v.</p>
Konsensus Polski 2017 (Polska)	<p>U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym i nawracającymi poronieniami, które nie przeżyły incydentu ŻChZZ, należy w ramach profilaktyki przeciwzakrzepowej podawać HDCz oraz małe dawki kwasu acetylosalicylowego (75–100 mg/d.) od rozpoznania ciąży (zalecenie klasy A). Celem takiego leczenia jest zapobieganie utracie ciąży</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>w związku z zakrzepicą naczyń łożyska. Pacjentkom grozi również wystąpienie ŻChZZ, dlatego należy kontynuować profilaktyczne podawanie HDCz także po porodzie. U pacjentek z zespołem antyfosfolipidowym, które przeżyły wcześniej incydent ŻChZZ, profilaktykę należy kontynuować co najmniej przez 6 tygodni po porodzie (zalecenie klasy C).</p> <p><u>Dowody i klasy zaleceń</u></p> <p>Zalecenia klasy A są oparte na dowodach pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych, w których uzyskano zgodne wyniki (np. w przeglądach systematycznych) i które bezpośrednio odnoszą się do docelowej populacji. Zalecenia oparte na jednym, ale bardzo wiarygodnym randomizowanym badaniu klinicznym, opartym na analizie liczby przypadków przekraczającej liczebność dotychczasowych badań klinicznych, także należą do kategorii A.</p> <p>Zalecenia klasy C są oparte na dowodach pochodzących z właściwie przeprowadzonych badań obserwacyjnych, w których uzyskano zgodne wyniki i które odnoszą się bezpośrednio do docelowej populacji.</p>
<p>EULAR – Andreoli 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zdrowia kobiet oraz postępowania w planowaniu rodziny, wspomaganym rozrodzie, ciąży i menopauzie u pacjentek z toczniem rumieniowatym układowym i/lub zespołem antyfosfolipidowym</u></p> <p><u>Inne leki, które mogą być potrzebne w celu zmniejszenia ryzyka w ciąży (siła rekomendacji: ****)</u></p> <p>Kobiety z SLE z ryzykiem stanu przedrzucawkowego (szczególnie te z toczniowym zapaleniem nerek lub pozytywnymi aPL) powinny otrzymywać LDA (2/C).</p> <p>U kobiet z zespołem fosfolipidowym (APS) związanym z SLE lub z pierwotnym APS, rekomendowane jest leczenie skojarzone LDA z heparynami w celu obniżenia ryzyka niepowodzenia ciąży (1/A).</p> <p>W badaniach RCT wykazano skuteczność heparyn niefrakcjonowanych (wyniki istotne statystycznie), jednakże ze względów praktycznych preferowane są heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz), których podobną skuteczność do heparyn niefrakcjonowanych potwierdzono w badaniach prospektywnych (Ruffatti 2011, Fouda 2011).</p> <p>Ogólna siła rekomendacji: **** silna rekomendacja z dużą liczbą dowodów naukowych</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1 – dostępne dowody naukowe są silne i zawierają wyniki z dobrze zaplanowanych i dobrze przeprowadzonych badań (przynajmniej jedno badanie RCT lub metaanaliza badań RCT); 2 – dostępne dowody naukowe są wystarczające do potwierdzenia efektu, ale ich wiarygodność zmniejszają takie czynniki jak: liczba, rozmiar lub jakość indywidualnych badań, niespójność wyników w poszczególnych badaniach, ograniczona możliwość generalizowania wyników – badania z grupą kontrolną (nierandomizowane)</p> <p>Poziom dowodów: 1 – dostępne dowody są silne i obejmują spójne wyniki z dobrze zaprojektowanych i dobrze przeprowadzonych badań (co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne lub metaanaliza randomizowanych badań klinicznych); 2 – dostępne dowody są wystarczające do określenia efektu, ale pewność w wyciąganiu wniosków jest ograniczona przez takie czynniki jak: wielkość badanej próby, jakość poszczególnych badań, niespójność wyników pomiędzy pojedynczymi badaniami, ograniczenie wiarygodności zewnętrznej (badania kontrolowane nierandomizowane); 3 – dostępność danych jest ograniczona lub dostępne dane są niewystarczające w związku z ograniczoną wielkością próby, poważne błędy w zaprojektowaniu badania, niespójność wyników pomiędzy pojedynczymi badaniami, brak danych dla istotnych punktów końcowych (badania opisowe, takie jak: badania porównawcze, badania korelacyjne, badania kliniczno-kontrolne).</p> <p>Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta o dowody naukowe z poziomu 1 bez wątpliwości dotyczących słuszności dowodów; C – rekomendacja oparta o dowody naukowe z poziomu 1 lub 2, ale z wątpliwościami co do ich słuszności; lub – ekstrapolowana z dowodów poziomu 2; lub – oparta o dowody naukowe poziomu 3 bez wątpliwości dotyczących słuszności dowodów.</p>
<p>EULAR – Tektonidou 2019 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w zespole antyfosfolipidowym u osób dorosłych</u></p> <p><u>Położnicze APS:</u></p> <p>U kobiet z wysokim ryzykiem występowania aPL, ale bez historii zakrzepicy lub komplikacji w czasie ciąży (z lub bez SLE), w trakcie ciąży należy rozważyć leczenie LDA (75-100 mg) (5/D).</p> <p>U kobiet z historią położniczego APS (bez wcześniejszych zdarzeń zakrzepowych), z lub bez SLE:</p> <p>a) z historią ≥ 3 nawracających spontanicznych poronień < 10 tygodnia ciąży i u kobiet z historią utraty płodu (≥ 10 tygodnia ciąży), rekomendowane jest w trakcie ciąży leczenie LDA i heparynami w dawce profilaktycznej (2b/B)</p> <p>b) z historią przedwczesnego porodu < 34 tygodnia z powodu rzucawki lub ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub z powodu rozpoznanych cech niewydolności łożyska, zaleca się leczenie LDA lub LDA i heparyną w dawkach profilaktycznych, biorąc pod uwagę profil ryzyka danej osoby (2b/B).</p> <p>c) z klinicznymi „niekrytycznymi” APS położniczymi, takimi jak obecność dwóch nawracających spontanicznych poronień < 10 tygodnia ciąży lub poród ≥ 34 tygodni ciąży z powodu ciężkiego stanu przedrzucawkowego lub rzucawki, leczenie samym LDA lub w skojarzeniu z heparyną można rozważyć na podstawie profilu ryzyka jednostki (4/D).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji zgodnie z: The Oxford levels of evidence 2: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. (https://www.cebm.net/2011/06/explanation-2011-ocbebm-levels-evidence/)</p>
<p>International Consensus - Giacomelli 2017 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p><u>Konsensus dotyczący poprawy diagnostyki i leczenia pacjentów z autoimmunizacyjnymi chorobami reumatycznymi</u></p> <p><u>Zespół antyfosfolipidowy (APS)</u></p> <p>Leczenie pacjentów z APS opiera się na długotrwałej doustnej terapii przeciwzakrzepowej przy występowaniu objawów zakrzepowych oraz kombinacji niskiej dawki aspiryny (LDA) i heparyny drobnocząsteczkowej (HDCz) w celu zapobiegania objawom położniczym.</p> <p>Postępowanie terapeutyczne w szczególnych warunkach klinicznych:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów.	<p>Leczenie należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u kobiet, u których wystąpił przynajmniej dwa poronienia i obecne są przeciwciała antyfosfolipidowe (aPL) (4/D). - u kobiet, u których wystąpił przynajmniej dwa poronienia i spełnione są kryteria laboratoryjne Sydney (1b/B); - u kobiet z niskimi mianami leków przeciwkardiolipinowych / anty-beta2GPI i spełnionymi kryteriami klinicznymi Sydney (2b/B). <p>Zalecenia powstałe w drodze konsensusu ekspertów.</p> <p>Poziom dowodów oceniony zgodnie z Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/).</p>

**można rozważyć podawanie ASA już przed planowaną ciążą

aPL – przeciwciała antyfosfolipidowe (antiphospholipid antibodies); APS – zespół antyfosfolipidowy (antiphospholipid syndrome); ASA/LDA – kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach (75–100 mg/dobę); EULAR – European League Against Rheumatism; HDX – hydroksychlorochina; HDCz/HDCZ – heparyna drobnocząsteczkowa; Ig i.v. – immunoglobuliny stosowane dożylnie.; OA – doustne leczenie przeciwzakrzepowe (oral anticoagulation); OAPS – położniczy APS (obstetrical APS)

Odnaleziono 5 wytycznych: polskie Reumatologia 2016 – Ostanek 2016 (będące aktualizacją zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach reumatycznych na podstawie rekomendacji EULAR/ACR), Konsensus Polski 2017, europejskie EULAR – Andreoli 2017 dedykowane kobietom i EULAR – Tektonidou 2019 dotyczące ogólnie pacjentów dorosłych, a także ogólnosiwiatowe – International Consensus – Giacomelli 2017 dotyczący autoimmunizacyjnych chorób reumatycznych. We wszystkich odnalezionych wytycznych w zespole antyfosfolipidowym zaleca się heparyny drobnocząsteczkowe (HDCz) w celu zapobiegania objawom położniczym u kobiet w ciąży. W wytycznych nie odniesiono się do poszczególnych substancji czynnych zaliczanych do heparyn drobnocząsteczkowych.

3.3.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Brak rekomendacji Prezesa.

Pozytywna Opinia Rady Przejrzystości nr 337/2018 z dnia 20 grudnia 2018 roku w sprawie substancji czynnych dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach pozarejestracyjnych, w tym: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania – profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe, terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczępieniu zastawki i z wadą zastawkową.

3.3.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

Dalteparinum natrium - ChPL Fragmin:

- *Dalteparyna nie przenika przez łożysko. Duża ilość danych uzyskanych z badań kobiet w ciąży (ponad 1000 narażonych) wskazuje na brak wywoływania wad rozwojowych oraz szkodliwego działania na płód. Produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży, jeśli wymaga tego stan kliniczny.*
- *Opublikowano dane dotyczące ponad 2000 przypadków (badania, analizy przypadków i opisy przypadków) podawania dalteparyny w okresie ciąży. W porównaniu do niefrakcjonowanej heparyny odnotowano mniejszą tendencję do krwawień oraz zmniejszone ryzyko złamań osteoporotycznych. Największe badanie prospektywne. „Skuteczność Profilaktyki Przeciwzakrzepowej jako Ingerencja w trakcie Ciąży” (ETHIG) objęło 810 kobiet w ciąży.*
- *Opracowano swoisty dla ciąży schemat oceny ryzyka (niskie, wysokie i bardzo wysokie ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej) z odpowiednimi dobowymi dawkami dalteparyny w zakresie 50–150 j.m/kg masy ciała (w pojedynczych przypadkach do maksymalnej dawki 200 j.m./kg masy ciała). Obecnie jednak dostępne są jedynie ograniczone, kontrolowane, randomizowane badania dotyczące stosowania heparyn drobnocząsteczkowych w okresie ciąży.*
- *Badania na zwierzętach nie wykazały jakichkolwiek właściwości teratogennych lub toksycznych dla płodu*
- *Znieczulenie zewnątrzoponowe podczas porodu jest bezwzględnie przeciwwskazane u kobiet leczonych dużymi dawkami leków przeciwzakrzepowych. Zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwotoku, takich jak kobiety w okresie okołoporodowym. U kobiet w ciąży w ostatnim trymestrze stwierdzono, iż okres półtrwania anty-Xa dalteparyny wynosi od 4 do 5 godzin.*

- *Odnotowano niepowodzenia terapeutyczne w przypadku kobiet w ciąży z protezami zastawek serca przyjmujących pełne dawki leków przeciwzakrzepowych w postaci heparyny drobnocząsteczkowej. Produkt leczniczy FRAGMIN nie został odpowiednio przebadany pod kątem stosowania u kobiet w ciąży z protezami zastawek serca*

Enoxaparinum natricum - ChPL Clexane, Clexane forte, Losmina, Neoparin, Neoparin forte:

- *Badania u ludzi nie wykazały, czy enoksaparyna przenika przez łożysko podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Nie ma dostępnych informacji na temat przenikania produktu leczniczego przez łożysko w pierwszym trymestrze ciąży.*
- *Badania na zwierzętach nie dostarczyły dowodów na toksyczne działanie na płód ani na działanie teratogenne enoksaparyny sodowej. Wyniki badań prowadzonych na zwierzętach wskazują na to, że enoksaparyna przenika przez łożysko w minimalnym stopniu.*
- *Enoksaparynę sodową można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy lekarz ustali, iż jest to wyraźnie potrzebne.*
- *Kobiety w ciąży otrzymujące enoksaparynę sodową należy uważnie obserwować pod kątem oznak krwawienia lub nadmiernego działania przeciwzakrzepowego; należy też ostrzec je o ryzyku wystąpienia krwawienia. Dostępne dane sugerują, że nie ma dowodów na podwyższone ryzyko krwawienia, małopłytkowość lub osteoporozę w odniesieniu do ryzyka obserwowanego u kobiet niebędących w ciąży, z wyjątkiem kobiet w ciąży ze sztucznymi zastawkami serca.*
- *W przypadku planowania znieczulenia zewnątrzoponowego zaleca się uprzednie odstawienie leczenia enoksaparyną sodową*

Nadroparinum calcicum - ChPL Fraxiparine, Fraxodi:

- *Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego ani toksycznego na płód heparyn drobnocząsteczkowych. Jednakże, obecnie dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące przenikania nadroparyny wapniowej przez łożysko u kobiet w okresie ciąży. Z tego względu, nie należy stosować nadroparyny wapniowej u kobiet w okresie ciąży, chyba że spodziewane korzyści terapeutyczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem.*

3.3.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach objętych aktualnie refundacją w ramach listy A1.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.
- *W wybranych wypadkach niezbędne podawanie w okresie planowania ciąży. Dalteparinum natricum nie należy stosować w okresie laktacji.*

Prof. dr hab. Aleksander Sieroń – Konsultant Krajowy w dziedzinie angiologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach objętych aktualnie refundacją w ramach listy A1.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

3.3.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [jedn.]	WDŚ/ DDD [zł]
22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych: Dalteparinum natrium, Enoxaparinum natrium, Nadroparinum calcicum									
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.po 0,4 ml	82,95	87,10	98,49	80,33	ryczałt	21,36	2500	1,07
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.po 0,5 ml	113,38	119,05	131,86	100,41	ryczałt	34,65	2500	1,39
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.po 0,6 ml	137,89	144,78	158,45	120,50	ryczałt	41,15	2500	1,37
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz.z igłą po 0,72 ml	156,11	163,92	178,62	144,59	ryczałt	37,87	2500	1,05
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	44,38	46,60	54,27	40,17	ryczałt	17,30	2500	1,73
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	92,01	96,61	108,00	80,33	ryczałt	30,87	2500	1,54
Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	137,89	144,78	158,45	120,50	ryczałt	41,15	2500	1,37
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	2000	2,11
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	96,41	101,23	112,62	80,33	ryczałt	35,49	2000	1,77
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	135,53	142,31	155,98	120,50	ryczałt	38,68	2000	1,29
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	175,12	183,88	199,27	160,66	ryczałt	42,88	2000	1,07
Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	265,39	278,66	295,47	200,83	ryczałt	99,97	2000	2,00
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	292,08	306,68	324,35	240,99	ryczałt	89,76	2000	1,50
Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	345,84	363,13	382,09	301,24	ryczałt	88,85	2000	1,18
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.	156,60	164,43	181,24	181,24	ryczałt	5,33	2000	0,11
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.	31,32	32,89	40,56	40,17	ryczałt	3,59	2000	0,36
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.	62,64	65,77	77,16	77,16	ryczałt	3,20	2000	0,16

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [jedn.]	WDŚ/ DDD [zł]
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.	93,96	98,66	112,33	112,33	ryczałt	3,20	2000	0,11
Losmina, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	125,28	131,54	146,93	146,93	ryczałt	4,27	2000	0,11
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/1 ml	10 amp.-strz.po 1 ml	164,16	172,37	189,18	189,18	ryczałt	5,33	2000	0,11
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp.-strz.po 0,2 ml	32,83	34,47	42,14	40,17	ryczałt	5,17	2000	0,52
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	65,66	68,94	80,33	80,33	ryczałt	3,20	2000	0,16
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	98,50	103,43	117,10	117,10	ryczałt	3,20	2000	0,11
Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	131,33	137,90	153,30	153,30	ryczałt	4,27	2000	0,11
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 120mg/0,8 ml	10 amp.-strz.	194,40	204,12	221,79	221,79	ryczałt	6,40	2000	0,11
Neoparin Forte, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg/1 ml	10 amp.-strz.	243,00	255,15	274,11	274,11	ryczałt	8,00	2000	0,11
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.po 0,3 ml	47,97	50,37	58,04	40,17	ryczałt	21,07	2850	2,11
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.po 0,4 ml	64,39	67,61	76,71	53,55	ryczałt	26,36	2850	1,98
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	103,47	108,64	120,03	80,33	ryczałt	42,90	2850	2,15
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	128,00	134,40	147,50	107,11	ryczałt	43,59	2850	1,63
Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	160,54	168,57	182,81	133,88	ryczałt	52,49	2850	1,57
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.po 0,6 ml	183,88	193,07	208,46	160,66	ryczałt	52,07	2850	1,30
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.po 0,8 ml	263,00	276,15	293,25	214,21	ryczałt	84,73	2850	1,59
Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.po 1 ml	307,17	322,53	340,77	267,77	ryczałt	80,11	2850	1,20

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

Dalteparinum natricum: 1,05 zł -1,73 zł

Enoxaparinum natricum: 0,11 zł – 2,11 zł

Nadroparinum calcicum: 1,20 zł – 2,11 zł.

3.4. Niedobór kwasu foliowego: profilaktyka wad cewy nerwowej, niedokrwistość megaloblastyczna

3.4.1. Opis choroby

Definicja

Kwas foliowy z pożywienia jest wchłaniany w przewodzie pokarmowym człowieka w około 50-90%. Do niedoborów kwasu foliowego (ICD-10: E53.8) może dojść w wyniku niedostatecznej podaży w diecie, zwiększonego zapotrzebowania podczas ciąży lub karmienia, ograniczonego wchłaniania oraz zaburzeń jego przemian na skutek stosowania niektórych leków. Działanie kwasu foliowego zmniejszają środki przeciwbólowe (aspiryna, ibuprofen), leki przeciwpadaczkowe, kortyzon, sulfamidy i antybiotyki oraz antagoniści kwasu foliowego (metotreksat, trimetopim). (...) Na wykorzystanie folianów może wpływać stan odżywienia niektórymi witaminami lub składnikami mineralnymi. Niedobór witaminy B12 w organizmie zmniejsza retencję folianów w komórkach, a niedobór kwasu askorbinowego osłabia zdolność organizmu do utrzymywania folianów w stanie zredukowanym (aktywnym metabolicznie).

[Źródło: Cieślik 2011]

Przy niedostatecznej ilości kwasu foliowego dochodzi do upośledzonego wytwarzania erytrocytów, zwiększenia ich objętości, skrócenia czasu przeżycia oraz przedwczesnego niszczenia w szpiku. Występuje także leukopenia i małopłytkowość. Główną przyczyną anemii megaloblastycznej (ICD-10: D53) są zaburzenia syntezy kwasów nukleinowych, a niedobór kwasu foliowego skutkuje zakłóceniami w syntezie przede wszystkim prekursorów puryny.

[Źródło: Cieślik 2012]

Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w odniesieniu do niedoboru kwasu foliowego oraz niedokrwistości megaloblastycznej. Ze względu na brak danych, przedstawiono wskaźnik DALY dla szerszej kategorii zawierającej oceniane wskazanie zgodnie z metodologią GDB (GBD 2017 ICD-10).

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

- niedokrwistość łagodna: 0,004 (0,001-0,008),
- niedokrwistość umiarkowana: 0,052 (0,034-0,076),
- niedokrwistość ciężka: 0,149 (0,101-0,209).

W 2017 r. wskaźnik DALY w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, związany z innymi niedoborami żywieniowymi¹¹ (ang. *other nutritional deficiencies*) wyniósł 0,53/100 000.¹²

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na niedostateczną podaż kwasu foliowego u kobiet w wieku rozrodczym, tj. poniżej RDA: 400 µg/dobę. W zależności od badania zapotrzebowanie na kwas foliowy jest pokryte jedynie u ok. 33% (Dudek 2017), czy nawet tylko u 5% badanych kobiet w wieku rozrodczym (Hamułka 2011).

[Źródło: Dudek 2017, Hamułka 2011]

¹¹ ICD-10: D51 - Niedokrwistość z niedoboru witaminy B12, D52 - Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego; D53 - Inne niedokrwistości z niedoborów pokarmowych; E51-E64 Inne niedobory pokarmowe (bez E50 Niedobór witaminy A), deficyty żywieniowe, które **nie** obejmują: niedożywienia białkowo-kalorycznego, niedoboru jodu, niedoboru witaminy A oraz niedoboru żelaza w diecie.

¹² Niedobór kwasu foliowego u kobiet w ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej. Wskaźnik DALY w populacji ogólnej dla wad cewy nerwowej wyniósł 19,34/100 000, a w populacji we wczesnym wieku noworodkowym (od 0 do 6 dnia życia) DALY: 18 516,29/100 000. Natomiast należy podkreślić, że wskaźniki te nie odnoszą się do kobiet w ciąży, ale do ich potomstwa.

W latach 2011-2017 średnia częstość występowania wad cewy nerwowej w Polsce wyniosła 2,83 (2,61-3,07) na 10 000 żywych urodzeń.

[Źródło: EUROCAT 2017]

Anemia megaloblastyczna jest drugim najczęściej występującym rodzajem anemii wynikającej z niedoborów pokarmowych. *Towarzyszy najczęściej: stanom zwiększonego zużycia kwasu foliowego, np. w ciąży, upośledzonemu wchłanianiu np. w biegunkach lipidowych, wtórnie nasilonej hemolizie i przewlekłych niedokrwistościach hemolitycznych, wrodzonym wadom przewodów pokarmowych, przyjmowania środków przeciwdrgawkowych, cytostatyków. Najbardziej narażone na wystąpienie tego rodzaju niedokrwistości są kobiety ciężarne, szczególnie po 30 roku życia. W Europie (Wielka Brytania) zachorowalność wśród ciężarnych wynosi od 1,2% do 3,4%.*

[Źródło: Cieślik 2012, Imran 2019, Metz 2008]

Rokowanie i skutki następstw choroby

*Do najczęściej obserwowanych objawów niedoboru kwasu foliowego należą bladość skóry, zaczerwienie i owrzodzenia języka, stany zapalne języka oraz błony śluzowej warg, wczesne oraz nagłe siwienie włosów. Występują także uczucie przemęczenia i kłopoty z koncentracją, bezsenność, roztargnienie, problemy z pamięcią, stany niepokoju, lęku, depresja, nadmierna nerwowość i drażliwość, problemy z zasypianiem. Do najpoważniejszych dla kobiet i najczęściej badanych skutków niedoboru kwasu foliowego należą **wady rozwojowe płodu**, zmiany w szpiku kostnym, **niedokrwistość (anemia megaloblastyczna)**, zmiany nowotworowe, a także zaburzenia płodności.*

Niedobór folianów wiąże się z wyższym ryzykiem powstawania wad cewy nerwowej u płodu, jak również rozszczepu wargi i podniebienia oraz zespołu Downa. Zaburzenia metabolizmu folianów mogą prowadzić do hiperhomocysteinemii i częstszego występowania innych powikłań ciąży, takich jak: poronienia nawracające, zahamowanie wzrastania wewnątrzmacicznego płodu oraz stanu przedrzucawkowego.

Szczególnie ważny jest moment kształtowania cewy nerwowej, z której rozwija się później mózg i rdzeń kręgowy dziecka. Niezamknięcie się cewy nerwowej prowadzi do powstawania wad rozwojowych o różnorodnej postaci klinicznej. Zdarza się to w dwóch pierwszych miesiącach życia płodowego. W tym schorzeniu wyróżnia się deformacje czaszki i kręgosłupa, które prowadzą do śmierci noworodka zaraz po urodzeniu lub do trwałego kalectwa. Najbardziej rozpowszechnionymi i najcięższymi wadami cewy nerwowej jest bezmózgowie i rozszczep kręgosłupa(...). Wady te występują, gdy część cewy nerwowej, która później rozwija się rdzeń kręgowy i mózg, nie zamyka się. Zamknięcie następuje około 24 dni po zapłodnieniu, czyli w czasie gdy kobieta dopiero dowiaduje się, że jest w ciąży. Bezmózgowie jest wadą letalną. Konsekwencją pozostałych wad cewy nerwowej są przedwczesne zgony lub trwałe inwalidztwo.

[Źródło: PTGiP 2017, Cieślik 2012, Cieślik 2011]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Zapobieganie omawianym wadom jest możliwe dzięki stosowaniu suplementacji kwasem foliowym, która zmniejsza prawdopodobieństwo pojawienia się tych wad o 58 do 100%.

Anemia megaloblastyczna ma charakter przemijający i doskonale poddaje się leczeniu kwasem foliowym, nie dając nawrotów po wyleczeniu.

[Źródło: Cieślik 2012, Albrecht 2016]

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 22.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących suplementacji kwasu foliowego u kobiet w ciąży: stosowanego w profilaktyce wad cewy nerwowej płodu oraz stosowanego w niedokrwistości megaloblastycznej.¹³

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnościatowych towarzystw naukowych:

¹³ Zlecenie MZ dotyczy produktów refundowanych w ramach limitowej 27.0, Kwas foliowy i pochodne – kwas foliowy, tj. Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg i 5 mg. Preparaty te zawierają dawkę znacznie przewyższającą dawkę rekomendowaną do stosowania profilaktycznego u zdrowych kobiet w ciąży (tj. 0,4 mg/dobę). Refundowane są w ściśle określonych stanach i jednostkach chorobowych, m.in. w niedokrwistości megaloblastycznej. W opracowaniu uwzględniono zarówno profilaktykę niedoborów kwasu foliowego w celu zapobiegania wadom cewy nerwowej u płodu - jako problem zdrowotny o dużej istotności dla populacji kobiet w ciąży, jak i niedokrwistość megaloblastyczną - jako wskazanie refundacyjne ocenianych preparatów.

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Ze względu na nieodnalezienie wytycznych polskich, ogólnoeuropejskich lub ogólnoświatowych dotyczących niedokrwistości megaloblastycznej, w opracowaniu uwzględniono wytyczne brytyjskie (British Committee for Standards in Haematology 2014).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wytyczne praktyki klinicznej – niedobór kwasu foliowego u kobiet w ciąży

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Suplementacja kwasu foliowego	
WHO 2016 (Świat) Konflikt interesów: Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów	<u>Rekomendacje WHO dotyczące opieki przedporodowej u kobiet w ciąży</u> Zaleca się codzienną suplementację żelaza (30-60 mg jonów żelaza) oraz kwasu foliowego (400 µg) u kobiet ciężarnych w celu zapobiegania anemii u matek, posocznicy poporodowej, niskiej masie urodzeniowej oraz przedwczesnym porodom (rodzaj rekomendacji: rekomendowane, poziom dowodów: wysoki dla przedwczesnych porodów; umiarkowany dla infekcji; niski dla anemii, niskiej masy urodzeniowej). Jakość dowodów (wg GRADE): Dowody wysokiej / umiarkowanej / słabej / bardzo słabej jakości Opis metodologii GRADE: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html Szczegółowy opis metodologii WHO: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-webannexes-eng.pdf;jsessionid=6A3B72EBC2FAC4E3893718F19A13E798?sequence=5
PTGiP 2017 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji	<u>Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i połogu</u> 1) <i>Kobiety powinny kontynuować suplementację folianami przez cały okres ciąży oraz okres połogu i karmienia piersią. W suplementacji należy brać pod uwagę preparaty o udokumentowanym składzie i działaniu (Kategoria D).</i> 2) <i>Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy niskiego ryzyka* są foliany w dawce 0,4 mg/dobę (Kategoria B).</i> 3) <i>Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka** są foliany w dawce 0,4 mg/dobę powiększone o kolejne 0,4 mg, najlepiej w formie aktywnych folianów. W suplementacji zaleca się preparaty wzbogacone dodatkowo o witaminę B12 (Kategoria C).</i> 4) <i>Rekomendowaną suplementacją u kobiet z grupy wysokiego ryzyka*** w okresie przedkoncepcyjnym i w I trymestrze ciąży są foliany w dawce 5 mg/dobę z uwzględnieniem aktywnych form folianów oraz witamina B12. Dawkę folianów należy zmniejszyć do 0,8 mg/dobę w kolejnych trymestrach ciąży oraz w okresie laktacji (Kategoria D).</i> Siła i kategorie rekomendacji: A — rekomendacje oparte na wynikach kontrolowanych badań randomizowanych; B — rekomendacje oparte na wynikach kontrolowanych badań klinicznych bez randomizacji; C — rekomendacje oparte na wynikach badań kohortowych, analizy serii przypadków z interwencjami medycznymi i bez nich; D — rekomendacje oparte na opiniach zespołów ekspertów lub doświadczeń klinicznych autorytetów medycznych
Niedokrwistość megaloblastyczna	
BCSH 2014 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: Jeden z autorów zgłosił występowanie potencjalnego konfliktu interesów	<u>Wytyczne dotyczące postępowania w niedoborach kobalaminy i folianów</u> Zaleca się następujące dawkowanie w zaburzeniach wynikających z niedoboru folianów (zgodnie z BNF) (silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości): 1. Niedokrwistość megaloblastyczna z niedoboru kwasu foliowego (spowodowana niedoborami w diecie, ciążą, lekami przeciwpadaczkowymi): 5 mg kwasu foliowego dziennie przez 4 miesiące, za wyjątkiem ciąży, gdzie leczenie kontynuuje się do porodu; w stanach złego wchłaniania zaleca się zwiększenie dawki do 15 mg/dzień . 2. Przewlekłe stany hemolityczne i dializa nerkowa: sugerowana dawka profilaktyczna wynosi 5 mg kwasu foliowego dziennie do 5 mg raz na tydzień, w zależności od diety i tempa hemolizy. Siła rekomendacji i poziom dowodów: S – silna rekomendacja/zalecenie (zastosowanie u większości pacjentów w większości przypadków); W – słaba rekomendacja/sugestia (do rozważenia przez klinicystów, zastosowanie u wybranych pacjentów w wybranych okolicznościach). 1 – dowody wysokiej jakości (badania RCT bez poważnych ograniczeń); 2 – dowody umiarkowanej jakości (badania RCT cechujące się poważnymi ograniczeniami, duże badania obserwacyjne); 3 – dowody słabej jakości (badania obserwacyjne, opisy przypadków, opisy serii przypadków, opinie)

* Grupa niskiego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży: zdrowe kobiety bez wywiadu własnego oraz rodzinnego obciążonego wadami płodu;

** Grupa podwyższonego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży: Występowanie wad płodu w wywiadzie lub najbliższej rodzinie; IUGR lub/i stan przedrzucawkowy w wywiadzie; cukrzyca przedciążowa typu 1 lub 2; choroby układu pokarmowego: colitis ulcerosa; choroba Crohna, celiakia, niewydolność wątroby; niewydolność nerek - dializoterapia; stan po operacji bariatryczne; otyłość; leki: przeciadcawkowe, metformina, metotreksat, cholestyramina, sulfalazyna; używki: palenie papierosów, alkoholizm; obniżona aktywność MTHFR;

*** Grupa wysokiego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży: występowanie wad cewy nerwowej u matki, ojca lub ich potomstwa.

BCSH – British Committee for Standards in Haematology; BNF – British National Formulary; PTGiP – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników; WHO – World Health Organisation

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono dwie rekomendacje dotyczące profilaktycznego stosowania kwasu foliowego w przebiegu ciąży: WHO 2016 oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTGiP 2017) – w obu zaleca się suplementację folianami przez cały okres ciąży w dawce 0,4 mg/dobę u zdrowych kobiet. W rekomendacji PTGiP dodatkowo zaleca się suplementację w dawce 0,8 mg/dobę u kobiet z grupy podwyższonego ryzyka występowania wad płodu i powikłań ciąży, natomiast u kobiet z grupy wysokiego ryzyka zaleca się stosowanie folianów w dawce 5 mg/dobę w I. trymestrze ciąży, następnie 0,8 mg/dobę w II. i III. trymestrze ciąży. Zaleca się stosowanie preparatów o udokumentowanym składzie, wzbogaconych dodatkowo o witaminę B12.

Ponadto odnaleziono jedną rekomendację BCSH 2014 dotyczącą diagnozowania i leczenia zaburzeń wynikających z niedoborów kobalaminy i folianów, w tym niedokrwistości megaloblastycznej, zalecającą stosowanie w przebiegu niedokrwistości megaloblastycznej u ciężarnych 5 mg kwasu foliowego dziennie do czasu porodu (w stanach złego wchłaniania zaleca zwiększenie dawki do 15 mg/doba).

3.4.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Brak rekomendacji.

3.4.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL Acidum Folicum Richter:

- Z prawidłowo przeprowadzonych badań epidemiologicznych nie wynika szkodliwe działanie kwasu foliowego na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu/novorodka.
- Produkt leczniczy Acidum Folicum Richter może być stosowany w okresie ciąży.
- Z prawidłowo przeprowadzonych badań epidemiologicznych wynika, że podawanie produktów leczniczych zawierających kwas foliowy w okresie przed zajściem w ciążę i podczas pierwszych tygodni ciąży zmniejsza ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u płodu.

3.4.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach objętych aktualnie refundacją oraz we wskazaniach dodatkowych: *planowanie ciąży u każdej kobiety; udowodniony badaniami zaburzony metabolizm kwasu foliowego*. Powinny być refundowane preparaty wszystkich producentów, a nie tylko jednego producenta.
- Zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży. *Niezbędne podawanie w okresie planowania ciąży przez 6 tyg. i do 8-10 tyg. ciąży. W zaburzeniach metabolizmu kw. foliowego - przez całą ciążę.*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: suplementacja w ciąży i okresie prekoncepcyjnym w grupie wysokiego ryzyka i leczenie niedokrwistości w ciąży.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży i w porożu.

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii:

- *Leki te powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży. Jest to jedyna rekomendowana forma profilaktyki, umożliwiająca zachowanie dobrostanu, zarówno kobiety ciężarnej, jak i dziecka (profilaktyka wad cewy nerwowej u płodu).*
- *Stosowanie kwasu foliowego na 3 m-ce przed planowaną ciążą oraz do 12 tygodnia ciąży w dawce 400 µg/ dobę jest rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Ginekologiczne.*

3.4.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 14. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	WDŚ/DDD [zł]
27.0, Kwas foliowy i pochodne – kwas foliowy									
Acidum folicum Richter, tabl., 15 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	4,00	4,20	5,88	5,88	ryczałt	5,88	10 ^a	0,01
Acidum folicum Richter, tabl., 5 mg	30 szt. (1 blist. po 30 szt.)	2,81	2,95	3,51	1,96	ryczałt	3,51	10 ^a	0,01

^a Uwzględniona w obliczeniach DDD kwasu foliowego to dawka terapeutyczna (ze względu na dawkę w produktach leczniczych wskazanych przez MZ), stosowana m.in. w leczeniu niedokrwistości megaloblastycznej. Natomiast zgodnie z WHO ATC/DDD Index 2020 dla kwasu foliowego stosowanego profilaktycznie DDD wynosi 0,4 mg, jednakże obecnie nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające tą dawkę.

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających *acidum folicum* w dawce 15 mg i 5 mg (refundowanych m.in. w niedokrwistości megaloblastycznej): 0,13 zł – 0,23 zł.

3.5. Nadciśnienie tętnicze

3.5.1. Opis choroby

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

Definicja

Nadciśnienie tętnicze – ICD-10: I10-I15

Obrzęk, białkomocz i nadciśnienie podczas ciąży, porodu i połogu ICD-10: O10–O16

Istnieją dwa podstawowe rodzaje nadciśnienia tętniczego w ciąży:

- 1) **nadciśnienie uprzednio występujące** - BP \geq 140/90 mm Hg występujące przed ciążą lub rozwijające się przed 20. tygodniem ciąży i utrzymujące się po 12 tygodniach od rozwiązania;
- 2) **nadciśnienie wywołane ciążą** - rozwija się po upływie 20. tygodnia ciąży i ustępuje do 12. tygodnia od rozwiązania.

Podkreśla się, że graniczny moment - 20. tydzień ciąży - powinien być traktowany jedynie jako punkt orientacyjny w ocenie klinicznej. Różnicowanie postaci NT w okresie ciąży utrudnia ponadto fakt, że maksimum fizjologicznego obniżenia ciśnienia tętniczego przypada w 16-18. tygodniu ciąży, co może maskować NT przewlekłe, a powrót do wartości RR sprzed okresu ciąży następuje dopiero w trzecim trymestrze. Dodatkowo często nie ma danych dotyczących wartości RR sprzed okresu ciąży. Niezależnie od wymienionych okoliczności, w przebiegu ciąży fizjologicznej dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Reakcja ta jest zachowana u kobiet z nadciśnieniem przewlekłym. Zawsze należy rozważyć możliwość nałożenia się nadciśnienia wywołanego ciążą na nadciśnienie przewlekłe, jeżeli w przebiegu ciąży nagle obserwowany jest wzrost ciśnienia.

Stan przedrzucawkowy — jest to zespół dysfunkcji wielonarządowej stanowiący powikłanie nadciśnienia w ciąży, poważny rokowniczo dla przebiegu ciąży i ryzyka sercowo-naczyniowego kobiety w przyszłości. Pojawia się zwykle między 20. tygodniem ciąży a trzecią dobą połogu, im wcześniej, zwłaszcza przed 32. tygodniem ciąży, tym gorsze rokowanie dla ciąży.

Definiuje się go jako:

- nadciśnienie indukowane ciążą — nowo powstałe BP \geq 140/90 mm Hg (średnia z \geq 2 pomiarów w odstępie \geq 4 h, a jeśli BP \geq 160/110 mm Hg — w odstępie minut); oraz
- pojawienie się de novo któregośkolwiek z następujących objawów: białkomocz (\geq 300 mg/dobę, białko/kreatynina \geq 0,3, 1+ w teście paskowym); trombocytopenia ($<$ 100 000/ μ l); pogorszenie funkcji nerek (kreatynina $>$ 1,1 mg/dl lub podwojenie kreatyniny w przewlekłej chorobie nerek); uszkodzenie funkcji wątroby (wzrost AlAT, AspAT 2 \times norma); obrzęk płuc; objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego; zaburzenia widzenia.

[Źródło: PTNT/PTK/PTGiP 2019, OT.431.8.2017]

Obciążenie chorobą

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

- Ciężki stan przedrzucawkowy: 0,182 (0,141-0,235),
- Rzucawka: 0,666 (0,485-0,830),
- Długotrwałe następstwa ciężkiego stanu przedrzucawkowego: 0,068 (0,048-0,096),
- Inne nadciśnieniowe zaburzenia w ciąży: 0,049 (0,031-0,072),
- Długotrwałe następstwa rzucawki: 0,068 (0,048-0,096).

W 2017 r. wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, dla nadciśnienia tętniczego w ciąży (ang. *maternal hypertensive disorders*) wyniósł 1,47/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Nadciśnienie tętnicze w okresie ciąży dotyczy w Stanach Zjednoczonych i Europie 6–10% ciąż. Kobiętom z przewlekłym NT (1–5% ogólnej populacji) grozi większe ryzyko rozwoju stanu przedrzucawkowego niż kobietom bez wcześniejszego NT (17–15% vs 3–5%). Ponadto u kobiet z przewlekłym NT w 7–20% przypadków dochodzi do pogorszenia kontroli RR w okresie ciąży (nie licząc kobiet, u których dochodzi do rozwoju stanu przedrzucawkowego). Obecność istotnie podwyższonego RR u kobiet w ciąży stanowi bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia nie tylko matki, ale także jej dziecka. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organisation) NT i jego powikłania są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów ciężarnych kobiet w krajach rozwiniętych (ok. 16%).

[Źródło: PTNT/PTK/PTGiP 2019]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Nadciśnienie tętnicze sprzyja wystąpieniu małej masy urodzeniowej (MMU), zwiększa ryzyko nałożonego PE oraz przedwczesnego porodu, może powodować przedwczesne oddzielenie łożyska, wywołuje powikłania, które wymagają przedłużonej intensywnej opieki nad noworodkiem ze specjalistycznym leczeniem neonatologicznym, może być także przyczyną wewnątrzmacicznego obumarcia płodu.

Stan przedrzucawkowy jest powikłaniem najprawdopodobniej związanym z dysfunkcją łożyska, stąd dotyczy głównie drugiej połowy ciąży i nadciśnienia indukowanego ciążą, ale może pojawić się również u kobiet z nadciśnieniem tętniczym uprzednio istniejącym, w którym po 20. tygodniu ciąży następuje wzrost BP i pojawiają się objawy typowe dla stanu przedrzucawkowego — należy wówczas rozpoznać uprzednio występujące nadciśnienie tętnicze z nałożonym stanem przedrzucawkowym.

Inne poważne postacie powikłań nadciśnienia tętniczego w ciąży to zespół HELLP (zaburzenia układu krzepnięcia, uszkodzenie funkcji wątroby, małopłytkowość) i rzucawka (eklampsją), czyli pojawienie się objawów dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego. W przypadku podejrzenia wtórnej postaci nadciśnienia (zwężenie tętnicy nerkowej lub pheochromocytoma) u ciężarnej należy odpowiednią diagnostykę i leczenie przeprowadzić przed III trymestrem ciąży, a optymalnie pełną diagnostykę w kierunku wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego przed ciążą.

[Źródło: PTNT/PTK/PTGiP 2019, OT.431.8.2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

U kobiet w okresie rozrodczym należy wdrażać zasady modyfikacji stylu życia zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Szczególny nacisk powinien zostać położony na elementy o potencjalnym wpływie na dobrostan płodu: zaprzestanie palenia, spożycia alkoholu i zmniejszenie masy ciała. Wybór leczenia farmakologicznego u kobiet w okresie rozrodczym z nadciśnieniem podlega takim samym zasadom jak u innych pacjentów i jest determinowany przez indywidualny profil ryzyka, profile hemodynamiczny i metaboliczny, z preferencją stosowania preparatów złożonych od początku wdrażania leczenia. W tej grupie pacjentek należy jednak zawsze uwzględnić plany prokreacyjne oraz ograniczenia w stosowaniu leków potencjalnie teratogennych.

[Źródło: PTNT/PTK/PTGiP 2019]

3.5.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoswiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>

- Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), <https://nadcisnienietetnicze.pl/>
- European Society of Cardiology (ESC); <https://www.escardio.org/>;
- European Society of Hypertension (ESH); <https://www.eshonline.org/>
- International Society of Hypertension (ISH); <https://www.eshonline.org/>
- International Society for the study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), <http://www.isshp.org>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne praktyki klinicznej – nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
<p>PTNT 2015 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p>1) U wszystkich kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym zaleca się zmodyfikowane leczenie niefarmakologiczne (absolutny zakaz spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ograniczenie aktywności fizycznej). Bez ograniczania soli (Klasa I)</p> <p>2) U kobiet w ciąży z uprzednio istniejącym, niepowikłanym i bezobjawowym nadciśnieniem tętniczym zaleca się leczenie farmakologiczne od BP \geq 150/95 mm Hg, a u kobiet z nadciśnieniem indukowanym ciążą (niezależnie od obecności białkomoczu), uprzednio istniejącym nadciśnieniem powikłanym, objawowym lub wtórnym — od BP \geq 140/90 mm Hg (Klasa I)</p> <p>3) U kobiet w ciąży docelowe BP wynosi $<$ 140/90 mm Hg. Zaleca się częstą kontrolę ABPM (Klasa I)</p> <p>4) Wartości BP \geq 170/110 mm Hg należy traktować, jako wskazanie do hospitalizacji (Klasa I)</p> <p>5) U kobiet w ciąży z nadciśnieniem tętniczym preferowanym lekiem jest metyldopa, od I trymestru można dołączyć labetalol, od II trymestru winian metoprololu i/lub antagonistę wapnia (nitrendipina lub nifedipina SR lub werapamil) (Klasa I)</p> <p>6) Jako lek IV rzutu można rozważyć dihydralazynę. Kontynuacja leczenia diuretykiem tiazydowym stosowanym przed ciążą jest kontrowersyjna (szkodliwość hipowolemii w ewentualnym stanie przedrzucawkowym i zwiększone ryzyko schizofrenii u dziecka) (Klasa II)</p> <p>7) W ciężkim, niekontrolowanym lekami doustnymi, nadciśnieniu tętniczym, możliwe jest zastosowanie nitrogliceryny we wlewie dożylnym, labetalolu i.v., ewentualnie urapidilu i.v. Konieczna jest także profilaktyka przeciwdrgawkowa z zastosowaniem siarczanu magnezu i.v. mającego również działanie hipotensyjne (Klasa I)</p> <p>8) Bezwzględnie przeciwwskazane podczas ciąży i karmienia są: inhibitory ACE, sartany, inhibitory reniny, antagoniści aldosteronu i diltiazem ze względu odnotowane lub potencjalne działanie teratogenne (Klasa III)</p> <p>9) Wszystkie leki hipotensyjne przenikają do mleka kobiecego, stąd podczas laktacji zalecane są te same preparaty co podczas ciąży (Klasa I)</p> <p>10) Nadciśnienie tętnicze jest wskazaniem do zastosowania 75–150 mg kwasu acetylosalicylowego na dobę, od 12 tygodnia ciąży aż do porodu, jako prewencja wystąpienia stanu przedrzucawkowego (Klasa I)</p> <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="400 1391 1447 1637"> <tr> <td data-bbox="400 1391 552 1480">Klasa I</td> <td data-bbox="552 1391 1447 1480">Zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1480 552 1570">Klasa II</td> <td data-bbox="552 1480 1447 1570">Sugestia zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1570 552 1637">Klasa III</td> <td data-bbox="552 1570 1447 1637">Zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania</td> </tr> </table>	Klasa I	Zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej	Klasa II	Sugestia zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego	Klasa III	Zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania
Klasa I	Zalecenie określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych, ewentualnie na jednoznacznej opinii ekspertów wynikającej z codziennej praktyki klinicznej						
Klasa II	Sugestia zasadności określonego postępowania, mimo braku lub niejednoznacznych dowodów z badań naukowych, opartą na opinii większości ekspertów wynikającej ze zdrowego rozsądku i osobistego doświadczenia klinicznego						
Klasa III	Zalecenie szkodliwości określonego postępowania na ogół oparte na jednoznacznych dowodach z badań naukowych lub braku uzasadnienia określonego postępowania						
<p>PTNT/PTK/PTGiP 2019 (Polska) Konflikt interesów: Brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży</u></p> <p>1) Zaleca się zaprzestanie palenia papierosów oraz spożywania alkoholu w czasie ciąży oraz w okresie karmienia (Klasa III, Poziom C)</p> <p>2) Przed zajściem w ciążę zaleca się unormowanie masy ciała (Klasa I, Poziom B)</p> <p>3) W drugim i trzecim trymestrze zaleca się spożycie 3 l/dobę wody, a w okresie laktacji 3,8 l/dobę. W pierwszym trymestrze zaleca się spożywanie 2,7 l/dobę (Klasa I, Poziom C)</p> <p>4) W czasie ciąży zaleca się stosowanie zdrowej, zbilansowanej i różnorodnej diety (Klasa I, Poziom C)</p> <p>5) U kobiet regularnie uprawiających wysiłek fizyczny przed ciążą zalecane jest kontynuowanie umiarkowanej aktywności fizycznej pod warunkiem dobrej kontroli RR (Klasa I, Poziom C)</p> <p>6) Zaleca się rozpoczęcie leczenia hipotensyjnego u kobiet w ciąży, jeśli wartości RR skurczowego \geq 140 mm Hg i/lub rozkurczowego \geq 90 mm Hg (Klasa I, Poziom B)</p> <p>7) Zaleca się utrzymywanie RR u kobiet w ciąży w zakresie wartości 110–139/81–85 mm Hg (Klasa I, Poziom C)</p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>8) W przypadku wartości RR ≥ 160 mm Hg i/lub ≥ 110 mm Hg zaleca się skierowanie do szpitala (Klasa I, Poziom C)</p> <p>9) Lekami pierwszego wyboru w leczeniu NT u kobiet w ciąży są: metyldopa, labetalol i nifedypina w postaci preparatu o przedłużonym uwalnianiu (Klasa I, Poziom B)</p> <p>10) U kobiet w ciąży w przypadku wskazań do stosowania kardioselektywnych beta--adrenolityków należy rozważyć zastosowanie metoprololu (Klasa I, Poziom C)</p> <p>11) Nie zaleca się stosowania w terapii hipotensyjnej w ciąży diuretyków i spironolaktonu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych) (Klasa II, Poziom C)</p> <p>12) Nie zaleca się stosowania w ciąży inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II, inhibitorów reniny oraz diltiazemu (z wyjątkiem szczególnych sytuacji klinicznych) (Klasa III, Poziom C)</p> <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="400 591 1447 1010"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dot. stosowania</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></td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="400 1055 1447 1227"> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. stosowania	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		Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	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	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
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. stosowania																							
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																								
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																							
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																							
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																							
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																								
<p>ISSHP 2018 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Jeden z autorów zgłosił występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Nadciśnienie pierwotne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Zaleca się wykorzystanie leków przeciwnadciśnieniowych, aby utrzymać ciśnienie w zakresie 80-85/110-140 mm Hg. Dopuszcza się rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem labetalolu, oksprenololu, metyldopy, nifedypiny, diltiazemu; prazosyna i hydralazyna są zwykle stosowane jako leki drugiej lub trzeciej linii. Główne zagrożenia związane z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym są następujące: <ul style="list-style-type: none"> stan przedrzucawkowy występujący u ciężarnej z nadciśnieniem poprzedzającym ciążę ograniczenie wzrostu płodu nadciśnienie złośliwe (u matki) W związku z powyższym należy monitorować rozwój stanu przedrzucawkowego w czasie każdej wizyty za pomocą analizy moczu oraz badań krwi (Hb, liczba płytek krwi, transaminaz wątrobowych, kwasu moczowego i kreatyniny) co najmniej w 28. i 34. tygodniu ciąży. Zaleca się dokonywanie oceny dobrostanu płodu za pomocą USG od 26 tygodnia ciąży w odstępach 2–4 tygodniowych, jeśli biometria płodu jest normalna lub częściej w przypadku podejrzenia ograniczenia wzrostu płodu. <p><u>Nadciśnienie ciążowe</u></p> <p>Należy utrzymywać ciśnienie tętnicze na poziomie 85/110-140 mm Hg; monitorować rozwój stanu przedrzucawkowego oraz rozwój płodu, szczególnie u kobiet z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego.</p> <p><u>Nadciśnienie spowodowane chorobą nerek</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Wyniki u matek i płodów są na ogół gorsze niż w populacji ogólnej, nawet gdy PChN ma łagodny przebieg Kontrola ciśnienia tętniczego u ciężarnych jest ważna dla przebiegu ciąży i długoterminowych skutków nerkowych dla kobiety. Ważne jest monitorowanie stanu przedrzucawkowego występującego u ciężarnej z nadciśnieniem poprzedzającym ciążę oraz prawidłowego rozwoju płodu. <p><u>Tzw. "efekt białego fartucha"</u></p> <p>W przypadku potwierdzenia rozpoznania "efektu białego fartucha", postępowanie można ograniczyć do regularnych pomiarów ciśnienia tętniczego w domu, bez wdrażania terapii lekami przeciwnadciśnieniowymi.</p>																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	<p>przynajmniej do poziomu ciśnienia tętniczego wynoszącego 110/160 mm Hg przy pomiarach dokonywanych przez lekarza.</p> <p>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>																								
<p>ESC/ESH 2018 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego</u></p> <p><u>Leczenie nadciśnienia w ciąży</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) U kobiet z nadciśnieniem ciążowym, nadciśnieniem ciążowym nałożonym na nadciśnienie przewlekłe lub z nadciśnieniem i subklinicznym uszkodzeniem narządu lub objawami zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy SBP \geq140 mmHg lub DBP \geq90 mmHg. (IC) 2) We wszystkich innych przypadkach zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, gdy SBP wynosi \geq150 mmHg lub DBP wynosi \geq95 mmHg. (IC) 3) Metylodopa, labetalol i antagoniści wapnia są zalecane jako leki z wyboru w leczeniu nadciśnienia w ciąży. (IB – metyldopa; IC – labetalol lub antagoniści wapnia) 4) Stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, antagonistów receptora angiotensyny lub bezpośrednich inhibitorów reniny nie jest zalecane podczas ciąży. (III C) 5) SBP \geq170 mmHg lub DBP \geq110 mmHg u kobiety w ciąży stanowi nagły przypadek i zaleca się przyjęcie do szpitala. (IC) 6) W ciężkim nadciśnieniu zaleca się leczenie za pomocą labetalolu dożylnie, doustnej metyldopy lub nifedypiny. (IC) 7) Zalecane leczenie przełomu nadciśnieniowego to labetalol dożylnie lub nikardypina i magnez. (IC) 8) W stanach przedrzucawkowych związanych z obrzękiem płucnym zalecane jest dożylnie podawanie nitrogliceryny. (IC) 9) U kobiet z nadciśnieniem ciążowym lub łagodnym stanem przedrzucawkowym zaleca się poród po 37 tygodniach ciąży. (IB) <p>W wytycznych metoprolol pojawia się w zaleceniach dotyczących nagłych przypadków nadciśnienia tętniczego wymagających natychmiastowego obniżenia ciśnienia tętniczego podczas dożylnego leczenia farmakologicznego. W przypadku ostrego rozwarstwienia aorty w leczeniu pierwszej linii zaleca się esmolol i nitroprusydek lub nitroglicerynę lub nikardypinę, natomiast leczenie alternatywne stanowi labetalol lub metoprolol.</p> <p>Klasa zaleceń</p> <table border="1" data-bbox="400 1088 1447 1559"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Sugestia dot. stosowania</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></td> </tr> <tr> <td>Klasa IIa</td> <td>Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością</td> <td>Należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa IIb</td> <td>Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie</td> <td>Można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>Klasa III</td> <td>Dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>Nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="400 1599 1447 1771"> <tbody> <tr> <td>Poziom A</td> <td>Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>Poziom B</td> <td>Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych</td> </tr> <tr> <td>Poziom C</td> <td>Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</td> </tr> </tbody> </table>	Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. stosowania	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		Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć	Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć	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	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
Klasa zaleceń	Definicja	Sugestia dot. stosowania																							
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																								
Klasa IIa	Dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością	Należy rozważyć																							
Klasa IIb	Przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie	Można rozważyć																							
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																							
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																								

ABPM – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia krwi (ang. *ambulatory blood pressure monitoring*); **BP** – ciśnienie krwi (ang. *blood pressure*); **ACE** – konwertaza angiotensyny; **Hb** – hemoglobina; **DBP** – ciśnienie rozkurczowe; **ESC** - European Society of Cardiology; **ESH** - European Society of Hypertension; **ISSHP** - International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; **NT** – nadciśnienie tętnicze; **PChN** – przewlekła choroba nerek; **RR** – ciśnienie tętnicze; **SBP** – ciśnienie skurczowe

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono cztery rekomendacje kliniczne, dotyczące postępowania z nadciśnieniem u ciężarnych: Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), wspólne wytyczne PTNT, PTGiP oraz Polskiego Towarzystwa

Kardiologicznego, wytyczne Międzynarodowego Towarzystwa badań nad Nadciśnieniem w Ciąży oraz wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego.

Wytyczne zalecają stosowanie leków hipotensyjnych u kobiet z nadciśnieniem ciążowym w przypadku gdy SBP ≥ 140 mmHg lub DBP ≥ 90 mmHg, natomiast w pozostałych przypadkach gdy SBP wynosi ≥ 150 mmHg lub DBP wynosi ≥ 95 mmHg. Zaleca się utrzymywanie RR u kobiet w ciąży w zakresie wartości 110–139/81–85 mm Hg. Leczeniem z wyboru u ciężarnych są metylodopa, labetalol i antagoniści wapnia. Polskie wytyczne wskazują również, że winian metoprololu można stosować od II. trymestru ciąży (PTNT 2015) oraz w przypadku wskazań do stosowania kardioselektywnych beta-adrenolityków (PTNT/PTK/PTGiP 2019). W wytycznych europejskich ESC/ESH 2018 metoprolol pojawia się w zaleceniach dotyczących nagłych przypadków nadciśnienia tętniczego wymagających natychmiastowego obniżenia ciśnienia tętniczego podczas dożylnego leczenia farmakologicznego. W przypadku ostrego rozwarstwienia aorty metoprolol jest wskazany jako leczenie alternatywne stosowane po pierwszej linii leczenia innymi preparatami.

3.5.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Brak rekomendacji.

3.5.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL Metocard:

- *Ze względu na brak odpowiednio kontrolowanych badań dotyczących stosowania metoprololu u kobiet w ciąży, lek można podawać pacjentkom w okresie ciąży jedynie w przypadku, gdy korzyść dla matki przewyższa ryzyko dla zarodka lub płodu.*
- *Leki beta-adrenolityczne mogą zmniejszać perfuzję łożyska i powodować śmierć płodu oraz przedwczesny poród. Obserwowano opóźnienie rozwoju wewnątrzmacicznego płodu po długotrwałym stosowaniu metoprololu u kobiet w ciąży z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym. Leki beta-adrenolityczne mogą przedłużać poród oraz wywoływać bradykardię u płodu i noworodka. Istnieją także doniesienia o występowaniu hipoglikemii, niedociśnienia, zwiększonej bilirubinemii oraz utrudnionej odpowiedzi na niedotlenienie tkanek u noworodka. Stosowanie metoprololu należy przerwać na 48 do 72 godzin przed planowanym porodem. W przypadku, gdy nie jest to możliwe – noworodka należy obserwować przez 48 do 72 godzin po urodzeniu pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zablokowania receptorów beta-adrenergicznych (np. powikłań sercowych i płucnych)*

3.5.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach objętych aktualnie refundacją w ramach listy A1.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: zaburzenia rytmu serca i nadciśnienie tętnicze w ciąży.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

3.5.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD [mg]	WDŚ/DDD [zł]
40.0, Leki beta-adrenolityczne – selektywne – do stosowania doustnego: Metoprololum, Metoprololi tartras									
Metocard, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	3,95	4,15	5,38	3,96	ryczałt	4,62	150	0,46
Metocard, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	6,38	6,70	9,05	7,93	ryczałt	4,32	150	0,22

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających metoprololum: 0,22 zł – 0,46 zł.

3.6. Poronienia nawykowe i zagrażające

3.6.1. Opis choroby

Definicja

Poronienie nawykowe (ICD-10: N96) stwierdza się w przypadku występowania kolejno 3 lub więcej poronień. W kilku pracach wskazano, że przyczyny poronień, które są określone po 2 poronieniach są zbliżone do przyczyn występujących po trzech lub większej liczbie poronień. (...). Poronienia są definiowane jako utraty ciąży przed 20 tygodniem ciąży i mogą być podzielone na: zarodkowe, definiowane jako utraty ciąży przed 10 tygodniem ciąży oraz płodowe, definiowane jak utraty po 10 tygodniu ciąży. U par z pierwotnymi poronieniami nawykowymi straty ciąży występują przed 20 tygodniem ciąży, natomiast w przypadku wtórnych poronień nawykowych kolejne trzy poronienia lub większa ich liczba są poprzedzone ciążą trwającą powyżej 20 tygodni.

Poronienie zagrażające (ICD-10: O20.0) charakteryzuje się zwykle bezbolesnym krwawieniem z macicy; czasami mogą wystąpić skurcze macicy o niewielkim natężeniu. W badaniu ginekologicznym stwierdza się uformowaną część pochwową, miernego stopnia krwawienie z kanału oraz powiększoną i okresowo napiętą macicę. Postępowanie w poronieniu zagrażającym polega na przedstawieniu pacjentce zaistniałej sytuacji i pouczeniu, jak ma się zachować. Poza nielicznymi wyjątkami, tj. niewydolnością fazy lutealnej i niewydolnością szyjki macicy, możliwości leczenia są bardzo ograniczone. Leżenie w łóżku może zmniejszyć ból, lecz prawdopodobnie nie wpłynie na poprawę warunków rozwoju płodu. Niemniej wydaje się, że zapewnienie ciężarnej spokoju zarówno fizycznego, jak i psychicznego zwiększa szansę na ustąpienie objawów i dalszy prawidłowy rozwój ciąży. Jeżeli natomiast krwawienie i ból się nasilają, rokowanie co do dalszego rozwoju ciąży jest złe. Skracanie się części pochwowej szyjki macicy oraz postępujące rozwieranie jej ujścia zewnętrznego i wewnętrznego świadczą o zbliżającym się poronieniu.

[Źródło: Skrzypczak 2015, Kutteh 2006]

Nie odnaleziono informacji dotyczących współczynnika obciążenia jednostką chorobową pacjenta ani wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w odniesieniu do poronień nawykowych oraz poronień zagrażających. Ze względu na brak danych, przedstawiono wskaźnik DALY dla szerszej kategorii zawierającej oceniane wskazanie zgodnie z metodologią GDB (GBD 2017 ICD-10).

Współczynnik obciążenia kobiet z krwotokiem przedporodowym, śródporodowym, poporodowym (ang. *maternal hemorrhage*) (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- krwotok, w którym utracono > 1 L krwi: 0,324 (0,220-0,442),
- krwotok, w którym utracono < 1 L krwi: 0,114 (0,078-0,159).

W 2017 r. wskaźnik DALY w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, dla krwotoku przedporodowego, śródporodowego oraz poporodowego (ang. *maternal hemorrhage*)¹⁴ wyniósł 5,86/100 000.

Współczynnik obciążenia poronieniem (ang. *maternal abortive outcome*) kobiet (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć) wynosi 0,114 (0,078-0,159).

W 2017 r. w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, wskaźnik DALY dla poronienia¹⁵ wyniósł 2,17/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Około 15% ciąż ulega samoistnemu poronieniu. (...) Około 25% wszystkich kobiet, które zaszły w ciążę, straciło jedną lub więcej ciąż. Częstość poronień koreluje z wiekiem ciążowym. Największą częstość utraty ciąży występuje przed implantacją i wynosi około 50%. W okresie poimplantacyjnym częstość poronień zmniejsza się do 12-24%. Przy widocznej w badaniu ultrasonograficznym czynności serca płodu ryzyko poronienia wynosi 3%. Ryzyko to zmniejsza się jeszcze bardziej, jeżeli stężenie progesteronu w surowicy krwi wynosi więcej niż 15 ng/ml. Po 13. tygodniu ciąży tylko 1% ciąż ulega samoistnemu poronieniu.

[Źródło: Skrzypczak 2015]

¹⁴ ICD-10: O20-O20.9, O43.2, O44-O46.9, O62-O62.9, O67-O67.9, O70, O72-O72.3

¹⁵ ICD-10: N96, O01-O07.9

Rokowanie i skutki następstw choroby

Duże znaczenie prognostyczne ma umiejscowienie pęcherzyka ciążowego, określone na podstawie badania USG. Pęcherzyki ciążowe umiejscowione w dniu macicy lepiej rokują co do dalszego rozwoju niż te, które znajdują się nad ujściem wewnętrznym. Pod względem prognostycznym oceniono również czynność serca płodu. W prawidłowo rozwijającej się ciąży czynność serca płodu (ang. fetal heart rate, FHR), która między 5. a 6. tygodniem wynosi 100 uderzeń/min, zwiększa się od 8.-9. tygodnia, osiągając częstość 140 uderzeń/min. Bradykardia w I trymestrze ciąży może być prognostycznie złym objawem. Innym czynnikiem rokowniczym jest czas trwania krwawienia. Uważa się, że źle rokują krwawienia z macicy trwające 4 dni lub więcej. (...) Utrzymywanie się podjednostki β -hCG przez dłuższy czas na stałym poziomie lub spadek jego wartości świadczy o malejącej aktywności trofoblastu. U pacjentek z martwym płodem klirens nerkowy β -hCG jest bardzo szybki, a okres półtrwania hCG – krótszy niż 3 dni. Zaobserwowano korelację między wolniejszym klirensem β -hCG a przetrwałą aktywnością trofoblastu. Znajomość stężenia β -hCG pozwala na dokładną interpretację obrazu ultrasonograficznego. We wczesnej ciąży badanie USG ma na celu określenie umiejscowienia pęcherzyka ciążowego, a w ciążach powyżej 6. tygodnia – potwierdzenie czynności serca płodu. Pęcherzyk ciążowy jest widoczny w macicy wówczas, gdy stężenie β -hCG jest większe niż 1200 mIU/ml. Jeżeli badanie ultrasonograficzne potwierdza obecność pęcherzyka ciążowego w macicy, a stężenie β -hCG jest mniejsze niż 1200 mIU/ml, to należy oczekiwać pustego pęcherzyka, bez echa zarodka, lub ciąży ektopowej, której towarzyszy pseudociążowy pęcherzyk w jamie macicy. Sytuacja odwrotna, tzn. gdy jama macicy nie zawiera pęcherzyka ciążowego, a stężenie β -hCG wynosi ponad 1200 mIU/ml, wskazuje na całkowite lub niepełne poronienie albo ciążę ektopową.

[Źródło: Skrzypczak 2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Ponieważ poronienie stanowi jedną z przyczyn niemożności donoszenia ciąży i urodzenia zdrowego dziecka, należy je rozpatrywać nie tylko w aspekcie medycznym, lecz także społecznym i rodzinnym. Dla większości kobiet poronienie jest zdarzeniem epizodycznym, u niektórych niestety się powtarza. Oceniono, że 0,4% kobiet doświadczyło aż trzech kolejno po sobie następujących poronień.

Profilaktyka poronień musi uwzględnić poradnictwo małżeńskie oraz wykonanie u każdej kobiety badania ogólnego i ginekologicznego jeszcze przed zajściem w ciążę. Badania te mają na celu wykrycie zaburzeń przemiany materii, utajonych źródeł zakażenia oraz ujawnienie rodzinnych zaburzeń genetycznych. Każde poronione jajo płodowe powinno być zbadane histopatologicznie. W przypadku powtarzających się poronień należy przeprowadzić wnikliwą analizę obejmującą wyniki badania ogólnego i badań specjalistycznych. Z metod diagnostycznych szczególnie godne polecenia są ultrasonografia i histeroskopia oraz badania w kierunku obecności przeciwciał antyfosfolipidowych. Badania te w wielu przypadkach pozwalają na ustalenie przyczyny wywołującej poronienie i na wdrożenie odpowiedniego leczenia.

[Źródło: Skrzypczak 2015]

3.6.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących poronień.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Geneva Foundation for Medical Education and Research, <https://www.gfmer.ch/>
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), <https://www.eshre.eu>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wytyczne praktyki klinicznej – poronienia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
<p>PTGiP 2015 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p><i>Do poronień samoistnych dochodzi zarówno w wyniku nieprawidłowości chromosomalnych zarodka, jak również przyczyn macicznych związanych najczęściej z zaburzeniami procesu implantacji. Do nieprawidłowego zagnieżdżenia przyczynia się między innymi nieodpowiednie przygotowanie endometrium spowodowane niedomogą lutealną, jak również zaburzenia immunologiczne, metaboliczne (hyperinsulinemia) oraz dotyczące układu krzepnięcia (trombofilie). Wydaje się, iż przyczyny maciczne mają szczególne znaczenie w występowaniu poronień nawracających, gdzie rzadziej stwierdza się nieprawidłowości chromosomalne u płodów. Niewydolność ciała żółtego i niedomoga lutealna może dotyczyć od 23 do 50% kobiet z poronieniami nawracającymi. Niestety, w chwili obecnej brak jednoznacznych dowodów wskazujących na skuteczność podawania gestagenów w profilaktyce poronień. Metaanaliza przeprowadzonych badań wskazuje jedynie na możliwą korzyść takiego postępowania u kobiet z trzema lub więcej poronieniami w wywiadzie.</i></p> <p>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</p>				
<p>ESHRE 2018 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zgłosiła występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>Poronienia nawykowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nie ma wystarczających dowodów naukowych, aby zalecać stosowanie progesteronu w celu poprawy wskaźnika urodzeń żywych u kobiet z poronieniami nawykowymi ze stwierdzoną niewydolnością fazy lutealnej (⊕⊕⊕○) - Progesteron stosowany dopochwowo nie poprawia wskaźnika urodzeń żywych u kobiet z niewyjaśnioną przyczyną poronień nawykowych (⊕⊕⊕○) <p>Zalecane postępowanie w przypadku dwóch lub więcej poronień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku stwierdzenia zespołu antyfosfolipidowego: niskie dawki aspiryny i profilaktyczne dawki heparyny (⊕○○○) - w przypadku występowania nieprawidłowości metabolicznych lub hormonalnych: lewotyroksyna (⊕⊕○○) - w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości macicy: nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność interwencji chirurgicznych (⊕○○○) - dodatkowo zaleca się profilaktyczne stosowanie witaminy D, optymalny styl życia oraz czułą opiekę (ang. <i>tender loving care, TLC</i>) <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="373 1115 1426 1220"> <tr> <td>⊕⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości</td> </tr> <tr> <td>⊕⊕⊕○ – dowody umiarkowanej jakości</td> </tr> <tr> <td>⊕⊕○○ – dowody słabej jakości</td> </tr> <tr> <td>⊕○○○ – dowody bardzo niskiej jakości</td> </tr> </table>	⊕⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości	⊕⊕⊕○ – dowody umiarkowanej jakości	⊕⊕○○ – dowody słabej jakości	⊕○○○ – dowody bardzo niskiej jakości
⊕⊕⊕⊕ – dowody wysokiej jakości					
⊕⊕⊕○ – dowody umiarkowanej jakości					
⊕⊕○○ – dowody słabej jakości					
⊕○○○ – dowody bardzo niskiej jakości					

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology; **IMSI** – docytoplazmatyczne podanie wyselekcjonowanego morfologicznie plemnika do komórki jajowej; **IVIG** – dożylnie podanie immunoglobulin; **LH** – hormon luteinizujący; **PICSI** – docytoplazmatyczna iniekcja plemnika wyselekcjonowanego metodą łączenia z kwasem hialuronowym; **PTGiP** – Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono dwie rekomendacje kliniczne, dotyczące postępowania w przypadku poronień nawykowych: Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (PTG 2015) oraz europejskie wytyczne ESHRE 2018. Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do poronień zagrażających.

Odnalezione rekomendacje nie zalecają stosowania progesteronu w celu zapobiegania poronieniom, ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających jego skuteczność. Leczenie zależne jest od przyczyny poronień i może obejmować leczenie chirurgiczne, diagnostykę genetyczną, aspirynę i heparynę (w zespole antyfosfolipidowym), antybiotyki, leczenie cukrzycy, leczenie nadczynności/ niedoczynności tarczycy oraz modyfikację stylu życia.

3.6.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Brak rekomendacji.

3.6.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL Luteina:

- *Progesteronum* – może być bezpiecznie stosowany w I trymestrze ciąży.
- Nie wykazuje działania maskulinizującego, wirylicyzującego, kortykosteroidowego i anabolicznego.

- *Brak dostatecznej dokumentacji klinicznej dotyczącej stosowania progesteronu w II i III trymestrze ciąży.*
- *Nie należy stosować u kobiet ze stwierdzonym poronieniem zatrzymanym.*

3.6.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach objętych aktualnie refundacją w ramach listy A1.
- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach dodatkowych: *zagrożenie poronieniem, zagrożenie porodem przedwczesnym jako lek wspomagający.*
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.
- *W określonych stanach są podawane przy planowaniu ciąży w II połowie cyklu nim ciąża zostanie potwierdzona.*

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii:

- *Leki te powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży. Jest to jedyna dostępna ambulatoryjnie rekomendowana forma leczenia, umożliwiająca zapobieganie porodowi przedwczesnemu oraz (...) poronieniu w ciążach uzyskanych metodą wspomaganego rozrodu.*
- *Polskie Towarzystwo Ginekologiczne rekomenduje stosowanie progesteronu w zagrażającym porodzie przedwczesnym (Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie 2015 r.)*
- *Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu i Embriologii rekomenduje stosowanie progesteronu w celu zapobiegania niewydolności lutealnej w ciąży uzyskanej metodami rozrodu wspomaganego.*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: poronienia, profilaktyka i leczenie porodu przedwczesnego
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

3.6.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	WDŚ/DDD [zł]
65.1, Hormony płciowe – progestageny – progesteron stosowane doustnie i dopochwowo									
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	30 szt.	43,20	45,36	54,40	51,88	ryczałt	6,08	90	0,18
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	60 tabl.	86,40	90,72	103,76	103,76	ryczałt	7,11	90	0,11
Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	30 szt.	21,60	22,68	28,58	25,94	ryczałt	5,84	90	0,35
Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	30 szt.	11,58	12,16	14,70	7,78	ryczałt	10,12	300	2,02

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

- Stosowanie dopochwowe: od 0,11 zł do 0,35 zł
- Stosowanie doustne: 2,02 zł.

3.7. Niedoczynność tarczycy

3.7.1. Opis choroby

Definicja

Niedoczynność tarczycy – ICD-10: E00.9, E01.8, E02, E03

Niedoczynność tarczycy (NT, ang. *hypothyroidism*) to zespół objawów klinicznych wywołanych niedoborem tyroksyny i wynikającym z tego niedostatecznym działaniem trójodotyroniny w komórkach ustroju, prowadzącym do uogólnionego spowolnienia procesów metabolicznych.

Ze względu na lokalizację uszkodzenia prowadzącego do niedostatecznej syntezy i wydzielania hormonów tarczycy wyróżnia się niedoczynność:

- pierwotną – wywołaną uszkodzeniem gruczołu tarczowego,
- wtórną – będącą wynikiem niedoboru lub braku wydzielania hormonu tyreotropowego (ang. *thyroid-stimulating hormone, TSH*) na skutek uszkodzenia przysadki,
- trzeciorzędową – spowodowaną brakiem lub niedostatecznym działaniem podwzgórzowej tyreolibertyny.

Najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy u kobiet w ciąży jest choroba Hashimoto, czyli przewlekłe autoimmunologiczne (limfocytowe) zapalenie tarczycy. Wśród innych przyczyn można wymienić m.in. stan po operacyjnym usunięciu tarczycy lub leczeniu jodem promieniotwórczym.

Nieleczona niedoczynność tarczycy stanowi zagrożenie zarówno dla matki, jak i dla płodu, dlatego powinna zostać rozpoznana i odpowiednio leczona przed ciążą i w jej trakcie.

Subkliniczna niedoczynność tarczycy (*subclinical hypothyroidism – SCH*) to stan, w którym podwyższonemu stężeniu tyreotropiny (TSH) towarzyszą prawidłowe stężenia wolnej tyroksyny i trójodotyroniny (fT4, fT3) oraz brak objawów klinicznych hipotyreozy lub są one słabo wyrażone. Rozpoznanie opiera się więc na ocenie wyników badań hormonalnych.

U ciężarnych definiuje się także tzw. izolowaną hipotyroksynemię, czyli stężenie wolnej lub całkowitej tyroksyny poniżej normy z towarzyszącym prawidłowym stężeniem TSH.

[Źródło: Miśkiewicz 2017; Zdrojowy-Welna 2015; Raport OT.4322.1.2018]

Obciążenie chorobą

Wartość współczynnika obciążenia niedoczynnością tarczycy pacjenta (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) wynosi 0,019 (0,010-0,032).

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years, DALY*) w polskiej populacji.¹⁶

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

NT diagnozowana jest ok. 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Występuje u ok. 1-6% osób poniżej 60 roku życia, a częstość występowania rośnie wraz z wiekiem. Obserwowane częstości występowania są zróżnicowane pomiędzy badaniami i między badanymi populacjami.

Jawną niedoczynność tarczycy stwierdza się u około 0,5% kobiet w ciąży. Postać utajoną (subkliniczną), która poprzedza rozwój jawnej niedoczynności tarczycy, występuje u 2–3% ciężarnych.

[Źródło: Zdrojowy-Welna 2015; Raport OT.4322.1.2018]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Wśród typowych objawów niedoczynności tarczycy można wymienić zwiększenie masy ciała, stałe uczucie zimna, zaparcie, suchą skórę, osłabienie, senność, zaburzenia koncentracji, pogorszenie nastroju, zaburzenia miesiączkowania i niepłodność. W okresie ciąży rozpoznanie niedoczynności tarczycy może być trudne,

¹⁶ Wskazanie niedoczynność tarczycy zostało zawarte w kategorii – „Zaburzenia endokrynologiczne, metaboliczne, krwi i immunologiczne” (GBD ICD-10). Uznano, że kategoria ta jest zbyt szeroka, zatem nie ma wiarygodnych dotyczących niedoczynności tarczycy.

ponieważ niektóre objawy, np. osłabienie czy zaburzenia koncentracji, mogą występować w przebiegu prawidłowej ciąży. Ponadto u wielu kobiet z utajoną niedoczynnością tarczycy nie stwierdza się żadnych objawów i chorobę można rozpoznać jedynie na podstawie badań hormonalnych. Zarówno utajona, jak i jawna niedoczynność tarczycy może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży; wśród możliwych powikłań wymienia się stan przedrzucawkowy i przedwczesny poród.

Nieleczona niedoczynność tarczycy ma także niekorzystny wpływ na rozwój płodu oraz dalszy rozwój dziecka. W pierwszych 10–12 tygodniach ciąży, kiedy tarczyca płodu nie produkuje jeszcze hormonów, jedynym ich źródłem jest tarczyca matki. W późniejszym okresie stopniowo zwiększa się produkcja hormonów tarczycy płodu, jednak praktycznie do końca ciąży korzysta on z hormonów tarczycy matki. W przypadku niedoczynności tarczycy matki niedobór hormonów tarczycy dotyczy więc także płodu. Hormony tarczycy są niezbędne do prawidłowego rozwoju mózgu płodu. Ich niedobór może prowadzić do wystąpienia powikłań, m.in. związanych z rozwojem mózgu płodu (wpływ na rozwój neuropsychologiczny dziecka). U noworodków kobiet z prawidłowo leczoną niedoczynnością tarczycy w okresie ciąży nie stwierdza się żadnych zaburzeń rozwojowych.

[Źródło: Miśkiewicz 2017]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Celem leczenia niedoczynności tarczycy jest przede wszystkim uzupełnienie brakujących hormonów. Celami terapii lewotyroksyną są: ustąpienie objawów i ustabilizowanie poziomu TSH w surowicy przy jednoczesnym uniknięciu tyreotoksykozy jatrogennej.

[Źródło: Raport OT.4322.1.2018]

3.7.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.01.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących niedoczynności tarczycy.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE), <http://www.ptendo.org.pl/>
- European Society of Endocrinology (ESE), <https://www.es-e-hormones.org/>
- European Thyroid Association (ETA), <https://www.eurothyroid.com/>
- International Society of Gynecological Endocrinology (ISGE), <https://www.isgesociety.com/>
- International Society of Endocrinology (ISE), <https://www.isendo.org>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wytyczne praktyki klinicznej – niedoczynność tarczycy

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ETA 2014 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy publikacji zgłosili brak konfliktu interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet ciężarnych i dzieci</p> <p>1) Subkliniczną niedoczynność tarczycy (subclinical hypothyroidism, SCH) powstałą przed poczęciem lub w czasie ciąży należy leczyć lewotyroksyną. (2S)</p> <p>2) Do tej pory nie jest dostępne żadne badanie interwencyjne, które wykazałoby korzyść z leczenia kobiet z niedoczynnością tarczycy w zakresie powikłań położniczych. (1S)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	<p>3) Leczenie lewotyroksyną można rozważyć w izolowanej hipotyroksynemii wykrytej w pierwszym trymestrze ciąży ze względu na jej związek z zaburzeniami neuropsychologicznymi u dzieci. (3W)</p> <p>4) Leczenie lewotyroksyną nie jest zalecane w przypadku izolowanej hipotyroksynemii wykrytej w drugim i trzecim trymestrze ciąży. (3S)</p> <p>5) Zalecanym leczeniem niedoczynności tarczycy u ciężarnych jest lewotyroksyna doustna. Nie zaleca się stosowania kombinacji lewotyroksyny z liotyroniną lub ekstraktu z tarczycy (ang. <i>desiccated thyroid</i>). (1S)</p> <p>6) Celem leczenia lewotyroksyną jest znormalizowanie wartości TSH w surowicy w zakresie referencyjnym określonym dla każdego trymestru ciąży. (1S)</p> <p>7) U nowo zdiagnozowanych ciężarnych pacjentek z SCH zalecana jest dawka początkowa 1,20 µg/kg/dobę. (2S)</p> <p>8) Kobiety z SCH lub z jawną niedoczynnością tarczycy, które chcą zajść w ciążę, powinny przyjmować lewotyroksynę w dawce zapewniającej poziom TSH <2,5 mU/l. (2S)</p> <p>9) U ciężarnych z niedoczynnością tarczycy leczonych lewotyroksyną przed poczęciem dawka może być zwiększona o 25% do 50%, w zależności od etiologii niedoczynności tarczycy i poziomu TSH przed zajściem w ciążę. (1S)</p> <p>10) Wartości TSH należy sprawdzać co 4–6 tygodni w pierwszym trymestrze ciąży oraz raz w drugim i trzecim trymestrze ciąży, a dawkę lewotyroksyny należy odpowiednio dostosowywać, aby osiągnąć poziom TSH <2,5 mU/l lub w zakresie referencyjnym specyficznym dla określonego trymestru. (2S)</p> <p>11) Po porodzie dawkę lewotyroksyny należy zmniejszyć do dawki sprzed ciąży. U kobiet z SCH zdiagnozowanym w czasie ciąży i poziomem TSH <5 mU/l oraz ujemnym TPOAb można zaprzestać stosowania lewotyroksyny po porodzie przy kontroli czynności tarczycy po 6 tygodniach od porodu. (2S)</p> <p>12) Kobiety, u których zdiagnozowano SCH podczas ciąży, powinny zostać poddane ponownej ocenie 6 miesięcy i 1 rok po porodzie, aby upewnić się, że leczenie lewotyroksyną jest wciąż konieczne. (2S)</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów</p> <table border="1" data-bbox="491 1057 1444 1234"> <tr> <td>S – silna rekomendacja/zalecenie (zastosowanie u większości pacjentów w większości przypadków;)</td> </tr> <tr> <td>W – słaba rekomendacja/sugestia (do rozważenia przez klinicystów, zastosowanie u wybranych pacjentów w wybranych okolicznościach)</td> </tr> <tr> <td>1 – dowody wysokiej jakości (badania RCT)</td> </tr> <tr> <td>2 – dowody umiarkowanej jakości (duże badania obserwacyjne)</td> </tr> <tr> <td>3 – dowody słabej jakości (opisy przypadków, opisy serii przypadków)</td> </tr> </table>	S – silna rekomendacja/zalecenie (zastosowanie u większości pacjentów w większości przypadków;)	W – słaba rekomendacja/sugestia (do rozważenia przez klinicystów, zastosowanie u wybranych pacjentów w wybranych okolicznościach)	1 – dowody wysokiej jakości (badania RCT)	2 – dowody umiarkowanej jakości (duże badania obserwacyjne)	3 – dowody słabej jakości (opisy przypadków, opisy serii przypadków)
S – silna rekomendacja/zalecenie (zastosowanie u większości pacjentów w większości przypadków;)						
W – słaba rekomendacja/sugestia (do rozważenia przez klinicystów, zastosowanie u wybranych pacjentów w wybranych okolicznościach)						
1 – dowody wysokiej jakości (badania RCT)						
2 – dowody umiarkowanej jakości (duże badania obserwacyjne)						
3 – dowody słabej jakości (opisy przypadków, opisy serii przypadków)						

ETA - European Thyroid Association; **SCH** – subkliniczna niedoczynność tarczycy (ang. *subclinical hypothyroidism*); **TSH** – hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*); **TPOAb** – przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono jedną rekomendację Europejskiego Towarzystwa Tyreologicznego (European Thyroid Association, ETA), dotyczącą postępowania w subklinicznej niedoczynności tarczycy (SCH) u kobiet ciężarnych i dzieci. ETA zaleca, by w leczeniu SCH powstałej przed poczęciem lub w czasie ciąży stosować doustną lewotyroksynę. U ciężarnych z niedoczynnością tarczycy leczonych lewotyroksyną przed poczęciem dawka może być zwiększona o 25% do 50%, w zależności od etiologii niedoczynności tarczycy i poziomu TSH przed zajściem w ciążę, natomiast u nowo zdiagnozowanych ciężarnych pacjentek z SCH zalecana jest dawka początkowa 1,20 µg/kg/dobę. Celem leczenia lewotyroksyną jest znormalizowanie wartości TSH w surowicy w zakresie referencyjnym określonym dla każdego trymestru ciąży – wartości TSH należy sprawdzać co 4–6 tygodni w pierwszym trymestrze ciąży oraz raz w drugim i trzecim trymestrze ciąży, a dawkę lewotyroksyny należy odpowiednio dostosowywać.

Stosowanie lewotyroksyny można rozważyć w izolowanej hipotyroksynemii wykrytej w pierwszym trymestrze ciąży ze względu na jej związek z zaburzeniami neuropsychologicznymi u dzieci, nie jest zalecana natomiast w przypadku izolowanej hipotyroksynemii wykrytej w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

3.7.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Brak rekomendacji.

3.7.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL Euthyrox:

- *Leczenie hormonami tarczycy należy prowadzić bez przerwy, szczególnie w czasie ciąży i karmienia piersią. W czasie ciąży zapotrzebowanie na lek może być nawet większe. Ze względu na zwiększone stężenie TSH w surowicy, które może wystąpić już w 4 tygodniu ciąży, kobiety w ciąży przyjmujące lewotyroksynę powinny kontrolować stężenie TSH w trakcie każdego trymestru ciąży, w celu potwierdzenia, że wartości TSH w surowicy matki mieszczą się w referencyjnym zakresie dla każdego trymestru ciąży. Zwiększone stężenie TSH w surowicy powinno zostać obniżone poprzez zwiększenie dawki lewotyroksyny. Po porodzie należy bezzwłocznie przywrócić dawki sprzed ciąży, ponieważ stężenie TSH po porodzie jest porównywalne do wartości sprzed ciąży. Stężenie TSH w surowicy powinno osiągnąć prawidłowe wartości od 6 do 8 tygodni po porodzie.*
- *Doświadczenie wykazało, że nie ma dowodów na teratogenne ani/lub na toksyczne działanie leku na płód człowieka stosując lek w zalecanych dawkach terapeutycznych. Nadmiernie duże dawki lewotyroksyny w czasie ciąży mogą mieć negatywny wpływ na rozwój płodu i rozwój postnatalny.*
- *W czasie ciąży lewotyroksyny nie należy stosować w skojarzeniu z lekami przeciwarczycowymi w leczeniu nadczynności tarczycy, gdyż dodatkowo przyjmowana lewotyroksyna może doprowadzić do konieczności zwiększenia dawki leków przeciwarczycowych.*
- *Z uwagi na to, że leki przeciwarczycowe, w przeciwieństwie do lewotyroksyny, mogą przechodzić przez łożysko w dawkach wywołujących działanie farmakologiczne, jednoczesne leczenie lewotyroksyną, wymagające stosowania większych dawek leków przeciwarczycowych może indukować niedoczynność tarczycy u płodu. W związku z tym w nadczynności tarczycy w czasie ciąży zawsze należy stosować leki przeciwarczycowe w monoterapii.*
- *W czasie ciąży nie należy przeprowadzać testów diagnostycznych polegających na zahamowaniu czynności tarczycy, ponieważ podawanie substancji radioaktywnych w czasie ciąży jest przeciwwskazane.*

ChPL Letrox:

- *Leczenie hormonami tarczycy należy nieprzerwanie prowadzić w okresie ciąży i laktacji.*
- *Prawidłowe stężenie hormonu tarczycy jest ważne aby zapewnić optymalne zdrowie dla matki i płodu.*
- *Pomimo szerokiego stosowania lewotyroksyny w okresie ciąży, jej negatywny wpływ na przebieg ciąży lub na zdrowie płodu/novorodka pozostaje nieznany. Ilość hormonów tarczycy wydzielana do mleka kobiecego podczas laktacji, nawet w przypadku leczenia dużymi dawkami lewotyroksyny, nie stanowi dawki wystarczającej dla rozwinięcia nadczynności tarczycy lub hamowania wydzielania TSH u niemowlęcia.*
- *W okresie ciąży, z powodu estrogenów krążących we krwi może zwiększać się zapotrzebowanie na lewotyroksynę. W związku z tym, należy kontrolować czynność tarczycy zarówno w trakcie, jak i po okresie ciąży i, jeśli to konieczne, dostosować dawkę lewotyroksyny.*
- *Jednoczesne stosowanie lewotyroksyny z lekami tyreostatycznymi, jako terapii wspomagającej w leczeniu nadczynności tarczycy w okresie ciąży, jest przeciwwskazane. Takie leczenie skojarzone z lewotyroksyną może powodować konieczność zastosowania większych dawek leku tyreostatycznego.*
- *Leki tyreostatyczne, w odróżnieniu od lewotyroksyny, mogą przenikać przez barierę łożyska w dawkach oddziaływujących na płód. Może to powodować rozwój niedoczynności tarczycy u płodu. Z tego powodu, w przypadku nadczynności tarczycy w okresie ciąży, dopuszczalna jest jedynie monoterapia z małymi dawkami leków tyreostatycznych.*
- *Nie wolno przeprowadzać testu supresyjnego u kobiet w ciąży i podczas laktacji.*

3.7.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- *Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniach objętych aktualnie refundacją w ramach listy A1.*

- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii:

- *Leki te powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży. Jest to jedyna rekomendowana forma leczenia, umożliwiająca zachowanie dobrostanu, zarówno kobiety ciężarnej, jak i dziecka.*
- *Niedoczynność tarczycy w ciąży oraz optymalizacja TSH w ciąży są stanami wymagającymi leczenia lewotyroksyną. W/w leczenie jest rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, Ginekologiczne i Tyreologiczne (Postępowanie w chorobach tarczycy u kobiet w ciąży. Endokrynologia Polska 2011 r.).*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: niewydolność tarczycy w ciąży.
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

3.7.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r, wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 20. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]	DDD [μg]	WDS/DDD [zł]
83.0, Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego									
Euthyrox N 100, tabl., 100 μg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	10,64	11,17	14,84	14,84	ryczałt	7,11	150	0,11
Euthyrox N 100, tabl., 100 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,78	6,07	8,20	7,44	ryczałt	4,32	150	0,13
Euthyrox N 112 μg, tabl., 112 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	6,02	6,32	8,64	8,33	ryczałt	4,29	150	0,11
Euthyrox N 125, tabl., 125 μg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	13,07	13,72	17,93	17,93	ryczałt	8,89	150	0,11
Euthyrox N 125, tabl., 125 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	6,45	6,77	9,30	9,30	ryczałt	4,44	150	0,11
Euthyrox N 137 μg, tabl., 137 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	6,70	7,04	9,77	9,77	ryczałt	4,87	150	0,11
Euthyrox N 150, tabl., 150 μg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	14,04	14,74	19,49	19,49	ryczałt	10,67	150	0,11
Euthyrox N 150, tabl., 150 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	7,56	7,94	10,88	10,88	ryczałt	5,33	150	0,11
Euthyrox N 175, tabl., 175 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	8,96	9,41	12,75	12,75	ryczałt	6,22	150	0,11
Euthyrox N 200, tabl., 200 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	9,62	10,10	13,77	13,77	ryczałt	7,11	150	0,11
Euthyrox N 25, tabl., 25 μg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	6,74	7,08	8,16	3,72	ryczałt	7,64	150	0,46
Euthyrox N 25, tabl., 25 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	4,82	5,06	5,61	1,86	ryczałt	5,61	150	0,67
Euthyrox N 50, tabl., 50 μg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	9,31	9,78	11,91	7,44	ryczałt	8,03	150	0,24
Euthyrox N 50, tabl., 50 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,18	5,44	6,52	3,72	ryczałt	6,00	150	0,36
Euthyrox N 75, tabl., 75 μg	100 szt. (4 blist.po 25 szt.)	10,04	10,54	13,48	11,16	ryczałt	7,65	150	0,15
Euthyrox N 75, tabl., 75 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,69	5,97	7,59	5,58	ryczałt	5,21	150	0,21
Euthyrox N 88 μg, tabl., 88 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,72	6,01	7,91	6,55	ryczałt	4,56	150	0,16
Letrox 100, tabl., 100 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,51	5,79	7,92	7,44	ryczałt	4,04	150	0,12
Letrox 125 mikrogramów, tabl., 125 μg	50 szt.	6,45	6,77	9,30	9,30	ryczałt	4,44	150	0,11
Letrox 150, tabl., 150 μg	50 szt.	7,88	8,27	11,21	11,16	ryczałt	5,38	150	0,11
Letrox 50, tabl., 50 μg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	5,18	5,44	6,52	3,72	ryczałt	6,00	150	0,36
Letrox 75 mikrogramów, tabl., 75 μg	50 szt.	4,97	5,22	6,84	5,58	ryczałt	4,46	150	0,18

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających lewotyroksynę: 0,11 zł – 0,67 zł

3.8. Pierwotna żółciowa marskość wątroby i cholestaza ciężarnych

3.8.1. Opis choroby

Definicja

Pierwotna marskość żółciowa (*primary biliary cirrhosis – PBC*) (**ICD-10: K74.3**) jest postępującym, cholestatycznym schorzeniem wątroby zaliczanym do przewlekłych chorób zapalnych. Choroba charakteryzuje się procesem patologicznym dotyczącym śródwątrobowych dróg żółciowych małego i średniego kalibru, co prowadzi do przewlekłej cholestazy, a następnie marskości i niewydolności wątroby.

Wystąpienie w drugiej połowie ciąży świądu oraz podwyższonego stężenia kwasów żółciowych stanowi podstawę rozpoznania cholestazy ciężarnych (**ICD-10: O26.6** Zaburzenia wątrobowe podczas ciąży, porodu i w połogu). Objawy te zanikają po porodzie i zazwyczaj nawracają w kolejnych ciążach. Jest to druga po wirusowym zapaleniu wątroby przyczyna żółtaczki ciężarnych.

[Źródło: Skubała 2014, Madejczyk 2015]

Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono wskaźnika lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji odnoszących się do pierwotnej żółciowej marskości oraz cholestazy ciężarnych. Ze względu na brak danych, przedstawiono wskaźnik DALY dla szerszej kategorii zawierającej oceniane wskazanie zgodnie z metodologią GDB (GBD 2017 ICD-10).

Wartość współczynnika obciążenia pacjenta marskością wątroby i innymi przewlekłymi chorobami wątroby (0- pełnia zdrowia; 1- śmierć) wynosi 0,178 (0,123-0,250).

W 2017 r. w polskiej populacji kobiet w wieku 15-49 lat, wskaźnik DALY dla marskości wątroby i innych przewlekłych chorób wątroby, których etiologia nie jest związana z zapaleniem wątroby typu B, C, spożywaniem alkoholu i NFLD/NASH (ang. *Non-alcoholic fatty liver disease/Non-alcoholic steatohepatitis*) wyniósł 18,27/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Pierwotna marskość żółciowa jest jednostką chorobową, którą najczęściej rozpoznaje się u kobiet (>90% przypadków) między 30. a 70. rokiem życia. Choroba występuje u kobiet i mężczyzn w proporcji 10-13: 1. Opisano kazuistyczne przypadki PBC u dzieci. Zasadniczo uznaje się jednak, że choroba rzadko pojawia się u osób poniżej 25. roku życia. W ostatnich latach obserwuje się częstsze rozpoznawanie przypadków PBC, co ma prawdopodobnie związek z rozwojem technik diagnostycznych i poszerzeniem wiedzy o PBC. Największą zapadalność odnotowuje się w Wielkiej Brytanii, Skandynawii, Kanadzie i USA – ogólnie w krajach półkuli północnej. Sugeruje się rodzinne predyspozycje do rozwoju choroby. Postuluje się też wpływ czynników epigenetycznych i środowiskowych, ponieważ obserwacje par bliźniąt monozygotycznych z PBC wykazują podobny czas pojawienia się choroby, ale różną dynamikę jej rozwoju.

W przypadku cholestazy ciężarnych największa częstość występowania obserwowana była w Chile i Boliwii (5-15%). W tych krajach, częstość ICP (wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych, ang. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*) ostatnio spadła (do 4%), podczas gdy zwiększyła się w krajach Europy, USA, Azji, Australii i niektórych krajach Ameryki Łacińskiej. W krajach skandynawskich i nadbałtyckich ICP występuje do 2% ciąż, natomiast w innych krajach Europy i Ameryki Północnej częstość występowania jest mniejsza niż 1%. W populacji Azji Południowej częstość występowania wynosi 0,8-1,46%. Na Litwie retrospektywne analizy ujawniły ICP w 0,4% ciąż.

[Źródło: Skubała 2014, PTG 2012]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Dzięki rozwojowi metod diagnostycznych w ostatnich latach wykrywa się nie tylko więcej przypadków PBC, lecz są one rozpoznawane na wcześniejszych etapach zaawansowania. Dawniej chorobę rozpoznawano na etapie zaawansowanej marskości wątroby (stąd nazwa jednostki), a obecnie diagnozę często stawia się na etapie wczesnym, gdy nie występują żadne objawy kliniczne. U wielu chorych leczenie okazuje się na tyle skuteczne, że stwierdza się zauważalne zmniejszenie częstości przeszczepów wątroby z powodu PBC. Rokowanie jest lepsze u pacjentów bez objawów choroby. W tej grupie osób przeżycie od rozpoznania do zgonu wynosi około

16 lat w porównaniu ze średnim okresem 7 lat w przypadkach występowania objawów. Szacuje się, że 30–70% (średnio 50%) chorych z objawami przeżywa 5 lat, natomiast średnie przeżycie bez transplantacji wątroby u chorych bez objawów wynosi 84% w ciągu 10 lat i 66% w ciągu 22 lat.

W przypadku cholestazy ciężarnych pojawia się ona ponownie w kolejnych ciążach u 45-70% kobiet oraz sporadycznie w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji. Bardzo rzadko cholestaza ciężarnych nie zanika po porodzie i prowadzi do zwłóknienia i marskości wątroby. U tych pacjentek od samego początku może występować przewlekła cholestatyczna choroba wątroby. Fińskie badanie populacyjne z ponad 10 tys. ciężarnych dowiodło, że pacjentki, u których rozwijała się cholestaza ciężarnych, miały większą podatność na rozwój kamicy pęcherzyka żółciowego, zapalenia pęcherzyka żółciowego, niealkoholowego zapalenia trzustki i niealkoholowej marskości wątroby, a także podwyższone ryzyko wystąpienia wirusowego zapalenia wątroby typu C. Nieprawidłowościami związanymi z ciążą w przebiegu cholestazy ciężarnych są niewydolność łożyska, poród przedwczesny i nagła śmierć płodu spowodowana prawdopodobnie wzrostem stężenia płodowych kwasów żółciowych. Wysokie stężenie matczynek kwasów żółciowych koreluje z zachorowalnością i śmiertelnością płodu.

[Źródło: Skubała 2014, Madejczyk 2015]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Jedynymi lekami zaaprobowanymi do leczenia pacjentów z PBC zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych są obecnie preparaty UDCA. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono optymalną dawkę 13–5 mg/kg m.c./dobę. W większości badań trwających średnio 8 lat dotyczących przebiegu naturalnego PBC stwierdzono, że przeżywalność u pacjentów leczonych była lepsza niż w populacji bez leczenia. We wczesnym okresie PBC podawanie UDCA ma na celu głównie ochronę uszkodzonych cholangiocytołów przed toksycznymi efektami działania kwasów żółciowych. W późniejszym etapie choroby lek stymuluje upośledzoną sekrecję w komórkach wątrobowych. Kwas ursodeoksycholowy przeciwdziała też apoptozie hepatocytów i cholangiocytołów indukowanej przez kwasy żółciowe. W badaniach potwierdzono wpływ leczenia na zmniejszenie stężenia bilirubiny, ALP, GGT, cholesterolu i IgM w surowicy. Jeśli UDCA wprowadzono do leczenia na wczesnym etapie choroby i stosowano odpowiednio długo, zauważono opóźnienie progresji histologicznej. Udowodniono, że stosowanie UDCA powoduje zmniejszenie liczby przeszczepów wątroby z powodu PBC. Większość badań podaje jednak, że stosowanie tego leku nie ma bezpośredniego korzystnego wpływu na przeżywalność pacjentów. Skuteczność leczenia może być oceniana na podstawie aktywności ALP (obniżenie) albo skali ryzyka Mayo, która uwzględnia wiek, stężenie albuminy, bilirubinę, PT i obecność lub brak zatrzymywania płynów. Terapia UDCA wiąże się z obniżeniem frakcji LDL cholesterolu, ale także ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju zylaków przełyku. Niestety u około 20% pacjentów nie stwierdza się istotnej poprawy wyników badań laboratoryjnych po terapii trwającej ponad 4 miesiące. Wskazuje to na znaczny stopień zaawansowania choroby wątroby i konieczność przeszczepienia narządu w ciągu 5 lat. (...)

Postępowanie u kobiet, u których rozpoznano cholestazę ciężarnych polega na leczeniu objawowym matki i monitorowaniu stanu płodu. Lekiem z wyboru jest kwas ursodeoksycholowy w dawce 10-15 mg/kg m.c., który jak pokazało kilka randomizowanych badań, przyczynia się do łagodzenia świądu i poprawy wyników laboratoryjnych, jednocześnie nie powodując niepożądanych reakcji zarówno ze strony matki, jak i płodu. Wysokie dawki kwasu ursodeoksycholowego (1,5-2 g/24 h) redukują nieprawidłowe matczyne i płodowe stężenie kwasów żółciowych i są całkowicie bezpieczne dla płodu. Kwas ursodeoksycholowy jest bardziej skuteczny w znoszeniu dolegliwości związanych ze świądem i lepiej obniża podwyższoną aktywność aminotransferaz i kwasów żółciowych niż cholestyramina. (...) Świąd i zaburzenie funkcjonowania wątroby ustępują natychmiast po porodzie, nie mając wpływu na zwiększenie umieralności matek. Główne zagrożenia związane z cholestazą ciężarnych to podwyższone ryzyko dla płodu. Monitorowanie stanu płodu zalecane jest ze względu na towarzyszącą cholestazie ciężarnych przewlekłą niewydolność łożyska. Niektórzy autorzy zalecają rozwiązanie ciąży zaraz po osiągnięciu przez płód dojrzałości płuc, stąd około 60% dzieci z ciąży powikłanej cholestazą ciężarnych rodzi się przedwcześnie. Pomimo wyboru optymalnego postępowania 20-40% płodów zagrożonych jest niedotlenieniem okołoporodowym oraz rzadko występującym zgonem okołoporodowym. Czynniki, które predysponują do tego typu sytuacji są wczesny początek cholestazy ciężarnych i znacząco podwyższone poziomy parametrów biochemicznych. Szwedzkie badanie populacyjne obejmujące 45 tys. ciężarnych (1,3%), wykazało korelację powikłań płodowych, takich jak poród przedwczesny, niedotlenienie czy zespół aspiracji smółki, z podwyższonym matczynym stężeniem kwasów żółciowych. Badanie to nie potwierdza jednoznacznie poprawy rokowań dla płodu przy wykorzystaniu terapii matki kwasem ursodeoksycholowym.

[Źródło: Skubała 2014, Madejczyk 2015]

3.8.2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 03.02.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość wątroby) oraz cholestazy ciężarnych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTG), <http://www.ptg-e.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH), <http://www.pasl.pl/>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), <https://easl.eu/>
- World Gastroenterology Organisation (WGO), <https://www.worldgastroenterology.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wytyczne praktyki klinicznej – pierwotne zapalenie dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość wątroby) u kobiet w ciąży z uwzględnieniem cholestazy ciężarnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTG-E 2018 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Nie podano informacji dotyczących występowania potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><i>W leczeniu PBC (pierwotne zapalenie dróg żółciowych, ang. primary biliary cholangitis) stosuje się przewlekle UDCA (kwas ursodeoksycholowy) w dawce 13-15 mg/kg/dobę i jest to jedyna zarejestrowana farmakoterapia w tej chorobie. W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem czy bezafibratem. Rola kwasu obeticholowego w świetle wyników prowadzonego w Europie badania klinicznego III fazy, wydaje się ograniczona zarówno u chorych we wczesnych fazach choroby i bez świądu skóry, jak i w stadium marskości wątroby. Nadal nie ma ustalonego postępowania u chorych nieodpowiadających w sposób zadawalający na terapię UDCA. Ostatnie badania wskazują, że bezafibrat lub kwas obeticholowy mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC. Schyłkowa niewydolność wątroby marskiej jest leczona przeszczepieniem wątroby. (...)</i></p> <p><i>Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ang. intrahepatic cholestasis of pregnancy – ICP) jest najczęstszą chorobą wątroby związaną z ciążą. (...) Celem leczenia jest złagodzenie klinicznych i biochemicznych objawów cholestazy oraz zapobieganie powikłaniom u płodu. UDCA w dawce 10-15 mg/kg/dobę jest lekiem z wyboru, powodującym u większości pacjentek zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, bezpieczny zarówno dla matki, jak i płodu. Ostatnie metaanalizy wykazały, że UDCA ma wpływ na poprawę parametrów położniczych. Wśród innych preparatów wykorzystywanych w leczeniu ICP wymienia się:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cholestyraminę podawaną doustnie w dawce 4-16 g/dobę, jednak lek ten może powodować biegunkę i przy dłuższym stosowaniu zaburza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. • Hydroksyzynę doustnie w dawce 25-50 mg/dobę. • S-adenozyl-L-metioninę dożylnie w dawce 800-1000 mg/dobę. <p><i>Wszystkie z wymienionych leków wykazują słabszą skuteczność w porównaniu z UDCA, więc są rzadko stosowane, w przypadku złej tolerancji UDCA. W sytuacji wydłużenia czasu protrombinowego należy rozpocząć suplementację witaminy K. Ciężarna z rozpoznaną ICP powinna być poddana ścisłej kontroli położniczej. Indukcja porodu przy niepowikłanej, łagodnej ICP zalecana jest po osiągnięciu dojrzałości płuc w 36-38. tygodniu ciąży. W przypadku znacznie nasilonej cholestazy z towarzyszącą żółtaczką, ukończenie ciąży rozważa się od 34. tygodnia ciąży po ocenie dojrzałości płuc.</i></p> <p><i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p>EASL 2017 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiła występowanie</p>	<p>Wytyczne zalecają konsultacje specjalistyczne dla wszystkich ciężarnych pacjentek w celu wyjaśnienia postępowania terapeutycznego i podkreślenia, że ciąża jest zazwyczaj dobrze tolerowana u pacjentów z PBC bez stwierdzonej marskości wątroby. Zaleca się także kontynuację leczenia z wykorzystaniem UDCA, mimo że dostępne dowody naukowe są ograniczone. Istotne jest także leczenie świądu, które może wymagać specjalistycznej porady, z zaznaczeniem, że w III trymestrze ciąży eksperci kliniczni stosują ryfampicynę (III, 1)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
potencjalnego konfliktu interesów	<p>Ciąża u pacjentek z marskością wątroby wiąże się z większym ryzykiem powikłań u matki i płodu. Zaleca się monitorowanie pacjentów w okresie prekonceptyjnym (III, 1)</p> <p>Siła dowodów naukowych:</p> <p>I – kontrolowane badania kliniczne z randomizacją</p> <p>II-1 – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji</p> <p>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne</p> <p>II-3 – opisy serii przypadków, przekonujące wyniki pochodzące z niekontrolowanych badań eksperymentalnych</p> <p>III – opinie ekspertów klinicznych, dane epidemiologiczne</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>1 – Silna rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „silnej” to wysoka jakość dowodów, istotne dla pacjenta wyniki zdrowotne, akceptowalne koszty</p> <p>2 – Słabsza rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „słabszej” to jakość dostępnych danych, niepewność odnośnie do bilansu korzyści i kosztów, niepewność/zmienność wartości i preferencji pacjentów, niepewność odnośnie do optymalnego zużycia zasobów.</p>

EASL – European Association for the Study of the Liver; ICP – cholestaza ciężarnych; PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych; PTGE-E – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii; UDCA – kwas ursodeoksycholowy

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, dotyczące postępowania w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (dawniej: pierwotna marskość wątroby) u kobiet w ciąży z uwzględnieniem cholestazy ciężarnych: Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E 2018) oraz europejskie wytyczne EASL 2017.

Odnalezione rekomendacje zalecają stosowanie kwasu ursodeoksycholowego jako leczenie z wyboru, gdyż u większości pacjentek obserwuje się zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych, a jednocześnie lek jest zwykle dobrze tolerowany. Europejskie wytyczne zwracają uwagę na ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania kwasu ursodeoksycholowego, aczkolwiek zaleca się kontynuację leczenia z jego wykorzystaniem. W cholestazie ciężarnych polskie wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania cholestyraminy (z zastrzeżeniem, że lek ten może powodować biegunkę i przy dłuższym stosowaniu zaburza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach), hydroksyzynę lub s-adenozyl-L-metioninę.

3.8.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Rekomendacja nr 75/2015z dn. 25 września 2015 r. ws. objęcia refundacją produktu leczniczego: Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego: Proursan, Acidum Ursodeoxycholicum, (...) we wskazaniu zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby, w ramach odrębnej grupy limitowej, z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. (...)

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla objęcia terapii lekiem Proursan finansowaniem ze środków publicznych. Wyniki analizy klinicznej wskazują, że terapia lekiem Proursan w odniesieniu do większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazuje różnic istotnych statystycznie w porównaniu do placebo oraz w porównaniu do postępowania terapeutycznego w naturalnym przebiegu choroby. Wnioskowanie opiera się na dowodach naukowych o ograniczonej wiarygodności metodycznej (niska jakość metodologiczna, niewielkie populacje osób badanych, względnie krótki czas obserwacji), w związku z czym wskazać także należy, że niepewność przedstawionych oszacowań jest wysoka. Oszacowania analizy klinicznej wskazują, że terapia może być opłacalna, ale ze względu na ograniczenia wiarygodności założeń dotyczących spodziewanych efektów zdrowotnych (modelowanie dla punktów końcowych bez różnic istotnych statystycznie w analizie klinicznej) wynik ten może nie być powtórzony po objęciu leku refundacją ze środków publicznych. Z uwagi na fakt, że jest to terapia dodana do istniejącego schematu terapeutycznego niezależnie od efektu zdrowotnego, koszt terapii jest kosztem dodatkowym.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/REK/RP_75_2015_Proursan.pdf]

3.8.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL Proursan, Ursocam, Ursoxyn:

Brak jest dostatecznych danych na temat stosowania kwasu ursodeoksycholowego, szczególnie podczas pierwszego trymestru ciąży. Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu w trakcie stosowania produktu we wczesnej fazie ciąży. Kwasu ursodeoksycholowego nie należy stosować w ciąży bez wyraźnej konieczności.

3.8.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: *cholestaza ciężarnych potwierdzona oznaczeniem poziomu kwasów żółciowych.*
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

Prof. dr hab. Jarosław Reguła – Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii

- Finansowanie *kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) w cholestazie ciężarnych jest godne poparcia. Poprawia jakość życia (zmniejsza świąd, poprawia parametry wątrobowe i żółciowe). W II i III trymestrze jest w pełni bezpiecznym lekiem i powinien być dostępny.*
- *Ze względu na powszechne pomyłki diagnostyczne proponuję jako kryteria włączenia dla tego leku w ciąży: świąd skóry + zwiększone stężenie kwasów żółciowych. Kwasy żółciowe powinny być standardowo oznaczane, bo fosfataza zasadowa i GGTP zawodzą w ciąży.*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: *cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych.*
- Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.

3.8.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 22. Produkty lecznicze wskazane w złączniku do zlecenia refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	DDD	WDŚ/DDD [zł]
245.0, Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy									
Acidum ursodeoxycholicum	Prousan, kaps., 250 mg	80,89	84,93	95,76	77,26	30%	41,68	750	1,39
	Ursocam, tabl., 250 mg	68,02	71,42	82,95	82,95	30%	24,89	750	0,75
	Ursocam, tabl., 250 mg	61,13	64,19	75,03	75,03	30%	22,51	750	0,75
	Ursopol, kaps. twarde, 300 mg	39,96	41,96	50,68	50,68	30%	15,20	750	0,76
	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	66,96	70,31	81,84	81,84	30%	24,55	750	0,74
	Ursoxyn, kaps. twarde, 250 mg	33,48	35,15	42,92	42,92	30%	12,88	750	0,77

Wysokości dopłat świadczeniobiorcy w przeliczeniu na DDD dla produktów leczniczych zawierających acidum ursodeoxycholicum: 0,75 zł – 1,39 zł. Dotyczy to wskazań refundowanych, tj. pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby (i zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą). W przypadku cholestazy ciężarnych wskazane produkty lecznicze nie będą dostępne dla ciężarnych w ramach refundacji – pełna cena detaliczna wynosi od 42,92 zł do 95,76 zł.

3.9. Szczepienia przeciw grypie

3.9.1. Opis choroby

ICD-10: J10 Grypa wywołana przez inny zidentyfikowany wirus grypy; J11 Grypa, wirus niezidentyfikowany

Definicja

Grypa sezonowa to ostre zakażenie wirusowe układu oddechowego z typowym okresem wylęgania wynoszącym 1–2 dni. Charakterystycznymi objawami zakażenia wirusami grypy są: gorączka, dreszcze, ból głowy, bóle mięśniowo-stawowe, zmęczenie i niekiedy suchy kaszel. Objawy chorobowe mogą się utrzymywać do 2 tygodni.

[Źródło: RAISE 2016]

Obciążenie chorobą

Współczynnik obciążenia pacjenta infekcją dolnych dróg oddechowych (0 – pełnia zdrowia; 1 – śmierć):

- Ostre infekcje dolnych dróg oddechowych o umiarkowanym przebiegu: 0,051 (0,032-0,074),
- Ostre infekcje dolnych dróg oddechowych o ciężkim przebiegu: 0,133 (0,088-0,190).

W 2017 r. wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*, DALY) w polskiej populacji kobiet, w wieku 15-49 lat, u których wystąpiły infekcje dróg oddechowych spowodowanych wirusem grypy wyniósł 5,21/100 000.

[Źródło: GBD 2017, GBD 2017 DW]

Epidemiologia

Każdego roku w Unii Europejskiej zakażonych wirusami grypy jest 25-100 milionów osób w każdym wieku

[Źródło: RAISE 2016]

Z danych epidemiologicznych NIZP-PZH wynika, że (...) w okresie od 01.09.2018 do 22.07.2019 na grypę i choroby grypopodobne zachorowało 4 491 879 osób, co oznacza 15% mniej zachorowań niż w analogicznym sezonie roku poprzedniego. Pomimo zmniejszonej w porównaniu do ubiegłego sezonu o blisko 6% liczbie hospitalizacji (17 118 hospitalizacji z podejrzeniem grypy), odnotowano wyższą liczbę zgonów z powodu grypy i jej powikłań, tj. 150, czyli o ponad 100 osób więcej w porównaniu do sezonu 2017/2018 (PZH 2020).

[Źródło: PZH 2020]

U kobiet w ciąży zapadalność na grypę sezonową potwierdzoną badaniem serologicznym określono na 483 (95%CI: 399-614) na 10 000 ciąż, natomiast zapadalność na grypę przebiegającą objawowo wynosi 371 (95%CI: 272-507). Badania dotyczące zapadalności na grypę u kobiet w ciąży są niskiej jakości.

[Źródło: Katz 2017]

Rokowanie i skutki następstw choroby

Grupy ryzyka ciężkiego i powikłanego przebiegu grypy obejmują m.in. kobiety w ciąży (...) W tych grupach ryzyka zakażenie wirusem grypy może prowadzić do wtórnych powikłań, najczęściej o etiologii bakteryjnej (w tym do zapalenia płuc, zapalenia zatok przynosowych, zapalenia ucha środkowego), wymagających hospitalizacji, a nawet kończących się zgonem (...) Powikłania ginekologiczno-położnicze: wzrost ryzyka poronienia i porodu przedwczesnego częstsze występowanie schizofrenii u dzieci w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego.

[Źródło: RAISE 2016]

Kobiety w ciąży stanowią populację narażoną na ryzyko poważnych powikłań grypy zagrażających zarówno matce (np. zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa), jak i płodowi (zwiększone ryzyko porodu przedwczesnego, małej urodzeniowej masy ciała, poronienia, obumarcia płodu, zaburzeń rytmu serca u płodu).

[Źródło: RAISE 2016]

Cele leczenia i znaczenie dla zdrowia obywateli

Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie z użyciem inaktywowanych szczepionek (podawanych domięśniowo lub śródskórnie). Wykonywanie szczepień przeciwko grypie sezonowej u kobiet w ciąży (niezależnie od zaawansowania ciąży) przy użyciu szczepionek inaktywowanych (z rozszczepionym

wirionem lub podjednostkowych) jest zalecane przez WHO, a także inne gremia eksperckie (...). Wyniki badań naukowych jednoznacznie wskazują na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionek inaktywowanych przeciw grypie stosowanych u kobiet w ciąży – zarówno dla matki, jak dziecka. (...) Dodatkowo, ponieważ szczepienie przeciw grypie nie jest możliwe u niemowląt w wieku poniżej ukończonych 6 miesięcy (co wynika z rejestracji szczepionek inaktywowanych), zaszczepienie kobiety w ciąży zapewnia pewną ochronę za pośrednictwem przeciwciał matczynych przysłanemu noworodkowi oraz powoduje zmniejszenie ryzyka transmisji wirusa u osób z najbliższego otoczenia noworodka i niemowlęcia (strategia kokonowa szczepień). Wykazano, że zaszczepienie kobiety ciężarnej zapobiega zachorowaniu na grypę potwierdzoną laboratoryjnie u dziecka oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby z objawami grypopodobnymi u matki. Skuteczność immunologiczna szczepienia przeciw grypie u kobiet w ciąży (tzn. wytwarzanie przeciwciał poszczepiennych) jest podobna jak u kobiet niebędących w ciąży. Udowodniono, że szczepienie przeciw grypie kobiet w ciąży z użyciem szczepionki inaktywowanej nie zwiększa ryzyka poronienia, porodu przedwczesnego, zakończenia ciąży cięciem cesarskim, a także nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u płodu oraz nie wpływa niekorzystnie na rozwój psychomotoryczny dziecka po urodzeniu. Szczepionkę przeciw grypie u kobiet ciężarnych należy podawać zgodnie z istniejącymi zaleceniami krajowymi.

[Źródło: RAISE 2016]

3.9.2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 17-19.02.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących szczepień przeciw grypie u kobiet w ciąży.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej: strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnosiwiatowych towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Ginekologów i Położników (PTGiP), <https://www.ptgin.pl/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Society of Gynecology (ESG), <https://www.esgynecology.org/>
- European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), <https://www.ebcog.org/>
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), <https://www.figo.org/>
- World Association of Trainees in Obstetrics & Gynecology (WATOG), <http://watog.org>
- Państwowy Zakład Higieny (PZH), <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/>
- Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy (OPZG), <http://www.npzg.pl/>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Ponadto uwzględniono publikacje wskazane jako wytyczne kliniczne przez KK w dziedzinie perinatologii (stanowisko z dn. 11.02.2020 r.), tj. Program Szczepień Ochronnych na rok 2020 i amerykańskie wytyczne ACOG (<https://www.acog.org/-/media/List-of-Titles/COListOfTitles.pdf>)

Wyszukiwanie ograniczono do okresu ostatnich 6 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższych tabelach

Tabela 23. Wytyczne praktyki klinicznej – grypa u kobiet w ciąży

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PSO 2020* (Polska) Konflikt <u>interesów:</u> brak informacji	<i>Program Szczepień Ochronnych na rok 2020</i> Szczepienia zalecane Szczepienie przeciw grypie: – domięśniowo lub podskórnym (według wskazań producenta szczepionki) – donosowo (według wskazań producenta szczepionki)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Szczególnie zalecane:</i></p> <p><i>W związku z przesłankami klinicznymi i indywidualnymi:</i></p> <p><i>(...) kobietom w ciąży lub planującym ciążę (...)</i></p> <p><i>Uwagi:</i></p> <p><i>Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki. Szczepionki są ważne tylko jeden sezon epidemiczny ze względu na co sezonowe zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia. Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia ze względu na szerszy zakres ochrony przed wirusem grypy typu B, zaleca się stosowanie szczepionek 4-walentnych.</i></p> <p><i>Nie podano siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p>PAN 2016 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>brak informacji</p>	<p><u>Stanowisko Polskiej Akademii Nauk w sprawie szczepień ochronnych</u></p> <p><i>Podczas 132. sesji Zgromadzenia Ogólnego 16 czerwca 2016 roku Polska Akademia Nauk stanowczo zarekomendowała stosowanie szczepień ochronnych</i></p> <p><i>(...) Wśród szczepień zalecanych znajduje się także szczepienie przeciw grypie. Obecnie w polskim PSO są zawarte jedno z najlepszych i najszerzych rekomendacji dotyczących szczepienia przeciw grypie. Obejmują one też zdrowe dzieci do 18. roku życia oraz kobiety w ciąży. (...)</i></p> <p><i>Wydział Nauk Medycznych PAN, Komitet Immunologii i Etiologii Zakażeń Człowieka PAN i Zgromadzenie Ogólne PAN stanowczo rekomendują stosowanie szczepień ochronnych.</i></p> <p><i>Nie podano siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p>WHO 2019 (Świat)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>brak informacji</p>	<p><u>Rekomendowany skład szczepionek przeciw grypie do stosowania w sezonie 2019-2020 na półkuli północnej</u></p> <p><i>Zaleca się, aby czterowalentne szczepionki przeciw grypie przeznaczone do stosowania na półkuli północnej w sezonie zachorowań na grypę 2019-2020 zawierały następujące szczepy:</i></p> <p>A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – podobny szczep;</p> <p>A/Kansas/14/2017 (H3N2) – podobny szczep;</p> <p>B/Colorado/06/2017 – podobny szczep (B/Victoria/2/87);</p> <p>B/Phuket/3073/2013 – podobny szczep (B/Yamagata/16/88).</p> <p><i>Wytyczne przygotowane przez grupę doradczą ekspertów w oparciu o dane wygenerowane przez WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).</i></p> <p><u>Zastosowanie szczepionek</u></p> <p><i>Szczepienie jest najbardziej efektywnym sposobem zapobiegania infekcjom i poważnym powikłaniom grypy. Szczepienie jest zalecane w szczególności osobom z grup wysokiego ryzyka oraz osobom przebywającym lub opiekującym się ludźmi z grup wysokiego ryzyka.</i></p> <p><i>WHO rekomenduje sezonowe szczepienie przeciw grypie u kobiet w ciąży (grypa o największym priorytecie).</i></p> <p><i>Nie podano siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>
<p>ACOG 2018 * (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>brak informacji</p>	<p><u>Szczepienie przeciw grypie w trakcie ciąży</u></p> <p><i>Coroczne szczepienie przeciw grypie przy pomocy szczepionki inaktywowanej rekomenduje się wszystkim osobom dorosłym i kobietom w ciąży lub planującym ciążę w trakcie sezonu zachorowań na grypę. Podanie dowolnej zarejestrowanej, właściwej dla wieku inaktywowanej szczepionki przeciw grypie jest bezpieczne w każdym trymestrze.</i></p> <p><i>Nie podano siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i></p>

* wskazano jako wytyczne kliniczne przez KK w dziedzinie perinatologii

** szczepionka VaxigripTetra (będąca przedmiotem niniejszej oceny) zawiera wirus grypy (inaktywowany, rozszczepiony) następujących szczepów: A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – podobny szczep (A/Brisbane/02/2018, IVR-190), A/Kansas/14/2017 (H3N2) – podobny szczep (A/Kansas/14/2017, NYMC X-327), B/Colorado/06/2017 – podobny szczep (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A), B/Phuket/3073/2013 – podobny szczep (B/Phuket/3073/2013, typ dziki)

Podsumowanie rekomendacji

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne: polskie PAN 2016, PSO 2020, światowe WHO 2019 oraz amerykańskie ACOG 2018. Według wszystkich odnalezionych wytycznych szczepienie przeciw grypie jest zalecane kobietom w ciąży jako grupie wysokiego ryzyka. W wytycznych WHO 2019 kobiety w ciąży zostały określone jako grupa o największym priorytecie szczepień. Wytyczne PSO 2020 i WHO 2019 doprecyzowują, że szczepienie powinno być wykonywane przy pomocy inaktywowanej szczepionki 4-walentnej. Wg WHO Zaleca się, aby czterowalentne szczepionki przeciw grypie przeznaczone do stosowania na półkuli północnej w sezonie zachorowań na grypę 2019-2020 zawierały następujące szczepy: A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 – podobny szczep; A/Kansas/14/2017 (H3N2) – podobny szczep; B/Colorado/06/2017 – podobny szczep; B/Phuket/3073/2013 – podobny szczep (są to szczepy wchodzące w skład szczepionki VaxigripTetra – przyp. analityka).

3.9.3. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji

Rekomendacja nr 90/2017 z dn. 28 grudnia 2017 ws. objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana

Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego VaxigripTetra, czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana, (...) we wskazaniu: czynne uodpornienie osób dorosłych po ukończeniu 65 roku życia w zapobieganiu grypy wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce pod warunkiem wprowadzenia instrumentu podziału ryzyka oraz znaczącego obniżenia ceny. (...)

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe uważa za zasadne objęcie refundacją szczepionki VaxigripTetra w populacji osób powyżej 65 r.ż. Szczepienie przeciwko grypie jako sposób zapobiegania zachorowaniom jest działaniem szeroko rekomendowanym przez liczne towarzystwa naukowe.

[Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/137/REK/RP_VaxiGrip_90_2017_KW.pdf]

3.9.4. Dodatkowe informacje na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

ChPL VaxigripTetra:

- *Kobiety w ciąży są w grupie wysokiego ryzyka powikłań grypy, w tym przedwczesnego porodu, hospitalizacji i zgonu: kobiety w ciąży powinny otrzymać szczepionkę przeciw grypie.*

Szczepionka VaxigripTetra może być podana we wszystkich okresach ciąży.

Większy zbiór danych dotyczący bezpieczeństwa stosowania inaktywowanych szczepionek przeciw grypie jest dostępny dla drugiego i trzeciego trymestru, w porównaniu z pierwszym trymestrem; jednakże dane z całego świata dotyczące stosowania inaktywowanych szczepionek przeciw grypie, w tym szczepionki Vaxigrip (trójwalentna inaktywowana szczepionka przeciw grypie), nie wskazują na żadne niepożądane objawy u płodu i matki związane ze szczepionką. (...)

Jedno badanie na zwierzętach z zastosowaniem szczepionki VaxigripTetra nie wykazało bezpośredniego ani pośredniego niekorzystnego wpływu na ciążę, rozwój zarodka / płodu lub wczesny rozwój po urodzeniu.

- *Bierne uodpornienie: podanie jednej dawki 0,5 ml kobietom w ciąży może chronić niemowlęta od urodzenia do wieku poniżej sześciu miesięcy, jednak nie wszystkie z tych niemowląt będą chronione.*

3.9.5. Stanowisko ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii:

- *Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: profilaktyka grypy w okresie zwiększonej zachorowalności.*
- *Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.*

Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii:

- *Wskazane leki powinny być finansowane w ramach listy bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży, we wskazaniu: szczepienia przeciwko grypie.*
- *Wskazane leki są zalecane przez wytyczne kliniczne u kobiet w ciąży.*

3.9.6. Dostępność leków dla pacjenta

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r., wskazane w załączniku do zlecenia leki finansowane są ze środków publicznych w Polsce na zasadach przedstawionych w tabeli poniżej.

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

Nazwa, postać i dawka	Opak.	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]	PDD ^a [ml]	WDŚ/DDD [zł]
247.0, Szczepionki przeciw grypie									
VaxigripTetra, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 0,5 ml	1 amp.-strzyk. 0,5 ml z igłą	35,83	37,62	45,76	45,76	50%	22,88	0,5	22,88

^a DDD nie są określone dla szczepionek – przyjęto, że PDD stanowi dawka dostępna w szczepionce VaxigripTetra

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy w przeliczeniu na PDD dla produktu leczniczego VaxigripTetra (czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana): 22,88 zł. Należy przy tym wskazać, że wskazanie refundacyjne dla szczepionki VaxigripTetra to „*czynne uodpornienie osób powyżej 65 roku życia w zapobieganiu grypie wywołanej przez dwa podtypy wirusa grypy A oraz dwa typy wirusa grypy B, które zawarte są w szczepionce*”. Zatem bez zmiany wskazania refundacyjnego, szczepionka nie będzie dostępna dla ciężarnych w ramach refundacji – pełna cena detaliczna wynosi 45,76 zł.

4. Dodatkowe produkty lecznicze – propozycje ekspertów klinicznych

Konsultanci Krajowi wskazali dodatkowe produkty lecznicze, które w ich opinii powinny zostać umieszczone na liście bezpłatnych leków dla kobiet w ciąży – stanowiska ekspertów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Produkty lecznicze wskazane przez Konsultantów Krajowych

Prof. dr hab. Krzysztof Czajkowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie położnictwa i ginekologii
<p>Dopegyt – lek obniżający ciśnienie krwi dla kobiet w ciąży. Jest to lek pierwszego rzutu w ciąży</p> <p>Labetalol – lek obniżający ciśnienie krwi. Dostępny w ostatnich latach tylko na import docelowy</p> <p>Immunoglobulina anty D – powinna być dostępna na bezpłatną receptę w dawce profilaktycznej zalecanej do podania około 28 tygodnia ciąży. W chwili obecnej lek na receptę jest płatny a NFZ refunduje jednostkom służby zdrowia podanie preparatu odliczając koszt od sumy wartości podpisanego kontraktu. W ten sposób wiele jednostek służby zdrowia nie chce podawać immunoglobuliny profilaktycznie aby nie zmniejszać swojego kontraktu. W rezultacie pojawiają się w sieci informacje o braku tej profilaktyki. Ilość potrzebnej immunoglobuliny do profilaktyki śródciążowej jest przewidywalna na podstawie danych z 2019 roku.</p> <p>Do rozważenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana refundacji leków u kobiet leczonych z powodu chorób przewlekłych (np. choroby autoimmunologiczne, tkanki łącznej itp.). W takim przypadku potrzebny jest rejestr np. na stronach NFZ lub ZUS (tak jak zwolnienia) z wpisem- potwierdzeniem przez lekarza, że kobieta jest w ciąży oraz z podaniem przewidywanego terminu porodu. W przypadku wcześniejszego zakończenia ciąży powinna być możliwa zmiana statusu. 2. Wprowadzenie do refundacji pessarów położniczych stosowanych w niewydolności szyjki macicy w przebiegu ciąży.
Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś – Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
<p>Acyklowir – leczenie opryszczki w ciąży – Rekomendacje PTG dotyczące zakażenia wirusem opryszczki wargowej u kobiet ciężarnych</p> <p>Szczepienie przeciw bezkomórkowemu krztuścowi, tężcowi i błonicy (Td/Tdap) – szczepienia w ciąży, Program Szczepień Ochronnych – rekomendowane przez ACOG (aktualizacja rekomendacji: 2019 r.)</p> <p>Immunoglobulina anty-D – Profilaktyka śródciążowa immunizacji antygenem D – Zalecenia Konsultantów Krajowych w dziedzinie położnictwa i ginekologii, transfuzjologii klinicznej i perinatologii z 2015 r.</p>
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński – Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii
<p>Doustne preparaty jodku potasu w dawkach profilaktycznych (mikrogramowych – 150-200 µ/dziennie), preparaty żelaza.</p> <p>Znacznie szerzej zakrojona opcja zakłada objęcie refundacją tych wszystkich leków, które są stosowane w wybranych grupach ciężarnych, a jednocześnie których nieprzyjmowanie przez kobietę ciężarną (np. ze względów na cenę) może zagrażać dobrostanowi płodu.</p>

5. Źródła

Wytyczne kliniczne	
Cukrzyca	
ADA-EASD 2018	Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: ADA-EASD Consensus Report 2018. https://www.easd.org/statements.html
FIGO 2015	Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynaecol Obstet. 2015; 131 Suppl 3: S173–S211, doi: 10.1016/S0020-7292(15)30007-2, indexed in Pubmed: 26433807 https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/FIGO_Initiative_on_GDM.pdf https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2017.0010/42956
PTD 2019	2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001. https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2019
PTGiP 2017	Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017 tom 2, nr 5, strony 215–229 https://journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/article/view/56571
Niedobór witaminy D	
Global Consensus – Munns 2016	MUNNS, Craig F., et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. Hormone research in paediatrics, 2016, 85.2: 83-106.
PTEiDD 2018	RUSIŃSKA, Agnieszka, et al. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of Vitamin D deficiency in Poland—recommendations of the Polish society of pediatric endocrinology and diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies—2018 update. Frontiers in endocrinology, 2018, 9: 246.
WHO 2016	WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization, 2016.
Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa	
ASH 2018	Bates, S. M., Rajasekhar, A., Middeldorp, S., McLintock, C., Rodger, M. A., James, A. H.,... & Schwab, N. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood advances, 2(22), 3317-3359.
ESC 2018	REGITZ-ZAGROSEK, Vera, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Kardiologia Polska (Polish Heart Journal), 2019, 77.3: 245-326.
Konsensus Polski 2017	TOMKOWSKI, Witold, et al. Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa – wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii Konsensus Polski 2017. Acta Angiologica, 2017, 23.2: 73-113.
Kourlaba 2016	Kourlaba, G., Relakis, J., Kontodimas, S., Holm, M. V., & Maniadas, N. (2016). A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 132(1), 4-10.
Zespół antyfosfolipidowy	
EULAR – Andreoli 2017	Andreoli L, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):476-485. https://ard.bmj.com/content/76/3/476
EULAR – Tektonidou 2019	Tektonidou MG, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019;78:1296–1304. https://ard.bmj.com/content/78/10/1296
International Consensus - Giacomelli 2017	Giacomelli R, et al. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. Autoimmun Rev. 2017 Sep;16(9):911-924. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997217301830?via%3Dihub
Reumatologia 2016 – Ostanek 2016	Ostanek L. Zespół antyfosfolipidowy. Reumatologia 2016; supl. 1: 36-44, w: Aktualizacja zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach reumatycznych na podstawie rekomendacji EULAR/ACR. Reumatologia 2016; supl. 1. https://www.termidia.pl/Czasopismo/Reumatologia_Suplement-48/Numer-1-2016
Wady zastawkowe serca	
ESC/EACTS 2017	Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Valvular-Heart-Disease-Management-of Referowska M., Leśniak W.: Postępowanie w wadach zastawkowych serca – cz. III. Podsumowanie wytycznych European Society of Cardiology i European Association for Cardio-Thoracic Surgery 2017. Med. Prakt., 2018; 5: 10–24. https://kardiologia.mp.pl/wytyczne/esc/wady-zastawkowe-serca/186300.postepowanie-wwadach-zastawkowych-serca

	Wytuczne ESC/EACTS dotyczące leczenia zastawkowych wad serca w 2017 roku Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Kardio- i Torakochirurgów (EACTS) do spraw leczenia zastawkowych wad serca. <i>Kardiologia Polska</i> 2018; 76, 1: 1–62. https://www.ptkardio.pl/Wytuczne_ESC_EACTS_dotyczące_leczenia_zastawkowych_wad_serca_w_2017_roku-2912
ESC 2018	Regitz-Zagrosek V. et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy, The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), Endorsed by: the International Society of Gender Medicine (IGM), the German Institute of Gender in Medicine (DGesGM), the European Society of Anaesthesiology (ESA), and the European Society of Gynecology (ESG), <i>European Heart Journal</i> (2018) 39, 3165–3241. https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiovascular-Diseases-during-Pregnancy-Management-of Wytuczne ESC dotyczące postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży (2018). Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. postępowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego podczas ciąży. <i>Kardiologia Polska</i> 2019; 78, 3: 245–326 https://www.ptkardio.pl/Wytuczne_ESC_dotyczące_postępowania_w_chorobach_układu_sercowo_naczyniowe_go_podczas_ciazy_2018-3120
Niedobór kwasu foliowego	
EUROCAT 2017	EUROCAT. Prevalence charts and tables. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en (data dostępu: 21.02.2020 r.)
PTGiP 2017	BOMBA-OPÓŃ, Dorota, et al. Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i połogu. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> , 2017, 2.5: 210-214.
WHO 2016	WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization, 2016.
Nadciśnienie tętnicze	
ESC/ESH 2018	WILLIAMS, Bryan, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). <i>European heart journal</i> , 2018, 39.33: 3021-3104.
ISSHP 2018	BROWN, Mark A., et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. <i>Hypertension</i> , 2018, 72.1: 24-43.
PTNT 2015	TYKARSKI, Andrzej, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym—2015 rok. <i>Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce</i> , 2015, 1.1: 1-70.
PTNT/PTK/PTGiP 2019	PREJBISZ, Aleksander, et al. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. <i>Ginekologia i Perinatologia Praktyczna</i> , 2019, 4.2: 43-111.
Poronienia nawykowe i zagrażające	
Coomarasamy 2015	Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. <i>N Engl J Med</i> 2015;373(22):2141–48. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
ESHRE 2018	ESHRE Guideline Group on RPL, et al. "ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss." <i>Human reproduction open</i> 2018.2 (2018): hoy004.
Haas 2013	Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2013;10:CD003511. doi: 10.1002/14651858. CD003511.pub3.
PTG 2015	Bomba-Opoń, Dorota, et al. "Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące stosowania progesteronu w ginekologii i położnictwie, 2015, <i>Ginekol Pol.</i> 3/2015, 86, 234-238.
Niedoczynność tarczycy	
ETA 2014	LAZARUS, John, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. <i>European thyroid journal</i> , 2014, 3.2: 76-94.
Pierwotna żółciowa marskość wątroby	
EASL 2017	EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. <i>Journal of Hepatology</i> , 2017, 67.1: 145-172.
PTG-E 2018	HARTLEB, Marek, et al. Choroby cholestatyczne u dorosłych-wytuczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). 2018.
Szczepienie przeciw grypie	
ACOG 2016	Committee Opinion No. 661: Integrating Immunizations Into Practice. <i>Obstet Gynecol.</i> 2016 Apr;127(4):e104-7 https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2016/04000/Committee_Opinion_No_661_Integrating.44.aspx
ACOG 2018	ACOG Committee Opinion. Influenza Vaccination During Pregnancy. <i>Obstet Gynecol</i> 2018, 131:e109-14 https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Influenza-Vaccination-During-Pregnancy
PAN 2016	Stanowisko Polskiej Akademii Nauk w sprawie szczepień ochronnych. <i>NAUKA</i> 3/2016: 169-170 http://cejsh.icm.edu.pl/cejsh/element/bwmeta1.element.pan-n-yid-2016-iid-3-art-000000000011/c/681-690-1-PB.pdf

PSO 2020	Program Szczepień Ochronnych na rok 2020. KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia rok 2019 poz. 87. http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727
WHO 2019	Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season. World Health Organization. 21 February 2019 (updated on 21 March 2019) https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/ Vaccine use. World Health Organization. https://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/
Problemy zdrowotne	
Cukrzyca	
PTD 2019	2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabet 2019; 8, 1. DOI: 10.5603/DK.2019.0001. https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2019
PTGiP 2017	Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą, Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2017 tom 2, nr 5, strony 215–229 https://journals.viamedica.pl/ginekologia_perinatologia_prakt/article/view/56571
Niedobór witaminy D	
Bomba 2016	BOMBA-OPON, Dorota, et al. Suplementacja witaminy D w położnictwie i ginekologii. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna, 2016, 1.1: 20-29.
Gadomski 2017	GADOMSKI, Artur, et al. The effects of vitamin D deficiency in human organism. Nowa Pediatria, 2017.
Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	
Konsensus Polski 2017	TOMKOWSKI, Witold, et al. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa—wytyczne profilaktyki, diagnostyki i terapii Konsensus Polski 2017. Acta Angiologica, 2017, 23.2: 73-113.
OT.4322.1.2018	Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, Nr: OT.4322.1.2018
Wady zastawkowe serca	
Ablewska 2015	Ablewska U. Wady serca u kobiet w ciąży. Kardiologia po Dyplomie Nr 09-10 (wrzesień) / 2015. https://podyplomie.pl/kardiologia/19873_wady-serca-u-kobiet-w-ciazy
https://www.wl.cm.umk.pl/	Świątkiewicz I. Nabyte wady zastawkowe serca. https://www.wl.cm.umk.pl/katedra-kardiologii-i-chorob-wewnetrznych/plany-seminariow-dla-studentow/
Niedobór kwasu foliowego	
Albrecht 2016	ALBRECHT, Katarzyna, et al. Genetycznie uwarunkowana postać niedokrwistości Addisona-Biermera—opis przypadku dwuletniej dziewczynki.
Cieślik 2011	CIEŚLIK, Ewa; GĘBUSIA, Agnieszka. Skutki niedostatecznej podaży kwasu foliowego ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia dla kobiet w wieku rozrodczym. Hygeia Public Health, 2011, 46.4: 431-436.
Cieślik 2012	CIEŚLIK, Ewa; KOŚCIEJ, Anna. Kwas foliowy—występowanie i znaczenie. Problemy Higieny i Epidemiologii, 2012, 93.1: 1-7.
Dudek 2017	Dudek M, et al. Ocena podaży żelaza i kwasu foliowego u kobiet w wieku rozrodczym. Forum zaburzeń metabolicznych. 2017: 8(2)
Hamułka 2011	Hamułka J, et al. Ocena spożycia żelaza, witaminy B12 i folianów w grupie kobiet w wieku prokreacyjnym. Roczn. PZH. 2011; 62(3): 263–270
Imran 2019	IMRAN, Mohammed, et al. Anemia with prgnancy. Sohag Medical Journal, 2019, 23.3: 100-105.
Metz 2008	METZ, Jack. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B12 or folate deficiency does not translate into a comparable prevalence of anemia. Food and nutrition bulletin, 2008, 29.2_suppl1: S74-S85.
PTGiP 2017	BOMBA-OPON, Dorota, et al. Suplementacja folianów w okresie przedkoncepcyjnym, w ciąży i porożu. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna, 2017, 2.5: 210-214.
Nadciśnienie tętnicze	
PTNT/PTK/PTGiP 2019	PREJBISZ, Aleksander, et al. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna, 2019, 4.2: 43-111.
OT.431.8.2017	Trandate (labetalol) we wskazaniu nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Nr: OT.431.8.2017
Poronienia nawykowe i zagrażające	
Kutteh 2006	Kutteh WH., Stephenson MD., Poronienia nawykowe. W: Bieber EJ., Sanfilippo JS., Horowitz IR., Ginekologia kliniczna, Tom 3, Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2009: 829-834.
Skrzypczak 2015	Skrzypczak J., Poronienie. W: Bręborowicz G.H., Położnictwo i ginekologia, Tom 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2015:85-91.
Niedoczynność tarczycy	
Miśkiewicz 2017	Niedoczynność tarczycy w ciąży https://www.mp.pl/pacjent/endokrynologia/choroby/79804.niedoczynnosc-tarczycy-w-ciazy [dostęp: 3.02.2020 r.]

Zdrojowy-Welna 2015	ZDROJOWY-WELNA, Aleksandra, et al. Postępowanie w subklinicznej niedoczynności tarczycy u kobiet ciężarnych i dzieci. <i>Family Medicine & Primary Care Review</i> , 2015, 1: 60-65.
OT.4322.1.2018	Opracowanie w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji osób powyżej 75 roku życia, Nr: OT.4322.1.2018
Pierwotna żółciowa marskość wątroby	
Madejczyk 2015	Madejczyk M., Grzymisławski M., Choroby wątroby w ciąży. W: Bręborowicz G.H., Położnictwo i ginekologia, Tom 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2015: 239-247.
Skubała 2014	Skubała A., Piekarska A., Strycharz-Żak M., Pierwotna marskość żółciowa, <i>Hepatologia</i> 2014; 14: 34–43.
PTG 2012	Leszczyńska-Gorzela B., et al., Rekomendacje Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w wewnątrzwątrobowej cholestazie ciężarnych, <i>Ginekol Pol.</i> 9/2012, 83, 713-717.
Grypa	
Katz 2017	Katz, M. A., Gessner, B. D., Johnson, J., Skidmore, B., Knight, M., Bhat, N.,... & Fell, D. B. (2017). Incidence of influenza virus infection among pregnant women: a systematic review. <i>BMC pregnancy and childbirth</i> , 17(1), 155.
PZH 2020	Państwowy Zakład Higieny (PZH). Szczepionka przeciw grypie. Ostatnia aktualizacja: 4 lutego 2020 https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa/3/#jak-wiele-zachorowan-na-grype-wystepuje-w-polsce
RAISE 2016	Szczepienia przeciw grypie: podstawowe fakty dla lekarzy pierwszego kontaktu w Europie Synteza opracowana przez ekspertów europejskich na podstawie zaleceń krajowych i najlepszych praktyk w Wielkiej Brytanii i Holandii. Wydanie II uaktualnione Warszawa 2016. Raising Awareness of Influenza Strategies in Europe (RAISE). http://opzq.cn-panel.pl/resources/dokumenty/dla-pracownikow/Poradnik_RAISE_calosc.pdf
Problem decyzyjny	
Bręborowicz 2015	Bręborowicz G.H., Markwitz W., Organizacja opieki medycznej nad kobietą w ciąży, W: Bręborowicz G.H., Położnictwo i ginekologia, Tom 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2015:63-72.
Szpera-Goździewicz 2015	Szpera-Goździewicz A., Zmiany ustrojowe w przebiegu ciąży, W: Bręborowicz G.H., Położnictwo i ginekologia, Tom 1, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2015:45-59.
Pozostałe źródła	
GBD 2017 DW	Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2017) Disability Weights. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017. http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-disability-weights (data dostępu: 20.02.2020 r.)
GBD 2017 ICD-10	Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Causes of Death and Nonfatal Causes Mapped to ICD Codes. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-cause-icd-code-mappings (data dostępu: 21.02.2020 r.)
GDB 2017	Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2018. http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool .
GUS 2020	Pojęcia stosowane w statystyce publicznej – Wiek rozrodowy. Źródło definicji: Autor: Holzer Jerzy Z. Miejsce publikacji: PWE W-wa. https://stat.gov.pl/metainformacje/sloownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/864.pojecie.html (data dostępu: 20.02.2020 r.)
James 2018	James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N.,... & Abdollahpour, I. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. <i>The Lancet</i> , 392(10159), 1789-1858.

6. Załączniki

- Załącznik 1. Aneks do opracowania w sprawie oceny efektywności produktów leczniczych w populacji kobiet w ciąży – Ocena punktowa poszczególnych elementów zlecenia.