

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



RUPATADYNA (RUPALLER) W LECZENIU DOROSŁYCH I DZIECI W WIEKU POWYŻEJ 12 ROKU ŻYCIA Z ALERGICZNYM ZAPALENIEM BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA I/LUB POKRZYWKĄ

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 10.11.2020 r.

W dniu 02 marca 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.4.2021.TG.6 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Farmak International Spółka z o.o.

Aleja Jana Pawła II 22,
00-133 Warszawa, Polska

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted text block]

Spis treści

1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1. Alergiczny nieżyt nosa	8
2.1.1. Definicja	8
2.1.2. Klasyfikacja	8
2.1.3. Epidemiologia	9
2.1.4. Etiopatogeneza	11
2.1.5. Obraz kliniczny.....	12
2.1.6. Ocena nasilenia ANN.....	13
2.1.7. Przebieg naturalny	13
2.1.8. Rokowanie i wpływ na jakość życia.....	14
2.1.9. Rozpoznanie	15
2.1.10. Leczenie.....	16
2.2. Pokrzywka	19
2.2.1. Definicja	19
2.2.2. Klasyfikacja	20
2.2.3. Epidemiologia	21
2.2.4. Etiopatogeneza	22
2.2.5. Obraz kliniczny.....	23
2.2.6. Ocena aktywności pokrzywki	24
2.2.7. Przebieg naturalny, rokowanie i wpływ na jakość życia	25
2.2.8. Rozpoznanie	25
2.2.9. Leczenie.....	28
3. ANALIZA WYTYCZNYCH	31
3.1. Postępowanie w ANN	32
3.1.1. Wytyczne polskie	32
3.1.2. Wytyczne zagraniczne	33
3.2. Postępowanie w pokrzywce	41
3.2.1. Wytyczne polskie	41
3.2.2. Wytyczne zagraniczne	42
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	45

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce	45
4.2. Aktualna praktyka w Polsce	54
4.3. Rekomendacje finansowe	57
4.4. Aktualny status refundacyjny rupatadyny w krajach europejskich.....	60
5. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	62
5.1. Populacja	62
5.2. Interwencja	62
5.3. Komparatory.....	62
5.4. Punkty końcowe	63
6. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW	65
6.1. Rupatadyna	65
6.2. Loratadyna	67
6.3. Desloratadyna	68
6.4. Cetyryzyna	70
6.5. Lewocetyryzyna	72
7. BIBLIOGRAFIA	75
8. SPIS TABEL	79
9. SPIS WYKRESÓW	80
10. SPIS RYSUNKÓW	81

Indeks skrótów

AAAAI/ACAAI	Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii <i>American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / American College of Allergy, Asthma & Immunology</i>
AAO-HNS	Amerykańska Akademia Otolaryngologii – Chirurgii Głowy i Szyi <i>(American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery)</i>
AAS	Wskaźnik aktywności obrzęku naczynioruchowego <i>(Angioedema Activity Score)</i>
ANN	Alergiczny nieżyt nosa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARIA	Organizacja pozarządowa współpracująca ze Światową Organizacją Zdrowia w ramach Globalnego Sojuszu Przeciwno Przewlekłym Chorobom Układu Oddechowego <i>(Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma)</i>
ASCIA	Australijsko-azjatyckie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej <i>(Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy)</i>
BSACI	Brytyjskie Towarzystwo Alergologii i Immunologii Klinicznej <i>(British Society for Allergy and Clinical Immunology)</i>
CADTH	Kanadyjska agencja HTA <i>(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</i>
DDD	Zdefiniowana dawka dobową <i>(Defined Daily Dose)</i>
EAACI/GA2LEN/EDF/WAO	Wspólna inicjatywa europejskich i światowych towarzystw naukowych: <i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology / Global Asthma and Allergy European Network / European Dermatology Forum / World Allergy Organization</i>
ECAP	Badanie epidemiologiczne chorób alergicznych w Polsce <i>(Epidemiology of Allergic Disorders in Poland)</i>
ECRHS	Europejskie badanie epidemiologiczne dotyczące zdrowia układu oddechowego <i>(The European Community Respiratory Health Survey)</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>(European Medicine Agency)</i>
EPP	Badanie epidemiologiczne: „Epidemiologia Pokrzywki w Polsce”

GSK	Glikokortykosteroidy
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICAR	Międzynarodowy Konsensus dot. Alergii i Rynologii (<i>International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis</i>)
IgE	Immunoglobulina typu E
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ISAAC	Międzynarodowe badanie dotyczące astmy i alergii wśród dzieci (<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>)
KLR	Kolegium Lekarzy Rodzinnych
LPH	Leki przeciwhistaminowe
LPH-I	Leki przeciwhistaminowe I generacji
LPH-II	Leki przeciwhistaminowe II generacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
OTC	Lek dostępny bez recepty (<i>Over-The-Counter</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
UAS	Wskaźnik aktywności pokrzywki (<i>Urticaria Activity Score</i>)
UCT	Test kontroli pokrzywki (<i>Urticaria Control Test</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie terapii z wykorzystaniem rupertadyny (preparat Rupaller) w leczeniu dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat (≥ 12 r.ż.) z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Kody ICD-10:

- J30 – naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa;
- J31 – przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa;
- L50 – pokrzywka.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego rupertadyny oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania rupertadyny oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA) w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać rupertadynę w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie rupertadyny ze środków publicznych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Alergiczny nieżyt nosa

2.1.1. Definicja

Alergiczny nieżyt nosa (ANN, ang. *allergic rhinitis*), inaczej nazywany również alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, to zespół objawów klinicznych wywołanych przez reakcję zapalną, powstałą w wyniku wytworzenia przeciwciał IgE po ekspozycji na alergen [1, 2].

Według klasyfikacji ICD-10 rozpoznanie ANN oznacza się kodem:

- J30.XX – naczynioruchowy i alergiczny nieżyt nosa; oraz
- J31.0 – przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa.

2.1.2. Klasyfikacja

W przeszłości ANN dzielono na sezonowy oraz całoroczny, w zależności od czasu ekspozycji na alergen wywołujący objawy. W praktyce klasyfikacja ta może być myląca, gdyż często objawy całorocznej alergii nie występują przez cały rok. Obecnie, najnowsze wytyczne ARIA (ang. *Allergic Rhinitis and its Impact of Asthma*), zalecają podział ANN na okresowy i przewlekły – w zależności od długości występowania objawów. Dodatkowo, wyróżnia się podział ANN w zależności od ciężkości objawów (łagodny, umiarkowany lub ciężki) (Tabela 1) [1, 3].

Tabela 1.
Klasyfikacja ANN

Klasyfikacja	Opis
Klasyfikacja ze względu na czas trwania choroby	
Okresowy	Trwający <4 dni w tygodniu lub <4 tygodnie
Przewlekły	Trwający >4 dni w tygodniu i >4 tygodnie
Klasyfikacja ze względu na nasilenie objawów	
Łagodny	Nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów
Umiarkowany lub ciężki	Spełnione ≥ 1 z: <ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia snu • utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu • trudności w pracy lub nauce • uciążliwe objawy
Klasyfikacja ze względu na alergeny wywołujące objawy	
Sezonowy	Wywołany przez alergeny sezonowe

Klasyfikacja	Opis
Całoroczny	Wywołany przez alergeny całoroczne

2.1.3. Epidemiologia

Nieżyt nosa, w szczególności ANN, stanowi jedną z najczęściej występujących chorób układu oddechowego dotyczącą zwykle osoby młode, w wieku produkcyjnym. Częstość zachorowań na ANN zwiększa się każdego roku. Większą zachorowalność obserwować można w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wiekowych [1]. Aktualnie nie ma wiarygodnego badania oceniającego globalne występowania nieżyty nosa. Trudności w oszacowaniach i badaniach epidemiologicznych wynikają przede wszystkim z nakładania się różnych form etiologicznych oraz różnorodności objawów o niejednakowym nasileniu [3].

2.1.3.1. Świat i Europa

Epidemiologię ANN w Europie i na świecie najlepiej obrazują trzy duże badania epidemiologiczne: ECRHS i GA₂LEN (populacja dorosłych) oraz ISAAC (populacja dzieci) [4–6].

ECRHS (ang. The European Community Respiratory Health Survey) było długoterminowym badaniem dotyczącym zdrowia układu oddechowego, głównie w odniesieniu do astmy i alergii, w ogólnej populacji europejskiej. Pierwszą turę badania (ECRHS-I) przeprowadzono w latach 1990–1992 w populacji dorosłych w wieku 20–44 lat. Kolejną (ECRHS-II) przeprowadzono około dziewięć lat później w tej samej grupie osób. Ostatecznie, badanie ECRHS-II, przeprowadzone w latach 1999–2001, obejmowało około 12 tys. osób z 14 krajów, głównie europejskich, ale również w USA i Australii [4]. Wyniki badania ECRHS wskazują, iż na świecie częstość deklarowanego ANN u dorosłych w wieku 20–44 lat waha się od 11,8% (Hiszpania) do 46,0% (Australia). W Europie częstość występowania ANN w tej grupie wiekowej szacuje się na 20,9% [4]. Aktualniejsze dane dotyczące występowania ANN w populacji europejskiej pochodzą z badania ankietowego przeprowadzonego w latach 2008–2009 przez The Global Allergy and Asthma Network of Excellence (GA₂LEN). Badanie obejmowało ponad 52 tys. osób w wieku 18–75 lat z 12 krajów europejskich, w tym również z Polski. Wyniki wskazują, że częstość ANN w zależności od kraju wynosiła od 22,6% do 43,9% osób, w większości wahała się w granicach między 25% a 33% [6].

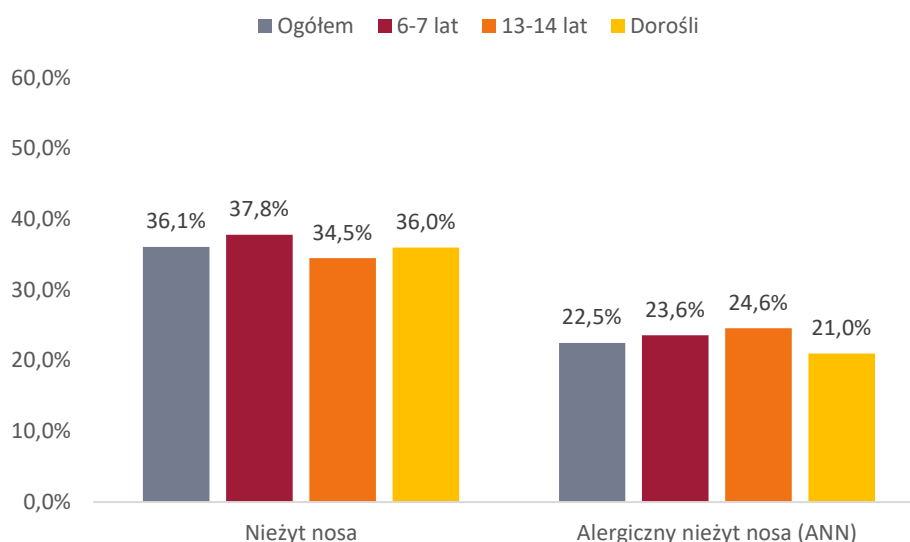
Celem badania ISAAC (ang. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) było porównanie częstości występowania objawów astmy, nieżyty nosa i egzemy w populacji dzieci w różnych krajach. W ramach projektu przeprowadzono 2 przekrojowe badania kwestionariuszowe w odstępie średnio 7 lat w dwóch grupach wiekowych (6–7 i 13–14 lat). Drugie z badań ankietowych przeprowadzono w latach 1999–2004 i obejmowało prawie 500 tys. dzieci [5]. Wyniki badania wskazują, że w przypadku dzieci w wieku 13–14 lat, objawy ANN występują z częstością 15,1% - w zakresie od 4,5% (Gruzja) do 45,1% (Paragwaj) [5].

2.1.3.2. Polska

Najaktualniejsze i najpełniejsze dane epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia ANN w Polsce pochodzą z badania ECAP (ang. *Epidemiology of Allergic Disorders in Poland*). Badanie zostało przeprowadzone w latach 2006–2008 na ponad 22 tys. osób. W pracy wykorzystano przetłumaczone i zwalidowane kwestionariusze opracowane na potrzeby badań ECRHS II i ISAAC. Badaniem objęto dzieci w wieku 6–7 i 13–14 lat oraz młodych dorosłych w wieku 20–44 lat. Dodatkowo 25% ankietowanych zostało przebadanych przez lekarzy alergologów.

Ogólnie nieżyt nosa zgłosiło 36% ankietowanych (Wykres 1). Najniższy współczynnik chorobowości występował w regionie wiejskim (23%), najwyższy w dużych aglomeracjach miejskich (44% w Gdańsku). Obecność ANN deklarowało 23% ankietowanych (Wykres 1). W tym przypadku również niższy wskaźnik chorobowości zaobserwowano na wsi w porównaniu z aglomeracjami miejskimi (16% vs 23%). ANN występował częściej u mężczyzn niż u kobiet (24% vs 21%) [7].

Wykres 1.
Częstość występowania nieżytu nosa oraz ANN w Polsce (badanie ECAP)



Spośród 4783 osób, które zgłosiły się na badanie w klinice alergologicznej, diagnozę ANN potwierdzono u 29% pacjentów – u 48% zdiagnozowano ANN okresowy, u pozostałych 52% ANN przewlekły. Ogółem, ANN okresowy zdiagnozowano u 14% pacjentów, przewlekły – u 15%, sezonowy – u 16% oraz całoroczny – u 15% (Tabela 2).

Badanie ECAP nie obejmowało populacji 15–19 lat oraz chorych powyżej 45. roku życia, niemniej nie odnaleziono aktualniejszych danych dotyczących chorobowości ANN odnoszących się do populacji wnioskowanej. Nie zidentyfikowano ponadto danych dotyczących zapadalności na ANN w populacji polskiej.

Tabela 2.
Częstość występowania ANN przerywanego, przetrwałego, sezonowego oraz całorocznego (badanie ECAP)

Grupa wiekowa	ANN (N=4783), n (%)		ANN (N=2597), n (%)	
	Okresowy	Przewlekły	Sezonowy	Całoroczny
6–7 lat	151 (11,4)	173 (13,0)	85 (11,2)	96 (12,6)
13–14 lat	189 (14,3)	220 (16,7)	134 (17,9)	135 (18,1)
20–44 lata	320 (15,0)	332 (15,6)	182 (16,7)	161 (14,8)
Ogółem	660 (13,8)	725 (15,2)	401 (15,6)	392 (15,2)

2.1.4. Etiopatogeneza

Wystąpienie ANN warunkuje miejscowa lub ogólnoustrojowa nadprodukcja swoistych przeciwciał IgE w odpowiedzi na kontakt z alergenem. Objawy występują po ekspozycji na określony alergen, najczęściej w przypadku osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i przez to wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE.

Alergeny dzielimy na wziewne, pokarmowe i zawodowe (Tabela 3). ANN najczęściej wywołują alergeny wziewne, w tym sezonowe (pyłki roślin) lub całoroczne (roztocze kurzu domowego, naskórek i sierść zwierząt czy pleśnie). O wiele rzadziej przyczyną ANN są alergeny pokarmowe lub zawodowe [1, 2, 8].

Tabela 3.
Alergeny wywołujące objawy ANN

Alergen	Opis	
Pyłki roślin	Wytwarzane w dużej ilości oraz przenoszone przez wiatr na duże odległości (nawet do 200 km). Czas trwania i okres pylenia może się różnić w poszczególnych latach. W Polsce najczęściej są to pyłki traw i zbóż uprawnych, chwastów i drzew.	
Roztocze	Do najważniejszych należą roztocza kurzu domowego oraz mączne. Wywołują objawy całoroczne z zaostrzeniami w szczytowym okresie występowania roztoczy (wrzesień–październik oraz kwiecień–maj).	
Alergeny wziewne	Sierść, naskórek, wydzieliny	W przypadku zwierząt domowych, alergeny występują w dużych ilościach w kurzu domowym i tapicerce mebli. Mogą pozostawać w mieszkaniu nawet wiele miesięcy po usunięciu zwierzęcia.
	Grzyby	W tym pleśnie i grzyby drożdżopodobne. Pleśnie żyjące w środowisku domowym mogą być odpowiedzialne za przewlekłe objawy ANN.
	Inne	W tym alergeny karaluchów (rzadko występują w Polsce), figowiec benjamina, enzymy bakteryjne stosowane w przemyśle przy wyrobie mydeł i innych detergentów
Alergeny pokarmowe	Mogą wystąpić krzyżowe reakcje alergiczne między alergenami pokarmowymi i wziewnymi.	

Alergen		Opis
Alergeny zawodowe	Lateks	Czynnikiem ryzyka uczulenia jest częste i długotrwałe używanie rękawiczek (główny alergen zawodowy pracowników ochrony zdrowia). ANN jest tyko jednym z objawów uczulenia.
	Związki o dużej masie cząsteczkowej	Białka roślinne i zwierzęce
	Związki o małej masie cząsteczkowej	Pełnią rolę haptenu (m.in. metale, barwniki i bezwodniki kwasów)

Proces patogenezy ANN rozpoczyna się od połączenia alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej. Prowadzi to do uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkadziesiąt minut pojawiają się objawy ANN (w tym wodnisty wyciek z nosa, kichanie czy świąd), uwalniane są czynniki chemotaktyczne i cytokiny, które z kolei powodują gromadzenie się m.in. eozynofiliów, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa. W wyniku pobudzenia chemotaksji, rekrutacji, aktywacji, różnicowania i wydłużenia przeżycia komórek zapalnych dochodzi do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego oraz samoistnej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa [1].

2.1.5. Obraz kliniczny

Wczesna faza reakcji alergicznej występuje już w ciągu kilku do kilkunastu minut po kontakcie z alergenem. Pojawiają się wtedy tzw. objawy histaminozależne, do których należą świąd, kichanie, wyciek surowiczej wydzieliny, a następnie obrzęk błony śluzowej nosa zależny od działania leukotrienów i prostaglandyn. Po ok. 6–12 godzinach występuje późna faza reakcji alergicznej, która uzależniona jest w głównej mierze od eozynofilowego zapalenia błony śluzowej nosa. Charakterystycznym objawem tej fazy jest jego obrzęk objawiający się niedrożnością i nadwrażliwością [1, 9]. Objawy ANN dzielą się na podmiotowe i przedmiotowe (Rysunek 1) [1].

Wyciek wodnistej wydzieliny z nosa jest objawem charakterystycznym dla sezonowego ANN, natomiast zatkanie nosa – dla całorocznego. U większości chorych (~70%) objawy nasilają się w nocy i podczas wczesnych godzin porannych.

Rysunek 1.
Objawy przedmiotowe i podmiotowe ANN

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe
<ul style="list-style-type: none"> • Wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym ANN); • Kichanie, często napadowe; • Zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (najczęściej w całorocznym ANN); • Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła – może być przyczyną przewlekłego kaszlu; • Świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; • Niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; • Niekiedy objawy ogólnoustrojowe – niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaczerwienienie nosa; • Przeczasy na koniuszku nosa, które tworzą się w wyniku ciągłego pocierania, pocieranie ku górze koniuszku nosa, ciągłe oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami (tzw. cienie alergiczne) i pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki (fałdy Denniego i Morgana) – objawy te występują głównie u dzieci; • Zaczerwienienie spojówek i łzawienie oczu u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek.

2.1.6. Ocena nasilenia ANN

W ocenie nasilenia objawów wykorzystuje się skalę VAS (0-100) – wartości >60–70 mm wskazują na ANN stopnia umiarkowanego lub ciężkiego [1]. Do oceny nasilenia objawów nosowych stosuje się również skalę TNSS (ang. *Total Nasal Symptom Score*). Skala ta najczęściej ocenia 4 podstawowe objawy ANN: wyciek z nosa, świąd nosa, kichanie i drożność nosa, stąd często określana jest również jako T4SS. Nasilenie objawów oceniane jest przez pacjenta w skali 0–3 (brak, słabe, umiarkowane lub ciężkie), ocena może odnosić się do objawów doświadczanych w danej chwili lub w okresie ostatnich 24 lub 12 godzin [3, 10]. Innym kluczowym aspektem przy ewaluacji ciężkości ANN jest ocena wpływu choroby na jakość życia. Jakość życia u osób z ANN zwykle ocenia się przy użyciu kwestionariusza RQLQ (ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*) [10].

2.1.7. Przebieg naturalny

ANN jest chorobą przewlekłą, współistniejącą z wieloma innymi stanami chorobowymi (Rysunek 2). W przypadku 60–95% pacjentów z ANN można zaobserwować współwystępowanie alergicznego zapalenia spojówek, natomiast zapalenie błony śluzowej nosa (szczególnie w przewlekłym ANN), może doprowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co z kolei zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. U pacjentów z ANN występuje również 3–8 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że około 80% chorych na astmę ma równocześnie ANN, natomiast jeden na trzech pacjentów z ANN zachoruje na astmę oskrzelową w ciągu 10 lat. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej lub jej zaostrzeń należy włączyć właściwe leczenie ANN [1, 8].

Rysunek 2.
Choroby współistniejące z ANN



2.1.8. Rokowanie i wpływ na jakość życia

ANN jest chorobą przewlekłą, niezagrażającą życiu. U części pacjentów po kilkuletnim okresie, objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie – szczególnie w przypadku alergii na pyłki [1]. Choroba ma jednak niebagatelny wpływ społeczno-ekonomiczny, gdyż dotyka zwykle dzieci w wieku szkolnym oraz młodych dorosłych aktywnych zawodowo. Dolegliwości, które występują w przebiegu choroby, a przede wszystkim jej zaostrzeń, obniżają jakość życia pacjentów. Objawy ANN, takie jak wodnisty wyciek z nosa, obrzęk i kichanie, istotnie wpływają na codzienne czynności pacjentów, sen, wyniki w pracy lub szkole oraz samopoczucie psychiczne. Ponadto, ANN często wiąże się z poważnymi powikłaniami, takimi jak zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, polipy nosa, nawracające zapalenie ucha środkowego i przerost migdałków z bezdechem sennym i zaburzeniami snu [7]. Zaburzenia snu związane z ANN obejmują przede wszystkim trudności z zasypianiem, przebudzanie się oraz uczucie zmęczenia po wybudzeniu. Około 22% respondentów w USA, którzy chorują na ANN twierdzi, że nie może zasnąć bądź przebudza się w nocy przez większość dni lub codziennie, natomiast 26–45% dzieci z ANN doświadcza zaburzeń snu [11]. Wtórny efekt zaburzeń snu spowodowanym ANN u dzieci jest absencja w szkole oraz zaburzenia koncentracji. Wiąże się to również z drażliwością, niepokojem, zaburzeniami nastroju a nawet problemami społecznymi i rodzinnymi. Choroby alergiczne należą do najczęstszych przyczyn nieobecności dzieci w szkole w USA, gdzie w wyniku tych zaburzeń traci się około 2 mln dni dydaktycznych. Objawy ANN mogą prowadzić do osłabienia pamięci krótkotrwałej u dzieci [12]. ANN zaburza ponadto wiele innych aktywności życia codziennego. W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na 208 pacjentach z ANN zaobserwowano, iż najczęściej wymieniane czynności, których wykonywanie było ograniczone z powodu ANN było:

koszenie trawy, odkurzanie oraz kontakty seksualne (bardzo kłopotliwe), jazda na rowerze, gra w piłkę, zabawa ze zwierzętami (trochę kłopotliwe). Istotnymi czynnikami modyfikującymi jakość życia pacjentów były natomiast wiek oraz wykształcenie. Nie zaobserwowano wpływu płci, miejsca zamieszkania, długości trwania choroby czy czasu trwania leczenia [13].

2.1.9. Rozpoznanie

Rozpoznanie ANN można ustalić na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego. Badanie przedmiotowe obejmuje:

- Obserwację – występowanie tzw. „salut alergika”, czyli charakterystycznego pocierania nosa dłońmi, poprzeczna bruzda grzbietu nosa, cienie alergiczne, i worki pod oczami, linie Denniego Morgana poniżej powieki dolnej, czerwone i swędzące oczy;
- Rynoskopię przednią i endoskopię nosa – badanie laryngologiczne, które pozwala uwidocznić typową dla alergii, obrzękniętą, bladą błonę śluzową, wodnistą wydzielinę lub polipy nosa [1, 8].

Inne badania potwierdzające rozpoznanie alergii obejmują:

- Punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi – najbardziej czułe, najszybsze i najtańsze badanie pomocnicze w rozpoznaniu ANN;
- Zwiększenie stężenia IgE w surowicy – badanie przydatne w sytuacji, gdy nie ma możliwości wykonania testów skórnych (szczególnie w przypadku pacjentów z rozległymi zmianami skórnymi lub u niemowląt i małych dzieci). Swoistość testu jest wyższa niż w przypadku testu skórnego;
- Próba prowokacyjna donosowa – polega na podaniu donosowym dawki alergenu i subiektywnej ocenie pojawiających się objawów przez pacjenta i lekarza lub obiektywnej ocenie za pomocą rynomometrii. Metodę tę stosuje się w wyjątkowych przypadkach sprzecznych wyników;
- Badanie cytologiczne wymazu z nosa – wyniki nie są swoiste dla ANN, podobne uzyskuje się w nieżyty nosa. Stwierdza się zwiększony odsetek eozynofili, mastocytów lub bazofili oraz komórek kubkowych;
- Tomografia komputerowa nosa i zatok przynosowych – stosuje się wyłącznie w wybranych przypadkach w diagnostyce różnicowej. Pozwala przede wszystkim na wiarygodne potwierdzenie współistniejącego zapalenia zatok przynosowych [1, 8].

Kluczowe znaczenie w rozpoznaniu astmy ma wywiad lekarza z pacjentem. Zaleca się stosowanie kwestionariusza składającego się z kilku prostych pytań (Tabela 4) [8].

Tabela 4.
Kwestionariusz służący do określenia prawdopodobieństwa istnienia ANN u pacjentów z objawami nosowymi

1. Czy masz któryś z następujących objawów?		2. Czy masz któryś z następujących objawów przez co najmniej 1 godzinę przez większość dni w roku (lub przez większość dni pory roku – jeśli objawy są sezonowe)?	
Objawy tylko po jednej stronie nosa	TAK/NIE	Wodnisty wyciek z nosa (obustronny)	TAK/NIE

1. Czy masz któryś z następujących objawów?		2. Czy masz któryś z następujących objawów przez co najmniej 1 godzinę przez większość dni w roku (lub przez większość dni pory roku – jeśli objawy są sezonowe)?	
Gęsta, zielona lub żółta wydzielina z nosa	TAK/NIE	Kichanie, szczególnie gwałtowne i napadowe	TAK/NIE
Spływanie wydzieliny do gardła z gęstym śluzem i/lub katarem	TAK/NIE	Niedrożność nosa	TAK/NIE
Ból twarzy	TAK/NIE	Świąd nosa	TAK/NIE
Nawracające krwawienie z nosa	TAK/NIE	Zapalenie spojówek (czerwone, swędzące oczy)	TAK/NIE
Utrata węchu	TAK/NIE		

Wskazanie odpowiedzi twierdzącej na którykolwiek z objawów z pytania pierwszego powinno sugerować inne rozpoznanie, ponieważ objawy te zwykle nie są spotykane w ANN. Natomiast występowanie wodnistego wycieku z nosa oraz przynajmniej jedna odpowiedź twierdząca na objawy opisane w pytaniu drugim sugeruje ANN i potrzebę dalszej diagnostyki [8].

Na rozpoznanie klinicznie istotnego ANN wskazują dopiero powiązane wyniki punktowych testów skórnych lub oznaczenia IgE we krwi z danymi z wywiadu [1].

2.1.10. Leczenie

Leczenie ANN, tak jak i każdej innej choroby, ma na celu osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby poprzez całkowite lub istotne klinicznie ustąpienie objawów oraz poprawę jakości życia i zapobieganie powikłaniom. W postępowaniu terapeutycznym ANN uwzględnia się klasyfikację choroby, skuteczność i profil bezpieczeństwa leków oraz preferencje pacjenta. Postępowanie terapeutyczne u chorych obejmuje unikanie ekspozycji na alergen, leczenie farmakologiczne, immunoterapię swoistą oraz czasem, jako leczenie wspomagające, zabieg chirurgiczny. Farmakoterapia obejmuje leki zmniejszające objawy ANN, natomiast jedyną terapią przyczynową jest immunoterapia alergenowa [1, 3, 8].

2.1.10.1. Leczenie nefarmakologiczne

Podstawowym zaleceniem mającym zapobiegać wystąpieniu objawów chorobowych jest unikanie ekspozycji na alergen, które obejmuje [1, 8]:

- Pyłki roślin lub zarodniki grzybów – eliminacja ekspozycji często jest niemożliwa z powodu ich szerokiego rozpowszechnienia. Pacjenci z ANN powinni być jednak zaznajomieni z kalendarzem pylenia roślin i (jeśli to możliwe) zmienić miejsce pobytu w okresie nasilonego pylenia.
- Roztocze kurzu domowego – zaleca się stosowanie złożonych metod zmniejszania liczby roztoczy, w tym pościel z materiału nieprzepuszczalnego dla roztoczy, regularne pranie pościeli i koców w gorącej wodzie, usunięcie dywanów i pluszowych zabawek dla dzieci, używanie środków roztoczbójczych itp.

- Zwierzęta, pleśnie występujące w domach, alergenzy zawodowe – zaleca się ich usunięcie z otoczenia chorego z objawami alergii.

Do niefarmakologicznych sposobów leczenia ANN zalicza się również płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, które wypłukują alergeny, oczyszczają nos oraz łagodzą objawy nieżytu. Proponuje się również wykorzystywanie aplikacji na komputery lub smartfony, które podają zindywidualizowane kalendarze pylenia, kwestionariusze objawów ANN i astmy oraz zalecenia terapeutyczne (np. aplikacja MASK) [1].

2.1.10.2. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu ANN można stosować glikokortykosteroidy (GKS) donosowe – w monoterapii bądź w połączeniu z doustnym lub donosowym lekiem przeciwhistaminowym (LPH), monoterapię LPH, kromony, sympatykomimetyki, bromek ipratropium oraz leki anyleukotrienowe. W leczeniu ANN obowiązuje zasada włączania leków zależnie od nasilenia i rodzaju objawów [1, 8].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy (GSK) w podaniu donosowym są najskuteczniejszymi lekami w ANN, które wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby poprzez zmniejszenie ich nasilenia. Donosowe GSK wpływają bezpośrednio na patofizjologiczny mechanizm ANN. Leki z tej grupy redukują uwolnienie mediatorów i cytokin oraz jednocześnie hamują rekrutację bazofilów, eozynofilów, neutrofilów do błony śluzowej nosa. GSK hamują również nadreaktywność błony śluzowej nosa na antygen i histaminę. Początek działania można zaobserwować już po 7–12 godz. od podania pierwszej dawki leku, natomiast optymalny efekt obserwuje się do 2 tyg. Stosowanie doustnych GSK może być korzystne w przypadku chorych o szczególnie ciężkim przebiegu, u których terapia łączona donosowymi GSK i LPH była nieskuteczna [1]. Lista GSK stosowanych w ANN znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 6).

Leki przeciwhistaminowe

W chorobach alergicznych stosowane są głównie blokery receptora H₁ histaminy, które redukują wydzielinę z nosa, świąd i kichanie. Histamina stanowi główny mediator związany z wystąpieniem objawów ANN. LPH blokują działanie histaminy poprzez wiązanie się z receptorem H₁, hamując tym samym jej efekt prozapalny. Stosowanie doustnych LPH jest szczególnie korzystne u osób z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek i skóry. Donosowe LPH działają wyłącznie w obrębie nosa. Stosuje się 1–2 dawki do każdego otworu nosowego w okresowym, łagodnym ANN jako leczenie doraźne lub przewlekłe. Wyróżnia się LPH I- i II-generacji. Starsze LPH, I-generacji, charakteryzują się zdolnością do przenikania bariery krew-mózg, co przyczynia się do występowania działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego w postaci sedacji, zawrotów głowy, zmęczenia, zaburzenia koncentracji i pamięci. Leki te mogą również wchodzić w interakcje

z niektórymi lekami np. trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpsychotycznymi, beta-blokerami, lekami przeciwartmicznymi, tramadolem. Nowsze leki – LPH II generacji – są wysoce selektywne, lipofobiczne o ograniczonej penetracji bariery krew-mózg, przez co charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa. Aktualne wytyczne praktyki klinicznej nie zalecają już stosowania LPH I-generacji. [1, 8]. Lista LPH stosowanych w ANN znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 6).

Pozostałe leki przeciwalergiczne

Leki przeciwleukotrienowe (montelukast) można stosować w okresowym ANN, niemniej charakteryzują się gorszą skutecznością w stosunku do GKS donosowych i LPH, dlatego aktualne wytyczne nie zalecają ich stosowania jako podstawowa forma terapii. Leki przeciwleukotrienowe mogą być natomiast stosowane u pacjentów z ANN ze współistniejącą astmą. Kromoglikan sodowy jest stabilizatorem komórek tucznych hamującym uwolnienie histaminy, jest mniej skuteczny niż GKS i LPH, przy czym jest bardzo bezpieczny, dlatego można go stosować w ciąży i u dzieci. Sympatykomimetyki (np. ksylometazolin, oksymetazolin) powodują obkurczenie naczyń krwionośnych prowadząc do likwidacji niedrożności nosa. Dozwolona jest tylko krótkotrwała kuracja donosowa – do 5 dni. Doustne sympatykomimetyki są skuteczne w terapii łączonej z LPH. Bromek ipratropium znajduje zastosowanie w terapii ANN jedynie w sytuacjach nasilonego wycieku, który nie ustępuje po terapii pierwszego rzutu [1, 8]. Lista leków stosowanych w ANN znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 6).

Wpływ wszystkich leków przeciwalergicznych na objawy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5) [8].

Tabela 5.
Wpływ leków na objawy ANN

Leki/objawy		Świąd i kichanie	Wyciek z nosa	Zatkanie nosa	Objawy oczne
Leki przeciwhistaminowe	Doustne	++	++	+	++
	Donosowe	+++	++	+	+++
	Dospojówkowe	0	0	0	+++
GKS	Doustne	+++	+++	++	+
	Donosowe	++	++	+++	++
Kromony	Doustne	+	+	+	0
	Donosowe	0	0	0	++
Sympatyko-mimetyki	Doustne	0	0	++++	0
	Donosowe	0	0	++	0
Bromek ipratropium		0	++	0	0
Leki antyleukotrienowe		+	+	++	++

Tabela 6.
Lista leków stosowanych w ANN

Leki	Substancje	Przykładowe preparaty
Leki przeciwhistaminowe	Doustne I generacji: cyproheptadyna, hydroksyzyna, klemastyna, prometazyna, ketotifen II generacji: cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, bilastyna, rupatadyna	I generacji: Peritol, Atarax, Clemastinum Aflofarm, Diphegan, Ketotifen WZF II generacji: Alermed, Aerijs, Allegra, Alergimed, Claritine, Clatra, Alerprof
	Donosowe	Antalozina, azelastyna, lewokabastyna Phenazolinum, Allergodil
	Dospojówkowe	Emedastyna, ketotifen, lewokabastyna, olopatadyna Emadine, Zabak
GKS	Doustne	Metyloperdnizon, perdnizon, perdnizolon, triamcynolon Encorton, Encortolon, Polcortolon
	Donosowe	Beklometazon, budezonid, flutykazon, mometazon Beclonasal Aqua, Tafen Nasal, Avamys, Eztom
Kromony	Doustne	Kormoglikan disodowy, nedorkomil sodu Allergocrom
	Donosowe	
Sympatyko-mimetyki	Doustne	Efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna Apselan, Sudafed
	Donosowe	Efedryna, oksymetazolina, tetryzolina, ksylometazolina, nafazolina, tetryzolina Efrinol, Acatar Control, Nasivin, Otrivin, Rhinazin
Bromek ipratropium	Bromek ipratropium	Atrodil, Atrovent
Leki antyleukotrienowe	Montelukast	Asmenol

2.1.10.3. Immunoterapia swoista

Immunoterapia swoista jest najskuteczniejszą metodą leczenia ANN spowodowaną roztoczymi kurzu domowego lub pyłkami roślin. Polega na stopniowo wzrastającym podawaniu dawek alergenów, co skutkuje jego tolerancją i złagodzeniem objawów chorobowych poprzez modulację funkcji limfocytów T. Ostatecznie, stosowanie swoistej immunoterapii powoduje zmniejszenie lub całkowicie eliminuje objawy ANN, zapotrzebowanie na leki oraz około 3-krotnie zmniejsza ryzyko rozwoju astmy i alergii na kolejne alergeny wziewne [1, 8].

2.2. Pokrzywka

2.2.1. Definicja

Pokrzywka jest stanem chorobowym o złożonej etiologii i patogenezie. Charakteryzuje się obrzękiem skóry właściwej, który powstaje w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Występuje w postaci obrzęku naczynioruchowego lub wykwitu pierwotnego – bąbla pokrzywkowego. Wymaga ona rozpoznania różnicowego z innymi zaburzeniami przebiegającymi z obecnością bąbli, obrzęku naczynioruchowego lub obydwoma objawami [1, 14, 15].

Według klasyfikacji ICD-10 rozpoznanie pokrzywki oznacza się kodem:

- L50 – Pokrzywka:
 - L50.0 – Pokrzywka alergiczna;
 - L50.1 – Pokrzywka idiopatyczna;
 - L50.2 – Pokrzywka wywołana zimnem i ciepłem;
 - L50.3 – Pokrzywka dermograficzna;
 - L50.4 – Pokrzywka wibracyjna;
 - L50.5 – Pokrzywka cholinergiczna;
 - L50.6 – Pokrzywka kontaktowa;
 - L50.8 – Inna pokrzywka (pokrzywka przewlekła, pokrzywka okresowo nawracająca);
 - L50.9 – Nieokreślona pokrzywka.

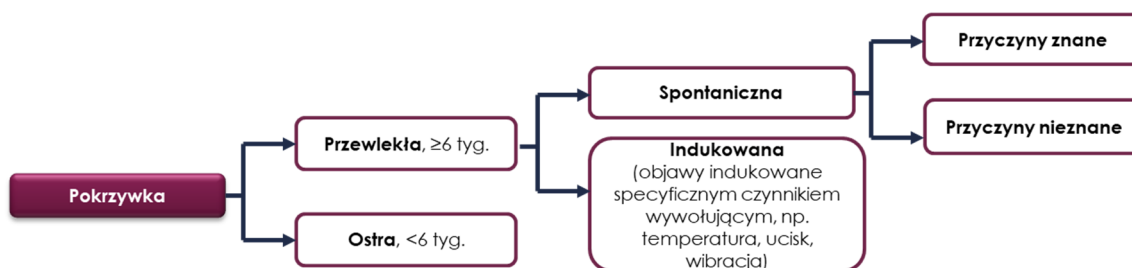
2.2.2. Klasyfikacja

Pokrzywkę najczęściej klasyfikuje się ze względu na czas trwania objawów, czynniki etiologiczne ją wywołujące oraz mechanizmy patogenetyczne. W zależności od czasu trwania objawów, pokrzywkę dzieli się na ostrą (<6 tyg.), dotycząca około 70% przypadków, oraz przewlekłą (≥6 tyg.) [1]. Przewlekłą pokrzywkę, w zależności od obecności lub braku znanych bodźców wyzwalających wysiewy bąbli, można podzielić na spontaniczną i indukowaną (wywołaną) (Tabela 7; Rysunek 3). U jednego chorego można stwierdzić 2 lub więcej postaci pokrzywki [14, 15].

Tabela 7.
Zalecana klasyfikacja przewlekłej pokrzywki

Pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka indukowalna
Spontaniczne pojawienie się bąbli, obrzęku naczyńoruchowego lub obydwu objawów pod wpływem znanych (np. autoreaktywność) lub nieznanymi przyczyn	Dermografizm objawowy, pokrzywka z zimna, opóźniona pokrzywka z ucisku, pokrzywka słoneczna, pokrzywka z ciepła, obrzęk naczyńoruchowy wibracyjny, pokrzywka cholinergiczna, pokrzywka kontaktowa, pokrzywka akwageniczna

Rysunek 3.
Klasyfikacja pokrzywki wg wytycznych EAACI/GA2LEN/EDF/WAO [16]



2.2.3. Epidemiologia

2.2.3.1. Świat i Europa

Epidemiologia pokrzywki różni się w zależności od jej postaci. Pokrzywki ostrej doświadcza w ciągu życia ok. 10–20% osób, przy czym chorują na nią przede wszystkim dzieci i młodzi dorośli [1]. Pokrzywka przewlekła rozwija się u około 20% do 45% osób doświadczających ostrej postaci [17, 18]. Roczna częstość występowania pokrzywki przewlekłej w krajach europejskich waha się w zakresie 0,38% do 0,8% [17–19]. Zarówno pokrzywka ostra, jak i przewlekła częściej występuje u kobiet - większość badań wskazuje, że stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 2:1 [18, 20, 21].

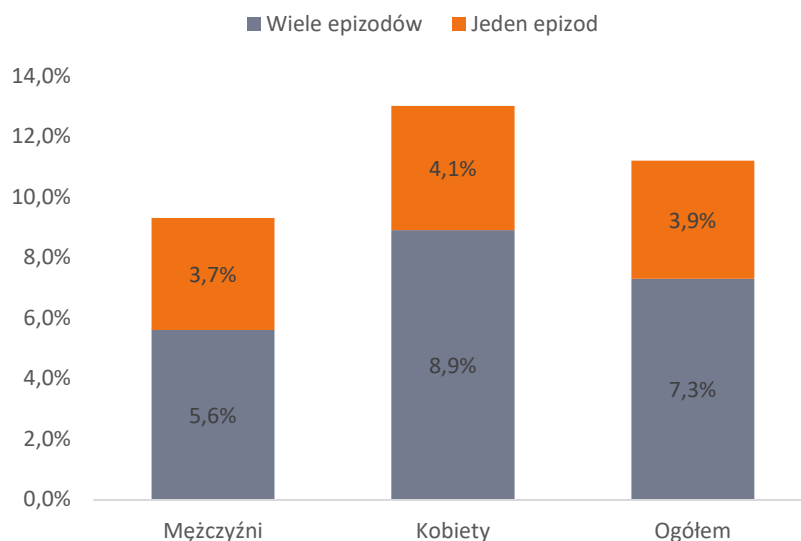
Pokrzywka objawiająca się bąblami współwystępującymi z obrzękiem naczynioruchowym dotyczy ~50% przypadków osób dorosłych, u 40% występuje tylko pokrzywka, natomiast izolowany obrzęk naczynioruchowy – u 10% [1]. Ponad 95% przypadków pokrzywki stanowi jednorazowy, ostry epizod choroby [22].

2.2.3.2. Polska

Najaktualniejsze i najobszerniejsze dane dotyczące epidemiologii pokrzywki w Polsce pochodzą z badania EPP – „Epidemiologia Pokrzywki w Polsce”. Badanie zostało przeprowadzone w drugiej połowie 2014 roku na próbie około 5000 osób w wieku 15–74 lat, przy wykorzystaniu kwestionariusza opracowanego na potrzeby badania [23].

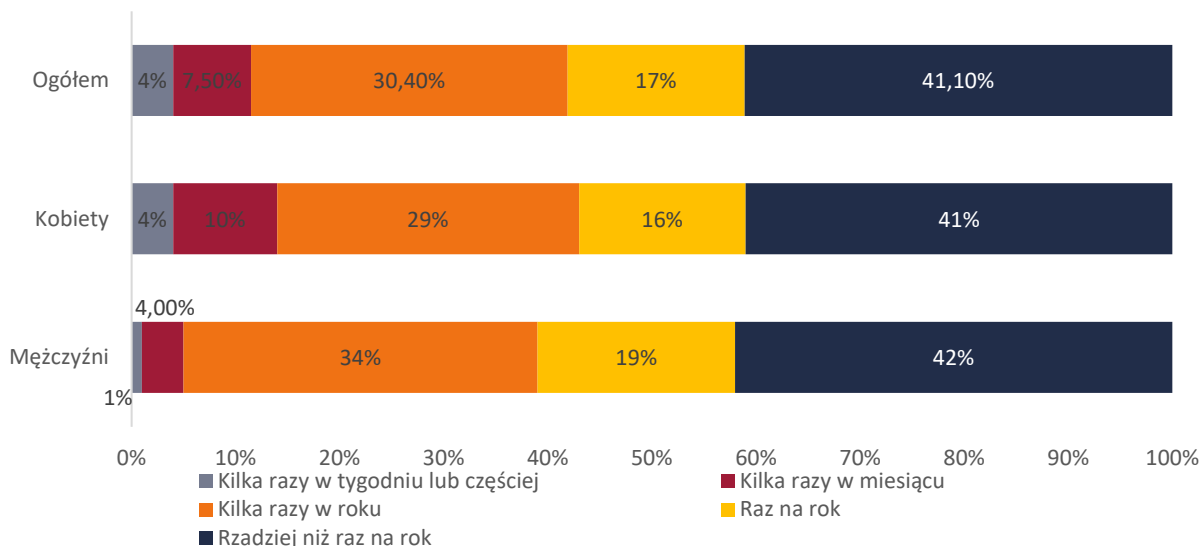
Objawy pokrzywki zadeklarowało w sumie 11,2% pacjentów. Występowały one częściej u kobiet niż u mężczyzn (13% vs 9%) (Wykres 2) [23].

Wykres 2.
Występowanie objawów pokrzywki w Polsce (badanie EPP, N = 4897)



Wśród osób, które zadeklarowały więcej niż jeden epizod pokrzywki w ciągu swojego życia największy odsetek (41%) doświadczało objawów rzadziej niż raz w roku. W następnej kolejności (30%) – kilka razy w ciągu roku, natomiast najmniej (17%) – około 1 epizod w ciągu roku (Wykres 3) [23].

Wykres 3.
Częstość występowania objawów pokrzywki (badanie EPP, N = 358)



Na podstawie badania kwestionariuszowego pokrzywkę ostrą można podejrzewać u 10,6% ogółu badanych, co stanowi 95% wszystkich osób deklarujących objawy pokrzywki. Częściej obserwowano ją w przypadku kobiet niż mężczyzn (12% vs 9%). Pokrzywkę przewlekłą można natomiast podejrzewać u 0,6% ogółu badanych, co stanowi 5% osób deklarujących objawy pokrzywki. Również w tym przypadku występowała ona częściej w przypadku kobiet niż mężczyzn (0,8% vs 0,3%) [23].

Dodatkowo, w Polsce przeprowadzono badanie kwestionariuszowe obejmujące 1091 dorosłych pacjentów z pokrzywką przewlekłą. W przypadku 35% chorych potwierdzona została pokrzywka indukowana, u 61% – spontaniczna, natomiast 4% pacjentów miało obie postaci. Blisko połowa chorych (47%) miało inne współwystępujące choroby alergiczne. Współwystępowanie przewlekłej pokrzywki z ANN stwierdzono u 30% badanych [24].

Brak jest aktualniejszych danych dotyczących chorobowości, w szczególności odnoszącej się do grupy chorych w wieku 12–14 lat, jak również danych na temat współczynnika zapadalności na pokrzywkę w populacji polskiej.

2.2.4. Etiopatogeneza

Główną rolę w patogenezie pokrzywki odgrywają histamina uwalniana z mastocytów za pośrednictwem różnych mechanizmów immunologicznych i nieimmunologicznych. Działanie histaminy

i innych mediatorów (np. czynnik aktywujący płytki krwi czy cytokiny) prowadzi do aktywacji nerwów czuciowych, rozszerzenia naczyń krwionośnych i wynaczynienia osocza, w wyniku którego powstaje obrzęk i bąbel pokrzywkowy. Typowy bąbel pokrzywkowy w badaniu histologicznym charakteryzuje się obrzękiem powierzchownych i środkowych warstw skóry właściwej z towarzyszącym poszerzeniem żyłek zawłościnkowych i naczyń chłonnych w powierzchniowej warstwie skóry właściwej. W skórze, która jest zajęta bąblami, zawsze stwierdza się zwiększoną aktywność cząstek adhezyjnych w obrębie komórek śródłonka, neuropeptydów i czynników wzrostu, mieszanych nacieków zapalnych okołonaczyniowych o zmiennym nasileniu, obejmujących neutrofile z obecnością lub bez eozynofili, bazofili, makrofagów i limfocytów T [1, 15].

Inną patogenezą charakteryzują się pokrzywki indukowane, ponieważ objawy utrzymują się zwykle <2 godz., natomiast w obrazie histopatologicznym nie ma okołonaczyniowych nacieków z limfocytów lub leukocytów wielojądrzastych [1].

Pokrzywka ostra jest najczęściej spowodowana pokarmami, lekami, czynnikami infekcyjnymi, jadami owadów błonkoskrzydłych oraz pyłkami roślin. Przyczyny pokrzywki przewlekłej często są trudne do ustalenia. W pokrzywce spontanicznej największy odsetek stanowią pokrzywki autoimmunologiczne oraz o podłożu infekcyjnym. Jednakże w przypadku znacznej części pacjentów nie udaje się określić jej przyczyny [14].

2.2.5. Obraz kliniczny

Pokrzywka jest stanem charakteryzującym się występowaniem bąbli lub obrzęku naczynioruchowego albo obydwu tych objawów. Bąbel pokrzywkowy jest swędzącym (czasem bolesnym lub piekącym) wykwitem wyniosłym ponad poziom skóry, o porcelanowej lub różowej barwie, dobrze ograniczony, otoczony przez rumień, który powstaje szybko i ustępuje w ciągu 24 godz. nie pozostawiając żadnego śladu. Wielkość bąbli jest różna – od kilku milimetrów do kilkunastu centymetrów. Często bąble szerzą się obwodowo z wchłanianiem się wykwitów w części centralnej oraz utrzymywaniem się zmian na obrzeżach. Bąble mogą się też zlewać, tworząc rozmaite kształty oraz zajmować różną powierzchnię skóry [1, 14]. W przypadku ~40% pacjentów wysiewowi bąbli towarzyszy obrzęk naczynioruchowy, który charakteryzuje się nagłym pojawieniem się ograniczonego obrzęku skóry, tkanki podskórnej lub błon śluzowych, który ustępuje w czasie 24–72 godz. Dodatkowo, wystąpieniu obrzęku towarzyszy uczucie bólu, rozpierania lub napięcia (bez świądu) [14].

Cechy pokrzywki obejmują [1]:

1. Wygląd – czasem wskazuje na etiologię (np. w pokrzywce cholinergicznnej początkowo bąble są małe z szeroką czerwoną obwódką);
2. Umieszczenie – może sugerować przyczynę pokrzywki (np. pokrzywka kontaktowa powstaje w miejscu kontaktu z alergenem natomiast pokrzywka z zimna albo świetlna powstaje w miejscach odsloniętej skóry narażonej na ich działanie);

3. Czas, jaki upłynął od kontaktu z alergenem lub bodźcem wywołującym wystąpienie zmian skórnych – pokrzywka alergiczna lub indukowana powstaje zwykle od kilku minut do kilku godzin, opóźniona pokrzywka z ucisku – od 3 do 12 godz., pokrzywka w chorobie posurowiczej – nawet kilka dni;
4. Czas utrzymywania się zmian – może wskazywać na etiologię (np. pokrzywka alergiczna – od 1 do 4 godz., większość fizycznych – 30 min do 2 godz., kontaktowa – od 1 do 2 godz., opóźniona z ucisku – od 6 do 12 godz., towarzysząca chorobie posurowiczej – do 24 godz.).

2.2.6. Ocena aktywności pokrzywki

Do oceny aktywności pokrzywki przewlekłej i jej oddziaływania na życie pacjenta powszechnie wykorzystuje się wskaźnik UAS (ang. *Urticaria Activity Score*). Wskaźnik ten opiera się na ocenie liczby bąbli pokrzywkowych oraz występowania i nasilenia świądu (Tabela 8). Przy ocenie często wykorzystuje się zmodyfikowany wskaźnik UAS – UAS7, który uwzględnia nasilenie objawów oceniane przez pacjenta przez 7 kolejnych dni. Zastosowanie tego wskaźnika pozwala na obiektywną ocenę przebiegu choroby i skuteczności terapii, jak również ułatwia porównanie wyników badań pochodzących z różnych ośrodków [1, 15].

Tabela 8.
Ocena aktywności pokrzywki przewlekłej na podstawie skali UAS7

Punkty	Bąble pokrzywkowe	Świąd
0	Nie występują	Nie występuje
1	Łagodne (<20 bąbli/24h)	Łagodny (występuje ale nie jest dokuczliwy)
2	Umiarkowane (20-50 bąbli/24h)	Umiarkowany (jest dokuczliwy, ale nie zaburza normalnej dziennej aktywności ani snu)
3	Intensywne (>50 bąbli/24h lub rozległe zlewane obszary bąbli pokrzywkowych)	Silny (zaburza normalną dzienną aktywność lub sen)

W przypadku wystąpienia bąbli z obrzękiem naczynioruchowym, zaleca się dodatkowo zastosowanie skali aktywności obrzęku naczynioruchowego (AAS, ang. *Angioedema Activity Score*). Składa się ona z 5 pytań z 4 opcjami odpowiedzi (0–3) dla każdej pozycji, minimalny ogólny wynik wynosi 0, a maksymalny 15 punktów. Niższe wyniki i wyższe wyniki reprezentują odpowiednio niską i wysoką aktywność choroby. Skale AAS7, AAS28 i AAS84 opisują aktywność choroby odpowiednio przez 7, 28 i 84 kolejne dni [25].

Istotne znaczenie w ocenie pokrzywki ma również ocena stanu choroby. W celu jego określenia stosuje się test kontroli pokrzywki (UCT), który opracowano i zwalidowano w celu określenia poziomu kontroli choroby we wszystkich jej postaciach. Test ten obejmuje 4 zagadnienia z jasno określonymi wartościami odcięcia dla chorych z „dobrze kontrolowaną” w porównaniu ze „źle kontrolowaną” chorobą. Wartość graniczna dla dobrze kontrolowanej choroby wynosi 12 (na 16 możliwych) punktów [15].

2.2.7. Przebieg naturalny, rokowanie i wpływ na jakość życia

Objawy ostrej pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego mogą pojawić się nagle, w ciągu kilku minut lub godzin. Charakterystyczne dla tej postaci choroby jest szybkie zanikanie zmian. Pacjenci z ostrą postacią pokrzywki najczęściej nie udają się do lekarza, ponieważ samodzielnie rozpoznają objawy i wiedzą, że zmiany szybko znikną samoistnie [1].

Przewlekła postać pokrzywki istotnie wpływa na pacjentów, ich rodziny oraz ich najbliższe otoczenie, a także na system opieki zdrowotnej i społeczeństwo. Objawy pokrzywki przewlekłej mogą występować codziennie lub okresowo (np. raz w tygodniu). W ciągu 12 miesięcy od początku choroby obserwuje się często samoistne remisje, jednak u znacznego odsetka chorych objawy występują (przynajmniej okresowo) przez wiele lat. Dostępne wyniki badań wskazują, że pokrzywka ma istotny wpływ zarówno na obiektywne funkcjonowanie chorego jak i jego subiektywne samopoczucie [1, 15].

W przypadku pokrzywki przewlekłej, zmienne i nieprzewidywalne występowanie bąbli i obrzęków niekorzystnie wpływają na relacje społeczne. Dodatkowo są one przyczyną absencji w pracy i szkole. Wyniki badania przeprowadzonego na próbie 1091 pacjentów z przewlekłą pokrzywką w Polsce wskazują, że pokrzywka stanowiła przyczynę absencji w pracy u ponad 16% badanych, u blisko połowy z nich zwolnienie lekarskie obejmowało okres 6–14 dni, u 26% między 15 a 30 dni, a 15% wymagało zwolnienia przez okres dłuższy niż miesiąc [24].

Pokrzywka oraz związane z nią objawy (przede wszystkim świąd) wpływają na zaburzenia snu, prowadzą do bezsenności, przekładającej się na zmęczenie w ciągu dnia i zmniejszenie produktywności pacjentów. Przewlekła postać pokrzywki charakteryzuje się zmiennością objawów, których nasilenie może się diametralnie zmienić z dnia na dzień. Wpływa to negatywnie na postrzeganie choroby oraz często zmusza pacjentów do poszukiwania pomocy medycznej, przy czym tylko około 35% pacjentów zgłasza się do lekarza. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że pokrzywka (przede wszystkim przewlekła) wpływa na jakość życia pacjentów w zbliżonym stopniu jak zaawansowana choroba niedokrwienna serca oraz inne choroby skóry (takie jak łuszczyca, trądzik czy atopowe zapalenie skóry), natomiast w większym stopniu niż choroby alergiczne dróg oddechowych (takie jak astma czy ANN) [22].

2.2.8. Rozpoznanie

Rozpoznanie pokrzywki różni się w przypadku postaci ostrej i przewlekłej. Podstawą rozpoznania jest charakterystyczny wygląd zmian skórnych, natomiast podstawą ustalenia jej przyczyny – wywiad i badania pomocnicze. Pokrzywka ostra ma charakter samoograniczający, dlatego w większości przypadków nie wymaga wykonania żadnych badań diagnostycznych. Z kolei w przypadku pokrzywki przewlekłej badania diagnostyczne przeprowadza się w celu:

1. Diagnostyki różnicowej;
2. Oceny aktywności i następstw choroby oraz jej kontroli;

3. Identyfikacji czynników prowadzących do zaostrzenia lub, w uzasadnionych przypadkach, przyczyn leżących u podstawy obserwowanych zmian.

Podstawowe znaczenie w ustaleniu przyczyny pokrzywki ma wywiad. Powinien on obejmować zebranie następujących informacji:

- Kiedy i w jakich okolicznościach po raz pierwszy pojawiły się bąble pokrzywkowe;
- Częstość epizodów pokrzywki i określenie, jak długo wykwyty się utrzymują;
- Związek z podróżami, sposobem spędzania wakacji czy weekendów;
- Wielkość, kształt i lokalizację bąbli pokrzywkowych;
- Współwystępowanie obrzęku naczynioruchowego;
- Aktualnie lub niedawno przyjmowane leki i inne substancje, zarówno zlecone przez lekarza, jak i dostępne bez recepty, preparaty ziołowe, witaminowe, wzbogacające dietę itp.;
- Związek czasowy między wystąpieniem pokrzywki a kontaktem z pokarmami;
- Związek objawów z potencjalnymi czynnikami fizycznymi, z wysiłkiem fizycznym lub poceniem;
- Zakażenia wirusowe dróg oddechowych, wątroby, mononukleozę zakaźną;
- Kontakt ze zwierzętami;
- Inne.

Przyczynę przewlekłej pokrzywki udaje się ustalić średnio u 7–24% pacjentów. W przypadku, jeśli wywiad i badania przedmiotowe nie dostarczają wystarczających wskazówek co do przyczyny objawów, można rozważyć dodatkowe badania diagnostyczne, takie jak morfologia krwi z rozmazem, OB, CRP czy podstawowe badania biochemiczne. Podejrzenie przyczyny objawów należy potwierdzić badaniami pomocniczymi (Tabela 9) [1].

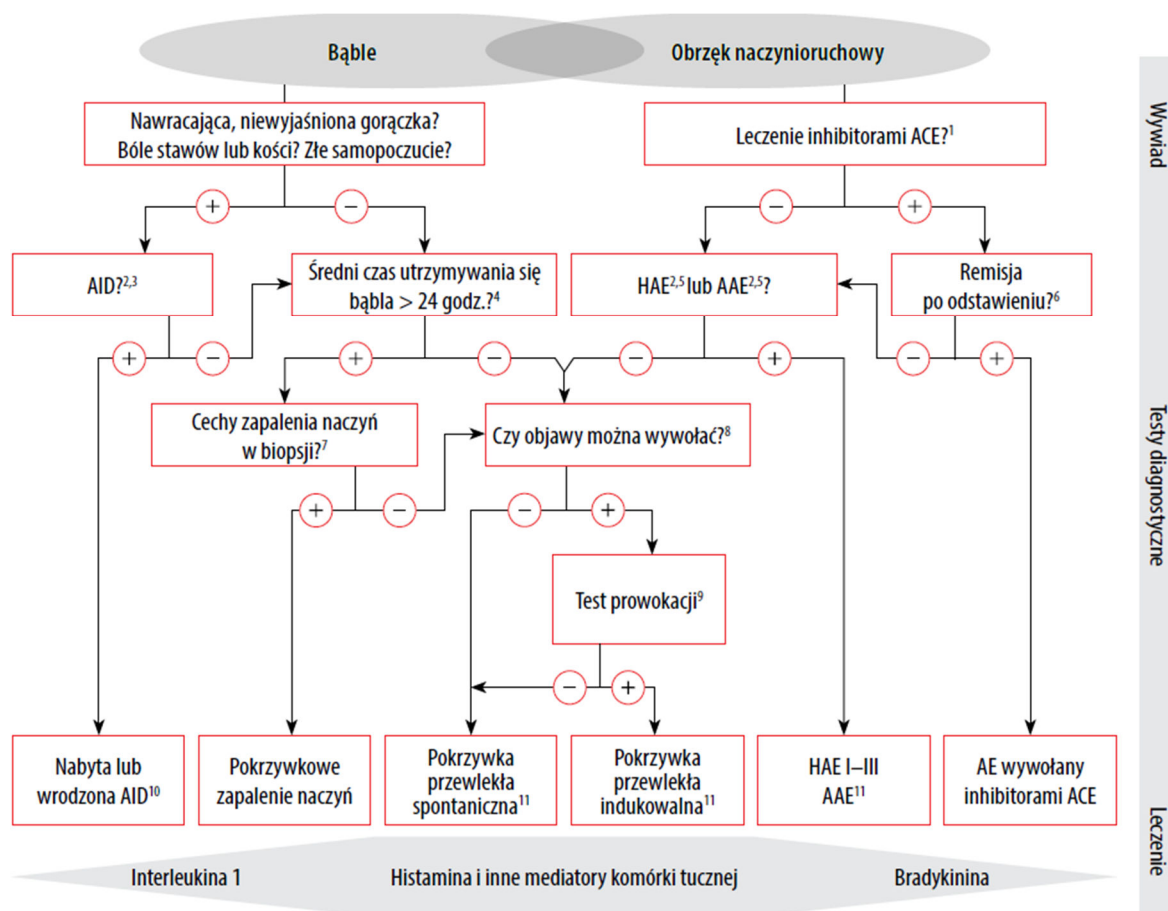
Tabela 9.
Badania pomocnicze potwierdzające przyczynę pokrzywki

Badanie	Opis
Testy skórne punktowe lub oznaczenie swoistych IgE	Wykonuje się je w przypadku, gdy wywiad wskazuje na pokrzywkę po ekspozycji na alergen wziewny, pokarmowy, lek lub po użądleniu przez owada. Nie zaleca się stosowanie tych testów u chorych na pokrzywkę przewlekłą, ponieważ bardzo rzadko udaje się potwierdzić związek przyczynowo-skutkowy między objawami a dodatnim wynikiem testu.
Test skórnny z własną surowicą	Powstanie bąbla i rumienia wskazuje na obecność przeciwciał przeciwko IgE lub przeciwciał FCεRI
Testy płatkowe	Wykonuje się je w celu potwierdzenia związku między narażeniem kontaktowym na określone substancje a wystąpieniem pokrzywki
Próby prowokacyjne z pokarmami lub lekami	Mogą być przydatne do wykluczenia nadwrażliwości na określone składniki pokarmowe, dodatki do żywności lub leki. Powinny być przeprowadzone metodą ślepej próby.
Biopsja skóry	Należy rozważyć u chorych z: <ul style="list-style-type: none"> • Podejrzeniem pokrzywkowego zapalenia naczyń (wykwity utrzymujące się >24 h o ciemnoczerwonym lub fioletowym zabarwieniu, bardziej bołące niż swędzące); • Podejrzeniem mastocytozy; • Objawami ogólnoustrojowymi i przyspieszonym OB lub zwiększonym stężeniem CRP w surowicy; • Oporną na leczenie przewlekłą pokrzywką samoistną;

Badanie	Opis
Próba prowokacyjna z lodem	Należy wykonać w przypadku podejrzenia pokrzywki z zimna. Polega na przyłożeniu do skóry przedramienia kostki lodu w plast kowym woreczku na 3–5 min lub zanurzeniu ręki w naczyniu z wodą lub z lodem (0–8°C) na 5–15 min. Bąble pojawiają się po usunięciu bodźca, kiedy skóra zaczyna się ogrzewać.
Powierzchowne zadrapanie skóry	Wykonuje się w celu wywołania dermatografizmu w przypadku kiedy wywiad wskazuje na nadwrażliwość na lekki ucisk. W miejscu zadrapania po 15–20 sekundach pojawia się czerwona linia, natomiast po kilku minutach – rumień i obrzęk.
Próba klockowa, paskowa lub cylindrowa	Wykonuje się w razie podejrzenia pokrzywki wywołanej przez ucisk głęboki. Obrzęk głębszych warstw skóry pojawia się po upływie 10–30 min w pokrzywce z ucisku typu natychmiastowego oraz po 2–6 h w pokrzywce z ucisku opóźnionej.
Próba wibracyjna	Wykonywana w diagnostyce pokrzywki wibracyjnej za pomocą przyrządu wytwarzającego drgania, który przykładają się do skóry pacjenta.
Próba wysiłkowa	Wykonywana w diagnostyce pokrzywki lub anafilaksji wywołanej wysiłkiem fizycznym oraz pokrzywki cholinergicznej. Należy ją przeprowadzić w warunkach zapewniających natychmiastową interwencję w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej.
Próba świetlna	Wykonywana w celu wykluczenia pokrzywki świetlnej.
Badania laboratoryjne	<p>Obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oznaczenie przeciwciał anti-TPO i anti-Tg (wynik dodatni w pokrzywce przewlekłej związanej z autoimmunologiczną chorobą tarczycy); • Oznaczenie przeciwciał przeciwjądrowych (wynik dodatni w pokrzywce lub zmianach skórnych w przebiegu toczenia rumieniowatego układu lub innych chorób tkanki łącznej); • Wykrywanie kardioglobulin i oznaczenie stężenia składowych układu dopełniacza (nieprawidłowy wynik w układowej chorobie tkanki łącznej, nowotworze złośliwym, przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby); • Oznaczenie bezwzględnej liczby eozynofiliów we krwi obwodowej (może być objawem atopii lub infestacji pasożytniczej).

Bąble i obrzęk naczynioruchowy mogą występować również w przebiegu innych chorób, dlatego ważne w tym przypadku jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej. W przypadku pacjentów, u których obserwuje się wyłącznie bąble, bez obrzęku naczynioruchowego należy wykluczyć pokrzywkowe zapalenie naczyń i choroby autozapalne. U chorych z nawracającym obrzękiem naczynioruchowym (w tym przypadku bez obecności bąbli), podczas diagnostyki różnicowej uwzględnić należy obrzęk naczynioruchowy mediowany bradykininą. Zalecany schemat diagnostyczny pokrzywki przewlekłej przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 4) [15].

Rysunek 4.
Zalecany algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z przewlekłą pokrzywką [15]



AAE – nabyty obrzęk naczynioruchowy wywołany niedoborem inhibitora C1; ACE – inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; AE – obrzęk naczynioruchowy; AID – choroba autozapalna; HAE – wrodzony obrzęk naczynioruchowy; RAS – układ renina-angiotensyna.

2.2.9. Leczenie

Celem leczenia pokrzywki jest ustąpienie objawów choroby. Leczenie podstawowe obejmuje:

1. Unikanie czynnika wyzwalającego – np. alergenu jeśli został zidentyfikowany. Przykładem jest pokrzywka pokarmowa, w przypadku której stosuje się dietę eliminacyjną.
2. Unikanie czynników nieswoiście nasilających lub wywołujących pokrzywkę – w tym leki, alkohol, stres.
3. Leczenie choroby podstawowej – jeśli pokrzywka ma charakter wtórny;
4. Objawowe leczenie farmakologiczne.

2.2.9.1. Leczenie farmakologiczne

Podstawowym celem leczenia farmakologicznego pokrzywki jest całkowite ustąpienie objawów chorobowych. Istotną zasadą przy wyborze terapii jest dobór leczenia o intensywności największej jak jest to konieczne jednocześnie najmniejszej jak jest to możliwe [15].

W farmakologicznym leczeniu pokrzywki stosuje się głównie LPH, leki przeciweleukotreinowe, cyklosporynę, omalizumab oraz GKS [1].

Leki przeciwhistaminowe

LPH blokujące receptor H₁ stanowią podstawę leczenia pokrzywki u większości chorych. Aktualnie w terapii pokrzywki, zaleca się stosowanie LPH II-generacji, ze względu na lepszy profil bezpieczeństwa w stosunku do leków starszej generacji. Do LPH-II z udokumentowaną skutecznością w terapii pokrzywki zalicza się: bilastynę, cetyryzynę, desloratadynę, feksofenadynę, lewocetyryzynę, loratadynę oraz rupatadynę. U większości chorych terapię należy podawać w sposób przewlekły, wyjątek stanowią niektóre pokrzywki indukowane np. pokrzywka z zimna, w których wystarczające jest podanie leku przed wiadomym wystąpieniem czynnika wyzwalającego. W przypadku pokrzywki przewlekłej samoistnej obserwuje się skuteczność leczenia w dawkach zalecanych przez producenta u <50% chorych. W przypadku niepowodzenia terapii zaleca się maksymalnie 4-krotne zwiększenie dawki w stosunku do dawki zarejestrowanej (*off-label*) [1, 15].

Leki przeciweleukotreinowe

Nie ma jednoznacznych danych dotyczących skuteczności terapii lekami przeciweleukotrienowymi u pacjentów z pokrzywką, przy czym najskuteczniejszy wydaje się montelukast [1]. Najnowsze wytyczne polskie i europejskie nie zalecają jednak stosowania leków z tej grupy u pacjentów z pokrzywką [14, 15]. Niektóre wytyczne zagraniczne (brytyjskie, amerykańskie czy australijskie) dopuszczają możliwość stosowania tych leków w połączeniu z LPH w przypadku niepowodzenia monoterapii LPH [26–28].

Omalizumab

Omalizumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem anti-IgE, które wiążąc się z IgE uniemożliwia ich łączenie się z receptorem FcεRI na bazofilach, co z kolei hamuje uwolnienie histaminy z bazofilów po stymulacji alergicznej. Omalizumab zalecany jest w III linii leczenia w terapii łączonej z LPH.

Od niedawna pacjenci w Polsce z ciężką przewlekłą pokrzywką spontaniczną mają dostęp do leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego B.107: Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (patrz Rozdz. 4.1) [14].

Cyklosporyna A

Cyklosporyna A nie posiada wskazania rejestracyjnego obejmującego leczenie pokrzywki, niemniej zaobserwowano jej skuteczność w leczeniu pokrzywki odpornej na LPH (*off-label*). Z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami nie jest zalecana w standardowej ścieżce postępowania. Wytyczne dopuszczają jednak jej stosowanie w przypadku

ciężkiej, nawracającej pokrzywki po niepowodzeniu terapii omalizumabem bądź w przypadku jego niedostępności [1, 15].

Glikokortykosteroidy

Stosowanie GKS jest niezbędne w terapii pokrzywki w przebiegu choroby pourazowej oraz pokrzywkowemu zapaleniu naczyń, natomiast w leczeniu pokrzywki ostrej (jeśli nie towarzyszą jej objawy ogólnoustrojowe) mają niewielkie znaczenie [1]. Ze względu na ryzyko działań niepożądanych, przewlekłe stosowanie GSK jest przeciwwskazane. Krótkotrwała terapia (maksymalnie 10 dni) dopuszczalna jest w przypadku zaostrzenia objawów pokrzywki przewlekłej [1, 14].

Leczenie swoiste

Swoiste leczenie pokrzywki obejmuje: leczenie choroby podstawowej (jeśli pokrzywka ma charakter wtórny) oraz zapobiegawcze stosowanie LPH (w przypadku pokrzywki z zimna, pokrzywki cholinergicznej, opóźnionej pokrzywki z ucisku oraz pokrzywki wywołanej wysiłkiem fizycznym). Nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających skuteczność immunoterapii swoistej w leczeniu pokrzywki [1].

3. Analiza wytycznych

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz pokrzywki w postępowaniu terapeutycznym w przedmiotowej populacji przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej.

Za aktualne uznano opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 6 lat, wyjątek stanowiły wytyczne polskie w ANN, które zostały opublikowane w 2012 i 2013 roku (brak aktualniejszych dokumentów). W toku przeszukania zidentyfikowano liczne dokumenty zarówno opracowane pod auspicjami wielu organizacji o zasięgu międzynarodowym, jak również wytyczne o charakterze lokalnym. Ostatecznie w analizie nie uwzględniono lokalnych opracowań o najmniejszym zasięgu, np. South East London Area Prescribing Committee [29], Great Manchester Medicines Management Group (GMMMA) [30], jak również wytycznych azjatyckich (japońskich [31], indyjskich [32]).

W niniejszym dokumencie uwzględniono łącznie 17 opracowań, zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym (Tabela 10).

Tabela 10.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ANN i pokrzywki

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok wydania	Analizowany obszar	Ref.
ANN			
Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA)	2013	Standardy leczenia nieżytów nosa w Polsce	[3]
Kolegium Lekarzy Rodzinnych (KLR) w Polsce	2012	Zasady postępowania w ANN	[33]
Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)	2020	Zalecenia dotyczące ścieżki postępowania w ANN opracowane w oparciu o dowody naukowe oraz rzeczywistą praktykę kliniczną	[34, 35]
	2016	Zasady postępowania w ANN	[36, 37]
	2016	Algorytm postępowania u nastolatków i dorosłych z ANN (algorytm MACVIA-ARIA)	[38]
Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCI)	2020	Zasady postępowania w ANN	[39]
International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis (ICAR)	2018	Międzynarodowy konsensus dotyczący m.in. diagnozy, patofizjologii, epidemiologii, leczenia ANN	[10]
Wytyczne kanadyjskie	2018	Zasady postępowania w ANN	[40]
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / American College of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI/ACAAI)	2017	Leczenie sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa	[41]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rok wydania	Analizowany obszar	Ref.
British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)	2017	Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nieżycie nosa	[42]
American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS)	2015	Diagnostyka i postępowanie w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa	[43]
Pokrzywka			
Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) i Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	2020	Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pokrzywce	[14]
Australian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA)	2020	Zasady postępowania w przewlekłej spontanicznej pokrzywce	[26]
The Italian Society for Pediatrics (SIP), the Italian Society for Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society for Pediatric dermatology (SIDerP)	2019	Zasady postępowania w terapii przewlekłej pokrzywki u dzieci	[44]
European Academy of Allergology and Clinical Immunology / Global Asthma and Allergy European Network / European Dermatology Forum / World Allergy Organization (EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO)	2017	Wytyczne dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki	[16]
British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)	2015	Zasady postępowania w przewlekłej pokrzywce i obrzęku naczynioruchowym	[27]
American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / American College of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI/ACAAI)	2014	Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ostrej i przewlekłej pokrzywce	[28]

3.1. Postępowanie w ANN

3.1.1. Wytyczne polskie

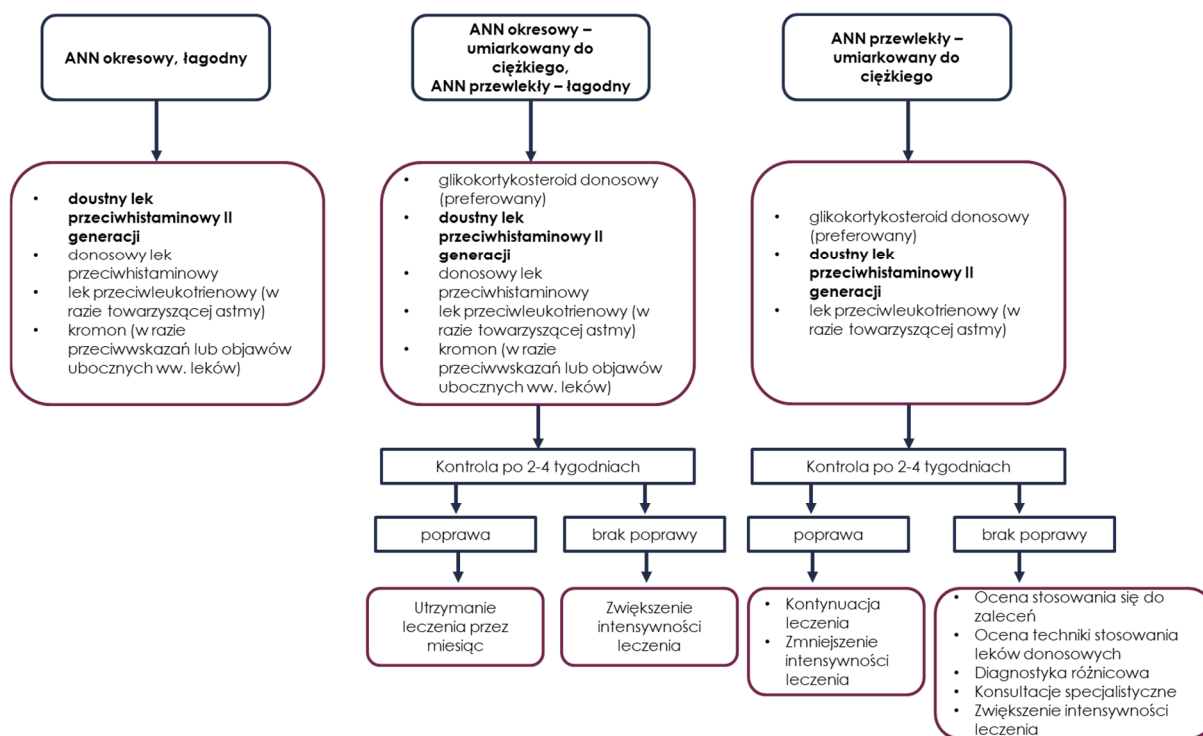
Podstawą leczenia ANN okresowego (umiarkowanego do ciężkiego) oraz przewlekłego, zarówno w populacji dorosłych jak i dzieci, są miejscowo podawane GSK. Niemniej lekiem z wyboru mogą być również doustne LPH – H₁-blokerzy, jeśli takie są preferencje pacjenta. U pacjentów z okresowym łagodnym ANN lekiem pierwszego rzutu są LPH (doustne lub donosowe). Leki z grupy H₁-blokerów są najskuteczniejsze w przypadku pacjentów z dominującymi objawami histaminozależnymi, takimi jak wodnisty wyciek z nosa, świąd nosa i kichanie oraz objawami ze strony oczu. U pacjentów z blokadą nosa, zaburzeniami węchu lub nieswoistą nadreaktywnością błony śluzowej leki te charakteryzują się mniejszą skutecznością. Spośród dostępnych H₁-blokerów zalecane są LPH II-generacji (LPH-II), z uwagi na lepszy profil bezpieczeństwa w stosunku do leków I-generacji, w szczególności w odniesieniu do objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego głównie sedacji i brak interakcji lekowych m.in. z makrolidami czy azolowymi lekami przeciwgrzybicznymi. W dokumentach spośród LPH-II wymieniane są: cetyryzyna i loratadyna (niekiedy powodujące senność) oraz feksofenadyna, desloratadyna, lewocetyryzyna, rupatadyna i bilastyna. Wytyczne nie wskazują na konkretny lek

z grupy jako preferowany. W terapii ANN preferowane jest podanie doustne H₁-blokerów w stosunku do donosowych preparatów.

Leki przeciwleukotrienowe zalecane są u pacjentów z ANN i współwystępującą astmą oskrzelową. Ponadto w dokumentach wymieniane są kromony, jednak z uwagi na mniejszą skuteczność w stosunku do donosowych GKS i H₁-blokerów zalecane są w jedynie w przypadku przeciwwskazań lub występowania działań niepożądanych podczas stosowania innych leków. W leczeniu doraźnym blokady nosa można stosować też leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa.

W przypadku cięższych postaci ANN można rozważyć zastosowanie swoistej immunoterapii alergenowej – przyczynowej metody leczenia.

Rysunek 5.
Schemat leczenia ANN na podstawie wytycznych KLR 2012 [33]



3.1.2. Wytyczne zagraniczne

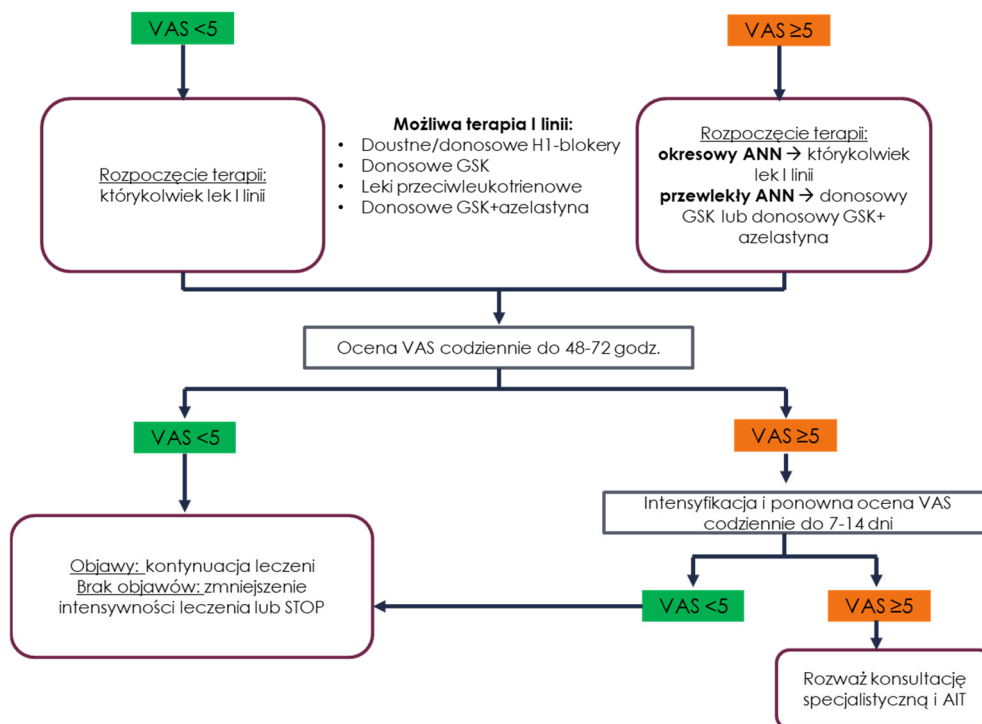
Za jedno z najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania w ANN uważa się wytyczne opracowywane w ramach projektu **Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)** opublikowane po raz pierwszy w 2001. Najnowsza aktualizacja pochodzi z 2016 roku. W dokumencie jako leczenie z wyboru w terapii ANN, w szczególności u pacjentów z przewlekłą postacią choroby, rekomendowane są donosowe GSK. Dopuszcza się ponadto połączenie donosowego GSK z doustnym lub donosowym LPH-II. W dokumencie wymieniane są również leki przeciwleukotrienowe jako terapia alternatywna dla doustnych LPH-II u pacjentów z sezonowym ANN, w szczególności z współwystępującą astmą. W każdym przypadku dobór terapii powinien być indywidualny zależny od

preferencji pacjenta, lokalnej dostępności i kosztów leczenia. Przedstawione zalecenia odnoszą się do całych grup leków, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane. Autorzy wytycznych nie wskazują również na preferowaną drogę podania LPH-II – doustną czy donosową. Wszystkie zalecenia mają status rekomendacji warunkowych opartych na dowodach o niskiej do umiarkowanej wiarygodności.

W ramach projektu ARIA opracowano również **algorytm MACVIA** dotyczący zindywidualizowanej intensyfikacji farmakoterapii ANN w zależności od zmiany nasilenia objawów ocenianych za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). Schematy postępowania u pacjentów nieleczonych i uprzednio leczonych przedstawiono poniżej (Rysunek 6; Rysunek 7).

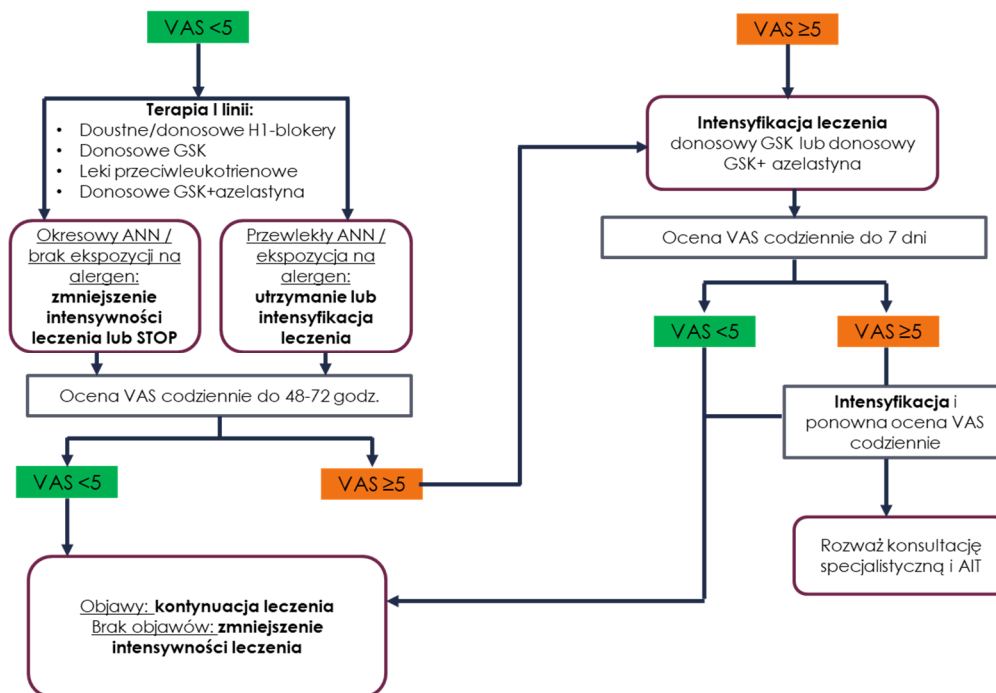
Rysunek 6.

Algorytm postępowania MACVIA-ARIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej nieleczonych (dorośli i nastolatki) [38]



AIT – immunoterapia alergenowa

Rysunek 7.
Algorytm postępowania MACVIA-ARIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej leczonych (dorośli i nastolatki) [38]



AIT – immunoterapia alergenowa

Wytyczne jako możliwe leczenie pierwszej linii wskazują na:

- donosowe/doustne H₁-blokery,
- donosowe GSK,
- leki przeciwleukotrienowe,
- donosowe GSK w połączeniu z azelastyną.

Ogólnie donosowe GSK uważane są za bardziej skuteczne w łagodzeniu objawów ANN w stosunku do donosowych/doustnych H₁-blokerów. Z kolei H₁-blokery są skuteczniejsze od leków przeciwleukotrienowych. Połączenie donosowych GSK z azelastyną zwykle jest zalecane w przypadku niepowodzenia monoterapii donosowymi GSK. W kolejnych krokach intensyfikacji wytyczne zalecają następujące postępowanie:

- *Krok 1.*: u pacjentów z łagodnymi objawami → donosowe / doustne LPH,
- *Krok 2.*: u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich objawów i/lub przewlekłym ANN → donosowe GSK (dawkowanie niektórych donosowych GSK może być zwiększone),
- *Krok 3.*: u pacjentów z niekontrolowanymi objawami pomimo leczenia z kroku 2. → leczenie skojarzone donosowym GSK i donosowym LPH (inne strategie mogą być stosowane w zależności od doświadczenia lekarza),
- *Krok 4.*: możliwe jest krótkotrwałe stosowanie doustnych GSK. Dogłębne podanie kromonów lub leków przeciwhistaminowych może być zastosowane w celu złagodzenia objawów ocznych.

Czas trwania terapii uzależniony jest od rodzaju ANN (okresowego lub przewlekłego). W przypadku okresowego ANN terapia powinna być kontynuowana przez okres 2 tygodni lub przez cały sezon pylenia czy ekspozycji na alergen. W przypadku przewlekłego/całorocznego ANN dłuższa terapia jest często konieczna.

W roku 2020 opublikowano wytyczne ARIA „nowej generacji”, które zostały opracowane kompleksowo zarówno na podstawie istniejących wytycznych stosujących metodykę GRADE, rzeczywistych dowodów naukowych dostarczonych w oparciu o technologię mobilną oraz badań dodatkowych (badań w komorze alergenowej). Po przeanalizowaniu dodatkowych danych pochodzących m.in. z rzeczywistej praktyki klinicznej, stwierdzono, że nie ma konieczności wprowadzania zmian w dotychczas obowiązujących wytycznych. Zalecenia zawarte w opracowaniach ARIA 2016 i algorytm MACVIA-ARIA zostały uznane za aktualne.

Szczegółowe zalecenia dotyczące postępowania w ANN uwzględnione w pozostałych zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli i rysunku poniżej (Tabela 11; Rysunek 8). We wszystkich dokumentach donosowe podanie GSK wskazywane jest jako najskuteczniejsza terapia I linii w ANN. Terapia ta zwykle zalecana jest u pacjentów z przewlekłym ANN (niezależnie od nasilenia objawów) oraz z umiarkowanym i ciężkim sezonowym ANN. W łagodniejszych postaciach choroby zwykle wystarczające jest stosowanie doustnych lub donosowych LPH. W przypadku niepowodzenia terapii I linii wytyczne zalecają zastosowanie terapii skojarzonej z donosowego GSK i doustnego/donosowego LPH. Ponadto wymieniane są inne leki, które mogą być stosowane jako terapia dodatkowa w zależności od rodzaju objawów, np. kromony, leki przeciwleukotrienowe, leki przeciwcholinergiczne. Przedstawione zalecenia odnoszą się do całych grup leków, bez wskazywania konkretnych produktów jako opcje preferowane. W przypadku LPH I generacji, pomimo iż wykazują skuteczność w łagodzeniu objawów ANN zbliżoną do LPH-II, nie jest rekomendowane ich stosowanie z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa.

Rysunek 8.
Algorytm postępowania w alergicznym i nie-alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa według wytycznych BSACI 2017 [42]

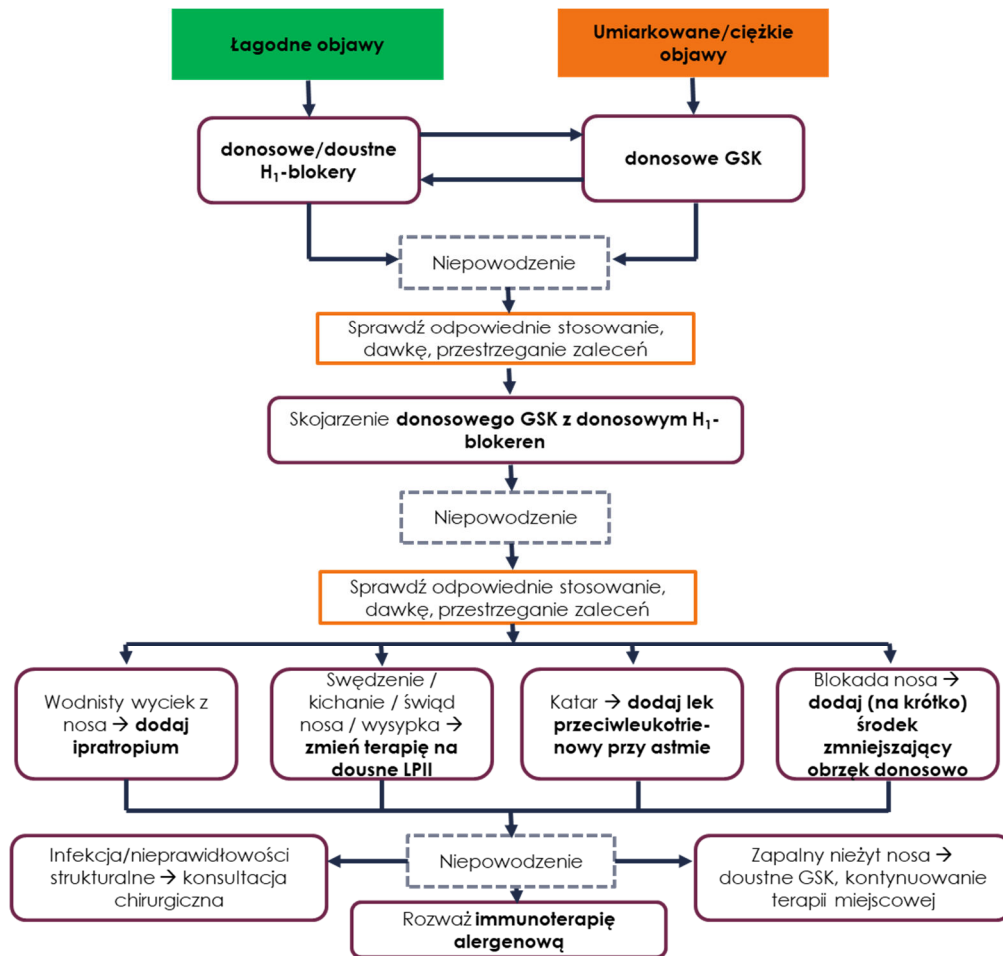


Tabela 11.
Ogólne zalecenia w wytycznych międzynarodowych i lokalnych wytycznych zagranicznych dotyczących farmakoterapii objawowej ANN

Wytyczne	Przewlekły/całoroczny ANN			Okresowy/sezonowy ANN		
	łagodny	umiarkowany	ciężki	łagodny	umiarkowany	ciężki
ARIA 2016 [34]	-	<ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK (leczenie I wyboru), lub • Donosowe GSK + donosowe LPH-II • Doustne/donosowe LPH (<i>rekomendacje warunkowe</i>) 		-		<ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK, lub • Donosowe GSK + doustne/donosowe LPH-II (<i>rekomendacja warunkowa</i>) • Doustne/donosowe LPH • Leki przeciwleukotrienowe (do rozważenia u pacjentów z astmą) (<i>rekomendacje warunkowe</i>)
AAAI/ACAI 2017 [41]		-				<p>U pacjentów ≥ 12 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • donosowe GSK, nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania terapii złożonej z donosowego GSK i doustnego H1-blokera (<i>silna rekomendacja</i>) <p>U pacjentów ≥ 12 r.ż.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • donosowe GSK – nie zaleca się stosowania leków przeciwleukotrienowych jako terapia I rzutu (<i>silna rekomendacja</i>) • donosowe GSK + donosowe H₁-blokery (<i>słaba rekomendacja</i>)
ASCIA 2020 [39]	<p><u>Możliwe terapie I rzutu (terapia podstawowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK (leczenie I wyboru) • Donosowe GSK + donosowe LPH-II • Doustne/ donosowe LPH-II <p><u>Inne możliwe terapie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Donosowe kromony • Donosowe leki przeciwcholinergiczne • Leki przeciwleukotrienowe • Irygacja roztworem soli 			<p><u>Możliwe terapie I rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne/donosowe LPH-II <p><u>Inne możliwe terapie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Irygacja roztworem soli 	<p><u>Możliwe terapie I rzutu (terapia podstawowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK (leczenie I wyboru) • Donosowe GSK + donosowe LPH-II • Doustne/ donosowe LPH-II <p><u>Inne możliwe terapie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Donosowe kromony • Donosowe leki przeciwcholinergiczne • Leki przeciwleukotrienowe • Irygacja roztworem soli 	

Wytyczne	Przewlekły/całoroczny ANN			Okresowy/sezonowy ANN		
	łagodny	umiarkowany	ciężki	łagodny	umiarkowany	ciężki
ICAR 2018 [10]	<ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK – I linia leczenia ANN (<i>silna rekomendacja</i>) • Doustne LPH-II (H₁ blokery) – mogą być wdrożone na wczesnych etapach terapii ANN (<i>silna rekomendacja</i>) • Donosowe LPH – mogą być stosowane jako terapia I lub II linii leczenia ANN (<i>silna rekomendacja</i>) • Donosowe GSK + donosowe LPH – terapia II linii (<i>silna rekomendacja</i>) • Doustne GSK – krótko trwająca terapia po przedyskutowaniu korzyści i ryzyka z pacjentem (pacjenci z niedrożnością nosa uniemożliwiająca donosowe podanie innych leków) • Donosowy roztwór soli (izotonicznej lub hipertonicznej) – terapia dodana do leczenia farmakologicznego ANN • Doustne LPH + doustne leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa – terapia opcjonalna (krótko trwająca) w leczeniu ciężkich zaostrzeń niedrożności nosa • Doustne LPH + donosowe GSK – terapia opcjonalna u pacjentów z niedrożnością nosa, aczkolwiek brak dowodów na lepszą skuteczność w stosunku do monoterapii donosowym GSK • Doustne LPH + lek przeciwleukotrienowy – terapia opcjonalna u pacjentów z współwystępującą astmą lub u pacjentów nietolerujących donosowych GSK i nieodpowiednio kontrolowanymi objawami podczas monoterapii doustnymi LPH <p><u>Inne możliwe terapie opcjonalne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (pseudoefedryna) – krótko trwająca terapia u pacjentów z niedrożnością nosa • Donosowe leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa – krótko trwająca terapia u pacjentów z niedrożnością nosa • Leki przeciwleukotrienowe – możliwa terapia II linii u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania donosowych GSK • Kromoglu kan disodowy – do rozważenia w krótko trwającej terapii prewencyjnej u pacjentów, którzy nie tolerują donosowych GSK • Donosowe leki przeciwocholinergiczne – do rozważenia w terapii skojarzonej z donosowym GSK u pacjentów z przewlekłym ANN z niekontrolowanym wyciekaniem z nosa 					
Wytyczne kanadyjskie 2018 [40]	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne LPH-II – I linia leczenia zalecana u wszystkich pacjentów z ANN • Donosowe GSK – I linia leczenia w szczególności u pacjentów z łagodnym przewlekłym oraz umiarkowanym do ciężkiego ANN • Donosowe GSK + donosowy LPH – II linia po niepowodzeniu monoterapii donosowym GSK • Leki przeciwleukotrienowe – kolejna linia leczenia po niepowodzeniu doustnych LPH-II, donosowego GSK i/lub terapii skojarzonej z donosowym LPH 					
BSACI 2017 [42]	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne/donosowe H1-blokery (I linia leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK (I linia leczenia) 		<ul style="list-style-type: none"> • Doustne/donosowe H1-blokery (I linia leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK (I linia leczenia) w ciężkiej niedrożności nosa • Doustne/donosowe LPII (możliwa I linia leczenia u pacjentów z umiarkowanymi objawami) 	<ul style="list-style-type: none"> • Doustne LPII + donosowe GSK (II linia po niepowodzeniu donosowych GSK) • Donosowe H1-blokery + donosowe GSK (po niepowodzeniu monoterapii doustnymi H1-blokerami lub donosowymi GSK lub terapii skojarzonej z donosowego GSK i doustnego H1-blokera) <p><u>Inne możliwe terapie dodatkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Donosowe kromony (łagodne sezonowe objawy) • Donosowe leki przeciwocholinergiczne (wodnisty wyciek nosa) • Donosowe leki zmniejszające obrzęk śluzówki nosa • Leki przeciwleukotrienowe (u pacjentów z współwystępującą astmą)

Wytyczne	Przewlekły/całoroczny ANN			Okresowy/sezonowy ANN		
	łagodny	umiarkowany	ciężki	łagodny	umiarkowany	ciężki
AAO-HNSF 2015 [43]	<ul style="list-style-type: none"> • Donosowe GSK – terapia I linii u pacjentów, których objawy w sposób negatywny wpływają na jakość życia (<i>silna rekomendacja</i>) • Doustne LPH-II – terapia I linii u pacjentów z głównymi objawami ANN w postaci kichania i świądu (<i>silna rekomendacja</i>) • Donosowe LPH – terapia alternatywna dla doustnych LPH-II, w szczególności u pacjentów z sezonowym ANN, pacjenci po niepowodzeniu doustnymi LPH-II mogą uzyskać korzyści z leczenia donosowymi LPH • Terapia skojarzona – do rozważenia u pacjentów, z nieodpowiednio kontrolowanymi objawami pomimo stosowania leczenia farmakologicznego w monoterapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ Donosowe GSK + donosowe LPH – u pacjentów leczonych wcześniej donosowymi GSK lub LPH w monoterapii ○ Doustne LPH-II + doustne leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (zwiększone ryzyko działań niepożądanych: ból głowy, suchość w ustach, niedociśnienie, rozdrażnienie) 					

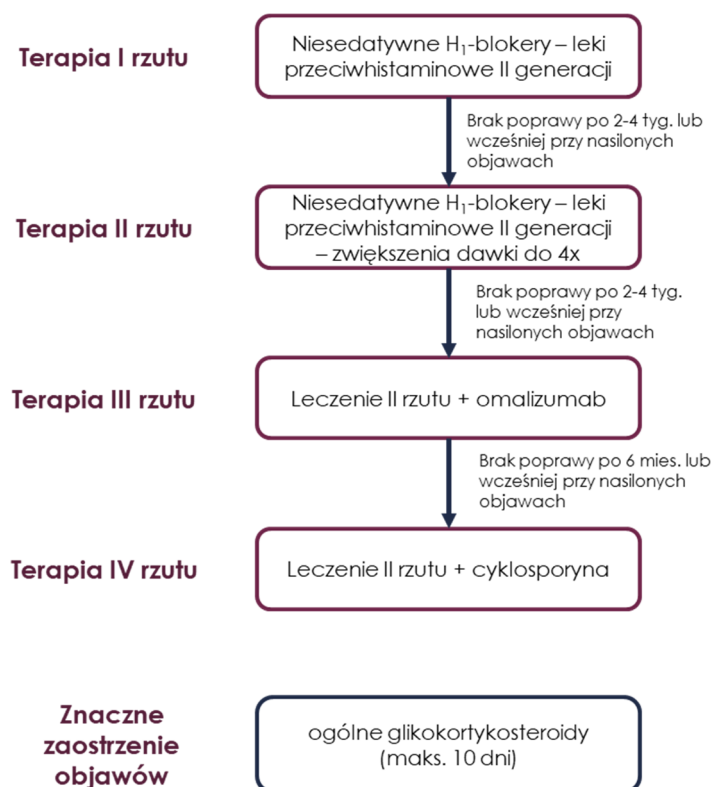
a) możliwe połączenie z krótkotrwałym podaniem leku zmniejszającego przekrwienie błony śluzowej nosa

3.2. Postępowanie w pokrzywce

3.2.1. Wytyczne polskie

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTA i PTD z 2020 r. w pokrzywce **lekami z wyboru są H₁-blokery II generacji** stosowane w dawkach zgodnych z dawkami zarejestrowanymi. Spośród dostępnych leków z grupy H₁-blokerów II-generacji wymieniane są: **bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna**. Wytyczne nie wskazują na żaden z wymienionych leków jako preferowany. Przy braku zadowalającego efektu terapeutycznego dopuszcza się zmianę stosowanego leku na inny lek z tej samej grupy. W sytuacji, gdy pacjent nie reaguje na standardową dawkę, wytyczne zalecają zwiększenie dawkowania do 4-krotności dawki wskazanej w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Leki przeciwhistaminowe I generacji, z uwagi na gorszy profil bezpieczeństwa, nie są zalecane w przewlekłym leczeniu pokrzywki. W przypadku, gdy pacjent po 2–4 tyg. nie doświadcza poprawy objawów lub wcześniej, przy nasilonych objawach, zaleca się dodanie do terapii leku biologicznego – omalizumabu. W kolejnym etapie leczenia, w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie III rzutu lub braku dostępu do terapii omalizumabem, wytyczne zalecają zastosowanie cyklosporyny A. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych przewlekłe stosowanie GSK nie jest zalecane. Dopuszcza się krótkotrwałą (do 10 dni) terapię tymi lekami, w przypadku znacznego zaostrzenia choroby. Algorytm postępowania w przewlekłej pokrzywce przedstawiono poniżej (Rysunek 9).

Rysunek 9.
Schemat leczenia pokrzywki przewlekłej zgodnie z wytycznymi PTD i PTA 2020 [14]



3.2.2. Wytyczne zagraniczne

Aktualne międzynarodowe wytyczne EAACI/GA²LEN/EDF/WAO z 2017 roku przedstawiają spójne z wytycznymi polskimi stanowisko dotyczące farmakoterapii pokrzywki. Schemat postępowania jest zgodny ze schematem przedstawionym w wytycznych polskich ekspertów (Rysunek 9).

We wszystkich analizowanych dokumentach jako **podstawową terapię w leczeniu pokrzywki zalecane są LPH-II**. Wymieniane są różne leki z tej grupy, w tym: **cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, ebastyna, rupatadyna i bilastyna** jednak żadne z wytycznych nie wskazują na konkretny lek, który powinien być uznany jako preferowany. Terapię rozpoczyna się od stosowania zarejestrowanej dawki leków. W przypadku braku odpowiedniej kontroli objawów w kolejnym etapie leczenia większość wytycznych rekomenduje zwiększenie dawkowania LPH-II do 4-krotności zarejestrowanej dawki.

Zalecenia na dalszych etapach terapii, u pacjentów z brakiem odpowiedniej kontroli pomimo zintensyfikowanego leczenia LPH-II, obejmują m.in. dodanie do LPH-II omalizumabu, cyklosporyny-A, leku przeciwleukotrienowego. Niemniej zalecenia co do dalszego postępowania w poszczególnych dokumentach są nieco odmienne, a szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 12). Na szczególne omówienie zasługują wytyczne amerykańskie, które po niepowodzeniu I linii leczenia, oprócz zwiększenia dawkowania LPH-II, dopuszczają łączenie dwóch różnych leków LPH-II, dodanie do LPH-II H₂-blokera, leku przeciwhistaminowego I generacji (na noc), czy leku

przeciwleukotrienowego. Z kolei takie postępowanie nie jest zalecane w aktualniejszych wytycznych międzynarodowych, w szczególności, z uwagi na profil bezpieczeństwa leków LPH-I. W odniesieniu do terapii H₂-blokerami, lekami przeciwdepresyjnymi (doksepiną), lekami przeciwleukotrienowymi wytyczne międzynarodowe nie formułują zaleceń, z uwagi na ograniczoną dostępność dowodów naukowych. Leki te zostały wymienione jako alternatywne opcje terapeutyczne.

Schemat leczenia dorosłych i dzieci jest taki sam, z tym że dawkowanie u dzieci powinno być dostosowane do aktualnej masy ciała i wieku dziecka, powinno się brać również pod uwagę dostępność preparatu w postaci odpowiedniej dla dziecka (syrop, szybko rozpuszczająca się tabletki).

Tabela 12.
Ogólne zalecenia w wytycznych międzynarodowych i lokalnych wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia pokrzywki

Linia leczenia	EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO 2017 [16]	BSACI 2015 [27]	ASCIA 2020 [26]		AAAAI/ACAAI 2014 [28]	Wytyczne włoskie 2019 [44]
			Australia	Nowa Zelandia		
I	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II (siła zaleceń: silna; >90% konsensus)	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II
II	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II – zwiększenie dawki do 4x (siła zaleceń: warunkowa, >90% konsensus)	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II – zwiększenie dawki do 4x	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II – zwiększenie dawki do 4x	Niesedatywne H1-blokery – LPH-II – zwiększenie dawki do 4x	Do rozważenia jedna lub więcej ścieżek terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie dawkowania LPH-II • dobdanie drugiego LPH-II • dobdanie H2-blokera • dobdanie leku przeciwleukotrienowego • dobdanie leku przeciwhistaminowego I generacji 	<u>U pacjentów <12 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki do 4x standardowej dawki LPH-II <u>U pacjentów ≥12 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dobdanie omalizumabu do LPH-II
III	Leczenie II linii + omalizumab (siła zaleceń: silna; >90% konsensus)	W zależności od występujących objawów klinicznych, czynników wyzwalających i podstawowej patologii można rozważyć m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwleukotrienowe • kwasy traneksamowy (pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym) 	<ul style="list-style-type: none"> • dobdanie leku przeciwleukotrienowego (montelukastu) do LPH-II, lub • omalizumab 	Dodanie cyklosporyny-A do LPH-II	Zastosowanie leku przeciwhistaminowego I generacji – doksepiny lub hydroksyzyny	<u>U pacjentów <12 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> • LPH-II + lek przeciwleukotrienowy/omalizumab (>6 r.ż.) / cyklosporyna-A <u>U pacjentów ≥12 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie dawki do 4x standardowej dawki LPH-II, lub • LPH-II + lek przeciwleukotrienowy / cyklosporyna-A
IV	Leczenie II linii + cyklosporyna (siła zaleceń: warunkowa, >90% konsensus)	<ul style="list-style-type: none"> • omalizumab • cyklosporynę 	<ul style="list-style-type: none"> • Omalizumab jeśli UAS >28 u osób leczonych montelukastem i LPH-II • Cyklosporyna A u osób leczonych wcześniej omalizumabem 	Dodanie omalizumabu do LPH-II	Dodanie: <ul style="list-style-type: none"> • Omalizumabu lub cyklosporyny • Innego leku przeciwwzpalnego lub biologicznego 	-

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Spośród dostępnych w Polsce LPH-II ze środków publicznych finansowane są 4 substancje czynne w formie tabletek: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna i desloratadyna. Leki te finansowane są w ramach wykazu A. w grupie limitowej 207.1: Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne. Wymienione wyżej substancje czynne wydawane są świadczeniobiorcy z odpłatnością 30% limitu finansowania we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, jak również wskazaniach pozarejestacyjnych, które w przypadku loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny obejmują: atopowe zapalenie skóry – u pacjentów powyżej 2. roku życia; alergię pokarmową – u pacjentów powyżej 2. roku życia; reakcję anafilaktyczną objawiającą się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego – u pacjentów powyżej 2. roku życia (Tabela 13) [45]. Finansowanie w ramach tej samej grupy limitowej świadczy o tym, że leki te charakteryzują zbliżonym działaniem terapeutycznym, podobną skutecznością, tymi samymi wskazaniami do stosowania i/albo takim samym mechanizmem działania.

Niektóre z LPH-II finansowane są również w ramach grupy limitowej 207.2: Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – płynne postacie farmaceutyczne (Tabela 13). Forma płynna LPH-II przeznaczona jest jednak głównie dla mniejszych dzieci, dla których konieczne jest dostosowanie dawki, oraz dla których forma leku w postaci tabletek jest nieodpowiednia.

Ponadto spośród leków z innych grup terapeutycznych, które mogą być stosowane w terapii ANN i/lub pokrzywki finansowane są donosowe GSK – flutykazon i mometazon oraz doustne GSK - deksametazon (Tabela 14). Leki przeciwleukotrienowe (montelukast) oraz bromek ipratropium nie są finansowane w leczeniu ANN i/lub pokrzywki, są natomiast finansowane w innych wskazaniach tj. astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli. Cyklosporyna A zgodnie z wytycznymi może być stosowana poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) w przypadku ciężkiej pokrzywki niepoddającej się leczeniu innymi lekami, aczkolwiek nie jest ona finansowana w przedmiotowym wskazaniu. Donosowe LPH (azelastyna), kromony, sympatykomimetyki nie są finansowane ze środków publicznych [45].

Od stycznia 2020 r. pacjenci z ciężką postacią pokrzywki spontanicznej mają możliwość leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego B.107: „Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”, po spełnieniu następujących kryteriów włączenia:

- wiek ≥ 12 r.ż.;
- udokumentowana co najmniej 6-miesięczna historia przewlekłej pokrzywki spontanicznej poprzedzająca kwalifikację do programu;

- ciężka postać pokrzywki ze wskaźnikami:
 - skali aktywności pokrzywki UAS7 \geq 28;
 - jakości życia zależnych od zmian skórnych DLQI \geq 10;
- oporna przewlekła pokrzywka spontaniczna, w przypadku, gdy w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano oczekiwanej poprawy kontroli objawów po leczeniu lekami przeciwhistaminowymi H₁ drugiej generacji przyjmowanych w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni;
- zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia w przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt [46].

Tabela 13.
Wykaz leków refundowanych w terapii ANN i/lub pokrzywki: LPH-II [45, 47]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
Grupa limitowa 207.1: Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne								
Cetyryzyna	5909990184637	Vedim Sp. z o.o.	Zyrtec, tabl. 10 mg	30 tabl.	14,47	15,19	13,16	30%
	5909990410729	Biofarm Sp. z o.o.	Amertil, tabl. 10 mg	20 tabl.	6,48	6,80	8,77	30%
	5909990410736	Biofarm Sp. z o.o.	Amertil, tabl. 10 mg	30 tabl.	10,15	10,66	13,16	30%
	5909990569441	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Allertec, tabl. 10 mg	30 tabl.	10,79	11,33	13,16	30%
	5909990869725	KRKA D.D. Novo Miasto	Letizen, tabl. 10 mg	20 tabl.	7,13	7,49	8,77	30%
	5909990910793	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	Alermed, tabl. 10 mg	30 tabl.	10,80	11,34	13,16	30%
	5909990969739	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	Cetirizine Genoptim, tabl. 10 mg	30 tabl.	8,64	9,07	12,64	30%
	5907695215250	Biofarm Sp. z o.o.	Amertil, tabl. 10 mg	60 tabl.	19,41	20,38	25,99	30%
Desloratadyna	5909990981373	Adamed Sp z o.o.	Hitaxa, tabl 5 mg	30 tabl.	14,69	15,42	13,16	30%
	5909990981359	Adamed Sp z o.o.	Hitaxa, tabl. 2,5 mg	30 tabl.	7,56	7,94	6,58	30%
	5909991032852	KRKA D.D. Novo Miasto	Dasselta, tabl. 5 mg	90 tabl.	35,64	37,42	39,47	30%
	5909991032838	KRKA D.D. Novo Miasto	Dasselta, tabl. 5 mg	30 tabl.	11,88	12,47	13,16	30%
	5909990994533	Sandoz GMBH	Jovesto, tabl. 5 mg	60 tabl.	19,71	20,70	26,31	30%
	5909990964611	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	Deslodyna, tabl. 5 mg	30 tabl.	11,12	11,68	13,16	30%

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta	
	5909990979981	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Dynid, tabl. 5 mg	30 tabl.	9,72	10,21	13,16	30%	
	5909990994540	Sandoz GMBH	Jovesto, tabl. 5 mg	90 tabl.	27,81	29,20	36,36	30%	
	5909991225735	Pharmavitae Sp. z o.o. Sp.k.	Jovesto, tabl. 5 mg	60 tabl.	18,25	19,16	24,77	30%	
	5909991010980	Synoptis Pharma Polska Sp. z o.o.	Desloratadine Genoptim, tabl. 5 mg	30 tabl.	9,71	10,20	13,16	30%	
	5909990969654	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Delortan, tabl. 5 mg	30 tabl.	8,91	9,36	12,93	30%	
	5909990969678	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Delortan, tabl. 5 mg	90 tabl.	26,63	27,96	35,12	30%	
	8901175035427	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	Desloratadine Aurovitas, tabl. 5 mg	60 tabl.	15,53	16,31	21,92	30%	
	5909991359478	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	Desloratadine Aurovitas, tabl. 5 mg	90 tabl.	23,27	24,43	31,59	30%	
	5909991359454	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	Desloratadine Aurovitas, tabl. 5 mg	30 tabl.	7,56	7,94	11,51	30%	
	5902020241669	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Dynid, tabl. 5 mg	60 tabl.	17,82	18,71	24,32	30%	
	Lewocetyryzyna	5909990781720	Zentiva K.S.	Zenaro, tabl. 5 mg	28 tabl.	14,04	14,74	12,28	30%
		5909990918041	Vedim Sp. z o.o.	Xyzal, tabl. 5 mg	7 tabl.	6,78	7,12	3,07	30%
		5909990918072	Vedim Sp. z o.o.	Xyzal, tabl. 5 mg	28 tabl.	22,11	23,22	12,28	30%
5909990656929		KRKA D.D. Novo Miesto	Cezera, tabl. 5 mg	20 tabl.	10,80	11,34	8,77	30%	
5909990656943		KRKA D.D. Novo Miesto	Cezera, tabl. 5 mg	30 tabl.	16,20	17,01	13,16	30%	
5909990765034		Biofarm Sp. z o.o.	Zyx, tabl. 5 mg	28 tabl.	15,61	16,39	12,28	30%	

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
	5909990904129	Adamed Sp z o.o.	Contrahist, tabl. 5 mg	28 tabl.	14,90	15,65	12,28	30%
	5909990656936	KRKA D.D. Novo Miasto	Cezera, tabl. 5 mg	28 tabl.	15,34	16,11	12,28	30%
	5907695215014	Biofarm Sp. z o.o.	Zyx, tabl. 5 mg	56 tabl.	27,54	28,92	24,56	30%
	5909991060589	Apotex Europe B.V.	Nossin, tabl. 5 mg	28 tabl.	9,82	10,31	12,28	30%
	5909990997640	Axxon Sp. z o.o.	Lecetax, tabl. 5 mg	28 tabl.	11,75	12,34	12,28	30%
	5909991192600	KRKA D.D. Novo Miasto	Cezera, tabl. 5 mg	90 tabl.	37,80	39,69	39,47	30%
	5902020241140	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Lirra, tabl. 5 mg	84 tabl.	30,08	31,58	36,83	30%
	5902020241133	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Lirra, tabl. 5 mg	56 tabl.	20,04	21,04	24,56	30%
	5906414000733	Adamed Sp z o.o.	Contrahist, tabl. 5 mg	84 tabl.	30,08	31,58	36,83	30%
	5906414000726	Adamed Sp z o.o.	Contrahist, tabl. 5 mg	56 tabl.	20,06	21,06	24,56	30%
	5907695215267	Biofarm Sp. z o.o.	Zyx, tabl. 5 mg	84 tabl.	30,06	31,56	36,83	30%
	6909990790807	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Lirra, tabl. 5 mg	28 tabl.	9,83	10,32	12,28	30%
Loratadyna	5909990909049	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	Loratan, kaps. 10 mg	30 kaps.	12,74	13,38	13,16	30%
	5909990223343	Sandoz GMBH	Flonidan, tabl. 10 mg	60 tabl.	23,92	25,12	26,31	30%
	5909990223350	Sandoz GMBH	Flonidan, tabl. 10 mg	90 tabl.	38,66	40,59	39,47	30%
	5909990670253	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”	Loratadyna Galena, tabl. 10 mg	60 tabl.	23,91	25,11	26,31	30%

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
	5909990670260	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”	Loratadyna Galena, tabl. 10 mg	90 tabl.	35,96	37,76	39,47	30%
	5909990739233	Sandoz GMBH	Flonidan, tabl. 10 mg	30 tabl.	12,53	13,16	13,16	30%
	5909990795420	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”	Loratadyna Galena, tabl. 10 mg	30 tabl.	12,10	12,71	13,16	30%
Grupa limitowa 207.2: Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – płynne postacie terapeutyczne								
	5909990184736	Vedim Sp. z o.o.	Zyrtec, krople doustne, 10mg/ ml	20 ml	12,85	13,49	17,69	30%
	5909990781515	Vedim Sp. z o.o.	Zyrtec roztwór do stosowania doustnego, 1mg/ ml	75 ml	8,74	9,18	6,63	30%
	5909990851119	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Allertec syrop, 5mg/ ml	1 but. po 100 ml	9,98	10,48	8,85	30%
Cetyryzyna	5909991103811	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Allertec, krople doustne, roztwór, 10mg/ ml	10 ml w but. z kroplomierzem	6,79	7,13	8,85	30%
	5909991103835	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Allertec, krople doustne, roztwór, 10mg/ ml	20 ml w but. z kroplomierzem	11,99	12,59	16,79	30%
	5909991386672	Inpharm Sp. z o.o.	Zyrtec, krople doustne, roztwór, 10mg/ ml	1 but. 20 ml	11,77	12,36	16,56	30%
	5909990981458	Adamed Sp. z o.o.	Hitaxa, roztwór doustny, 0,5mg/ ml	150 ml	15,98	16,78	13,27	30%
	5909990994465	Sandoz GMBH	Jovesto, roztwór doustny, 0,5mg/ ml	1 but. po 150 ml	11,88	12,47	13,27	30%
Desloratadyna	5909990964574	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO- LEK S.A.	Deslodyna, roztwór doustny, 0,5mg/ ml	150 ml	13,39	14,06	13,27	30%
	5909990975921	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O.	Dynid, roztwór doustny, 0,5mg/ ml	150 ml	11,66	12,24	13,27	30%

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
Lewocetyryzyna	5909990969371	Warszawskie Zakł. Farm. Polfa S.A.	Delortan, roztwór doustny, 0,5mg/ml	1 but. po 150 ml	11,65	12,23	13,27	30%
	5909990619627	Vedim Sp. z o.o.	Xyzal 0,5, roztwór do stosowania doustnego, 0,5mg/ml	200 ml (but.)	21,29	22,35	17,69	30%
	5909990904099	Adamed Sp. z o.o.	Contrahist, roztwór doustny, 0,5mg/ml	200 ml	17,93	18,83	17,69	30%
	5909991238995	Polfarmex S.A.	Levocedo, roztwór doustny, 0,5mg/ml	1 but. po 200 ml	17,27	18,13	17,69	30%
	5909991376550	Inpharm Sp. z o.o.	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5mg/ml	1 but. po 200 ml	16,85	17,69	17,69	30%
	5909991358105	Delfarma Sp. z o.o.	Xyzal 0,5 mg/ml roztwór doustny, roztwór doustny, 0,5mg/ml	1 but. po 200 ml	16,63	17,46	17,69	30%
Loratadyna	5909990839018	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO- LEK S.A.	Loratan, syrop, 5mg/ 5ml	125 ml (but.)	8,93	9,38	11,06	30%
	5909990739318	Sandoz GMBH	Flonidan, zawiesina doustne, 1mg/ml	120 ml	9,29	9,75	10,61	30%

Kolorem **niebieskim** zaznaczono produkt wyznaczający podstawę limitu finansowania.

Tabela 14.
Wykaz pozostałych leków refundowanych w terapii ANN i/lub pokrzywki [45, 47]

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
Grupa limitowa 196.0: Kortykosteroidy do stosowania do nosa								
Flutykazon	5909990933822	Glaxosmithkline Export.LTD	Flixonase Nasule, krople, 400mcg	28 poj.	30,78	32,32	23,20	50%
	5909990570720	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Fanipos, aerozol, 50mcg/ dawkę	1 poj. a 120 daw.	11,97	12,57	12,43	50%

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
	5909990933839	Glaxosmithkline Export.LTD	Flixonase, aerozol, 50mcg/ dawkę	1 op. A 120 daw. (10ml)	11,97	12,57	12,43	50%
	5908289660371	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Fanipos, aerozol, 50µg/ dawkę	2 poj. a 120 daw.	23,87	25,06	24,86	50%
	5909991031275	Sandoz GMBH	Nasometin, aerozol, 50µg/ dawkę odmierzoną	1 but. po 18g	10,31	10,83	14,50	50%
	5909991195366	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.	Momester, aerozol, 50µg/ dawkę	140 dawek	12,58	13,21	14,50	50%
	5909991141004	Adamed Sp. z o.o.	Metmin, aerozol, 50µg/ dawkę	1 but. po 140 dawek	11,72	12,31	14,50	50%
Mometazon	5909991099695	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Pronasal, aerozol, 50µg/ dawkę	2 but. po 140 dawek	20,63	21,66	27,41	50%
	5909991309206	Inpharm Sp. z o.o.	Nasometin, aerozol, 50µg/ dawkę odmierzoną	1 but. po 18g (140 dawek)	11,83	12,42	14,50	50%
	5909991099688	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Pronasal, aerozol, 50µg/ dawkę	1 but. po 140 dawek	10,31	10,83	14,50	50%
	5909991367428	Delfarma Sp. z o.o.	Pronasal, aerozol, 50µg/ dawkę	1 but. po 140 dawek	9,71	10,20	13,87	50%
82.5 Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison								
	5909990170616	ADAMED PHARMA S.A.	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	7,56	7,94	1,18	ryczałt
	5909990641192	ADAMED PHARMA S.A.	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	22,45	23,57	29,60	ryczałt
Prednison	5909990641185	ADAMED PHARMA S.A.	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	9,72	10,21	5,92	ryczałt
	5909990405411	ADAMED PHARMA S.A.	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,60	22,68	23,68	ryczałt
	5909990405312	ADAMED PHARMA S.A.	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,20	17,01	11,84	ryczałt
	5909991289416	ADAMED PHARMA S.A.	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	0,90	0,95	1,18	ryczałt
82.4 Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – prednizolon								
Prednizolon	5909990170715	ADAMED PHARMA S.A.	Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	9,71	10,20	8,78	ryczałt

Substancja czynna	Kod EAN leku	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Typ i odpłatność pacjenta
	5909991356712	SUN-FARM SP. Z O.O.	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	27,00	28,35	35,10	ryczałt
	5904374007946	ADAMED PHARMA S.A.	Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	6,75	7,09	8,78	ryczałt
82.3 Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – metyloprednisolon								
	5909990316519	ORION CORPORATION	Metypred, tabl., 4 mg	30 tabl.	6,46	6,78	8,03	ryczałt
	5909990316618	ORION CORPORATION	Metypred, tabl., 16 mg	30 tabl.	24,51	25,74	32,10	ryczałt
	5909990683123	PFIZER EUROPE MA EEIG	Medrol, tabl., 4 mg	30 tabl.	6,48	6,80	8,03	ryczałt
Metyloprednisolon	5909990683215	PFIZER EUROPE MA EEIG	Medrol, tabl., 16 mg	50 tabl.	32,40	34,02	42,81	ryczałt
	5909990834501	SUN-FARM SP. Z O.O.	Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5,40	5,67	8,03	ryczałt
	5909990835539	SUN-FARM SP. Z O.O.	Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	21,54	22,62	28,98	ryczałt
	5909990834464	SUN-FARM SP. Z O.O.	Meprelon, tabl., 8 mg	30 tabl.	10,80	11,34	15,41	ryczałt
82.6 Kortykosteroidy dostosowania ogólnego – glikokortykoidy do podawania doustnego – triamcynolon								
Triamcynolon	5909990915446	ADAMED PHARMA S.A.	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 szt.	15,65	16,43	21,22	30%
Program lekowy B.107. Leczenie przewlekłej Pokrzywki Spontanicznej								
Omalizumab	5909990708406	Novartis Europharm Limited	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150mg	1 amp.- strzyk. 1 ml	1 404,00	1 474,20	1 474,20	-

Kolorem niebieskim zaznaczono produkt wyznaczający podstawę limitu finansowania.

4.2. Aktualna praktyka w Polsce

Doustne LPH-II, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, stanowią podstawową terapię pacjentów z pokrzywką oraz jedną z podstawowych (zaraz po donosowych GSK) terapii ANN.

Zgodnie z wynikami badania Sikorska-Szaflik 2020 [48], spośród 208 polskich dzieci z ANN w wieku 6–17 lat, większość (58,7%) otrzymywało terapię doustnymi LPH, w badaniu nie określono jednak generacji stosowanych LPH. Stosunkowo często (25,5%) pacjenci otrzymywali donosowe GSK, a 21,6% dzieci było leczonych innymi preparatami donosowymi (Tabela 15). Nie odnaleziono danych odnoszących się do populacji dorosłych z ANN.

Tabela 15.
Rodzaj stosowanej terapii w ciągu ostatnich 2 tyg. w populacji dzieci z badania Sikorska-Szaflik 2020

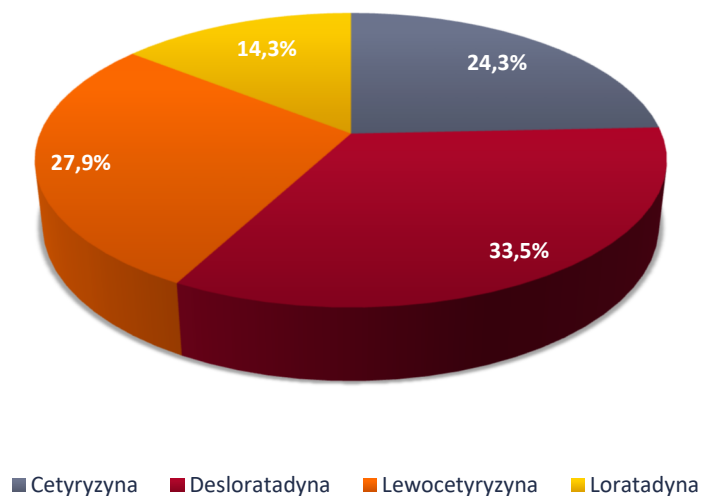
Rodzaj terapii	Ogółem 6–17 lat (N = 208)	6–13 lat (N = 133)	14–17 lat (N = 75)
Donosowe GSK	53 (25,5%)	34 (25,6%)	19 (25,3%)
Inne leki donosowe	45 (21,6%)	32 (24,1%)	13 (17,3%)
Doustne LPH	122 (58,7%)	83 (62,4%)	39 (52,0%)

Dane pochodzące z badania Jankowska-Konsur 2019 [24], uwzględniające 1091 pacjentów, wskazują, że w przypadku przewlekłej pokrzywki spontanicznej 78% chorych w chwili diagnozy otrzymało leczenie LPH-II, co ciekawe aż 38% było leczonych LPH-I, które aktualnie nie są zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej. Ponadto co trzeci chory, w chwili diagnozy, otrzymywał krótko trwającą terapię doustnymi GSK. Pozostałe leki były stosowane stosunkowo rzadko, antagonistów H₂ otrzymywało 6% pacjentów, leki antyleukotrienowe – 7%, a cyklosporynę A jedynie 1,2% chorych. W grupie pacjentów z pokrzywką indukowaną poszczególne grupy leków stosowane były ze zbliżoną częstością jak w przypadku pokrzywki spontanicznej. Ogólnie, w przebiegu choroby LPH-II otrzymywało kiedykolwiek większość chorych – 90% z przewlekłą pokrzywką spontaniczną i 87% z pokrzywką indukowaną. LPH starszej generacji były również powszechnie stosowane – odpowiednio u 63% i 55% pacjentów z pokrzywką spontaniczną i indukowaną. Znaczny odsetek chorych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną otrzymywał kiedykolwiek krótko trwającą terapię doustnymi GSK (53%). Zarejestrowaną dawkę LPH otrzymywała jedynie połowa pacjentów, reszta chorych wymagała zwiększenia dawkowania powyżej dawki zarejestrowanej, w tym 15% i 10% pacjentów odpowiednio z pokrzywką spontaniczną i indukowaną otrzymywało leczenie LPH w dawce odpowiadającej 4-krotności dawki zarejestrowanej (Tabela 16).

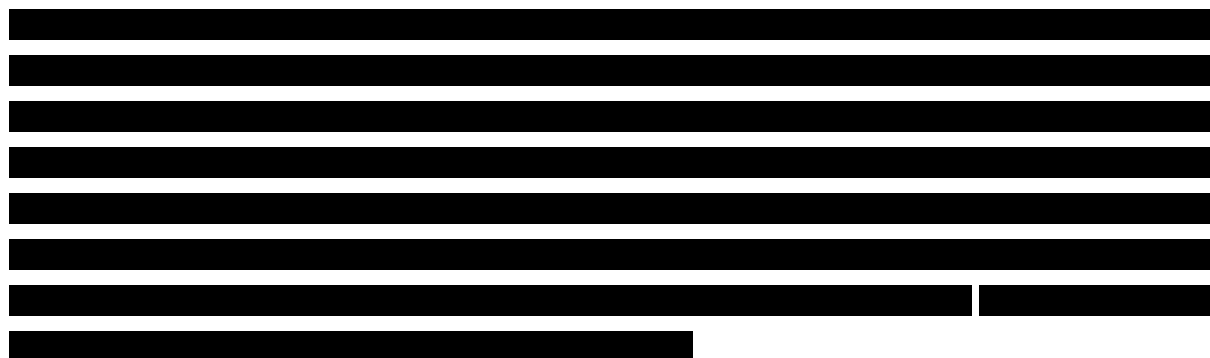
Tabela 16.
Stosowane terapie w populacji pacjentów badania Jankowska-Konsur 2019 [24]

Rodzaj terapii	Przewlekła pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka indukowana	Przewlekła pokrzywka spontaniczna i pokrzywka indukowana
Leczenie przy pierwszej diagnozie			
LPH-I	255 (38,2%)	125 (32,6%)	16 (39,0%)
LPH-II	522 (78,3%)	285 (74,4%)	25 (61,0%)
Antagoniści H ₂	40 (6,0%)	23 (6,0%)	4 (9,8%)
Leki antyleukotrienowe	45 (6,7%)	15 (3,9%)	1 (2,4%)
GSK	229 (34,3%)	94 (24,5%)	13 (31,7%)
Cyklosporyna A	8 (1,2%)	1 (0,3%)	1 (2,4%)
Jakiegokolwiek leczenie w przeszłości			
LPH-I	421 (63,1%)	212 (55,4%)	27 (65,9%)
LPH-II	603 (90,4%)	332 (86,7%)	30 (73,2%)
Antagoniści H ₂	119 (17,8%)	50 (13,1%)	17 (41,5%)
Leki antyleukotrienowe	108 (16,2%)	58 (15,1%)	7 (17,1%)
GSK	355 (53,2%)	151 (39,4%)	21 (51,2%)
Cyklosporyna A	22 (3,3%)	7 (1,8%)	2 (4,9%)
Dawkowanie LPH			
Dawka zarejestrowana	334 (50,1%)	218 (56,9%)	12 (29,3%)
Dawka wyższa niż zarejestrowana	330 (49,5%)	167 (43,6%)	28 (68,3%)
Dawka 2x wyższa niż zarejestrowana	194 (29,1%)	114 (29,8%)	17 (41,5%)
Dawka 3x wyższa niż zarejestrowana	47 (7,0%)	18 (4,7%)	2 (4,9%)
Dawka 4x wyższa niż zarejestrowana	99 (14,8%)	40 (10,4%)	10 (24,4%)

Wyniki przedstawionych badań potwierdzają, że w Polsce LPH stanowią podstawową terapię zarówno w przypadku leczenia ANN, jak i pokrzywki. Zgodnie z danymi sprzedażowymi leków refundowanych (dane NFZ) wszystkie substancje czynne z grupy limitowej 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne) są stosowane w polskiej praktyce zasadniczo ze zbliżoną częstością. Na podstawie liczby sprzedanych dobowych dawek można stwierdzić, że najczęściej kupowanym w 2019 roku lekiem refundowanym była desloratadyna (33,5%), najrzadziej loratadyna (14%) (Wykres 4). Należy podkreślić, że dane sprzedażowe obejmują wszystkie zarejestrowane wskazania, jak również wskazania pozarejestrowane objęte refundacją (dotyczy: loratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny).

Wykres 4.**Procentowy udział analizowanych substancji w rynku sprzedaży leków refundowanych grupy limitowej 207.1 określony na podstawie liczby sprzedanych dobowych dawek (dane NFZ)**

Z uwagi, iż leki z tej grupy nie są preparatami bardzo drogimi, ich cena za opakowanie 30 tabl. waha się w granicach 20–36 zł [49], część pacjentów może być leczona substancjami nieobjętymi refundacją, np. bilastyną, rupatadyną, feksofenadyną. Podobnie, część chorych, w szczególności z łagodnymi sezonowymi objawami ANN, podejmuje samoleczenie, korzystając przy tym z preparatów, które obecnie dostępne są bez recepty (OTC).



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.3. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA na świecie, dotyczące finansowania rupertadyny, jak również innych leków z grupy LPH-II objętych w Polsce finansowaniem ze środków publicznych, tj. cetyryzyny, desloratadyny, loratadyny i lewocetyryzyny w leczeniu ANN oraz pokrzywki. W ramach poszukiwania rekomendacji uwzględniono następujące agencje:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;

- SMC (Scottish Medicine Consortium) – Szkocja;
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) – Kanada;
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) – Australia;
- HAS (Haute Autorité de Santé) – Francja.
- IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) – Niemcy;

Rupatadyna

Agencja HAS nie oceniała zasadności finansowania dla przedmiotowego preparatu, ale wydała pozytywną rekomendację finansową dla innego produktu leczniczego zawierającego rupatadynę (Wystamm) w leczeniu objawowego ANN i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia [50]. Pierwsza pozytywna rekomendacja finansowa dla preparatu Wystamm wydana została w 2008 roku. [51]

Polska Agencja AOTMiT oraz agencje NICE, SMC, CADTH, PBAC, IQWiG nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania rupatadyny.

Cetyryzyna

Agencja HAS rekomenduje finansowanie 3 różnych preparatów zawierających cetyryzynę (Cetirizine Arrow Lab, Zyrtec, Virlix) w leczeniu objawowego sezonowego i całorocznego nieżytu nosa i pokrzywki u dorosłych i dzieci (Cetirizine Arrow, Virtix – dzieci od 6 roku życia; Zyrtec – dzieci powyżej 2 roku życia) [52–54]. Pierwsza pozytywna rekomendacja finansowa dla preparatu Zyrtec wydana została w 2000 roku, a dla preparatu Virlix w 2001 roku [55, 56].

Agencje AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, IQWiG nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania cetyryzyny, natomiast Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię na temat zasadności finansowania poza wskazaniami zawartymi w ChPL produktów zawierających cetyryzynę we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry; alergia pokarmowa – u pacjentów od 6 miesiąca życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego - u pacjentów od 6 miesiąca życia [57]. Dodatkowo odnaleziono dokument zawierający opinię agencji NICE dotyczącą stosowania niezarejestrowanych dawek cetyryzyny w leczeniu przewlekłej pokrzywki. Agencja zaznacza, że cetyryzyna jest zarejestrowana w celu łagodzenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej w dawce 10 mg dziennie u dorosłych pacjentów oraz podkreśla, że ze względu na brak danych wysokiej jakości, stosowanie większych niż 20 mg dawek cetyryzyny jest niezgodne z zaleceniami [58].

Desloratadyna

Polska Agencja AOTMiT rekomenduje finansowanie desloratadyny (Hitaxa) w leczeniu ANN i pokrzywki. Agencja zaznacza przy tym, iż zasadnym jest ustalenie ceny desloratadyny na poziomie porównywalnym z cetyryzyną [59, 60].

Agencja HAS rekomenduje finansowanie 2 preparatów zawierających desloratadynę (Aerius, Desloratadine Mylan) w leczeniu objawowego alergicznego nieżytu nosa i pokrzywki u dorosłych i dzieci od 12 roku życia [61, 62]. Pierwsza pozytywna rekomendacja finansowa dla preparatu Aerius wydana została w 2001 roku, a dla preparatu Desloratadine Mylan w 2014 roku [63, 64].

Agencje NICE, SMC, CADTH, PBAC, IQWIG nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania desloratadyny.

Loratadyna

Agencja HAS rekomenduje finansowanie loratadyny (Clarityne) w leczeniu objawowego alergicznego nieżytu nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej u dorosłych i dzieci od 2 roku życia [65]. Pierwsza pozytywna rekomendacja finansowa dla preparatu Clarityne wydana została w 2002 roku. [66]

Agencje AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, IQWIG nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania loratadyny, natomiast Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię na temat zasadności finansowania poza wskazaniami zawartymi w ChPL produktów zawierających loratadynę we wskazaniach: atopowe zapalenie skóry - u pacjentów od 2 roku życia; alergія pokarmowa - u pacjentów od 2 roku życia; reakcja anafilaktyczna objawiająca się pokrzywką lub obrzękiem naczynioruchowym Quinckego- u pacjentów od 2 roku życia [67].

Lewocetyryzyna

Francuska Agencja HAS rekomenduje finansowanie lewocetyryzyny (Xyzall) w leczeniu objawowego alergicznego nieżytu nosa (w tym całorocznego) i pokrzywki u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia [68]. Pierwsza pozytywna rekomendacja finansowa dla preparatu Xyzall wydana została w 2002 roku. [69]

Agencje AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, IQWIG nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania lewocetyryzyny.

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.
Rekomendacje wybranych agencji HTA

Agencja	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWIG
Rupatadyna							
Data	-	-	-	-	-	2019	-
Rekomendacja	BD	BD	BD	BD	BD	P [50]a	BD
Cetyryzyna							
Data	-	-	-	-	-	2017/2018	-
Rekomendacja	BD	BD	BD	BD	BD	P [52–54]	BD

Agencja	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
Desloratadyna							
Data	2013	-	-	-	-	2017	-
Rekomendacja	P [59, 60]	BD	BD	BD	BD	P [61, 62]	BD
Loratadyna							
Data	-	-	-	-	-	2018	-
Rekomendacja	BD	BD	BD	BD	BD	P [65]	BD
Lewocetyryzyna							
Data	-	-	-	-	-	2018	-
Rekomendacja	BD	BD	DB	BD	BD	P [68]	BD

a) Dotyczy innego niż przedmiotowy produktu leczniczego (Wystamm)

4.4. Aktualny status refundacyjny rupatadyny w krajach europejskich

[REDACTED]

[REDACTED]

Agencja	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS	IQWiG
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Definiowanie problemu decyzyjnego

5.1. Populacja

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i/lub pokrzywką.

Populacja docelowa zgodna jest ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu leczniczego Rupaller® [70].

5.2. Interwencja

Rupatadyna stosowana zgodnie z ChPL – w dawce 10 mg raz dziennie doustnie.

5.3. Komparatory

- **Loratadyna** – w dawce 10 mg raz dziennie doustnie;
- **Desloratadyna** – w dawce 5 mg raz dziennie doustnie;
- **Cetyryzyna** – w dawce 10 mg raz dziennie doustnie;
- **Lewocetyryzyna** – w dawce 5 mg raz dziennie doustnie.

Dawkowanie poszczególnych leków zgodne z aktualnymi ChPL.

Uzasadnienie wyboru komparatora

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej stanowią będą opcję konkurencyjną dla ocenianej technologii medycznej i będą przez nią wypierane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Tym samym, zgodnie z rekomendacjami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana w pierwszej kolejności z opcjami dostępnymi dla pacjentów, a więc stosowanymi powszechnie w rutynowej praktyce klinicznej, w tym w szczególności z technologiami refundowanymi ze środków publicznych.

Leki z grupy LPH-II stanowią aktualnie złoty standard leczenia pokrzywki, są one też jedną z podstawowych terapii w ANN. Z badań ankietowych obejmujących polskich pacjentów z ANN i pokrzywką wynika, że leki te należą do najczęściej wybieranych technologii lekowych w obu analizowanych wskazaniach [24, 48].

W Polsce dostępnych jest kilka substancji należących do LPH-II, tj.: oceniana rupatadyna, a także loratadyna, desloratadyna, cetyryzyna, lewocetyryzyna, bilastyna, i feksofenadyna. Jednak tylko 4 z nich – loratadyna, desloratadyna, cetyryzyna i lewocetyryzyna – są objęte refundacją

i finansowane w ramach dwóch grup limitowych 207.1 i 207.2 w zależności od postaci leku. Przedmiotowy wniosek dotyczy finansowania rupatadyny w tabletkach w ramach grupy limitowej – 207.1 (Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego – stałe postacie farmaceutyczne). Tym samym należy przyjąć, że pozostałe substancje z tej grupy będą stanowiły bezpośrednią konkurencję dla ocenianego leku. Z danych sprzedażowych wynika ponadto, że wszystkie z refundowanych leków (w ramach grupy 207.1) są stosowane ze zbliżoną częstością. W związku z powyższym w ramach analiz HTA, zasadne jest uwzględnienie wszystkich finansowanych w grupie limitowej 207.1 substancji jako komparatorów dla rupatadyny, tj. loratadyny, desloratadyny, cetyryzyny i lewocetyryzyny.

5.4. Punkty końcowe

Skuteczność:

- Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa:
 - zmiana nasilenia objawów nosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
 - zmiana nasilenia objawów nienosowych (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
 - zmiana ogólnego wskaźnika objawów nosowych i nienosowych;
 - ogólna odpowiedź na leczenie;
 - jakość życia;
 - terapia ratunkowa;
 - poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy.
- Pokrzywka
 - zmiana aktywności choroby (m.in. nasilenie świądu, liczba/wielkość bąbli pokrzywkowych) w oparciu o skale i wskaźniki zdefiniowane w badaniu (ogółem i ocena poszczególnych objawów);
 - ogólna odpowiedź na leczenie;
 - jakość życia;
 - terapia ratunkowa;
 - poziom eozynofili i stężenie IgE w surowicy.

Bezpieczeństwo:

- zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: ciężkie, prowadzące do utraty z badania i związane z leczeniem,
- szczegółowe zdarzenia niepożądane.

Uzasadnienie

Podstawowym celem leczenia zarówno ANN jak i pokrzywki jest całkowite ustąpienie objawów lub maksymalne możliwe zminimalizowanie ich nasilenia oraz poprawa jakości życia pacjenta.

Główne objawy ANN można podzielić na nosowe: wyciek z nosa, niedrożność nosa, kichanie, świąd oraz nienosowe (oczne): łzawienie, świąd oczu, zaczerwienie oczu. W związku z powyższym przy

ocenie skuteczności terapii w ANN powinno się brać pod uwagę przede wszystkim wspomniane objawy. Zgodnie z wytycznymi EMA podstawowym wskaźnikiem przy ocenie nowych technologii w terapii objawowej ANN powinna być suma ocen nasilenia wszystkich symptomów choroby [71]. Parametry te odzwierciedlają najistotniejsze aspekty problemu zdrowotnego, zatem należy je uznać za istotne klinicznie. Ponadto jako dodatkowe punkty końcowe należy rozważyć ocenę nasilenia poszczególnych objawów, zarówno nosowych, jak i nienosowych.

Przy ocenie aktywności pokrzywki wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie wskaźnika UAS obejmującego ocenę podstawowych objawów pokrzywki, takich jak liczba bąbli, obecność i nasilenie świądu. Parametry te zostaną uwzględnione w planowanych analizach.

Zarówno w przypadku ANN, jak i pokrzywki istotne znaczenie przy ocenie skuteczności terapii ma również zmiana jakości życia, a także ogólna ocena odpowiedzi na leczenie czy stosowanie terapii ratunkowej.

Ponadto w ramach analizy klinicznej ocenie podlegać będą również zmiana poziomu eozynofili oraz stężenia przeciwciał IgE. Komórki te należą do jednych z podstawowych markerów odpowiedzi na alergen, a ich redukcja świadczy o złagodzeniu reakcji alergicznej.

W ramach analizy klinicznej ocenie poddane zostanie również bezpieczeństwo ocenianej terapii.

6. Charakterystyka interwencji i komparatorów

6.1. Rupatadyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R 06 AX, w tym [70]:

- R06AX28 – Rupatadyna.

Mechanizm działania

Leki przeciwhistaminowe II generacji, działają poprzez selektywne blokowanie obwodowych receptorów H₁ (śródbłonna i mięśni gładkich). Rupatadyna blokuje receptory H₁ i receptory dla PAF (*platelet-activating factor*), wykazuje właściwości przeciwzapalne oraz działanie w mechanizmach pozareceptorowych, ma aktywne metabolity (desloratadynę i hydroksylowaną pochodną desloratadyny). Jest skuteczna zarówno we wczesnej jak i późnej fazie reakcji alergicznej, nie przenika przez barierę krew-mózg, dzięki czemu nie wykazuje działania ośrodkowego [70].

Wskazania do stosowania

Rupaller jest wskazany do stosowania w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa oraz pokrzywki u dorosłych i młodzieży powyżej 12 r.ż. [70].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Rupaller jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [70].

Dawkowanie i sposób podania

Rupaller podawany jest doustnie, niezależnie od posiłku, w dawce 10 mg/d u pacjentów powyżej 12 r.ż. z wydolną wątrobą i prawidłowym funkcjonowaniem nerek [70].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Rupaller wykazuje interakcje z sokiem grejfrutowym oraz z innymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (tj. itrakonazol, inhibitory proteazy HIV, ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, diltiazem, flukonazol). Rupatadyna jest metabolizowana przez enzym CYP3A4. Hamowanie aktywności tego enzymu może prowadzić

do znacznego zwiększenia plazmatycznego stężenia leku. Istnieje konieczność dostosowania dawki leków będących substratami izoenzymu CYP3A4.

- Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT, niewyrównaną hipokaliemią, schorzeniami predysponującymi do wystąpienia arytmii (klinicznie znaczącą bradykardią lub ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego).
- Stosowanie rupatadyny nie jest zalecane przy współwystępujących zaburzeniach czynności wątroby lub nerek.
- U pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona wrażliwość na substancję czynną.
- Ze względu na zawartość laktozy Rupaller nie powinien być stosowany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [70].

Działania niepożądane

Informacja na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla rupatadyny przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19.
Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Rupaller

Lek przeciwhistaminowy	Działania niepożądane	
	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Rupaller [70]	senność, ból głowy, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, zmęczenie, astenia,	zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, zwiększenie łaknienia, zaburzenia zdolności skupiania uwagi, krwawienia z nosa, suchość błony śluzowej nosa, kaszel, suchość w gardle, bóle jamy ustnej i gardła, nudności, bóle w nadbrzuszu, biegunka, niestrawność, wymioty, bóle brzucha, zaparcia, wysypka, bóle pleców, bóle stawów, bóle mięśni, zwiększone pragnienie, złe samopoczucie, gorączka, drażliwość, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby, zwiększenie masy ciała

Przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Rupaller

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Rupaller został dopuszczony do obrotu 24.05.2018 r. Podmiot odpowiedzialny to Farmak International Sp. z o.o.[70].

6.2. Loratadyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R 06 AX, w tym [72–74]:

- R06AX13 – Loratadyna.

Mechanizm działania

Loratadyna to pochodna piperydyny, jest długodziałającym lekiem przeciwhistaminowym II generacji. Działa poprzez selektywne blokowanie obwodowych receptorów H₁ (śródbłonka i mięśni gładkich), dodatkowo powoduje nieznaczne rozszerzenie oskrzeli, korzystne u chorych na astmę. Nie wykazuje znacznego działania ośrodkowego ani cholinolitycznego [72–74].

Wskazania do stosowania

Produkty lecznicze których substancją czynną jest loratadyna są wskazane do leczenia objawowego całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej u pacjentów powyżej 2 r.ż. [72–74].

Przeciwwskazania

Loratadyna jest przeciwwskazana w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz w okresie ciąży i karmienia piersią [72–74].

Dawkowanie

Produkty lecznicze których substancją czynną jest loratadyna podawane są doustnie, w dawce 10 mg/d u pacjentów powyżej 12 r.ż. z wydolną wątrobą i prawidłowym funkcjonowaniem nerek [72–74].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby należy odpowiednio dostosować dawkę leku.
- Wykonania alergicznych testów skórnych – należy zachować 48h pomiędzy podaniem leku, a wykonaniem testów.
- Pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, należy sprawdzić wykaz substancji pomocniczych produktu leczniczego pod kątem zawartości laktozy. Loratadyna Galena oraz Lortan nie zawierają laktozy [72–74].

Działania niepożądane

Informacja na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów w wieku powyżej 12 lat charakterystycznych dla loratadyny przedstawiono w Tabeli 20.

Tabela 20.
Częstość występowania działań niepożądanych dla leków przeciwhistaminowych, których substancją czynną jest loratadyna

Leki przeciwhistaminowe	Działania niepożądane	
	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Loratadyna [72–74]	senność	ból głowy i bezsenność, zwiększenie apetytu

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

Status refundacyjny

Loratadyna jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (Rozdz. 4.1). W Tabeli 21 zamieszczono dostępne w Polsce refundowane preparaty zawierające loratadynę wraz z podmiotem odpowiedzialnym.

Tabela 21.
Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających loratadynę

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ przedłużenia pozwolenia
Flonidan [72]	Sandoz GmbH	21.11.1997 / 09.07.2013
Loratadyna Galena [73]	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „GALENA”	16.10.1998 / 06.11.2013
Loratan [74]	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	02.02.2001 / 23.09.2013

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

6.3. Desloratadyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R 06 AX, w tym [75–83]:

- R06AX27 – Desloratadyna

Mechanizm działania

Leki przeciwhistaminowe II generacji, działają poprzez selektywne blokowanie obwodowych receptorów H1 (śródbłonna i mięśni gładkich), desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, nie wykazuje znacznego działania ośrodkowego [75–83].

Wskazania do stosowania

Leki przeciwhistaminowe II generacji, których substancją czynną jest desloratadyna są wskazane do łagodzenia objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa oraz objawów związanych z pokrzywką u pacjentów powyżej 1 r.ż. (Delortan, Dynid, Hitaxa, Jovesto) lub powyżej 12 r.ż. (Desloratadine Aurovitas, Dasselta, Deslodyna, Desloratadine Genoptim, Goldesin) [75–83].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania desloratadyny jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [75–83].

Dawkowanie i sposób podania

Desloratadynę podaje się doustnie, w dawce 5 mg/d (10 ml) u pacjentów powyżej 12 r.ż. [75–83].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Należy zachować ostrożność podczas stosowanie leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz pacjentów, u których w wywiadzie medycznym lub rodzinnym występowały drgawki (szczególnie u małych dzieci).
- Delorissa, Delortan, Dynid, Hitaxa oraz Jovesto zawierają sorbitol i nie powinny być przyjmowane przez pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem izomaltazy sacharozy.
- Produkty lecznicze Dasselta oraz Desloratadine Genoptim zawierają laktozę, dlatego nie powinny być stosowane u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [75–83].

Działania niepożądane

Informacja na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów w wieku powyżej 12 r.ż. charakterystycznych dla poszczególnych leków przeciwhistaminowych, których substancją czynną jest desloratadyna przedstawiono w Tabela 22.

Tabela 22.

Częstość występowania działań niepożądanych dla leków przeciwhistaminowych, których substancją czynną jest desloratadyna

Leki przeciwhistaminowe	Działania niepożądane	
	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Desloratadyna [75–83]	Ból głowy, suchość w jamie ustnej, zmęczenie;	-

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

Status refundacyjny

Desloratadyna jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (Rozdz. 4.1). W Tabeli 23 zamieszczono dostępne w Polsce refundowane preparaty zawierające desloratadynę wraz z podmiotem odpowiedzialnym.

Tabela 23.
Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających desloratadynę

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ przedłużenia pozwolenia
Desloratadine Aurovitas [75]	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	04.01.2018
Dasselta [76]	Krka, d.d., Novo mesto	28.11.2011 / 16.08.2016
Delortan [77]	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	27.04.2012 / 13.09.2017
Deslodyna [78]	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.	05.04.2012 / 06.07.2017
Dynid [79]	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	14.05.2012 / 06.07.2018
Desloratadine Genoptim [80]	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	13.09.2012
Goldesin [81]	Tactica Pharmaceuticals Sp. z o.o.	-
Hitaxa [82]	Adamed Pharma S.A.	29.06.2012 / 30.05.2019
Jovesto [83]	Sandoz GmbH	28.06.2012 / 22.06.2018

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

6.4. Cetyryzyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R 06 AE, w tym [84–89]:

- R06AE07 – Cetyryzyna

Mechanizm działania

Leki przeciwhistaminowe II generacji, działają poprzez selektywne blokowanie obwodowych receptorów H1 (śródbłonna i mięśni gładkich), Cetyryzyna to karboksylowany metabolit hydroksyzyny, w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg. Wykazuje działanie zarówno we wczesnej, jak i później fazie reakcji alergicznej poprzez hamowanie migracji komórek uczestniczących w procesie zapalnym, zmniejszenie przepuszczalności naczyń błon śluzowych. Zmniejsza również ekspresję cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1 i VCAM-1) oraz hamuje powstawanie prostaglandyny D2 [84–89].

Wskazania do stosowania

Leki przeciwhistaminowe II generacji, których substancją czynną jest cetyryzyna, są wskazane do łagodzenia objawów dot. nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz przewlekłą idiopatyczną pokrzywką u pacjentów powyżej 2 r.ż. (Allertec, Zyrtec) lub powyżej 6 r.ż. (Alermed, Amertil, Cetirizine Genoptim, Letizen) [84–89].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych zawierających cetyryzynę [84–89]:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- nadwrażliwość na hydroksyzynę lub pochodne piperazyny
- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min

Dawkowanie i sposób podania

Leki przeciwhistaminowe zawierające cetyryzynę podawane są doustnie, w dawce 10 mg/d u pacjentów powyżej 12 r.ż. [84–89].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Spożycie alkoholu – zalecana jest ostrożność
- Ryzyko zatrzymania moczu - zalecana jest ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka zatrzymania moczu (po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, z rozrostem gruczołu krokowego)
- Padaczka oraz ryzyko wystąpienia drgawek – zalecana jest ostrożność
- Alergiczne testy skórne – należy odstawić leki przeciwhistaminowe 3 dni przed wykonaniem alergicznych testów skórnych
- Świąd i/lub pokrzywka mogą wystąpić po zaprzestaniu przyjmowania produktu leczniczego zawierającego cetyryzynę, w takim wypadku może być konieczne wznowienie przyjmowania leku
- Substancje pomocnicze:
 - Allertec: Sorbitol – nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy;
 - Allertec, Cetirizine Genoptim, Zyrtec: metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan - mogą powodować reakcje alergiczne typu późnego;
 - Amertil, Cetirizine Genoptim, Letizen: laktoza jednowodna – nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [84–89].

Działania niepożądane

Informacje na temat częstości występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla cetyryzyny przedstawiono w Tabeli 24

Tabela 24.
Częstość występowania działań niepożądanych dla leków przeciwhistaminowych zawierających cetyryzynę

Leki przeciwhistaminowe	Działania niepożądane	
	Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Cetyryzyna [84–89]	-	Pobudzenie, parestezja, biegunka, świąd, wysypka, osłabienie, złe samopoczucie

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

Status refundacyjny

Cetyryzyna jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (Rozdz. 4.1). W Tabeli 25 zamieszczono dostępne w Polsce preparaty zawierające cetyryzynę wraz z podmiotem odpowiedzialnym.

Tabela 25.
Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających cetyryzynę

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ przedłużenia pozwolenia
Alermed [84]	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.	30.04.2004 / 04.09.2013
Allertec [85]	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	29.12.2000 / 07.12.2010
Amertil [86]	Biofarm Sp. z o.o.	14.04.1999 / 20.08.2013
Cetirizine Genoptim [87]	Synoptis Pharma Sp. z o.o.	27.04.2012
Letizen [88]	Krka, d.d., Novo mesto	30.03.2001 / 27.11.2011
Zyrtec [89]	VEDIM Sp. z o.o.	28.05.1992 / 30.03.2012

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

6.5. Lewocetyryzyna

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R 06 AE, w tym [90–98]:

- R06AE09 - Lewocetyryzyna

Mechanizm działania

Lewocetyryzyna jest (R)-enancjomerem cetyryzyny, należy do leków przeciwhistaminowych II generacji, które działają poprzez selektywne blokowanie obwodowych receptorów H1 (śródbłonka i mięśni gładkich). Ma dwukrotnie większe od cetyryzyny powinowactwo do receptorów H1 [90–98].

Wskazania do stosowania

Lewocetyryzyna jest wskazana do leczenia objawowego pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa) oraz w leczeniu objawów pokrzywki, powyżej 2 r.ż. (Levocedo, Xyzal) lub powyżej 6 r.ż. (Cezera, Contrahist, Lecetax, Lirra, Nossin, Zenaro, Zyx) [90–98].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktów leczniczych zawierających lewocetyryzynę to:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- nadwrażliwość na hydroksyzynę lub pochodne piperazyny
- ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min [90–98].

Dawkowanie

Leki przeciwhistaminowe zawierające cetyryzynę podawane są doustnie, w dawce 5 mg/d u pacjentów powyżej 12 r.ż. z prawidłowym funkcjonowaniem nerek [90–98].

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- Spożycie alkoholu – zalecana jest ostrożność
- Ryzyko zatrzymania moczu - zalecana jest ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka zatrzymania moczu (po uszkodzeniu rdzenia kręgowego, z rozrostem gruczołu krokowego)
- Padaczka oraz ryzyko wystąpienia drgawek (z wyjątkiem Lirra i Levocedo)
- Alergiczne testy skórne – należy odstawić leki przeciwhistaminowe 3 dni przed wykonaniem alergicznych testów skórnych (z wyjątkiem Lirra i Levocedo)
- Świąd i pokrzywka (z wyjątkiem Lirra i Levocedo)
- Substancje pomocnicze:
 - Cezera, Contrahist, Lectax, Lirra, Nossin, Zenaro, Zyx: laktoza jednowodna – nie stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy
 - Levocedo, Xyzal: metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan - mogą powodować reakcje alergiczne typu późnego;
 - Levocedo, Xyzal: maltitol ciekły – nie podawać pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy [90–98].

Działania niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla lewocetyryzyny jest nieznana [90–98].

Status refundacyjny

Lewocetyryzyna jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce (Rozdz. 4.1). W Tabeli 26 zamieszczono refundowane w Polsce preparaty zawierające lewocetyryzynę wraz z podmiotem odpowiedzialnym.

Tabela 26.
Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających lewocetyryzynę

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/ przedłużenia pozwolenia
Cezera [90]	Krka, d.d., Novo mesto	30.07.2008 / 09.07.2013
Contrahist [91]	Adamed Pharma S.A.	31.08.2011 / 22.12.2017
Lecetax [92]	Aristo Pharma Sp. z o.o.	20.07.2012 / 07.09.2018
Levocedo [93]	POLFARMEX S.A.	18.09.2015
Lirra [94]	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	15.06.2010 / 12.10.2016
Nossin [95]	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	23.04.2013 / 30.07.2018
Xyzal [96]	VEDIM Sp. z o.o.	08.09.2006 / 15.03.2011
Zenaro [97]	Zentiva k.s.	12.05.2010 / 02.08.2013
Zyx [98]	BIOFARM Sp. z o.o.	15.02.2010 / 27.07.2015

Zestawienie przygotowano w oparciu o dane przedstawione w Charakterystykach Produktu Leczniczego preparatów objętych refundacją w Polsce

7. Bibliografia

- Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2019.
- Emryk A, Świerczyńska-Krępa M, Rogala B, Brożek J. Alergiczny nieżyt nosa. Medycyna Praktyczna Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/221089> (10.9.2020).
- Samoliński B, Arcimowicz M, Buczyłko K, Duda R, Emeryk A, Groblewska A, Jurkiewicz D, Kruszewski J, Krzych-Fałta E, Lipiec A, Niżankowska-Mogilnicka E, Pawliczak R, Rapiejko P, Sybilski AJ, Świerczyńska-Krępa M, i in. Polskie standardy leczenia nieżytów nosa (PoSLeNN). Kraków 2013.
- Committee TECRHSIS. (2002) The European Community Respiratory Health Survey II. European Respiratory Journal 20(5):1071–1079.
- Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, ISAAC Phase III Study Group. (2008) Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 19(2):110–124.
- Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, Gjomarkaj M, Forsberg B, Gunnbjornsdottir M, Minov J, Brozek G, Dahlen SE, Toskala E, Kowalski ML, Olze H, i in. (2012) Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 67(1):91–98.
- Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, Tomaszewska A, Samel-Kowalik P, Walkiewicz A, Lusawa A, Borowicz J, Gutowska-Ślesik J, Trzpił L, Marszałkowska J, Jakubik N, Krzych E, Komorowski J, Lipiec A, i in. (2009) Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngologia Polska* 63(4):324–330.
- Brzoznowski W. (2009) Standardy diagnostyczne i terapeutyczne alergicznego nieżyty nosa. *Forum Medycyny Rodzinnej* 3(3):173–180.
- Polewczyk A, Kutarski A, Tomaszewski A, Brzozowski W, Czajkowski M, Polewczyk M, Janion M. (2013) Lead dependent tricuspid dysfunction: Analysis of the mechanism and management in patients referred for transvenous lead extraction. *Cardiology Journal* 20(4):402–410.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, Azar A, Baroody FM, Bachert C, Canonica GW, Chacko T, Cingi C, Ciprandi G, Corey J, Cox LS, i in. (2018) International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 8(2):108–352.
- Meltzer EO. (2016) Allergic Rhinitis: Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control. *Immunol Allergy Clin North Am* 36(2):235–248.
- Jáuregui I, Mullo J, Dávila I, Ferrer M, Bartra J, Cuvillo A del, Montoro J, Sastre J, Valero A. (2009) Allergic rhinitis and school performance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19 Suppl 1:32–39.
- Stanisławska M, Iwanowska K, Jurczak A, Kotwas A, Jelińska J, Brodowski J, Grochans E. (2015) Jakość życia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. *Family Medicine & Primary Care Review* 17(3):205–209.
- Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Jahnz-Różyk K, Kruszewki J, Trzeciak M. (2020) Pokrzywka. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Przegl Dermatol* 107:1–14.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Latiff A, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein J, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Bedrikow R, Canonica G, Church M, Craig T, Danilycheva I, Dressler C, i in. (2020) Wytyczne EAACI/GA2LEN/EDF/WAO dotyczące definicji, klasyfikacji, diagnostyki i leczenia pokrzywki. *Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology* 7(1):1–28.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, i in. (2018) The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 73(7):1393–1414.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. (2010) Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clinical and Experimental Dermatology* 35(8):869–873.
- Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, Cataldo N, Heiman F, Cricelli I, Levi M, Colombo D, Zagni E, Cricelli C, Vena GA. (2016) Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* 174(5):996–1004.
- Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipsa S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Leonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. (2004) Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 14(3):214–220.
- Amsler E, Soria A, Vial-Dupuy A. (2014) What do we learn from a cohort of 219 French patients with chronic urticaria? *European Journal of Dermatology* 24(6):700–701.
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. (2015) Demographic and clinical profiles in patients with acute urticaria. *Allergologia et Immunopathologia* 43(4):409–415.

22. Sybilski AJ. (2018) Medycyna po Dyplomie - Pokrzywka. Medycyna Po Dyplomie 2:<https://podyplomie.pl/medycyna/29877,pokrzywka>.
23. Badanie Epidemiologia pokrzywki w Polsce – najważniejsze wyniki – Polskie Towarzystwo Alergologiczne. PTA Dostęp: <https://www.pta.med.pl/badanie-epidemiologia-pokrzywki-w-polsce-najwazniejsze-wyniki/> (16.9.2020).
24. Jankowska-Konsur A, Reich A, Szepietowski J. (2019) Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatol Alergol* 36(2):184–191.
25. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, Weerasubpong P, Weller K, Maurer M. (2019) Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *Biomed Res Int* 2019:9157895.
26. (2020) Position Paper -Chronic Spontaneous Urticaria (CSU). Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy Dostęp: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCI_HP_Position_Paper_CSU_2020.pdf (24.11.2020).
27. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PAJ, Nasser SM, Clark AT. (2015) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 45(3):547–565.
28. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Sheikh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, i in. (2014) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(5):1270-1277.e66.
29. (2018) Urticaria Treatment Pathway. South East London Area Prescribing Committee Dostęp: <https://www.lambethccg.nhs.uk/news-and-publications/meeting-papers/south-east-london-area-prescribing-committee/Documents/Clinical%20guidelines%20and%20pathways/Urticaria%20Treatment%20Pathway%20FINAL%20Dec%202018.pdf> (24.11.2020).
30. The management of chronic urticaria in primary care for adults and children. Great Manchester Medicines Management Group Dostęp: <http://gmmmg.nhs.uk/docs/guidance/Management-of-Chronic-Urticaria-Pathway.pdf> (24.11.2020).
31. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T. (2020) Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergology International* 69(3):331–345.
32. Godse K, De A, Zawar V, Shah B, Gordhar M. (2018) Consensus statement for the diagnosis and treatment of urticaria: A 2017 update. *Indian J Dermatol* 63:2–15.
33. Samoliński B, Świerczyńska-Krępa M, Gurda-Duda A. (2012) Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytuczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wydawnictwo „AKTIS” Sp. z o.o.
34. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, Klimek L, Pfaar O, Wallace D, Ansotegui I, Agache I, Bedbrook A, Bergmann K-C, Bewick M, Bonniaud P, i in. (2020) Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145(1):70-80.e3.
35. Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, Buhl R, Casper I, Chaker A, Czech W, Fischer J, Fuchs T, Gerstlauer M, Hörmann K, Jakob T, i in. (2019) ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system. *Allergo J Int* 28(7):255–276.
36. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, Brignardello-Petersen R, Canonica GW, Casale T, Chavannes NH, Correia de Sousa J, Cruz AA, Cuello-Garcia CA, Demoly P, Dykewicz M, i in. (2017) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 140(4):950–958.
37. Tyrak K, Mejza F. (2018) Postępowanie w alergicznym nieżycie nosa. Podsumowanie wytycznych Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2017. *Med. Prakt.* 4:50–57.
38. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, Bergmann K-C, Bosnic-Anticevich S, Brożek J, Calderon M, Canonica GW, Casale TB, Chavannes NH, Cox L, Chrystyn H, i in. (2016) MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138(2):367-374.e2.
39. (2020) Allergic Rhinitis Clinical Update. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy Dostęp: https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ar/ASCI_HP_Clinical_Update_Allergic_Rhinitis_2020.pdf (24.11.2020).
40. Small P, Keith PK, Kim H. (2018) Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14(S2):51.
41. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, Huang F, Larenas-Linnemann D, Meltzer E, Steven G, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Dinakar C, Greenhawt M, Horner CC, i in. (2017) Treatment of seasonal allergic rhinitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 119(6):489-511.e41.
42. Scadding GK, Kariyawasam H, Scadding G. (2017) BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 47:856–889.





43. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims J (Whit) W, Omole FS, i in. (2015) Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152(1_suppl):S1–S43.
44. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, Duse M, Bergamini M, Simeone G, Barbagallo M, Bernardini R, Bottau P, Bugliaro F, Caimmi S, Chiera F, Crisafulli G, De Ranieri C, Di Mauro D, i in. (2019) Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 45(1):101.
45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> (24.11.2020).
46. Program lekowy B.107. Leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1). Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-nieonkologiczne> (21.9.2020).
47. IkarPro. HTA Consulting Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl>.
48. Sikorska-Szaflik H, Sozańska B. (2020) Quality of life in allergic rhinitis - children's and their parents' perspective in polish urban and rural population. *Health Qual Life Outcomes* 18(1):64.
49. Baza leków. Medycyna Praktyczna Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/items> (1.10.2020).
50. (2019) HAS, Commission de la Transparence, Rupatadine, Wystamm. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/wystamm_pis_ri_avis1_ct17441.pdf (14.9.2020).
51. (2008) HAS, Commission de la Transparence, Rupatadine, Wystamm. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5426_wystamm_.pdf (23.9.2020).
52. (2017) HAS, Commission de la Transparence, Cetirizine, Zyrtec. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15103_ZYRTEC_PIS_RI_Avis2_CT15103.pdf (14.9.2020).
53. (2017) HAS, Commission de la Transparence, Cetirizine, Virlix. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15146_VIRLIX_PIS_RI_Avis1_CT15146.pdf (14.9.2020).
54. (2018) HAS, Commission de la Transparence, Cetirizine, Cetirizine Arrow Lab. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16775_CETIRIZINE%20ARROW%20LAB_QD_INS_AVIS1_CT16775.pdf (14.9.2020).
55. (2000) HAS, Commission de la Transparence, Cetirizine, Zyrtec. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010300.pdf> (23.9.2020).
56. (2001) HAS, Commission de la Transparence, Cetirizine, Virlix. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010325.pdf> (23.9.2020).
57. (2014) AOTMiT, Opinia Rady Przejrzystości Agencji, Cetyryzyna (nr 265/2014). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/210/ORP/U_33_544_140915_opinia_265_cetirizinum_off_label.pdf (23.9.2020).
58. (2014) NICE, Chronic urticaria: off-label doses of cetirizine, Evidence summary. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom31/resources/chronic-urticaria-offlabel-doses-of-cetirizine-pdf-54116459057003461> (23.9.2020).
59. (2013) AOTMiT, Rekomendacja Prezesa Agencji, Hitaxa, Desloratadyna (nr 159/2013). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/223/REK/RP_159_2013_Hitaxa.pdf (14.9.2020).
60. (2013) AOTMiT, Rekomendacja Prezesa Agencji, Hitaxa, Desloratadyna (nr 160/2013). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/224/REK/RP_160_2013_Hitaxa.pdf (14.9.2020).
61. (2017) HAS, Commission de la Transparence, Desloratadine, Aeriur. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15874_AERIUR_PIS_RI_Avis1_CT15874.pdf (14.9.2020).
62. (2017) HAS, Commission de la Transparence, Desloratadine, Desloratadine Mylan. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15560_DESLORATADINE_MYLAN_PIS_RI_Avis2_CT15560.pdf (14.9.2020).
63. (2001) HAS, Commission de la Transparence, Desloratadine, Aeriur. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010714.pdf> (23.9.2020).
64. (2014) HAS, Commission de la Transparence, Desloratadine, Desloratadine Mylan. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13780_DESLORATADINE_MYLAN_Ins_QD_avis2_CT13780.pdf (23.9.2020).
65. (2018) HAS, Commission de la Transparence, Loratadine, Clarityne. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16667_CLARITYNE_QD_INS_Avis1_CT16667.pdf (14.9.2020).
66. (2002) HAS, Commission de la Transparence, Loratadine, Clarityne. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct020921.pdf> (23.9.2020).
67. (2014) AOTMiT, Opinia Rady Przejrzystości Agencji, Loratadyna (nr 272/2014). Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/217/ORP/U_33_551_140915_opinia_272_loratadinum_off_label_skorygowana.pdf (23.9.2020).

68. (2018) HAS, Commission de la Transparence, Dichlorohydrate de Levocetirizine, Xyzall. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16702_XYZALL_PIS_RI_Avis2_CT16702.pdf (14.9.2020).
69. (2002) HAS, Commission de la Transparence, Levocetirizine, Xyzall. Dostęp: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031335.pdf> (23.9.2020).
70. Rupaller, Rupatadinum, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
71. (2004) Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-allergic-rhino-conjunctivitis_en.pdf (2.10.2020).
72. Flonidan, Loratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
73. Loratadyna Galena, Loratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
74. Loratan, Loratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
75. Desloratadine Aurovitas, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
76. Dasselta, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
77. Delortan, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
78. Deslodyna, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
79. Dynid, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
80. Desloratadine Genoptim, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
81. Goldesin, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
82. Hitaxa, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
83. Jovesto, Desloratadine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
84. Alermed, Cetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
85. Allertec, Cetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
86. Amertil, Cetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
87. Cetirizine Genoptim, Cetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
88. Letizen, Cetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
89. Zyrtec, Cetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
90. Cezera, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
91. Contrahist, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
92. Lecetax, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
93. Levocedo, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
94. Lirra, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
95. Nossin, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
96. Xyzal, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
97. Zenaro, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).
98. Zyx, Levocetirizine, Charakterystyka Produktu Leczniczego. (11.9.2020).

8. Spis tabel

Tabela 1.	Klasyfikacja ANN.....	8
Tabela 2.	Częstość występowania ANN przerywanego, przetrwałego, sezonowego oraz całorocznego (badanie ECAP).....	11
Tabela 3.	Alergeny wywołujące objawy ANN.....	11
Tabela 4.	Kwestionariusz służący do określenia prawdopodobieństwa istnienia ANN u pacjentów z objawami nosowymi.....	15
Tabela 5.	Wpływ leków na objawy ANN.....	18
Tabela 6.	Lista leków stosowanych w ANN.....	19
Tabela 7.	Zalecana klasyfikacja przewlekłej pokrzywki.....	20
Tabela 8.	Ocena aktywności pokrzywki przewlekłej na podstawie skali UAS7.....	24
Tabela 9.	Badania pomocnicze potwierdzające przyczynę pokrzywki.....	26
Tabela 10.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ANN i pokrzywki.....	31
Tabela 11.	Ogólne zalecenia w wytycznych międzynarodowych i lokalnych wytycznych zagranicznych dotyczących farmakoterapii objawowej ANN.....	38
Tabela 12.	Ogólne zalecenia w wytycznych międzynarodowych i lokalnych wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia pokrzywki.....	44
Tabela 13.	Wykaz leków refundowanych w terapii ANN i/lub pokrzywki: LPH-II [45, 47].....	47
Tabela 14.	Wykaz pozostałych leków refundowanych w terapii ANN i/lub pokrzywki [45, 47].....	51
Tabela 15.	Rodzaj stosowanej terapii w ciągu ostatnich 2 tyg. w populacji dzieci z badania Sikorska-Szaflik 2020.....	54
Tabela 16.	Stosowane terapie w populacji pacjentów badania Jankowska-Konsur 2019 [24].....	55
Tabela 17.	Rekomendacje wybranych agencji HTA.....	59
	60
Tabela 19.	Częstość występowania działań niepożądanych dla produktu leczniczego Rupaller.....	66
Tabela 20.	Częstość występowania działań niepożądanych dla leków przeciwhistaminowych, których substancją czynną jest loratadyna.....	68
Tabela 21.	Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających loratadynę.....	68
Tabela 22.	Częstość występowania działań niepożądanych dla leków przeciwhistaminowych, których substancją czynną jest desloratadyna.....	69
Tabela 23.	Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających desloratadynę.....	70
Tabela 24.	Częstość występowania działań niepożądanych dla leków przeciwhistaminowych zawierających cetyryzynę.....	72
Tabela 25.	Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających cetyryzynę.....	72
Tabela 26.	Zestawienie refundowanych na terenie Polski preparatów zawierających lewocetyryzynę.....	74

9. Spis wykresów

Wykres 1.	Częstość występowania nieżytu nosa oraz ANN w Polsce (badanie ECAP).....	10
Wykres 2.	Występowanie objawów pokrzywki w Polsce (badanie EPP, N = 4897)	21
Wykres 3.	Częstość występowania objawów pokrzywki (badanie EPP, N = 358).....	22
Wykres 4.	Procentowy udział analizowanych substancji w rynku sprzedaży leków refundowanych grupy limitowej 207.1 określony na podstawie liczby sprzedanych dobowych dawek (dane NFZ).....	56
	 	57
	 	57

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Objawy przedmiotowe i podmiotowe ANN.....	13
Rysunek 2. Choroby współistniejące z ANN	14
Rysunek 3. Klasyfikacja pokrzywki wg wytycznych EAACI/GA2LEN/EDF/WAO [16]	20
Rysunek 4. Zalecany algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z przewlekłą pokrzywką [15]	28
Rysunek 5. Schemat leczenia ANN na podstawie wytycznych KLR 2012 [33]	33
Rysunek 6. Algorytm postępowania MACVIA-ARIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej nieleczonych (dorośli i nastolatki) [38].....	34
Rysunek 7. Algorytm postępowania MACVIA-ARIA w zależności od nasilenia objawów u pacjentów wcześniej leczonych (dorośli i nastolatki) [38]	35
Rysunek 8. Algorytm postępowania w alergicznym i nie-alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa według wytycznych BSACI 2017 [42].....	37
Rysunek 9. Schemat leczenia pokrzywki przewlekłej zgodnie z wytycznymi PTD i PTA 2020 [14]	42