

Fostex NEXThaler[®] (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, czerwiec 2022

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Chiesi Poland Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	11
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Astma oskrzelowa.....	12
2.1.2 POChP	12
2.2 Etiologia i patogenezę	12
2.2.1 Astma oskrzelowa.....	12
2.2.2 POChP	14
2.3 Rozpoznawanie	16
2.3.1 Astma oskrzelowa.....	16
2.3.2 POChP	20
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	24
2.4.1 Astma oskrzelowa.....	24
2.4.2 POChP	25
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	28
2.5.1 Astma oskrzelowa.....	28
2.5.2 POChP	36
2.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	40
2.6.1 Astma oskrzelowa.....	40
2.6.2 POChP	49
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	56
2.7.1 Astma oskrzelowa.....	56
2.7.2 POChP	61
2.8 Wybór populacji docelowej.....	64
3 Interwencja.....	66
3.1 Charakterystyka interwencji	66
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	66
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	67
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	68
3.1.4 Mechanizm działania	69
3.1.5 Przeciwwskazania	70
3.1.6 Przedawkowanie	70
3.1.7 Działania niepożądane	71
3.1.8 Kompetencje personelu	73

3.2	Status refundacyjny w Polsce	73
3.3	Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Fostex NEXThaler	74
3.3.1	Uzasadnienie grupy limitowej	74
3.3.2	Uzasadnienie ceny	75
3.4	Rekomendacje refundacyjne	77
3.4.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT.....	77
3.4.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	78
4	Technologie opcjonalne.....	80
4.1	Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	80
4.2	Technologie opcjonalne refundowane w Polsce.....	80
4.3	Charakterystyka wybranych komparatorów	83
4.3.1	Zarejestrowane wskazania	84
4.3.2	Dawkowanie i sposób podania	84
4.3.3	Mechanizm działania	87
4.3.4	Przeciwwskazania	88
4.3.5	Przedawkowanie	88
4.3.6	Działania niepożądane	89
4.3.7	Kompetencje personelu	90
5	Efekty zdrowotne	91
5.1	Astma.....	91
5.2	POChP	92
6	Rodzaj i jakość dowodów	99
7	Podsumowanie	100
	Spis rysunków	102
	Spis tabel.....	103
	Bibliografia.....	105

Wykaz skrótów i akronimów

AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b. d.	Brak danych
BD	Lek rozszerzający oskrzela (ang. <i>bronchodilator</i>)
BTS/SIGN	<i>British Thoracic Society</i> i <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
BUD/FORM	Budezonid/formoterol w jednym inhalatorze
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTS	<i>Canadian Thoracic Society</i>
DALY	Wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobowa (ang. <i>defined daily dose</i>)
DPI	Proszek do inhalacji (ang. <i>dry powder inhaler</i>)
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
FENO	Stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym
FEV ₁	Natężona pierwszosekundowa pojemność wydechowa (ang. <i>forced respiratory volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>forced vital capacity</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HR	Ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICS	Wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroid</i>)
IgE	Immunoglobulina E
ILC2	Naturalne komórki limfoidalne typu 2
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LABA	Długo działający beta ₂ -agoniści (ang. <i>long acting beta₂-agonist</i>)

LAMA	Długo działający antagonisty receptora muskarynowego (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>)
LTRA	Antagonista receptora leukotrienowego (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>)
MDI	Inhalator odmierzający dawki (ang. <i>metered dose inhaler</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n. d.	Nie dotyczy
n. r.	Nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for health and Care Excellence</i>)
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - National Institute for Health Research
NNTB	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	Odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	Przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i>)
p	Istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
■	■
SABA	Krótko działający beta ₂ -agoniści (ang. <i>short-acting beta₂-agonist</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
TSLP	przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (ang. <i>thymic stromal lymphopoietin</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

YLD	Lata przeżyte w niepełnosprawności (ang. <i>Disability adjusted Life Years</i>)
YLL	Lata życia utracone z powodu przedwczesnego zgonu (ang. <i>Years of Life Lost</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego w postaci proszku do inhalacji (Fostex NEXThaler®) w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP).

Problem zdrowotny

Astma

Astma jest heterogenną chorobą, zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych i występowaniem objawów, takich jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe [Szczeklik 2019].

POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest wieloczynnikową i zagrażającą życiu chorobą, utrudniającą lub uniemożliwiającą normalne oddychanie. [Haughney 2014, WHO 2016] POChP charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego związanymi z trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na szkodliwe cząstki lub gazy. [Szczeklik 2019; GOLD 2022] Drobne oskrzeliki są głównym miejscem obturacji (zwężenia) w POChP. [Hogg 1968; Van Brabant 1983; Yanai 1992] Do głównych objawów POChP należą utrzymująca się duszność, przewlekły kaszel i przewlekłe odkaszczanie płwociny. [GOLD 2022]

Epidemiologia

Astma

Astma stanowi ogóln światowy problem. [GINA 2022] Według danych za 2020 r. na astmę na całym świecie chorowało 300 mln ludzi. Szacuje się że do 2025 roku liczba ta może powiększyć się o kolejne 100 mln chorych. [NFZ 2020]

Szacunkowo w Polsce w 2017 roku na astmę chorowało 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Zaobserwowano spadek liczby chorych w Polsce w porównaniu z rokiem 1990 - o 3,5% w populacji kobiet (różnica wyniosła 37,4 tys. osób) oraz o 15% w populacji mężczyzn (różnica wyniosła 151,6 tys. osób). Jak pokazują badania, w Polsce występuje duże niedorozpoznanie astmy. Badanie prowadzone w ramach programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) pokazało, że spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu, u których lekarze w programie ECAP zdiagnozowali astmę, jedynie 30% pacjentów miało ją wcześniej stwierdzoną. Oznacza to, że skala niedorozpoznania może sięgać nawet 70%. [Samoliński 2014]

POChP

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane za 2019 rok. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020] Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na POChP wyniosła 94 464,15 (245,8/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 1 430 280,50 (3721,4/100 000) i odnotowano 10 259,31 (26,7/100 000) zgonów związanych z tą chorobą. POChP wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 262 633,75 (683,3/100 000). Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 93 152,27 (242,4/100 000), natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 169 481,48 (441,0/100 000). [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020]

Metody leczenia

Astma

W przypadku zdiagnozowanej astmy u dorosłych i młodzieży, leczenie według wytycznych *Global Initiative for Asthma* obejmuje 5 etapów. W pierwszym i drugim stopniu rekomendowane są niskie dawki wziewnych kortykosteroidów (ang. *inhaled corticosteroid*) w kombinacji z formoterolem przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów oraz w razie potrzeby przed ćwiczeniami. Powyższe zalecenie skierowane jest do chorych, u których objawy choroby występują rzadziej niż dwa razy w ciągu miesiąca i nie występują czynniki ryzyka zaostrzenia astmy oraz do chorych, u których astma jest odpowiednio kontrolowana przy regularnym przyjmowaniu ICS lub LTRA (ang. *leukotriene receptor antagonist*,) - tzw. *step-down*. [GINA 2022]

W trzecim stopniu leczenia astmy rekomendowane jest stosowanie niskich dawek ICS-formoterolu w terapii doraźnej i podtrzymującej. Alternatywą jest stosowanie ICS-LABA (długo działający beta₂-antagonista, ang. *long-acting-beta₂ antagonist*) w terapii podtrzymującej oraz SABA (krótco działający beta₂-antagonista, ang. *acting-beta₂ antagonist*) w razie potrzeby. [GINA 2022]

W czwartym stopniu leczenia astmy zalecane jest stosowanie kombinacji średnich dawek ICS-formoterol jako terapii podtrzymującej i doraźnej. Inną możliwością jest zastosowanie na tym etapie kombinacji średniej lub wysokiej dawki ICS-LABA oraz SABA w razie potrzeby. [GINA 2022]

Piąty krok leczenia astmy obejmuje skierowanie chorego do oceny eksperta, wykonanie fenotypowania i zastosowanie terapii uzupełniającej. Po optymalizacji aktualnie stosowanej terapii należy rozważyć: [GINA 2022]

- zastosowanie kombinacji wysokiej dawki ICS-LABA;
- dołączenie długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (ang. *long-acting muscarinic antagonist*, LAMA);
- dołączenie azytromycyny;
- dołączenie terapii biologicznej (w przypadku ciężkiej astmy) tj. dołączenie
 - przeciwciała przeciw immunoglobulinom klasy E (anti-IgE);
 - przeciwciała przeciw interleukinie-5 lub jej receptorowi;
 - przeciwciała przeciw receptorowi α interleukiny-4;
 - przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP);
- dobór leczenia w oparciu o badanie płwociny;
- zastosowanie leczenia uzupełniającego oraz termoplastyki oskrzelowej;
- w ostateczności dołączenie doustnych kortykosteroidów w niskich dawkach;
- terapię MART terapia doraźna i podtrzymująca (ang. *maintenance and reliever therapy*) z zastosowaniem ICS-formoterolu.

POChP

Celem leczenia farmakologicznego jest redukcja objawów, częstości i nasilenia zaostrzeń, a także poprawa stanu pacjenta i tolerancji wysiłku fizycznego a także prewencja przyszłych zaostrzeń, hospitalizacji i terapii ratunkowych. Brak jest jednoznacznych dowodów klinicznych, wskazujących na możliwość długoterminowego oddziaływania na procesy zachodzące w płucach przez jakąkolwiek grupę leków. Ze względu na różnice pomiędzy nasileniem objawów i zaostrzeń i stopniem ograniczenia przepływu powietrza, metody leczenia dopasowuje się do potrzeb poszczególnych pacjentów. [GOLD 2022]

W leczeniu POChP stosuje się przede wszystkim wziewne leki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy – w zależności od stanu pacjenta i historii zaostrzeń (kategorii ABCD) stosowana jest monoterapia lub terapia złożona (w tym w formie preparatów złożonych) lekami β₂-adrenergicznymi i przeciwcholinergicznymi, uzupełniona wziewnym kortykosteroidem (jeśli zachodzi taka potrzeba, tj. u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą z zaostrzeniami). Stosowanie pochodnych ksantyny nie jest zalecane ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa. W szczególnych przypadkach (nawracające zaostrzenia w grupie chorych z kategorii D) można zastosować również roflumilast (inhibitor fosfodiesterazy cAMP typu 4 – PDE4) lub makrolidy (erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna). [GOLD 2022; Mammen 2012]

Sytuacja refundacyjna

Obecnie Fostex NEXThaler® nie jest w Polsce refundowany.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce jest Fostex®, w dawce 100+6 µg/dawkę i 200+6 µg/dawkę; leki zawierające to samo skojarzenie substancji aktywnych, ale o innej postaci (aerozol inhalacyjny w przeciwieństwie do proszku do inhalacji w przypadku preparatu Fostex NEXThaler®).

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią pacjenci z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP);
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex NEXThaler®);
- (C) komparatory, do których należy: beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej w leczeniu astmy oskrzelowej:
 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1);
 - szczytowy przepływ wydechowy (PEF);
 - natężona pojemność życiowa (FVC);
 - przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%);
 - ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy;
 - odsetek dni bez objawów astmy;
 - odsetek dni z astmą kontrolowaną;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej;
 - średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire, ACQ*);
 - dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol);
 - odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol);
 - zaostrzenia astmy;
 - odsetek eozynofiliów w płwocinie indukowanej.
 - jakość życia, ocenę satysfakcji z leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich w leczeniu astmy oskrzelowej;
 - z zakresu bezpieczeństwa w leczeniu astmy oskrzelowej:
 - zdarzenia niepożądane łącznie;
 - ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
 - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów;
 - inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.
 - z zakresu skuteczności klinicznej w leczeniu POChP:
 - ocena parametrów spirometrycznych, zwłaszcza FEV₁, np.:
 - zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych;

- udział pacjentów osiągających predefiniowaną poprawę w zakresie FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych;
- zmiana FEV₁ przed i po podaniu leku;
- zmiana pod względem objawów, szczególnie duszności oraz zaostrzeń:
 - wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności, BDI i TDI (ang. *Baseline Dyspnea Index i Transition Dyspnea Index*);
 - kwestionariusz szpitala św. Jerzego, SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*);
 - test oceniający POChP, CAT (ang. *COPD Assessment Test*);
 - kwestionariusz kliniczny POChP, CCQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*);
 - skala nasilenia duszności, mMRC (ang. *modified Medical Research Council*);
 - liczba zaostrzeń w czasie obserwacji w badaniu;
 - czas do pierwszego zaostrzenia;
 - przestrzeganie założeń terapii przez pacjenta np. stopień zużycia leku;
 - stosowanie leczenia ratunkowego;
- z zakresu bezpieczeństwa w leczeniu POChP:
 - wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji);
 - w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu.
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania z grupą kontrolną (RCT, ang. *randomized controlled trials*);
 - opracowania wtórne: przeglądy systematyczne literatury (SR, ang. *systematic reviews*);
 - opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego w postaci proszku do inhalacji (Fostex NEXThaler®) w leczeniu astmy oskrzelowej i POChP.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania preparatu zawierającego 100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu oraz 6 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego w postaci proszku do inhalacji (Fostex NEXThaler®) w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Astma oskrzelowa

Zgodnie z definicją *Global Initiative for Asthma* (GINA), astma to heterogenna choroba układu oddechowego, zazwyczaj charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych, zdefiniowana przez zespół objawów ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstotliwości i nasileniu, którym towarzyszy utrudnienie wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe o zmiennym nasileniu (obturacyja). [GINA 2022]

2.1.2 POChP

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest wieloczynnikową i zagrażającą życiu chorobą, utrudniającą lub uniemożliwiającą normalne oddychanie. [Haughney 2014, WHO 2016] POChP charakteryzuje się utrzymującymi się objawami ze strony układu oddechowego związanymi z trwałym ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje i wiąże się z nasiloną przewlekłą odpowiedzią zapalną dróg oddechowych na szkodliwe cząstki lub gazy. [Szczeklik 2019, GOLD 2022] Głównym miejscem obturacji (zwążeń) w POChP są drobne oskrzeliki. [Hogg 1968; Van Brabant 1983; Yanai 1992]

Do głównych objawów POChP należą utrzymująca się duszność, przewlekły kaszel i przewlekłe odkształcanie płuc. Ponadto, pacjenci mogą doświadczać zaostrzeń choroby, tj. nagłego pogarszania się objawów, często wymagających dodatkowych interwencji (zaostrzenia ustępujące samoistnie określa się jako łagodne, umiarkowane zaostrzenia wymagają dodatkowych leków, głównie sterydów lub antybiotyków, ciężkie zaostrzenia wymagają hospitalizacji). [GOLD 2022]

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Astma oskrzelowa

Istotą astmy jest przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T), powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez: [Szczeklik 2019]

1. skurcz mięśni gładkich oskrzeli;
2. obrzęk błony śluzowej oskrzeli;
3. tworzenie czopów śluzowych w oskrzelach;
4. przebudowę oskrzeli (trwałe zmiany strukturalne ściany oskrzeli prowadzące do nieodwracalnych zaburzeń przepływu powietrza przez drogi oddechowe).

Podłoże patogenetyczne astmy jest heterogenne. W klasycznym modelu choroby nadrzędną rolę odgrywa subpopulacja limfocytów pomocniczych Th2. Produkują one charakterystyczny profil cytokin (IL-4, IL-5, IL-3), które wpływają na wytwarzanie IgE przez limfocyty B oraz na wzrost, różnicowanie i aktywację eozynofili i mastocytów. W przypadku astmy alergicznej mastocyty są aktywowane przez alergeny za pośrednictwem IgE i uwalniają mediatory odpowiedzialne za obturację oskrzeli (m. in. histaminę, leukotrieny cysteinyłowe, prostaglandynę D₂). Patomechanizm astmy niealergicznej nie jest dokładnie poznany; być może ta postać astmy jest wywołana przez proces immunologiczny wyzwalany przez zakażenie wirusowe lub bakteryjne. W przypadkach astmy niealergicznej eozynofilowej istotną rolę odgrywają również limfocyty Th2 i wydzielane przez nie cytokiny oraz naturalne komórki limfoidalne typu 2 (ILC2), które produkują podobny profil cytokin jak limfocyty Th2. U części chorych, zwłaszcza na astmę ciężką niealergiczną, sugeruje się udział limfocytów Th1 i Th17 (astma z przewagą neutrofilów w płwocinie indukowanej). [Szczeklik 2019]

Astmę można podzielić na kategorie ze względu na typ pierwotnej patofizjologii zapalnej choroby dróg oddechowych (Wenzel 2012). U większości chorych, stan zapalny typu 2 jest podstawową patofizjologiczną przyczyną astmy - w badaniach przeprowadzanych w Stanach Zjednoczonych około 50-82% chorych z astmą wykazuje endotyp zapalny typu 2. [Tran 2016; Peters 2014; Seys 2017]

Wśród czynników zwiększających ryzyko występowania astmy wymieniane są m.in. występowanie alergicznego nieżytu nosa (w szczególności wśród osób, u których stwierdzono również nadreaktywność oskrzeli), czynniki demograficzne, rozwojowe i środowiskowe m.in. niewłaściwa dieta, częste spożywanie przetworzonej żywności, tłuszczów trans oraz soli, otyłość, stres, niska waga urodzeniowa czy palenie tytoniu przez rodziców, a także czynniki genetyczne. [Beasley 2015; Samoliński 2007]

Według wytycznych GINA 2022 możemy wyróżnić wiele fenotypów astmy. Do najpopularniejszych należą: [GINA 2022]

- Astma alergiczna - najłatwiejszy do rozpoznania wariant astmy, który zwykle manifestuje w dzieciństwie i jest związany z obecnością chorób alergicznych w rodzinie, tj. egzema, alergiczny nieżyt nosa, bądź alergie spożywcze czy uczulenia na leki. Badanie płwociny indukowanej u tych pacjentów, przed zastosowaniem leczenia, często ujawnia eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych. Chorzy z tym rodzajem astmy zwykle dobrze odpowiadają na leczenie wziewnymi kortykosteroidami (ang. *inhaled corticosteroid*, ICS).
- Astma niealergiczna - rodzaj astmy niezwiązany z alergią. Profil komórkowy płwociny u tych pacjentów może być neutrofilowy, eozynofilowy lub zawierać tylko kilka komórek zapalnych. Pacjenci z astmą niealergiczną często wykazują słabszą krótko terminową odpowiedź na ICS.
- Astma o początku w wieku dorosłym (inaczej astma o późnym początku) - niektórzy ludzie, w szczególności kobiety, wykazują pierwsze objawy astmy dopiero w wieku dorosłym. U tych pacjentów obserwowana jest tendencja do występowania astmy niealergicznej. Chorzy często wymagają podawania wysokich dawek ICS i są relatywnie oporni na leczenie kortykosteroidami. Astma zawodowa (m.in. astma

związana z ekspozycją na szkodliwe czynniki w środowisku pracy) powinna być wykluczona u pacjentów z początkiem choroby w wieku dorosłym.

- Astma z utrzymującą się obturacją - u niektórych pacjentów z długo-trwającą astmą dochodzi do trwałego i nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza w drogach oddechowych. Uważa się, że jest to związane z przebudową ścian dróg oddechowych.
- Astma związana z otyłością - niektórzy otyli pacjenci z astmą mają nasilone objawy ze strony układu oddechowego, związane ze stanem zapalnym dróg oddechowych z nieznaczną eozynofilią.

2.2.2 POChP

Utrzymujące się ograniczenie przepływu powietrza w drogach oddechowych, będące charakterystyczną cechą POChP, spowodowane jest zarówno chorobą drobnych dróg oddechowych (np. przewlekłym zapaleniem oskrzeli), jak i zniszczeniem miększu płucnego (np. rozedma). Udział poszczególnych czynników jest różny u poszczególnych chorych. [GOLD 2022]

2.2.2.1 Czynniki rozwoju POChP

POChP rozwija się w wyniku interakcji czynników środowiskowych i osobniczych. Najważniejszymi czynnikami rozwoju POChP są: [Szczeklik 2019; GOLD 2022]

- palenie tytoniu (do 80% przypadków), także bierne palenie - POChP rozwija się u 15-50% palaczy tytoniu;
- narażenie na organiczne i nieorganiczne pyły, związki chemiczne, opary i zanieczyszczenie powietrza w miejscu pracy lub wewnątrz słabo wentylowanych pomieszczeń (w tym w następstwie spalania drewna, roślinnych odpadów rolniczych, węgla, itp.);
- czynniki osobnicze (np. genetycznie uwarunkowany niedobór α 1-antytrypsyny, mała masa urodzeniowa, astma, ciężkie infekcje układu oddechowego infekcje w tym przebyta gruźlica płuc).

Często wskazuje się wiek jako czynnik ryzyka rozwoju POChP, choć nie jest pewne czy starzenie się jest czynnikiem w samym w sobie czy jedynie odbiciem i sumą działania innych czynników ryzyka w ciągu życia. [GOLD 2022]

Rola zanieczyszczenia powietrza w aglomeracjach miejskich jako czynnika rozwoju POChP jest niejasna, choć wydaje się być niewielka w stosunku do palenia tytoniu (u dorosłych). Jednocześnie, wysoki poziom zanieczyszczenia jest szkodliwy u osób z chorobami serca i płuc, a także wpływa negatywnie na funkcję płuc u dzieci (zmniejszenie FEV₁). [GOLD 2022]

Skutkiem wdychania dymu papierosowego i innych szkodliwych cząstek jest powstanie stanu zapalnego w płucach – proces ten jest normalną odpowiedzią na tego typu czynniki, zaś u pacjentów z POChP dochodzi do jego modyfikacji, czego konsekwencją jest zjawisko *pułapki powietrznej* i postępujące ograniczenie przepływu powietrza. [GOLD 2022]

2.2.2.2 Mechanizm uszkodzeń płuc w POChP

Uszkodzenie płuc w POChP jest wynikiem: [Szczeklik 2019]

1. przewlekłego zapalenia dróg oddechowych, mięszu płuc i naczyń płucnych, z udziałem makrofagów i limfocytów T, a także neutrofilów (w ciężkiej postaci choroby), w znacznie mniejszym stopniu eozynofików (u niektórych chorych, zwłaszcza w okresach zaostrzeń);
2. proteolizy – w efekcie zachwiania równowagi między aktywnością proteaz i antyproteaz w mięszu płucnym (zwłaszcza w przypadku niedoboru α -antytrypsyny);
3. stresu oksydacyjnego.

Zmiany patofizjologiczne występują zwykle w następującej sekwencji: [Szczeklik 2019]

1. nadprodukcja śluzu i upośledzenie oczyszczania rzęskowego (występuje u części chorych – jeśli występuje, to wynika ze zwiększenia liczby komórek kubkowych i powiększenia gruczołów podśluzówkowych w odpowiedzi na przewlekłe drażnienie dróg oddechowych przez dym papierosowy i inne szkodliwe substancje);
2. ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe;
3. rozdęcie płuc;
4. zaburzenia wymiany gazowej;
5. rozwój nadciśnienia płucnego i serca płucnego.

Nadmierne wydzielanie śluzu, będące przyczyną wilgotnego kaszlu jest cechą przewlekłego zapalenia oskrzeli i nie musi się wiązać z ograniczeniem przepływu powietrza w drogach oddechowych. [Szczeklik 2019]

Rozedma to zwiększenie przestrzeni powietrznych położonych dystalnie od oskrzelika końcowego ze zniszczeniem ścian pęcherzyków płucnych. U palaczy tytoniu typowo występuje rozedma środka zrazika, zmiany rozedmowe obejmują głównie górne płaty płuc; mogą się łączyć i tworzyć większe pęcherze. Rozedma całego zrazika zwykle wiąże się z niedoborem α 1-antytrypsyny i częściej występuje w płatach dolnych. [Szczeklik 2019]

2.2.2.3 Zmiany w drobnych drogach oddechowych

Głównym miejscem obturacji (zwiężenia) w POChP są drobne oskrzeliki (mierzące <2 mm wewnętrznej średnicy). [Hogg 1968; Van Brabant 1983; Yanaj 1992] Biorąc pod uwagę, że opór przepływu w rurach jest odwrotnie zależny od redukcji promienia podniesionej do potęgi 4 lub 5, można szacować, że utrata połowy drobnych oskrzelików powinna jedynie podwoić ogólny opór obwodowy ze względu na ich równoległe ułożenie. [McDonough 2011]

Jednakże, opór obwodowy mierzony u pacjentów z POChP jest zwiększony od 4- do 40-krotnie. [Hogg 1968] To sugeruje, że wzrost oporu w drogach oddechowych związany jest nie z utratą, a raczej ogólnym zwiężeniem drobnych oskrzelików. [McDonough 2011] Ponadto, progresja w POChP wiąże się ze wzrostem objętości tkanki w ścianie oskrzelików i gromadzeniem się zapalnego, śluzowego wysięku w ich świetle. [Hogg 2004]

2.2.2.4 Ograniczenie przepływu powietrza

Ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe jest wynikiem zwiększenia oporu (obturacji) w małych oskrzelach i oskrzelikach oraz wzrostu podatności płuc wskutek zmian

rozedmowych. Zmniejszenie sprężystości płuc pociąga za sobą zmniejszenie przepływu powietrza podczas spokojnego wydechu i powoduje konieczność użycia mięśni wydechowych, co zwiększa koszt energetyczny oddychania. [Szczeklik 2019]

Bezpośrednie przyczyny obturacji [Szczeklik 2019]:

1. utrata przyczepów przegród międzypęcherzykowych do zewnętrznych ścian oskrzelików i małych oskrzeli, co sprzyja zapadaniu się ich podczas wydechu;
2. zmiany zapalne w ścianie oskrzelików i zwłóknienie okołoskrzelikowe;
3. wypełnienie światła oskrzeli przez komórki zapalne, śluz i wysięk;
4. skurcz mięśni gładkich oskrzeli.

Następstwem utrudnienia wydechu jest uwięzienie powietrza w płucach (zjawisko *pułapki powietrznej*) i rozdęcie płuc, nasilające się głównie podczas wysiłku fizycznego (rozdęcie dynamiczne), gdy czas wydechu jest zbyt krótki do wystarczającego usunięcia powietrza (pojemności wdechowej) z płuc. W pęcherzykach płucnych ciśnienie po zakończeniu wydechu jest wówczas wyższe niż ciśnienie atmosferyczne. Rozpoczęcie wdechu w takich warunkach wiąże się wówczas z dodatkową pracą mięśni oddechowych, konieczną, aby pokonać podwyższone ciśnienie w pęcherzykach płucnych (tzw. wewnętrzne ciśnienie końcowowydechowe [auto-PEEP]). Rozdęcie płuc powoduje zmniejszenie pojemności wdechowej i zwiększa pracę oddechową, co objawia się dusznością i zmniejszeniem tolerancji wysiłku fizycznego. Uważa się, że u wielu chorych rozdęcie płuc rozwija się wcześniej w przebiegu choroby i jest głównym mechanizmem duszności wysiłkowej w POChP. [Szczeklik 2019]

2.2.2.5 Przyczyny zaostrzeń w przebiegu POChP

Do najczęstszych przyczyn zaostrzeń POChP należą zakażenia układu oddechowego, wzrost zanieczyszczenia powietrza oraz przerwanie leczenia przewlekłego. Pogorszenie stanu chorego na POChP mogą też powodować zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma opłucnowa lub płyn w jamie opłucnej, niewydolność serca, złamanie żeber, a także niektóre leki (β -blokerzy nieselektywne, leki uspokajające lub nasenne). [Szczeklik 2019]

2.3 Rozpoznawanie

2.3.1 Astma oskrzelowa

W rozpoznawaniu astmy ważny jest wzór występowania objawów, ponieważ objawy ze strony układu oddechowego mogą być spowodowane ostrymi lub przewlekłymi schorzeniami, innymi niż astma. Jeśli to możliwe, dowody potwierdzające diagnozę astmy należy dokumentować od pierwszej wizyty, biorąc pod uwagę, że cechy charakterystyczne dla astmy mogą ulec poprawie spontanicznie lub w wyniku zastosowanego leczenia, co prowadzi do trudności w rozpoznaniu astmy po rozpoczęciu leczenia kontrolującego. [GINA 2022]

Cechy typowe dla astmy, zwiększające prawdopodobieństwo diagnozy astmy: [GINA 2022]

- więcej niż jeden objaw (świsły, duszność, kaszel, ucisk w klatce piersiowej), w szczególności u dorosłych;

- obecność i nasilenie objawów jest zmienne w czasie;
- pogorszenie objawów w nocy lub po przebudzeniu;
- występowanie objawów pod wpływem wysiłku fizycznego, śmiechu, alergenów, zimnego powietrza;
- występowanie lub nasilenie się objawów w przebiegu infekcji wirusowych.

Cechy zmniejszające prawdopodobieństwo powiązania objawów ze strony układu oddechowego z astmą: [GINA 2022]

- izolowany kaszel bez innych objawów ze strony układu oddechowego;
- przewlekła produkcja płwociny;
- duszność związana z zawrotami głowy lub mrowieniem obwodowym (parestezje);
- ból w klatce piersiowej;
- duszność z głośnym wdechem spowodowana wysiłkiem fizycznym.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria stosowane w rozpoznawaniu astmy.

Tab. 1. Kryteria rozpoznawania astmy. [GINA 2022]

Cecha diagnostyczna	Kryterium rozpoznania astmy
Występowanie zmiennych objawów ze strony układu oddechowego	
Świsty, duszność, ucisk w klatce piersiowej i kaszel (sposób opisywania objawów może różnić się w zależności od kultury i wieku)	Zwykle więcej niż jeden z wymienionych objawów ze strony układu oddechowego (kaszel jako jedyny objaw u dorosłych jest rzadko spowodowany astmą), występowanie i nasilenie objawów zmienia się w czasie, pogorszenie objawów w nocy lub po przebudzeniu, objawy często wywołane przez wysiłek fizyczny, śmiech, alergeny, zimne powietrze, wystąpienie lub nasilenie objawów w trakcie zakażeń wirusowych.
Potwierdzenie zmiennego ograniczenia przepływu powietrza	
Udokumentowane zmienne ograniczenia przepływu powietrza*	W czasie kiedy wartość FEV ₁ jest zredukowana, potwierdzenie, że stosunek FEV ₁ /FVC jest zredukowany w porównaniu z dolną granicą normy (zwykle >0,75-0,80 u dorosłych, >90 u dzieci).
Udokumentowana zwiększona zmienność czynności płuc* (co najmniej jeden z poniższych testów)	Im większa zmienność lub im częściej występuje nadmierna zmienność czynności płuc, tym pewniejsza diagnoza astmy. Jeśli wynik badania początkowo jest negatywny może zostać ono powtórzone w trakcie trwania objawów lub wczesnym rankiem.
Pozytywny wynik próby rozkurczowej* (ang. <i>positive bronchodilator (BD) responsiveness test</i>)	Dorośli: wzrost FEV ₁ o >12% i >200 ml w stosunku do wartości wyjściowej (większa pewność, gdy wzrost jest >15% i >400 ml).

Cecha diagnostyczna	Kryterium rozpoznania astmy
	Dzieci: wzrost FEV ₁ o >12% 10-15 minut po podaniu 200-400 µg salbutamolu (albuterolu) lub odpowiednika w porównaniu ze spirometrią podstawową. Pozytywny wynik próby rozkurczowej jest bardziej prawdopodobny w sytuacji odstawienia przyjmowania przed badaniem: SABA ≥4 godzin, 2x dziennie LABA - 24 godziny oraz raz dziennie LABA - 36 godzin.
Nadmierna zmienność PEF w pomiarach wykonywanych 2 razy dziennie w ciągu 2 tygodni*	Dorośli: średnia dobową zmienność PEF >10%. Dzieci: średnia dobową zmienność PEF >13%. *
Znaczny wzrost czynności płuc po 4-tygodniowej terapii przeciwzapalnej	Dorośli: wzrost FEV ₁ o >12% i >200 ml (lub PEF** o >20%^) w stosunku do wartości wyjściowej po 4 tyg. terapii (bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie).
Pozytywny wynik prowokacyjnej próby wysiłkowej*	Dorośli: spadek FEV ₁ o >10% i >200 ml w stosunku do wartości wyjściowej. Dzieci: spadek FEV ₁ o >12% wartości należnej, lub PEF >15%.
Pozytywny wynik testu prowokacyjnego oskrzeli (zwykle wykonywany tylko u dorosłych)	Spadek o ≥20% w stosunku do wartości wyjściowej po zastosowaniu standardowej dawki metacholiny lub ≥15% po zastosowaniu standardowej hiperwentylacji, hipertonicznego roztworu soli lub prowokacji mannitolem.
Nadmierna zmienność czynności płuc pomiędzy wizytami (rozpoznanie mniej wiarygodne)	Dorośli: zmiana FEV ₁ o >12% i >200 ml pomiędzy wizytami (poza okresem, bez zakażenia dróg oddechowych w tym okresie). Dzieci: zmiana FEV ₁ o >12% i lub PEF** o >15% pomiędzy wizytami (również w badaniach podczas zakażenia dróg oddechowych).

BD - lek rozszerzający oskrzela (ang. *bronchodilator*); FEV₁ - natężona pierwszosekundowa pojemność wydechowa (ang. *forced respiratory volume in 1 second*); ICS - wziewne glikokortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroid*); LABA - długo działający beta₂-agoniści (ang. *long acting beta₂-agonist*); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); SABA krótko działający beta₂-agoniści (ang. *short-acting beta₂-agonist*).

* Testy można powtórzyć w czasie trwania objawów lub wcześniej rano; obliczono na podstawie pomiarów wykonywanych dwa razy dziennie jak (najwyższa wartość PEF w ciągu dnia minus najniższa wartość PEF w ciągu dnia) podzielona przez średnią z najwyższej i najniższej wartości PEF w ciągu dnia, uśredniona z 1 tygodnia.

** Do pomiaru PEF stosować ten sam przyrząd pomiarowy za każdym razem, ponieważ wartość PEF może się różnić do 20% w przypadku pomiarów różnymi przyrządami.

W praktyce często istnieje konieczność potwierdzenia rozpoznania astmy u chorego już przyjmującego leki kontrolujące. Postępowanie w takiej sytuacji zależy od występujących objawów ze strony układu oddechowego i od zaburzeń czynności płuc. [Szczeklik 2019] Wytocznice GINA z 2022 r. [GINA 2020] proponują:

1. jeśli objawy i obturacja oskrzeli mają typowe dla astmy zmienne nasilenie - uznanie rozpoznania astmy za pewnie;
2. jeśli objawy są zmienne, ale nie stwierdza się zmienności obturacji oskrzeli - powtórzenie próby rozkurczowej po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela (SABA - na 4 h, ICS+LABA stosowane dwa razy dziennie - na 24 h, ICS+LABA stosowane raz dziennie - na 36h) lub w czasie objawów:
 - a. jeśli wynik jest prawidłowy należy rozważyć alternatywne rozwiązania (patrz poniżej: Rozpoznanie różnicowe);

- b. jeśli $FEV_1 > 70\%$ wartości należnej, należy rozważyć wykonanie próby prowokacyjnej, w razie wyniku negatywnego badania rozważyć zmniejszenie intensywności leczenia i ponowną ocenę po upływie 2-4 tyg.;
 - c. jeśli $FEV_1 < 70\%$ wartości należnej, należy rozważyć zwiększenie dawki leku kontrolującego na 3 mies. i ponowną ocenę objawów i czynności płuc, a jeśli rozpoznanie nie zostanie potwierdzone - powrót do poprzedniego leczenia i skierowanie chorego na dalszą diagnostykę specjalistyczną;
3. jeśli objawy są niewielkie, czynność płuc jest prawidłowa i nie stwierdza się zmienności obturacji oskrzeli - powtórzenie próby rozkurczowej po odstawieniu leku rozkurczającego oskrzela (jak wyżej) lub w czasie objawów:
 - a. jeśli wynik jest prawidłowy należy rozważyć alternatywne rozwiązania;
 - b. zmniejszenie dawki leku kontrolującego:
 - jeśli wystąpią objawy, a czynność płuc ulegnie pogorszeniu można uznać rozpoznanie astmy za pewne i zwiększyć dawkę leku kontrolującego do najmniejszej dawki uprzednio skutecznej;
 - jeśli nie nastąpi zmiana w zakresie objawów i czynności płuc można rozważyć odstawienie leku kontrolującego i ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 12 mies.;
4. jeśli utrzymują się duszność i przewlekła obturacja oskrzeli - należy rozważyć zwiększenie dawki leku kontrolującego na 3 mies. i ponowną ocenę objawów i czynności płuc po tym czasie; w przypadku braku odpowiedzi powrót do poprzedniego leczenia i skierowanie chorego na dalszą diagnostykę specjalistyczną (należy wziąć pod wagę zespół nakładania astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, POChP).

Rozpoznanie różnicowe

Strategia przyjmowana w diagnostyce różnicowej astmy jest zależna od wieku pacjenta (patrz Tab. 2). Wiele z tych alternatywnych diagnoz może również współistnieć z astmą.

Tab. 2. Diagnostyka różnicowa astmy. [GINA 2022]

Przedział wiekowy	Objawy	Diagnoza alternatywna
6-11 lat	Kichanie, swędzenie, zablokowany nos, sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła	Zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi
	Nagły początek objawów, jednostronne świsty	Aspiracja ciała obcego
	Nawracające infekcje, mokry kaszel	Rozstrzenie oskrzeli
	Nawracające infekcje, mokry kaszel, zapalenie zatok	Pierwotna dyskineza rzęsek
	Szmery sercowe	Wrodzona wada serca
	Poród przedwczesny, objawy od urodzenia	Dysplazja oskrzelowo-płucna

	Kaszel oraz nadmierna produkcja śluzu, objawy ze strony układu pokarmowego	Mukowiscydoza
12-39 lat	Kichanie, swędzenie, zablokowany nos, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła	Zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi
	Duszność, świsty wdechowe (stridor)	Zwężenie krtani
	Zawroty głowy, parestezje, wzdychanie	Hiperwentylacja, nieprawidłowy tor oddechowy
	Mokry kaszel, nawracające infekcje	Rozstrzenie oskrzeli
	Kaszel i produkcja śluzu	Mukowiscydoza
	Szmer sercowe	Wrodzona wada serca
	Krótki oddech, dodatni wywiad rodzinny w kierunku wczesnej rozedmy płuc	Niedobór alfa ₁ -antytrypsyny
	Wczesny początek objawów	Aspiracja ciała obcego
40+ lat	Duszność, świsty wdechowe (stridor)	Zwężenie krtani
	Zawroty głowy, parestezje, wzdychanie	Hiperwentylacja, nieprawidłowy tor oddechowy
	Kaszel, odkasztuszanie plwociny, duszność wysiłkowa, nikotynizm lub narażenie na szkodliwe substancje	POChP
	Mokry kaszel, nawracające infekcje	Rozstrzenie oskrzeli
	Duszność wysiłkowa, objawy nasilające się w nocy, obrzęki wokół kostek	Niewydolność serca
	Leczenie ACEi	Kaszel polekowy
	Duszność wysiłkowa, suchy kaszel, palce pąteczkowate	Choroba śródmiąższowa płuc
	Nagły początek duszności, ból w klatce piersiowej	Zatorowość płucna
	Duszność, brak reakcji na leki rozszerzające oskrzela	Niedrożność głównych dróg oddechowych
Wszystkie przedziały wiekowe	Przewlekły kaszel, krwioplucie, duszność, zmęczenie, gorączka, poty (nocne), anoreksja, spadek masy ciała	Gruźlica

ACEi - (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) inhibitory konwertazy angiotensyny; POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc.

2.3.2 POChP

POChP należy podejrzewać u każdego pacjenta (szczególnie powyżej 40. roku życia), u którego występują utrzymująca się duszność, przewlekły kaszel, przewlekłe odkasztuszanie plwociny i/lub narażenie na czynniki ryzyka tej choroby. W tym kontekście do postawienia diagnozy niezbędne jest badanie spirometryczne – stosunek FEV₁/FVC <0,70 (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) wskazuje na trwałe ograniczenie przepływu powietrza, a zatem i POChP. [Szczeklik 2019; GOLD 2022]

Wytyczne GOLD do oceny nasilenia objawów podmiotowych zalecają test CAT (ang. *COPD Assessment Test*; daje wyniki w zakresie od 0 do 40, wynik ≥10 wskazuje na duże nasilenie objawów) oraz test CCQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*; wyniki >1–1,5 wskazują na duże

nasilenie objawów, wartości progowe nie zostały jeszcze ustalone). Skala SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*) jest najlepiej udokumentowaną miarą - wyniki <25 są rzadkością u pacjentów ze zdiagnozowaną POChP, podczas gdy wyniki ≥ 25 praktycznie nie występują u zdrowych pacjentów. Z tego względu uznaje się, że ekwiwalent oceny objawów do ≥ 25 punktów w skali SGRQ stanowi próg dla rozważenia wdrożenia regularnej terapii objawowej. Odpowiadającą wartością w skali CAT jest wartość 10. Można także użyć skali mMRC (ang. *modified Medical Research Council*), przy czym służy ona wyłącznie do oceny duszności (wynik ≥ 2 wskazuje na duże nasilenie), a jak potwierdzono, POChP wykracza poza same duszności. [GOLD 2022] Skale mMRC i test CAT dobrze korelują z innymi wskaźnikami stanu zdrowia i ryzykiem zgonu. [Szczeklik 2019]

Połączenie oceny objawów podmiotowych oraz spirometrycznej kategorii obturacji wg GOLD oraz oceny ryzyka zaostrzeń pozwala na wyodrębnienie 4 grup chorych (ABCD) na POChP, co stanowi podstawę zindywidualizowanego leczenia. [Szczeklik 2019; GOLD 2022] Narzędzie oceny ABCD przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Narzędzie ABCD oceny stanu chorych na POChP. [GOLD 2022]

Ocena objawów i historii zaostrzeń		Ocena objawów (jedna ze skal)	
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
Historia zaostrzeń	0 lub 1 (nieprowadzące do hospitalizacji)	A	B
	≥ 2 lub ≥ 1 prowadzące do hospitalizacji	C	D

Badania czynnościowe [Szczeklik 2019; GOLD 2022]

1. Spirometria – badanie konieczne do rozpoznania i podstawowe w monitorowaniu POChP. Wg wytycznych GOLD kryterium rozpoznania POChP jest wartość wskaźnika FEV_1/FVC po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela na poziomie 0,7. Na podstawie wskaźnika FEV_1 klasyfikuje się ciężkość obturacji.

Tab. 4. Klasyfikacja nasilenia ograniczenia przepływu powietrza w POChP (w oparciu o FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).

Stopień ograniczenia przepływu powietrza	Nasilenie	Klasyfikacja
$FEV_1 \geq 80\%$ wn.	lekka	GOLD 1
$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ wn.	umiarkowana	GOLD 2
$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ wn.	ciężka	GOLD 3
$FEV_1 < 30\%$ wn.	bardzo ciężka	GOLD 4

Jednakże, przyjęcie jako kryterium stałego punktu odcięcia <0,7 prowadzi do zbyt częstego rozpoznawania POChP u osób w podeszłym wieku i do rzadszego rozpoznawania POChP u dorosłych do 45. r.ż. U chorych z rozdęciem płuc stwierdza się zmniejszenie pojemności wdechowej (IC; ang. *inhale capacity*).

Istnieje jedynie słaba korelacja pomiędzy FEV₁, objawami i upośledzeniem stanu pacjenta. Z tego względu zawsze wymagana jest ocena objawów. [GOLD 2022]

2. Pletyzmografia – zwiększenie objętości zalegającej (RV), czynnościowej pojemności zalegającej (FRC), całkowitej pojemności płuc (TLC) oraz stosunku objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) w przypadku rozdęcia płuc i/lub rozedmy.
3. Badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach – zmniejszenie DL_{CO} w zaawansowanej rozedmie; pomocne u chorych z dusznością, która wydaje się nieproporcjonalna do stopnia obturacji dróg oddechowych.
4. Ocena tolerancji wysiłku, która koreluje z ogólnym stanem zdrowia i rokowaniem:
 - a. testy marszowe – np. test 6-minutowego marszu lub wahadłowy test marszowy (stopniowany lub wytrzymałościowy);
 - b. sercowo-płucną próbę wysiłkową z użyciem bieżni lub cykloergometru;
 - c. monitorowanie aktywności za pomocą akcelerometrów lub innych urządzeń.

Badania obrazowe [Szczeklik 2019]

1. RTG klatki piersiowej – obniżenie i poziome ustawienie przepony, zwiększenie przejrzystości płuc, na RTG bocznym zwiększenie wymiaru przednio-tylnego i objętości zamostkowej przestrzeni powietrznej; w przypadku nadciśnienia płucnego – zmniejszenie lub brak rysunku naczyniowego na obwodzie płuca, poszerzenie tętnic płucnych, powiększenie prawej komory.
2. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości – pomocne w przypadku wątpliwości diagnostycznych, pozwala rozpoznać typ rozedmy, nasilenie i lokalizację zmian rozedmowych oraz wykryć towarzyszące rozstrzenie oskrzeli.

Badania laboratoryjne [Szczeklik 2019]

1. Morfologia krwi obwodowej – zwiększenie liczby erytrocytów (hematokryt >55%) u chorych z hipokseміą; u części chorych niedokrwistość choroby przewlekłej (normochromiczna, normocytowa).
2. Pulsoksymetria i gazometria krwi tętnicznej – w niewydolności oddechowej zmniejszenie SaO₂, hipoksemia, hiperkapnia i kwasica oddechowa. Badania te wykonuje się w celu oceny ciężkości zaostrzeń POChP oraz oceny przewlekłej niewydolności oddechowej.
3. Posiew płwociny w przypadku jej ropnego charakteru może ujawniać drobnoustroje odpowiedzialne za zaostrzenie POChP i ich wrażliwość na leki.
4. Badania w kierunku niedoboru α1-antytrypsyny – u chorych na POChP w wieku <45 lat (zwłaszcza niepalących tytoniu) lub z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym.

Inne badania [Szczeklik 2019]

W zaawansowanej POChP stwierdza się w EKG i echokardiografii cechy serca płucnego.

Rozpoznanie różnicowe [Szczeklik 2019; GOLD 2022]

Szereg chorób daje podobne objawy jak POChP. Należą do nich przede wszystkim astma, rozstrzenie oskrzeli, lewokomorowa niewydolność serca, gruźlica, rak płuca; rzadziej zarostowe zapalenie oskrzelików, guz lub ciało obce w drogach oddechowych, nadciśnienie płucne, tracheobronchomalacja.

Z kolei w rozpoznaniu różnicowym zaostrzenia POChP należy uwzględnić m.in. zatorowość płucną, odmę opłucnową, lewokomorową niewydolność serca, zaostrzenie w przebiegu rozstrzeni oskrzeli, zaostrzenie astmy oraz zakażenie dolnych dróg oddechowych.

W Tab. 5. zestawiono najważniejsze elementy charakterystyki chorób dających zbliżone objawy jak POChP, pozwalające na przeprowadzenie rozpoznania różnicowego.

Tab. 5. POChP i rozpoznanie różnicowe.

Diagnoza	Główne elementy charakterystyki
POChP	Początek w średnim wieku Objawy powoli postępujące Palenie tytoniu (także w przeszłości) lub ekspozycja na inne rodzaje dymu
Astma	Początek w młodym wieku (często w dzieciństwie) Różnice w objawach z dnia na dzień Pogorszenie objawów w nocy/wczesnym rankiem Obecność alergii, nieżyty nosa lub egzemy Występowanie astmy w rodzinie Otyłość
Zastoinowa niewydolność serca	Prześwietlenie wskazuje powiększenie sylwetki serca, odmę płucną Badania czynności płuc wskazują na ograniczenie objętości, nie przepływu powietrza
Rozstrzenie oskrzeli	Duże ilości ropnej wydzieliny Często związane z infekcją bakteryjną Rozszerzenie oskrzeli, pogrubienie ścian oskrzeli na zdjęciu RTG
Gruźlica	Początek w dowolnym wieku Prześwietlenie wykazuje zajęcie płuc Potwierdzenie mikrobiologiczne Duże lokalne rozpowszechnienie gruźlicy
Zarostowe zapalenie oskrzelików	Początek w młodszym wieku, szczególnie u osób niepalących Możliwe reumatoidalne zapalenie stawów lub ekspozycja na dym papierosowy Obserwowany po przeszczepie płuca lub szpiku kostnego Badanie metodą tomografii komputerowej wykonane podczas wydechu wskazuje na ognisko hipodensyjne
Rozlane zapalenie oskrzelików	Obserwowane głównie u osób pochodzenia azjatyckiego Większość chorych to niepalący mężczyźni Obecność przewlekłego zapalenia zatok u niemal wszystkich chorych Obecność rozsianych, niewielkich zmian o charakterze guzków w płucach na zdjęciu RTG

Powyższe czynniki są charakterystyczne dla poszczególnych chorób, ale nie zawsze występują. Np. u osoby, która nigdy nie paliła, może rozwinąć się POChP.

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.4.1 Astma oskrzelowa

Obraz kliniczny

W przebiegu astmy, objawy podmiotowe i przedmiotowe mają zmienne nasilenie, a poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy mogą nie występować. [Szczeklik 2019]

Pośród objawów podmiotowych astmy wymieniane są: [Szczeklik 2019]

- napadowa duszność głównie wydechowa (niekiedy odczuwana jako ściskanie w klatce piersiowej), ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia;
- świszczący oddech;
- kaszel - suchy, napadowy, najczęściej towarzyszy duszności lub może występować jako jedyny objaw (rozpoznaje się wówczas „wariant kaszlowy astmy”). U dorosłych izolowany kaszel rzadko jest objawem astmy.
- w przypadku astmy alergicznej mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa.

Do przedmiotowych objawów astmy zalicza się: [Szczeklik 2019]

- rozlane, obustronne świsty (głównie wydechowe) i furczenia;
- wydłużony wydech (niekiedy objawy słyszalne tylko podczas natężonego wydechu);
- podczas zaostrzeń możliwe jest wystąpienie pracy dodatkowych mięśni oddechowych z zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych i tachykardii.

Przebieg naturalny

Astma jest chorobą przewlekłą o różnym nasileniu objawów, która może się rozpocząć w każdym wieku. [Szczeklik 2019]

W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa pojawienie się świszczącego oddechu i kaszlu zazwyczaj poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Te objawy często mają charakter przejściowy. Rozpoznanie astmy staje się zwykle pewne w 3.- 5. r.ż., kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych, a wyniki badań pomocniczych wskazują zazwyczaj na etiologię alergiczną. Choroba ma często przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji. [Szczeklik 2019]

Astma rozpoczynająca się w wieku dorosłym (tzw. astma o późnym początku) ma zwykle cięższy przebieg, występuje najczęściej u kobiet i słabiej reaguje na ICS. [Szczeklik 2019]

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. W pierwszym przypadku objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni. Przyczyną jest najczęściej wirusowe zakażenie układu oddechowego lub nieskuteczne leczenie, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napad astmy), w ciągu minut do kilku godzin po zadziałaniu czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza. [Szczeklik 2019]

Zaostrzenie może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci chorego. [Szczeklik 2019]

Wieloletnia, nieleczona lub źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe. [Szczeklik 2019]

Zaostrzenia

Według aktualnej definicji pochodzącej z wytycznych GINA 2022, zaostrzenia astmy to epizody choroby charakteryzujące się postępującym wzrostem intensywności objawów: duszności, kaszlu, świszczącego oddechu lub ucisku w klatce oraz postępującym pogorszeniem czynności płuc. Jest to zmiana stanu pacjenta pociągająca za sobą konieczność modyfikacji leczenia. Zaostrzenia mogą występować u pacjentów, u których uprzednio zdiagnozowano astmę, bądź jako pierwsze objawy astmy. [GINA 2022]

Wśród typowych czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymanie wymieniane są: alergen, zakażenia układu oddechowego (głównie wirusowe), zanieczyszczenia powietrza (w tym także dym tytoniowy, aerozole używane w gospodarstwie domowym, opary farb itp.), wysiłek fizyczny, silne emocje, zmiany pogody, leki (β -blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne), pokarmy i dodatki do żywności. [Niżankowska-Mogilnicka 2021]

Czynniki zwiększające ryzyko zaostrzeń astmy (niezależnie od obecności objawów): niekontrolowane objawy astmy (w tym nadmierne zużycie β_2 -mimetyków krótko działających; zużycie miesięcznie >1 opakowania zawierającego 200 dawek wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu), niestosowanie GKS wziewnych (nieprzestrzeganie przyjmowania przepisanego leku przez chorego, nieprawidłowa technika inhalacji), mała FEV₁ (zwłaszcza <60% wartości należnej, duża poprawa po inhalacji leku rozkurczającego oskrzela), poważne problemy psychologiczne lub społeczno-ekonomiczne, narażenie na dym tytoniowy lub alergen (u uczulonych), choroby współistniejące (otyłość, przewlekły nieżyt nosa i zatok przynosowych, alergię pokarmową), eozynofilia płwociny lub krwi, ciąża, ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, przebyta intubacja lub leczenie na oddziale intensywnej terapii z powodu astmy, zwiększone FENO (u chorych leczonych GKS wziewnymi). [Niżankowska-Mogilnicka 2021]

Rokowanie

U większości chorych długoterminowe wyniki leczenia są dobre. Regularne i odpowiednie, wcześniej rozpoczęte leczenie przeciwzapalne zapewnia kontrolę choroby. Jedynie u nielicznych chorych obserwuje się przyspieszone pogarszanie się czynności płuc pomimo optymalnego leczenia - najprawdopodobniej jest to związane ze szczególnie nasiloną i postępującą przebudową ściany oskrzeli. [Szczeklik 2019]

2.4.2 POChP

Obraz kliniczny

Większość chorych to wieloletni palacze tytoniu – jedynie 10-20% przypadków to osoby nigdy nie palące tytoniu, najczęściej kobiety. [Szczeklik 2019]

Objawy podmiotowe są nieswoiste i wykazują niewielkie wahania w ciągu dnia i z dnia na dzień (inaczej niż w astmie): przewlekły kaszel, przewlekłe odkrztuszanie płwociny,

duszność (początkowo wysiłkowa, później również spoczynkowa). Chorzy na ciężką POChP mogą się skarżyć na łatwe męczenie się, utratę łaknienia, chudnięcie oraz pogorszenie nastroju lub inne objawy depresji lub lęku. [Szczeklik 2019]

Objawy przedmiotowe również są nieswoiste, a ich występowanie zależy od stopnia zaawansowania choroby oraz od przewagi zapalenia oskrzeli lub rozedmy. We wczesnym okresie POChP można nie stwierdzić żadnych nieprawidłowości, zwłaszcza w czasie spokojnego oddychania. W chorobie zaawansowanej stwierdza się wdechowe ustawienie klatki piersiowej (czasami klatka piersiowa beczkowata), zmniejszoną ruchomość oddechową przepony, wypuk nadmiernie jawny, ściszony szmer pęcherzykowy oraz wydłużony czas wydechu, zwłaszcza nasilonego, niekiedy świsty i furczenia. W ciężkiej POChP stwierdza się używanie dodatkowych mięśni oddechowych, zaciąganie międzyżebry podczas wdechu, wydech przez *zasnurowane usta*, a w części przypadków także sinicę centralną. W przypadku występowania serca płucnego występują objawy przewlekłej niewydolności prawokomorowej. Często stwierdza się także utratę masy ciała, co ma niekorzystne znaczenie rokownicze. [Szczeklik 2019]

Przebieg naturalny

POChP ma charakter postępujący, szczególnie gdy nie zostaną wyeliminowane czynniki uszkadzające płuca (głównie palenie tytoniu). Objawy przewlekłego zapalenia oskrzeli często znacznie wyprzedzają ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, ponadto nie u wszystkich chorych z takimi objawami rozwija się POChP. Obecność przewlekłego zapalenia oskrzeli wiąże się z przyspieszonym pogarszaniem się czynności płuc, większym ryzykiem rozwoju POChP u młodych osób palących tytoń i większym ryzykiem zgonu u chorych na lekką lub umiarkowaną POChP. U wiele osób nie ma objawów klinicznych, mimo że FEV_1/FVC wynosi $<0,70$. [Szczeklik 2019]

O dalszym przebiegu choroby decyduje prawdopodobnie napęd oddechowy. U chorych z małym napędem oddechowym (*sini dmuchacze*) wentylacja płuc jest niedostateczna, co prowadzi do hipoksemii i hiperkapnii, często rozwija się u nich także przewlekła niewydolność prawokomorowa, a przyczyną zgonu jest niewydolność serca. Chorzy tacy jednak odczuwają mniejszą duszność i dobrze tolerują wysiłek fizyczny w przeciwieństwie do chorych z dużym napędem oddechowym (*różowych sapaczy*), u których skład gazów jest dłużej prawidłowy dzięki hiperwentylacji, co jednak okupione jest dużym wysiłkiem oddechowym. Podczas nawracających zaostrzeń może dojść do wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej i w konsekwencji śmierci. [Szczeklik 2019]

Zagrożenie zgonem w POChP określa wskaźnik BODE (określa przeżywalność 4-letnią), uwzględniający poza FEV_1 także BMI, nasilenie duszności (w skali mMRC) i wydolność wysiłkową (dystans 6-minutowego marszu). Sugeruje to, że przebieg naturalny POChP zależy nie tylko od utraty FEV_1 . [Szczeklik 2019]

Powikłania i choroby współistniejące

Wśród powikłań POChP wymienia się nadciśnienie płucne i niewydolność prawej komory serca, żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, a także depresję i zaburzenia lękowe. [Szczeklik 2019]

Zaburzenia wymiany gazowej występujące w POChP prowadzą do hipoksemii i hiperkapnii. Hipoksemia jest następstwem zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji w płucach, co jest spowodowane niejednorodnością wentylacji (pęcherzyki wentylowane szybko, wolno i niewentylowane) i perfuzji (pęcherzyki perfundowane i niewentylowane, tworzące nieanatomiczny przeciek żylny). Hiperkapnia jest zawsze spowodowana hipowentylacją pęcherzykową wskutek niewystarczającej pracy oddechowej w następstwie zmian w mechanice oddychania, które nie są zrównoważone przez ośrodkowy napęd oddechowy. Stan ten odpowiada całkowitej niewydolności oddychania, gdyż hiperkapnii zawsze towarzyszy hipoksemia. [Szczeklik 2019]

Nadciśnienie płucne występuje w zaawansowanej POChP i związane jest ze skurczem małych tętnic płucnych wskutek niedotlenienia. Ostatecznie prowadzi do rozrostu błony środkowej ściany tętnic, a następnie przerostu lub rozrostu komórek mięśni gładkich. W naczyniach występuje odpowiedź zapalna (podobna do tej obserwowanej w drogach oddechowych) oraz dysfunkcja komórek śródbłonna. Dodatkowym czynnikiem przyczyniającym się do wzrostu ciśnienia w krążeniu płucnym może być utrata włóscinek płucnych w rozedmie. Postępujące nadciśnienie płucne może prowadzić do przerostu prawej komory i ostatecznie do prawokomorowej niewydolności serca. [Szczeklik 2019]

Skutki ogólnoustrojowe POChP są następstwami przewlekłego procesu zapalnego, niedotlenienia, postępującego ograniczenia aktywności fizycznej oraz działań niepożądanych przyjmowanych leków. Wymienia się wśród nich kacheksję, zanik i zaburzenie czynności mięśni szkieletowych, ubytek masy kostnej, pogorszenie nastroju i upośledzenie zdolności poznawczych oraz przewlekłą niedokrwistość. [Szczeklik 2019]

Choroby współistniejące przyczyniają się do ciężkości stanu chorego oraz pogorszenia rokowania. Z POChP często współwystępują choroby sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca [POChP pogarsza rokowanie], zaburzenia rytmu serca, udar mózgu), częściej niż w populacji ogólnej występują też cukrzyca i zaburzenia lękowo-depresyjne. Często występuje również osteoporoza, zwiększone jest ryzyko zachorowania na raka płuca, a współistniejący refluks żołądkowo-przetykowy zwiększa ryzyko zaostrzeń POChP. Obecność rozstrzeni oskrzeli z kolei wiąże się z dłuższym czasem trwania zaostrzeń i większym ryzykiem zgonu. [Szczeklik 2019]

Zaostrzenia

Zaostrzenia definiowane są jako gwałtowne pogarszanie się objawów ze strony układu oddechowego, co skutkuje koniecznością dodatkowej terapii. Zdarzenia te klasyfikowane są jako łagodne (leczone za pomocą krótko działających leków rozszerzających oskrzela, SABD), umiarkowane (leczone za pomocą SABD i antybiotykami, możliwe również dodanie doustnych kortykosteroidów) i ciężkie (wymagające hospitalizacji lub przyjęcia w szpitalnym oddziale ratunkowym). Ciężkie zaostrzenia mogą być związane z ostrą niewydolnością oddechową. [GOLD 2022]

Ryzyko zaostrzeń można oceniać na 3 sposoby: [Szczeklik 2019]

1. na podstawie spirometrycznej kategorii obturacji wg GOLD:
 - a. GOLD 1 i GOLD 2 ($FEV_1 \geq 50\%$ wn.) – ryzyko małe;
 - b. GOLD 3 i GOLD 4 ($FEV_1 < 50\%$ wn.) – ryzyko duże;

2. na podstawie liczby zaostrzeń przebytych przez chorego w ciągu ostatnich 12 miesięcy:
 - a. 0 lub 1 – ryzyko małe;
 - b. ≥ 2 – ryzyko duże;
3. na podstawie hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP w ciągu ostatnich 12 mies. (przebyta hospitalizacja świadczy o dużym ryzyku).

Czynnikiem ryzyka zaostrzeń może być również większa liczba eozynofili we krwi (szczególnie u pacjentów z zaostrzeniami w wywiadzie). [GOLD 2022]

W badaniu przeprowadzonym w Polsce, na 445 pacjentach z POChP o różnym nasileniu (2 lata obserwacji) obserwowano przeciętnie 1,3, 1,4, 1,7 oraz 3,4 zaostrzenia w przypadku choroby łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej i bardzo ciężkiej. Częstość zaostrzeń w grupie z bardzo ciężką chorobą była istotnie statystycznie większa w stosunku do pozostałych grup ($p < 0,01$). Stwierdzono również odwrotną korelację pomiędzy liczbą zaostrzeń i funkcjonalną jakością życia u pacjentów z umiarkowaną i ciężką POChP. [Rubinsztajn 2016]

Rokowanie

Niezależnie od leczenia, rokowanie może poprawić zaprzestanie palenia tytoniu dzięki zwolnieniu tempa utraty FEV_1 . Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą duże nasilenie duszności (w skali mMRC), zmniejszona wydolność wysiłkowa (w teście 6-minutowego marszu), mały wskaźnik masy ciała (BMI), częste zaostrzenia oraz obecność powikłań, w szczególności serca płucnego. [Szczeklik 2019]

Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu. U chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia ryzyko zgonu w ciągu 5 lat wynosi około 50%, zaś przy występującej hiperkapnii około 47% w ciągu 24 miesięcy. Dane te wskazują, iż pacjenci nie wracają do poprzedniego, stabilnego stanu sprzed zaostrzenia, lecz odczuwają skutki zwiększonego stanu zapalnego dróg oddechowych, przyspieszonego pogarszania się funkcji płuc czy zwiększonego zasiedlania bakteryjnego, przez co stają się bardziej podatni na kolejne zaostrzenia. Główne przyczyny zgonu to choroby układu krążenia, rak płuca i niewydolność oddechowa. [Szczeklik 2019; Blasi 2014]

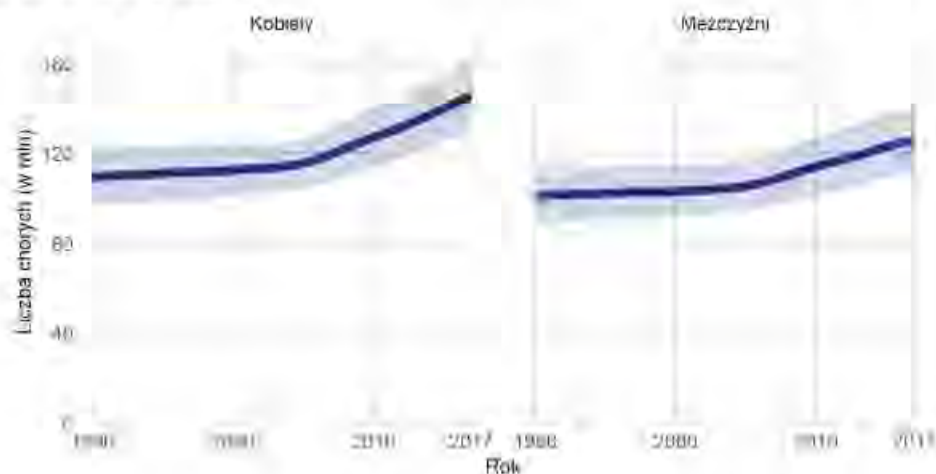
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.5.1 Astma oskrzelowa

2.5.1.1 Epidemiologia

Astma stanowi ogólnoswiatowy problem. [GINA 2022] Według danych na 2020 r. na astmę na całym świecie chorowało 300 mln ludzi. Szacuje się że do 2025 roku liczba ta może powiększyć się o kolejne 100 mln chorych. Według danych GBD na astmę częściej chorują kobiety niż mężczyźni, w szczególności dotyczy to osób dorosłych. W przypadku kobiet obserwowane jest również wyższe tempo wzrostu zachorowań. Według szacunków w 1990 roku na astmę chorowało 110 mln kobiet oraz 100 mln na całym świecie. W 2017 roku liczba ta była o 33,3% wyższa w przypadku kobiet oraz o 25,2% wyższa w przypadku mężczyzn w porównaniu do roku 1990 - patrz Rys. 1. [NFZ 2020]

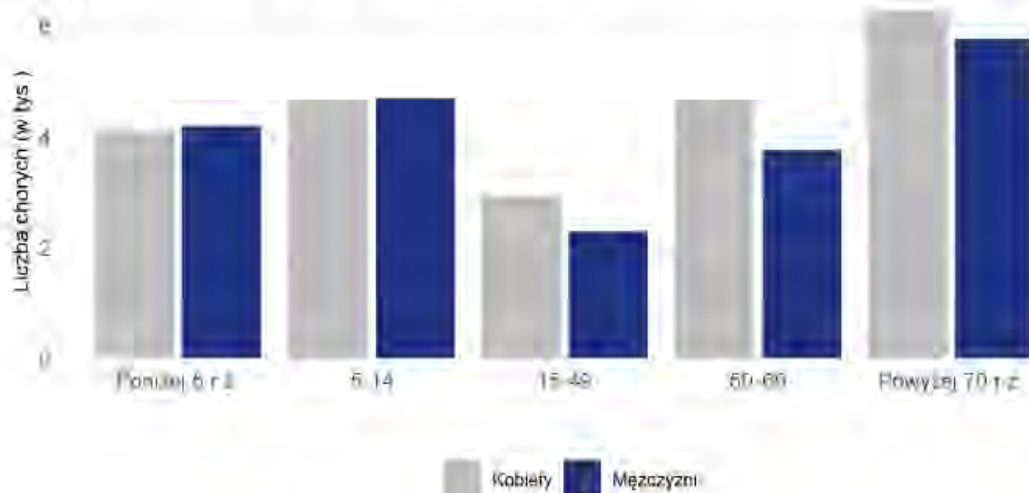
Rys. 1. Szacunkowa liczba chorych na astmę (w mln) na świecie w podziale na płeć - oszacowanie (linia ciągła) i 95% przedział ufności (niebieskie pole) - lata 1990-2017. [NFZ 2020]



Zaobserwowano, że na astmę częściej chorują osoby mieszkające w miastach, które są bardziej narażone na oddychanie zanieczyszczonym powietrzem, upośledzającym rozwój płuc. Dowiedziono również, że występowanie wielu czynników ryzyka astmy może różnić się pomiędzy regionami świata. Badania pokazują, że w krajach o wysokim dochodzie dzieci dorastające w środowisku wiejskim, mające kontakt ze zwierzętami gospodarskimi od najmłodszych lat są mniej narażone na rozwinięcie astmy niż ich rówieśnicy dorastający w miastach. Przeciwny trend obserwowano w krajach o niskim dochodzie, w których ekspozycja na zwierzęta rolne jest czynnikiem ryzyka. [Beasley 2015; NFZ 2020]

Oszacowano, że w 2017 roku najwyższy wskaźnik chorobowości obserwowano w grupie wiekowej powyżej 70. r.ż. – ponad 6,3 tys. kobiet w wieku powyżej 70. r.ż. na 100 tys. mieszkanek globu w tej grupie wiekowej chorowało na astmę, w przypadku mężczyzn było to prawie 5,8 tys. chorych - patrz Rys. 2. [NFZ 2020]

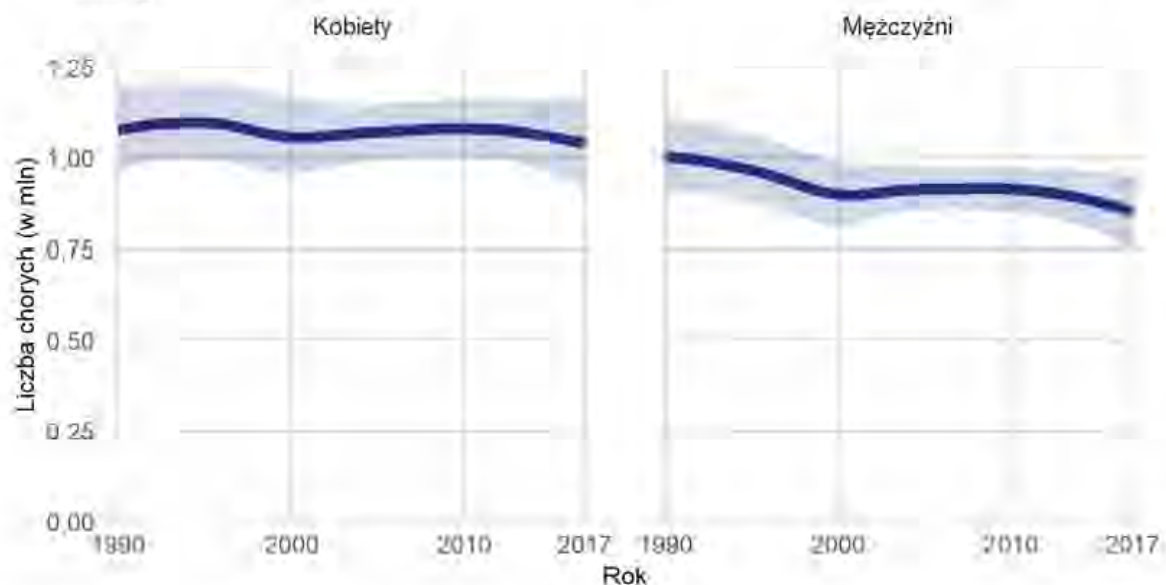
Rys. 2. Liczba chorych na astmę (tys.) na świecie w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r. na podstawie danych GBD. [NFZ 2020]



W Europie w 2017 roku najwyższy wskaźnik chorobowości z powodu astmy, wynoszący 8 371 osób na 100 tys. ludności, obserwowano w Wielkiej Brytanii. Umieralność w tym kraju z powodu astmy wynosiła 20 zgonów na 1 mln ludności. W Islandii wskaźnik chorobowości był niewiele niższy niż w Wielkiej Brytanii i wynosił 8 279 na 100 tys. ludności, ale kraj ten charakteryzował się stosunkowo niską umieralnością wynoszącą 7 zgonów na 1 mln ludności. Z kolei, w Estonii, kraju który charakteryzował się jednym z najniższych wskaźników chorobowości w Europie (2 707 chorych na 100 tys. ludności), liczba zgonów na 1 mln ludności wyniosła 21 i była to jedna z najwyższych wartości w Europie. [NFZ 2020]

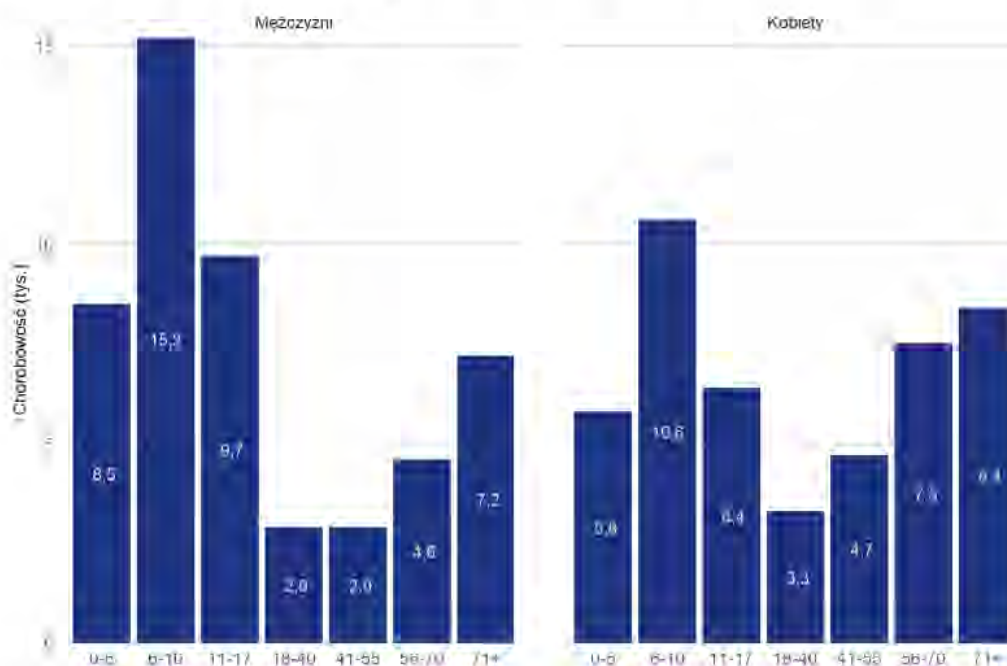
Szacunkowo w Polsce w 2017 roku na astmę chorowało 4 917 osób na 100 tys. ludności, czyli 1,9 mln osób, a wskaźnik umieralności wynosił 12 osób na 1 mln ludności. Zaobserwowano spadek liczby chorych w Polsce w porównaniu z rokiem 1990 - o 3,5% w populacji kobiet (różnica wyniosła 37,4 tys. osób) oraz o 15% w populacji mężczyzn (różnica wyniosła 151,6 tys. osób) - patrz Rys. 3. Jak pokazują badania, w Polsce występuje duże niedorozpoznanie astmy. Badanie prowadzone w ramach programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) pokazało, że spośród wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do programu, u których lekarze w programie ECAP zdiagnozowali astmę, jedynie 30% pacjentów miało ją wcześniej stwierdzoną. Oznacza to, że skala niedorozpoznania może sięgać nawet 70%. [Samoliński 2014]

Rys. 3. Liczba chorych na astmę (tys.) w Polsce w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r. na podstawie danych GBD. [NFZ 2020]



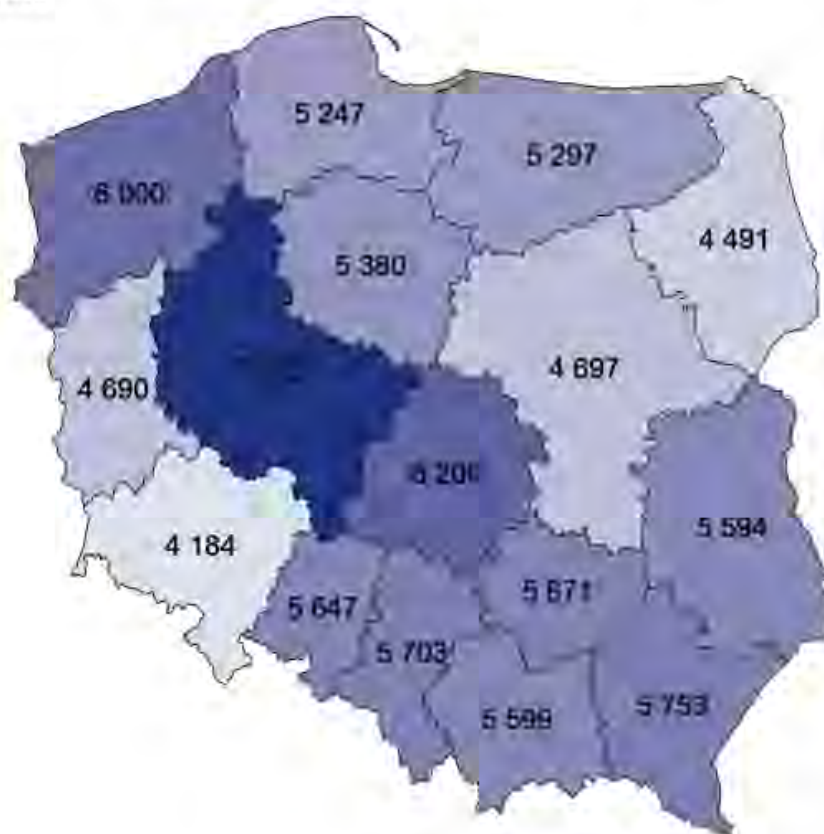
W Polsce w 2019 r. najwyższy wskaźnik chorobowości obserwowano w grupie chłopców w wieku 6-10 lat (15,2 tys. na 100 tys. dzieci w tej grupie), w grupie dziewcząt w tym samym wieku chorobowość była o ponad 30% niższa. Wśród dzieci i młodzieży chorobowość rejestrowana astmy była wyższa dla chłopców niż dla dziewcząt. Przeciwny trend obserwowano wśród osób dorosłych – w każdej grupie wiekowej liczba chorych w przeliczeniu na liczbę ludności danej płci była wyższa w przypadku kobiet. W przypadku kobiet najniższy wskaźnik chorobowości obserwowano w grupie wiekowej 18-40 lat i wyniósł on 3,3 tys. osób w przeliczeniu na 100 tys. kobiet w tej grupie wiekowej. W przypadku mężczyzn, wskaźnik dla tej grupy wiekowej wyniósł 2,9 tys. Z kolei w przypadku mężczyzn najniższy wskaźnik chorobowości obserwowano w grupie wiekowej 41-55 lat. Wynosił on 2,9 tys. podczas gdy w przypadku kobiet było to o 62% więcej. W grupie wiekowej 71 lat i więcej wskaźnik chorobowości z powodu astmy wynosił dla mężczyzn 7 tys. i 8,5 tys. w przypadku kobiet - patrz Rys. 4. [NFZ 2020]

Rys. 4. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (w tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według płci i grup wiekowych - dane na rok 2019. [NFZ 2020]



W 2019 roku najniższe wartości standaryzowanego ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnika chorobowości obserwowano w województwie dolnośląskim (4,2 tys. osób na 100 tys. ludności) oraz w województwie podlaskim (4,5 tys. osób na 100 tys. ludności). Najwyższą wartość tego wskaźnika obserwowano w województwie wielkopolskim (ponad 7 tys. osób na 100 tys. ludności). Wartość wskaźnika chorobowości w tym województwie była o 69% wyższa niż jego wartość dla województwa o najniższym wskaźniku chorobowości (dolnośląskie) i o 13,8% wyższa niż w województwie łódzkim, w którym obserwowano drugi co do wielkości wskaźnik chorobowości wynoszący 6 tys. osób na 100 tys. ludności - patrz Rys. 5. [NFZ 2020]

Rys. 5. Standaryzowany ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnik chorobowości rejestrowanej astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według województwa zamieszkania pacjenta - dane na 2019 rok. [NFZ 2020]



2.5.1.2 Obciążenie chorobą

Astma wiąże się z dużymi obciążeniami finansowymi zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu opieki zdrowotnej. Jest ona ponadto istotnym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. [GOLD 2022]

W 2019 r. świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) udzielono 1,11 mln pacjentom, co stanowi o 5% mniej niż w 2013 r. Ponad 56% tych pacjentów co najmniej raz w 2019 r. skorzystało z porady w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Łącznie udzielono w 2019 r. 1,2 mln porad w ramach POZ z rozpoznaniem głównym astmy. Liczba porad udzielonych w 2019 r. w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) wyniosła 1,7 mln. Porady zostały udzielone 702 tys. pacjentów, co stanowiło 63% pacjentów, dla których zrealizowano świadczenia. Liczba świadczeń udzielonych w leczeniu szpitalnym (z wyłączeniem programu lekowego) wyniosła 36,2 tys. [NFZ 2020]

Spośród wszystkich pacjentów, którym udzielono co najmniej jednego świadczenia w 2019 r. 468 tys. (42,3%) pacjentów korzystało jedynie ze świadczeń w ramach AOS, a 386 tys. (34,9%) korzystało jedynie ze świadczeń w ramach POZ. Świadczenia zarówno w POZ, jak i AOS zrealizowano dla 20% pacjentów analizowanej grupy. Ponad 8% osób miało zrealizowane świadczenia jedynie w ramach leczenia szpitalnego. [NFZ 2020]

Tab. 6. Liczba udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wraz z liczbą pacjentów w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ. [NFZ 2020]

Rok	Liczba pacjentów łącznie (w tys.)	Podstawowa opieka zdrowotna		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna		Leczenie szpitalne*	
		Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba porad (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)	Liczba świadczeń (w tys.)	Liczba pacjentów (w tys.)
2013	1 166,3	1 544,9	674,8	2 125,3	759,6	42,2	36,2
2014	1 174,0	1 519,7	676,1	2 087,7	755,7	41,1	35,4
2015	1 182,8	1 507,3	690,3	2 006,6	753,1	40,4	35,0
2016	1 170,4	1 452,6	677,8	1 942,3	740,4	38,9	34,0
2017	1 158,4	1 395,8	666,2	1 856,0	728,4	38,2	33,3
2018	1 124,9	1 284,9	635,2	1 778,5	712,1	36,8	32,4
2019	1 107,4	1 235,1	621,8	1 701,0	701,7	36,2	31,8

* z wyłączeniem programu lekowego

Wartość świadczeń udzielonych z powodu astmy wyniosła w 2019 r. 257,1 mln zł* (o 23,4% wyższa niż w 2013 r.). 41% wartości refundacji stanowiły świadczenia AOS, a kolejne 41% świadczenia udzielone w lecznictwie szpitalnym (inne niż związane z programem lekowym). [NFZ 2020]

Hospitalizacje z powodu astmy u osób w wieku powyżej 15 lat nazywane są przez OECD jako *hospitalizacje możliwe do uniknięcia* - w przypadku efektywnie działającego systemu opieki zdrowotnej nie powinno być sytuacji, kiedy konieczna jest hospitalizacja osoby w wieku ≥ 15 lat (nie dotyczy to hospitalizacji trwających 1 dzień). Zgodnie z danymi OECD standaryzowany wskaźnik liczby hospitalizacji możliwych do uniknięcia z powodu astmy (w przeliczeniu na 100 tys. ludności), był w Polsce jednym z najwyższych (jedynie w Turcji i na Łotwie wartości były wyższe). [Na podstawie danych OECD; NFZ 2020]

Wartość świadczeń udzielonych z powodu astmy wyniosła w 2019 r. 257,1 mln zł* (o 23,4% wyższa niż w 2013 r.). 41% wartości refundacji stanowiły świadczenia AOS, a kolejne 41% świadczenia udzielone w lecznictwie szpitalnym (inne niż związane z programem lekowym). [NFZ 2020]

* Wartość refundacji odnosi się do świadczeń, dla których wartość rozliczonego świadczenia była większa od zera lub świadczenie zostało sprawozdane w ramach ryczałtu PSZ (podstawowe szpitalne zabezpieczenie świadczeń opieki zdrowotnej)-nie uwzględnia świadczeń udzielonych w ramach POZ i SOR; 1 pkt=1 zł. [NFZ 2020]

Tab. 7. Wartość refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ. [NFZ 2020]

Rok	Łącznie	Leczenie szpitalne		Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Rehabilitacja
		Świadczenia z wyłączeniem programu lekowego	Program lekowy*		
2013	208,4	97,2	8,3	100,7	1,3
2014	218,0	94,6	20,7	100,7	1,2
2015	223,2	96,2	22,7	102,1	1,1
2016	224,7	96,1	25,4	100,9	1,1
2017	232,8	102,1	28,9	99,2	1,2
2018	235,8	99,2	30,1	103,6	1,3
2019	257,1	105,6	42,0	106,3	1,3

* dane przedstawione w tabeli obejmują leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej w ramach programu lekowego

W 2019 r. 2,7 mln osób (11% więcej niż w 2014 r.) zrealizowało recepty na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy. Osoby poniżej 18 r. ż. stanowiły ponad 37% osób realizujących recepty na leki refundowane. Wartość refundacji leków wyniosła w 2019 r. 892 mln zł[†] (o 9,7% wyższa niż w 2014 r.), a wartość dopłat pacjentów 133 mln zł (niższa od wartości z 2014 r. o 16%). Średnie wydatki w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta związane z realizacją recept na refundowane leki stosowane w leczeniu astmy wyniosły 377,79 zł. Średnia roczna wartość dopłaty pacjenta wyniosła w 2019 r. 49,11 zł i była o 15,96 zł (24,5%) niższa niż w 2014 r. [NFZ 2020]

Łącznie w 2019 r. zrealizowano recepty na 16,8 mln opakowań refundowanych leków stosowanych w leczeniu astmy, co stanowiło zawartość ponad 426 mln zdefiniowanych dawek dziennych (DDD, ang. *Defined Daily Dose*). Średnio na jednego pacjenta przypadło zatem 6,2 opakowania leku i 157 DDD w ciągu roku. [NFZ 2020]

Dane Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)

Do opisu obciążenia chorobą (GBD, ang. *Global Burden Disease*) wykorzystano wskaźnik DALYs, tj. lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*). Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, a suma DALYs wyraża różnicę pomiędzy obecnym stanem zdrowia, a idealną sytuacją zdrowotną, w której cała populacja żyje do zaawansowanego wieku, wolnego od chorób i niepełnosprawności. Wskaźnik DALYs obliczany jest jako suma lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (ang. *Years Lost due to Disability*, YLDs) oraz lat życia utraconych z powodu przedwczesnej umieralności w populacji (ang. *Years of Life Lost*, YLLs). [WHO Health Statistics]

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) dotyczącymi globalnych obciążeń różnymi chorobami, [IHME 2019] w Polsce w 2019 r. astma przyczyniła się do utraty 94 665,03 lat życia w zdrowiu, co stanowi 0,75% wszystkich DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce. Dane IHME przedstawiono w poniższej tabeli.

[†] Kwota uwzględnia dotację MZ na finansowanie leków w ramach programu 75+.

Tab. 8. Astma - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. - DALY, YLL, YLD. [IHME 2019]

	DALY	YLL	YLD
Liczba	94 665,03	9 454,41	85 210,63
Współczynnik na 100 000 osób	246,3	24,6	221,7
% całkowitej liczby	0,75	0,12	1,71

2.5.2 POChP

2.5.2.1 Epidemiologia

POChP należy do głównych przyczyn przewlekłej chorobowości i umieralności na świecie. Szacuje się, że w 2015 r. POChP spowodowało około 3 miliony zgonów, co odpowiada około 5% umieralności globalnej. [WHO 2016] Liczba osób dotkniętych POChP wzrasta – do 2030 r. POChP może stać się 3 główną przyczyną umieralności i 7 w kategorii obciążenia chorobą, chyba że zostaną podjęte działania mające na celu ograniczenie czynników ryzyka. [Khakban 2016]

POChP jest określane mianem choroby cywilizacyjnej XXI wieku, [PAN]częściej występuje w krajach rozwiniętych tj. w Europie i Stanach Zjednoczonych niż w Afryce, Ameryce Południowej, czy Azji. POChP jest najczęstszą przewlekłą chorobą układu oddechowego. [GBD; Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ – POChP] Według badania Globalnego Obciążenia Chorobami w Polsce w 2017 roku cierpiało na nią 3,2 mln osób, jednak od 2012 roku liczba chorych stopniowo maleje (spadek o 14%). Wynika to ze zmniejszającej się liczby nowych przypadków zachorowań od 2011 roku, co z kolei powiązane jest z ograniczaniem palenia tytoniu. Od 2011 roku odsetek osób codziennie palących tytoń zmniejszył się z 31% do 24%, jednak w przypadku kobiet w 2017 roku zaobserwowano wzrost z 18% do 20%. [GIS] Pod względem zapadalności na POChP w 2017 roku kobiety (483 na 100 tys.) przewyższyły mężczyzn (450 na 100 tys.). Największą liczbę zachorowań notuje się wśród osób między 60 a 64 r.ż. W przeliczeniu na 100 tys. ludności liczba nowych przypadków zachorowań wzrasta z wiekiem (z wykluczeniem grupy wiekowej 70-85 lat, w której obserwuje się zmniejszenie zapadalności). W krajach Unii Europejskiej najniższa zapadalność na POChP występuje we Francji (256 na 100 tys.), natomiast najwyższa na Węgrzech (565 na 100 tys.). W porównaniu do krajów o tym samym indeksie SDI[5] Polska odznacza się najwyższym wskaźnikiem zapadalności i chorobowości, jednak jedynie w Polsce i w Wielkiej Brytanii od kilku lat obserwuje się trend spadkowy. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - POChP]

Znaczenie epidemiologiczno-społeczne POChP jest zapewne niedoszacowane, ze względu na brak dokładnych danych epidemiologicznych, błędne diagnozowanie oraz niespójne wykorzystywanie klasyfikacji ICD przy określaniu przyczyn zgonów w związku z POChP. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - POChP]

Dane epidemiologiczne dla Polski oszacowano w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, które raportują dane za 2019 rok. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2020] Zgodnie z tymi danymi, zapadalność na POChP wyniosła 94 464,15 (245,8/100 000), natomiast rozpowszechnienie wynosiło 1 430 280,50 (3721,4/100 000) i odnotowano 10 259,31 (26,7/100 000) zgonów związanych z tą chorobą (Tab. 9).

Tab. 9. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r. - epidemiologia.

	Wartości bezwzględne	Wartości na 100 000 os.
	K + M	K + M
Epidemiologia		
zapadalność	94 464,15	245,8
chorobowość	1 430 280,50	3721,4
zgony	10 259,31	26,7

K - kobiety; M - mężczyźni.

2.5.2.2 Obciążenie chorobą

Co więcej, POChP wiąże się z dużym obciążeniem, zarówno dla pacjenta, jak i jego opiekuna. Obciążenie chorobą wyrażone jako współczynnik DALY (ang. *disability adjusted life-years*), określający lata życia skorygowane niesprawnością szacuje się w Polsce na 262 633,75 (683,3/100 000). Lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności (YLD, ang. *years lived with disability*) oszacowano na 93 152,27 (242,4/100 000), natomiast utracone lata życia (YLL, ang. *years of life lost*) na 169 481,48 (441,0/100 000; Tab. 10).

Tab. 10. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r. - obciążenie chorobą.

	Wartości bezwzględne	Wartości na 100 000 os.
	K + M	K + M
Obciążenie chorobą		
DALY	262 633,75	683,3
YLD	93 152,27	242,4
YLL	169 481,48	441,0

DALY (ang. *disability adjusted life-years*) - lata życia skorygowane niesprawnością; YLD (ang. *years lived with disability*) - lata życia spędzone w stanie niepełnosprawności; YLL (ang. *years of life lost*) - utracone lata życia; K - kobiety; M - mężczyźni.

POChP jest siódmą przyczyną utraty lat życia w zdrowiu (DALY) w Polsce w 2017 roku. Na przestrzeni 10 lat zaobserwowano widoczną poprawę - wartość wskaźnika zmniejszyła się o 5,4% (lata 2007-2017). W krajach Unii Europejskiej najmniejszą utratą lat życia w zdrowiu odznacza się Francja, natomiast największą Węgry. W porównaniu do krajów o tym samym indeksie SDI jedynie w Wielkiej Brytanii traci się więcej lat w zdrowiu niż w Polsce pomimo niższej zapadalności. Z uwagi na fakt, że wartość wskaźnika DALY jest w dużej mierze zależna od zapadalności przeanalizowano iloraz tych wskaźników. W tym przypadku najlepiej sytuacja kształtuje się na Słowenii (zapadalność 449 na 100 tys., DALY 785 na 100 tys.), natomiast najgorzej w Danii (zapadalność 351 na 100 tys., DALY 1336 na 100 tys.). Polska zajmuje czwarte miejsce w tym zestawieniu (zapadalność 467 na 100 tys., DALY 927 na 100 tys.). Żaden kraj Unii Europejskiej nie odznaczał się niższą niż Polska wartością DALY na 100 tys. ludności przy takim samym lub wyższym poziomie zapadalności na POChP na 100 tys. ludności. Jednakże na przestrzeni lat 1990-2017 w Irlandii zaobserwowano największy wśród krajów Unii Europejskiej spadek wartości DALY (na 100 tys.) przy jednoczesnym wzroście zapadalności (na 100 tys.). [Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - POChP]

W perspektywie czasowej wynoszącej 27 lat procentowy udział YLL i YLD w DALY uległ odwróceniu. W 1990 roku więcej lat życia traciło się na skutek przedwczesnej śmierci z powodu POChP, natomiast w 2017 roku na skutek niesprawności z powodu choroby. W badanym okresie odnotowano spadek wartości wskaźnika YLL na poziomie 14% oraz wzrost

wartości wskaźnika YLD na poziomie 12% (ludzie dłużej żyją z chorobą). W prawie wszystkich krajach Unii Europejskiej zaobserwowano podobną tendencję wzrostową pod kątem liczby lat utraconych z powodu niesprawności, jednak w przypadku liczby lat utraconych na skutek przedwczesnej śmierci jedynie w części krajów odnotowano spadek wartości. [Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - POChP]

POChP stanowi znaczne obciążenie dla chorych, społeczeństw oraz opieki zdrowotnej. Przewiduje się, że znaczenie tej choroby wzrośnie w najbliższych dekadach, w związku ze zwiększeniem ekspozycji na czynniki ryzyka oraz starzeniem się społeczeństw. [ERS 2013]

W celu określenia obciążenia POChP wykorzystano wskaźnik DALY (lata życia skorygowane niepełnosprawnością, ang. *disability adjusted life-years*), który wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. [WHO DALY 2015] Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (DALY) są najbardziej wszechstronną miarą zdrowia ludności i łączą stopień niepełnosprawności i śmiertelności związanej z chorobą w jedną wartość.

Dane z badania Global Burden of Disease (GBD) wskazują, że w 2015 r. w Polsce, POChP związane było z utratą 211,6 tys. lat życia (YLL, ang. *years of life lost*), 41,0 tys. lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD, *years lost due to disability*) oraz 252,6 tys. DALY. [GHE 2015]

Jak wszystkie choroby przewlekłe, POChP związane jest zarówno z bezpośrednimi kosztami medycznymi (koszty rozpoznania, leczenia, profilaktyki, rehabilitacji), jak i kosztami pośrednimi. Koszty pośrednie wynikają z niepełnosprawności (przede wszystkim z nieobecności w pracy) oraz śmiertelności powodowanych przez POChP. Szacuje się, że całkowite koszty związane z POChP w 2012 r. w Stanach Zjednoczonych wynosiły około 50 miliardów USD, w tym 30 miliardów USD kosztów bezpośrednich i 20 miliardów USD kosztów pośrednich. Istnieje bezpośredni związek pomiędzy ciężkością POChP a kosztami opieki nad pacjentem. [Guarascio 2013]

Szacowane bezpośrednie i pośrednie koszty POChP w Europie w 2011 r. wynosiły odpowiednio 23,3 i 25,1 miliarda EUR. Ponadto, biorąc pod uwagę stratę 1873 tys. DALY, co można przełożyć na 93 miliardy EUR, rzeczywisty koszt POChP w Europie wynosił 141,4 miliarda EUR. [ERS 2013]

Trzy najważniejsze czynniki, wpływające na ekonomiczne i społeczne koszty POChP, to nasilenie choroby oraz obecność zaostrzeń i chorób współistniejących. Zatem, priorytetem powinny być działania (interwencje) mające na celu opóźnienie progresji choroby, zapobiegające zaostrzeniom i redukujące ryzyko wystąpienia chorób współistniejących. [Lopez 2016]

Zarówno funkcjonowanie fizyczne, jak i aktywność społeczna maleją wraz z nasileniem POChP. [Lin 2014] Ponadto, pacjentów z ciężką POChP charakteryzuje wysoki absenteizm (7,1%) oraz duża niepełnosprawność w zakresie pracy i aktywności (37,1% i 38,5%). [Dhamane 2015]

Badanie przeprowadzone w Szwecji wskazuje, że głównym czynnikiem kosztów pośrednich bez względu na nasilenie POChP jest spadek produktywności z powodu wcześniejszego

przejścia na emeryturę. Co więcej, rozkład kosztów nie jest jednorodny – choć pacjenci z ciężką lub bardzo ciężką postacią POChP stanowili jedynie 3% populacji w badaniu, generowali 14% kosztów. [Jansson 2013]

Szacuje się, że około 40% chorych na POChP w wieku produkcyjnym przedwcześnie wycofuje się z rynku pracy, co prowadzi do strat na poziomie pacjenta rzędu 200 tys GBP (wartości z 2011 r.). Chorzy zaprzestają pracy w wieku około 54 lat, co ma duże znaczenie społeczne i ekonomiczne, szczególnie w krajach, w których wiek emerytalny jest wyższy. [Fletcher 2011]

2.5.2.3 Zaostrzenia

Do najczęstszych przyczyn zaostrzeń POChP należą zakażenia układu oddechowego, wzrost zanieczyszczenia powietrza oraz przerwanie leczenia przewlekłego. Pogorszenie stanu chorego na POChP mogą też powodować zapalenie płuc, zatorowość płucna, odma opłucnowa lub płyn w jamie opłucnej, niewydolność serca, złamanie żeber, a także niektóre leki (β -blokery nieselektywne, leki uspokajające lub nasenne). [Szczeklik 2019]

Poniżej zobrazowano odsetki pacjentów, u których występują zaostrzenia choroby - dane w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

Rys. 6. Częstość występowania zaostrzeń.



Udział pacjentów z zaostrzeniem według rodzaju zaostrzeń w latach 2013-2018



Źródło: Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - POChP

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

2.6.1 Astma oskrzelowa

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala uzyskać kontrolę choroby. [Szczeklik 2019]

Długoterminowe cele skutecznego leczenia astmy obejmują: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku fizycznego), zminimalizowanie ryzyka zgonu, zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli (ograniczenie przepływu powietrza) i skutków niepożądanych stosowanego leczenia. [Szczeklik 2019; GINA 2022]

Ocena choroby, stanowiąca podstawę do podejmowania decyzji dotyczących leczenia, powinna obejmować: [Szczeklik 2019]

- kontrolę objawów;
- czynniki ryzyka zaostrzeń i utrwalonej obturacji oskrzeli;
- czynności płuc;
- czynniki związane ze stosowanym leczeniem (prawidłowa technika inhalacji, przestrzeganie zaleceń przez chorego, skutki niepożądane leczenia);
- podejście pacjenta do choroby i jego oczekiwania wobec leczenia;
- choroby współistniejące (nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy, otyłość, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia lękowe i depresyjne) i ich nasilenie.

Ocenę taką powinno się regularnie powtarzać, aby dostosowywać leczenie do aktualnego stanu choroby.

Leczenie astmy powinno polegać na: [Szczeklik 2019]

1. wypracowaniu partnerskiej relacji między pacjentem, a lekarzem (w celu zapewnienia zaangażowania chorego i jego rodziny w proces leczenia i przestrzegania przez niego zaleceń lekarskich) oraz edukację chorego;
2. identyfikacji czynników ryzyka zaostrzeń i utrwaleniu obturacji oskrzeli oraz wyeliminowaniu lub zmniejszeniu ekspozycji na te czynniki;
3. terapii zapewniającej osiągnięcie kontroli astmy oraz monitorowanie kontroli astmy;
4. identyfikacji i leczeniu chorób współistniejących (np. otyłości);
5. terapii zaostrzeń astmy;
6. postępowaniu w sytuacjach szczególnych.

2.6.1.1 Terapia nefarmakologiczna

Metody nefarmakologiczne leczenia astmy: [Szczeklik 2019]

1. Wszystkich chorych należy zachęcać do regularnej aktywności fizycznej i jednocześnie poinformować o ryzyku wystąpienia objawów spowodowanych wysiłkiem i metodach zapobiegania.
2. Chorym palącym tytoń należy podczas każdej wizyty zdecydowanie zalecać zaprzestanie palenia oraz zapewnić im dostęp do programów wsparcia lub farmakoterapii. Konieczne jest także unikanie biernego narażenia na dym tytoniowy.
3. U wszystkich chorych aktywnych zawodowo należy zebrać dokładny wywiad dotyczący narażenia związanego z pracą i wpływu na objawy astmy.

4. Techniki kontrolowanego oddychania mogą stanowić użyteczne uzupełnienie leczenia farmakologicznego.
5. Z wyjątkiem chorych uczulonych na określone składniki pokarmowe nie ma wskazań do stosowania specjalnych diet. Każdego chorego należy zachęcać do stosowania diety bogatej w owoce i warzywa. U chorych otyłych należy wdrożyć metody redukcji masy ciała.
6. U dorosłych chorych na astmę alergiczną nie potwierdzono skuteczności metod zmniejszania narażenia na alergeny obecne wewnątrz pomieszczeń. U chorych uczulonych na pyłki roślin można zalecić pozostawanie w domu i unikanie wietrzenia pomieszczeń w okresach, gdy stężenie pyłków w powietrzu atmosferycznym jest największe.
7. Należy identyfikować chorych, u których stres emocjonalny utrudnia leczenie astmy i pomagać im w doborze odpowiednich metod postępowania (techniki relaksacyjne, techniki kontrolowanego oddychania, pomoc psychologiczna). Chorym z objawami lęku/depresji należy zapewnić wsparcie psychologa lub psychiatry.
8. Chorym na astmę umiarkowaną lub ciężką należy zalecać coroczne szczepienie przeciwko grypie.

2.6.1.2 Terapia farmakologiczna

Wyróżniane są 3 kategorie leków stosowanych w długoterminowym leczeniu astmy: [GINA 2022]

1. leki kontrolujące - zawierające ICS, stosowane w celu zmniejszenia stanów zapalnych dróg oddechowych, kontroli objawów oraz zmniejszenia ryzyka zaostrzeń i pogorszenia czynności płuc;
2. leki przyjmowane doraźnie (objawowe) - przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów, również w przypadku pogorszenia astmy i zaostrzeń; zalecane również w krótkookresowym zapobieganiu reakcji skurczowej oskrzeli wywołanej wysiłkiem fizycznym. Grupa ta obejmuje ICS-formoterol stosowane w niskich dawkach w razie potrzeby oraz SABA stosowane w razie potrzeby. Nadużycie SABA podwyższa ryzyko zaostrzeń astmy. Zmniejszenie, a najlepiej wyeliminowanie, potrzeby stosowania doraźnego SABA jest zarówno ważnym celem w leczeniu astmy jak i miarą sukcesu jego powodzenia;
3. dodatkowe terapie dla pacjentów z astmą ciężką - można rozważyć u chorych z nieustępującymi objawami i/lub zaostrzeniami pomimo zoptymalizowanego leczenia, obejmującego stosowanie wysokich dawek leków kontrolujących.

Wstępne leczenie kontrolujące

W celu uzyskania najlepszych efektów, leczenie kontrolujące (ICS) należy rozpocząć niezwłocznie po postawieniu diagnozy, biorąc pod uwagę następujące dowody: [GINA 2022]

- wczesne rozpoczęcie leczenia niskimi dawkami ICS u chorych z astmą pozwala na lepszą poprawę czynności płuc niż w przypadku występowania objawów od ponad 2-4 lat;

- u pacjentów nie przyjmujących ICS, u których występowały ciężkie zaostrzenia astmy, obserwowany jest większy, długotrwały spadek czynności płuc w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali ICS;
- u chorych z astmą zawodową, wczesne usunięcie czynnika wywołującego astmę i wczesne rozpoczęcie leczenia kontrolującego zwiększa prawdopodobieństwo ustąpienia objawów i nadreaktywności dróg oddechowych oraz poprawy funkcjonowania płuc;
- rozpoczęcie terapii z zastosowaniem SABA w monoterapii zachęca pacjentów do traktowania go jako głównego leku stosowanego w terapii astmy i zwiększa ryzyko nieprzestrzegania zaleceń w przypadku kiedy choremu zostanie przepisane codzienne przyjmowanie ICS.

Zalecane opcje wstępnego leczenia kontrolującego, a także ich alternatywy u dorosłych i młodzieży przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Wstępne leczenie kontrolujące - zalecenia dla dorosłych i młodzieży. [GINA 2022]

Obserwowane objawy	Preferowane leczenie wstępne	Alternatywne leczenie wstępne
Nieczęste objawy astmy, np. rzadziej niż dwa razy w miesiącu, i brak czynników ryzyka zaostrzeń, w tym występowania zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy	W razie potrzeby niskie dawki ICS-formoterol	Niskie dawki ICS za każdym razem kiedy chory przyjmuje doraźnie SABA, w potężeniu lub bez z inhalatorami.
Objawy astmy lub potrzebne leczenie doraźne dwa razy w miesiącu lub więcej	Niskie dawki ICS-formoterol	Niskie dawki ICS i w razie potrzeby SABA. (Przed wyborem tej opcji oceń szanse współpracy pacjenta z lekarzem przy codziennym stosowaniu ICS).
Problematyczne objawy astmy przez większość dni (np.: 4-5 dni/tydzień), lub budzenie się z powodu astmy raz w tygodniu lub częściej, w szczególności jeśli nie występują czynniki ryzyka zaostrzeń	Niskie dawki ICS-formoterol jako leczenie podtrzymujące i doraźne	Niskie dawki ICS-LABA i doraźnie SABA lub średnie dawki ICS i doraźnie SABA (Oceń szanse współpracy pacjenta z lekarzem przy codziennym stosowaniu leku kontrolującego).
Początek astmy z ciężkimi, niekontrolowanymi objawami lub ostrymi zaostrzeniami	Średnie dawki ICS-formoterol w terapii podtrzymującej i doraźnej. Może wystąpić potrzeba zastosowania krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami	Średnie lub wysokie dawki ICS-LABA i doraźnie SABA (Oceń szanse współpracy pacjenta z lekarzem przy codziennym stosowaniu leku kontrolującego). Może wystąpić potrzeba zastosowania krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami. Inną opcją jest zastosowanie wysokich dawek ICS oraz doraźnie SABA. Ta możliwość wiąże się jednak ze słabą współpracą pacjenta z lekarzem w porównaniu do stosowania kombinacji ICS-LABA.

Przed rozpoczęciem wstępnego leczenia kontrolującego należy: udokumentować dowody na rozpoznanie astmy, ocenić poziom kontroli objawów i czynniki ryzyka, w tym czynność płuc, rozważyć czynniki mające wpływ na wybór leczenia, w tym oceniać szanse na efektywną współpracę pacjenta z lekarzem - w szczególności gdy lekiem doraźnym jest SABA, upewnić się, że chory poprawie stosuje inhalator oraz umówić wizytę kontrolną. Po rozpoczęciu wstępnego leczenia kontrolującego należy ocenić leczenie po 2-3 miesiącach lub wcześniej, oceniać regularnie efektywność współpracy pacjenta z lekarzem oraz poprawność używania

przez chorego inhalatora, a także jeśli udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby przez co najmniej 3 miesiące należy rozważyć redukcję intensywności leczenia tzw. *step down*. [GINA 2022]

Wybór leków zależy od aktualnego stopnia kontroli astmy u danego pacjenta i od dotychczasowego leczenia. Wytyczne leczenia astmy GINA [GINA 2022] wyróżniają 5 stopni leczenia (patrz tabela poniżej). Jeżeli kontrola choroby (kontrola objawów i czynności płuc) utrzymuje się przez 2-3 miesiące, można zastosować leczenie o stopień niższe w celu ustalenia minimalnego skutecznego leczenia. W przypadku braku kontroli objawów i/lub wystąpienia zaostrzeń astmy pomimo stosowania leczenia kontrolującego (na danym stopniu) przez co najmniej 2-3 miesiące, można przestawić chorego na leczenie o stopień wyższe, po uwzględnieniu następujących powszechnych problemów: [GINA 2022]

- niepoprawna technika inhalacji;
- nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich;
- trwałe narażenie w domu/pracy na różne czynniki (alergeny, dym tytoniowy, zanieczyszczenia powietrza wewnątrz lub na zewnątrz) lub leki (β -blokery lub u niektórych chorych niesteroidowe leki przeciwzapalne);
- choroby współistniejące, które mogą przyczyniać się do występowania objawów ze strony układu oddechowego oraz niskiej jakości życia;
- nieodpowiednia diagnoza.

Tab. 12. Stopnie leczenia astmy u dorosłych i młodzieży według GINA. [GINA 2022]

Stopień	Zalecane leczenie	Inne możliwości leczenia	Leczenie niezalecane
1	Leczenie doraźne niskimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ang. <i>inhaled corticosteroid</i> , ICS) w kombinacji z formoterolem przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów oraz w razie potrzeby przed ćwiczeniami	Niskie dawki ICS przy każdorazowym stosowaniu SABA	Wytyczne GINA nie zalecają już terapii ograniczonej do tylko SABA w leczeniu astmy.
2	Leczenie doraźne niskimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ang. <i>inhaled corticosteroid</i> , ICS) w kombinacji z formoterolem przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów oraz w razie potrzeby przed ćwiczeniami	Niskie codzienne dawki ICS + doraźnie SABA, niskie dawki ICS przy każdorazowym stosowaniu SABA	Teofilina o przedłużonym uwalnianiu - ma niską skuteczność w leczeniu astmy, towarzyszy jej częste występowanie zdarzeń niepożądanych, a w wysokich dawkach stanowi zagrożenie dla życia, Stosowania długo działających antagonistów receptorów muskarynowych (ang. <i>long-acting muscarinic antagonists</i> , LAMA) w leczeniu astmy bez jednoczesnego stosowania ICS jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy. Kromony (nedokromil sodu i kromoglikan sodu) charakteryzują się dobrym profilem bezpieczeństwa, ale niską skutecznością, ich inhalatory pMDI wymagają codziennego czyszczenia w celu uniknięcia zablokowania; na całym świecie odchodzi się od stosowania tych leków.
3	Niska dawka ICS-formoterol w terapii doraźnej i podtrzymującej	ICS-LABA w terapii podtrzymującej oraz doraźnie SABA	-
4	Średnia dawka ICS-formoterol w terapii podtrzymującej i doraźnej	Średnie lub wysokie dawki ICS-LABA oraz doraźnie SABA	-
5	Skierowanie do specjalisty w celu oceny fenotypowej i rozważenia podania dodatkowych leków.		-

Po optymalizacji aktualnie stosowanej terapii należy rozważyć:

- zastosowanie kombinacji wysokiej dawki ICS-LABA;
- dołączenie długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (ang. *long-acting muscarinic antagonist*, LAMA);
- dołączenie azytromycyny;
- dołączenie terapii biologicznej (w przypadku ciężkiej astmy) tj. dołączenie
 - przeciwciała przeciw immunoglobulinom klasy E (anti-IgE);
 - przeciwciała przeciw interleukinie-5 lub jej receptorowi;
 - przeciwciała przeciw receptorowi α interleukiny-4;
 - przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP);
- dobór leczenia w oparciu o badanie płwociny;
- zastosowanie leczenia uzupełniającego oraz termoplastyki oskrzelowej;
- w ostateczności dołączenie doustnych kortykosteroidów w niskich dawkach;
- terapię MART z zastosowaniem ICS-formoterolu.

2.6.1.3 Postępowanie w astmie ciężkiej

Przy wprowadzeniu pojęć astmy trudnej do leczenia i ciężkiej konieczne jest zdefiniowanie astmy niekontrolowanej. **Astma niekontrolowana** występuje kiedy spełniony jest co najmniej jeden z następujących warunków: [GINA 2022]

- słaba kontrola objawów (częste objawy lub stosowanie leków łagodzących, ograniczona aktywność, budzenie się w nocy);
- częste zaostrzenia (co najmniej 2 rocznie) wymagające podania doustnym kortykosteroidów (OCS, ang. *oral corticosteroids*), lub poważne zaostrzenia wymagające hospitalizacji (co najmniej 1 w roku).

Astma trudna do leczenia to astma niekontrolowana pomimo zastosowania średnich lub wysokich dawek ICS z drugim lekiem kontrolującym (zwykle LABA) lub OCS w terapii podtrzymującej albo wymagająca stosowania wysokich dawek w celu dobrej kontroli objawów i redukcji ryzyka zaostrzeń choroby. W wielu przypadkach, astma może wydawać się trudna do leczenia ze względu na: niepoprawną technikę inhalacyjną, nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, palenie papierosów, choroby współistniejące lub nieprawidłowo postawioną diagnozę. [GINA 2022]

Astma ciężka - stanowi podgrupę astmy trudnej do leczenia. Jest to astma niekontrolowana pomimo przestrzegania zaleceń przy maksymalnie zoptymalizowanej terapii, złożonej z wysokich dawek ICS-LABA lub ulegająca pogorszeniu w przypadku zmniejszenia (obniżenia) leczenia w wysokich dawkach. [GINA 2022]

W przypadku rozpoznania astmy trudnej do leczenia postępowanie obejmuje: [GINA 2022]

- potwierdzenie diagnozy astmy (również rozpoznanie różnicowe; na każdym etapie należy rozważyć skierowanie chorego do specjalisty lub kliniki leczenia astmy ciężkiej);
- ocena czynników przyczyniających się do występowania objawów, zaostrzeń i słabej jakości życia;
- optymalizacja leczenia (ocena i optymalizacja leczenia astmy, zaostrzeń astmy i czynników ryzyka; patrz rozdz. powyżej);
- ocena odpowiedzi na leczenie po 3-6 miesiącach (należy wziąć pod uwagę kontrolę objawów, zaostrzenia od poprzedniej wizyty i postępowanie w przypadku zaostrzeń, zdarzenia niepożądane stosowanego leczenia, technikę inhalacyjną i przestrzeganie zaleceń lekarskich, czynność płuc, satysfakcję i obawy pacjenta):
 - jeśli astma jest wciąż niekontrolowana, należy potwierdzić diagnozę astmy ciężkiej; skierowanie do specjalisty;
 - jeśli astma jest obecnie kontrolowana, rozważyć leczenie o stopień niższe (rozpocząć od zmniejszenia dawki/odstawienia OCS, jeśli są stosowane, kolejno odstawić inne terapie dodatkowe, a następnie zmniejszyć dawkę ICS [nie przerywać leczenia ICS]);
 - jeśli objawy astmy są niekontrolowane lub występują zaostrzenia w przypadku obniżenia stopnia leczenia, należy potwierdzić diagnozę astmy ciężkiej

- o i przywrócić poprzednie leczenie (dawkowanie) w celu dobrej kontroli objawów; skierowanie do specjalisty;
 - o jeśli objawy astmy są kontrolowane pomimo obniżenia stopnia leczenia, należy wykluczyć astmę ciężką i kontynuować optymalizację leczenia;
- ocena fenotypu astmy ciężkiej i innych czynników:
 - o ocena fenotypu zapalnego chorego: typu 2 lub nie;
 - o bardziej szczegółowa ocena chorób współistniejących i rozpoznanie różnicowe;
 - o potrzeba wsparcia społecznego/psychologicznego;
 - o zaproszenie pacjenta do zapisania się do rejestru lub badania klinicznego;
- odpowiednie postępowanie w przypadku potwierdzenia lub nie zapalenia dróg oddechowych typu 2 (patrz niżej);
- ocena odpowiedzi na leczenie i kontynuacja optymalizacji opieki nad pacjentem.

Postępowanie u chorych na astmę ciężką zależy od obecności opornego na leczenie zapalenia dróg oddechowych typu 2. Dla stanu zapalnego typu 2 charakterystyczne są eozynofile i podwyższony poziom FeNO. Może mu towarzyszyć również występowanie atopii. W przypadku braku stanu zapalnego typu 2 profil komórkowy jest często neutrofilowy. [GINA 2022]

Jeżeli chory nie spełnia kryteriów zapalenia dróg oddechowych typu 2, należy: [GINA 2022]

- ocenić czynniki mające wpływ na objawy i zaostrzenia;
- zalecać unikanie ekspozycji na m.in. dym tytoniowy, zanieczyszczenia, alergenów (w przypadku uczulenia);
- rozważyć dodatkową diagnostykę - badanie płwociny indukowanej, tomografię komputerową klatki piersiowej, bronchoskopię, funkcjonalną laryngoskopię;
- zastosować leki dodatkowe jeśli jeszcze nie zostały przetestowane, w tym: LAMA, niskich dawek azytromycyny u dorosłych (najpierw należy jednak przeprowadzić badanie płwociny pod kątem obecności atypowych prątków z rodziny *Mycobacterium*, EKG oraz rozważyć potencjalną antybiotykooporność), leki anty-IL4R (jeśli stosowano OCS w leczeniu podtrzymującym), leki anty-TSLP (ang. *thymic stromal lymphopoietin*). W ostateczności należy rozważyć dodanie niskich dawek OCS na przykład co drugi dzień (w celu zminimalizowania efektów ubocznych);
- rozważyć wykonanie termoplastyki oskrzeli;
- zaprzestać dołączania nieskutecznych terapii dodatkowych;
- kontynuować optymalizację leczenia pod względem techniki inhalacji, poprawy stosowania się do zaleceń lekarskich, leczenia chorób współistniejących, a także w zakresie strategii nefarmakologicznych.

U chorych z zaostrzeniami choroby z zapaleniem typu 2 oraz słabą kontrolą jej objawów (podczas przyjmowania wysokich dawek ICS-LABA) i u tych u których wykazano podłoże

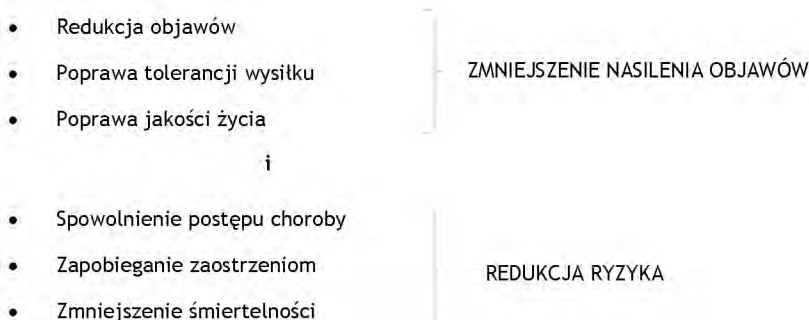
alergiczne lub eozynofilię bądź u których istnieje potrzeba podtrzymującego stosowania OCS należy rozważyć dodatkowe zastosowanie celowanego leczenia biologicznego. W takiej sytuacji zalecane jest dołączenie leków określonych. [GINA 2022] Jeżeli chory spełnia kryteria zapalenia dróg oddechowych typu 2, należy dodać:

- anty-IgE u chorych z ciężką astmą alergiczną;
- anty-IL5 lub anty-IL5R u chorych z ciężką astmą eozynofilową;
- anty IL-4R u chorych z ciężką astmą eozynofilową/typu 2;
- anty-TSLP u chorych z ciężką astmą.

2.6.2 POChP

Celem leczenia jest zmniejszenie objawów (także poprawa tolerancji ćwiczeń fizycznych oraz polepszenie ogólnego stanu zdrowia) oraz zapobieganie progresji choroby, zaostrzeniom i redukcja ryzyka zgonu. [GOLD 2022] Wytyczne GOLD definiują te cele w dwóch kategoriach - zmniejszenia nasilenia objawów i redukcji ryzyka - patrz Rys. 7. Pierwszy z tych elementów jest przedmiotem leczenia doraźnego, podczas gdy drugi dotyczy redukcji ryzyka przyszłych objawów (prewencji).

Rys. 7. Cele leczenia wg GOLD 2022.



Rozwiniętej POChP nie można wyleczyć i konieczne jest przewlekłe leczenie do końca życia. Leczenie zależy głównie od ciężkości choroby i obejmuje: [Szczeklik 2019]

1. całkowite zaprzestanie palenia tytoniu (jest to jedyny sposób zwolnienia postępu choroby), unikanie narażenia na bierne palenie oraz zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego i bierne palenie;
2. rehabilitację, obejmującą m. in. edukację, ćwiczenia fizyczne oraz poradnictwo i leczenie żywieniowe;
3. leczenie przewlekłe:
 - a. leczenie farmakologiczne – opisane poniżej;
 - b. leczenie tlenem – u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową długotrwałe podawanie tlenu (domowe leczenie tlenem) zwiększa

przeżywalność, a ponadto ma korzystny wpływ na hemodynamikę (m.in. dzięki zmniejszeniu hematokrytu) wydolność wysiłkową i stan psychiczny;

- c. wspomaganie wentylacji – u chorych na bardzo ciężką POChP (grupa D), szczególnie tych z nasiloną hiperkapnią pomimo optymalnej farmakoterapii można rozważyć zastosowanie nieinwazyjnego wspomagania wentylacji łącznie z terapią tlenową;
4. leczenie zaostrzeń – u każdego chorego należy zastosować krótko działający β_2 -mimetyk i GKS – prednizon. Dodatkowo można zastosować lek przeciwcholinergiczny. Niektórzy chorzy wymagają także zastosowania antybiotykoterapii, hospitalizacji lub przyjęcia na oddział intensywnej terapii;
5. leczenie operacyjne – w wybranych grupach chorych wykonuje się wycięcie pęcherzy rozedmowych (bullektomia) oraz operacje zmniejszenia objętości płuc. Chorych spełniających ściśle określone kryteria (ustalone przez GOLD – wskaźnik BODE 7-10 i ≥ 1 z następujących: przebyte zaostrzenie z ostrą hiperkapnią, nadciśnienie płucne i/lub serce płucne pomimo tlenoterapii, $FEV_1 < 20\%$ wn. i $DL_{CO} < 20\%$ wn. lub jednorodnie rozmieszczenie rozedmy) zaleca się umieścić na liście oczekujących na przeszczep płuc.

Wskazane są również określone szczepienia.

2.6.2.1 Leczenie farmakologiczne

W niniejszej pracy przyjęto konwencję nazewnictwa leków, w którym rozdzielanie substancji za pomocą symbolu “/” oznacza połączenie lekowe w jednym inhalatorze, natomiast rozdzielanie za pomocą symbolu “+” oznacza osobne inhalatory.

Celem leczenia farmakologicznego jest redukcja objawów, częstości i nasilenia zaostrzeń, a także poprawa stanu pacjenta i tolerancji wysiłku fizycznego a także prewencja przyszłych zaostrzeń, hospitalizacji, terapii ratunkowych etc. Brak jednoznacznych dowodów klinicznych, wskazujących na możliwość długoterminowego oddziaływania na procesy zachodzące w płucach przez jakąkolwiek grupę leków. Ze względu na różnice pomiędzy nasileniem objawów i zaostrzeń i stopniem ograniczenia przepływu powietrza, metody leczenia dopasowuje się do potrzeb poszczególnych pacjentów. [GOLD 2022] Istotnym celem definiowanym przez wytyczne GOLD jest redukcja ryzyka wystąpienia zaostrzeń. Warto podkreślić, że zaostrzenia wiążą się z koniecznością częstszych hospitalizacji, zatem prewencja zaostrzeń będzie prowadzić również do zmniejszenia częstości hospitalizacji.

W leczeniu POChP stosuje się przede wszystkim wziewne leki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy – w zależności od stanu pacjenta i historii zaostrzeń (kategorii ABCD) stosowana jest monoterapia lub terapia złożona (w tym w formie preparatów złożonych) lekami β_2 -adrenergicznymi i przeciwcholinergicznymi, uzupełniona wziewnym kortykosteroidem (jeśli zachodzi taka potrzeba, tj. u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą z zaostrzeniami). Stosowanie pochodnych ksantyny nie jest zalecane ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa. W szczególnych przypadkach (nawracające zaostrzenia w grupie chorych z kategorii D) można zastosować również roflumilast (niesteroidowy lek przeciwzapalny, inhibitor fosfodiesterazy cAMP typu 4 – PDE4)

lub makrolidy (szczególnie atrakcyjne są erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna). [GOLD 2022; Mammen 2012]

2.6.2.2 Lekki rozszerzające oskrzela i kortykosteroidy wziewne

Leki rozszerzające oskrzela pozwalają na zwiększenie FEV₁ i/lub zmianę innych parametrów spirometrycznych. Ich mechanizm działania opiera się na zmianie napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych. Wyróżnia się dwie klasy leków rozszerzających oskrzela: leki β₂-adrenergiczne i przeciwcholinergiczne (blokujące receptory muskarynowe). Bez względu na klasę leków zależność dawka-odpowiedź jest stosunkowo płaska – zwiększanie dawki leku β₂-adrenergicznego lub przeciwcholinergicznego o rząd wielkości może być korzystne w leczeniu epizodów ostrych, ale niekoniecznie w chorobie stabilnej. Leki rozszerzające oskrzela w POChP są stosowane przez pacjentów w trybie regularnym w celu zapobiegania lub redukcji objawów. Obserwuje się zależność toksyczności od dawki. [GOLD 2022] Wyróżnia się krótko i długo działające leki rozszerzające oskrzela. Regularne stosowanie leków krótko działających nie jest zalecane (dlatego [tak jak leki złożone, w których skład wchodzi] zostały pominięte w poniższym zestawieniu. Zestawienie powszechnie stosowanych w leczeniu stabilnej POChP leków przedstawiono w Tab. 13. [GOLD 2022; Obwieszczenie MZ]

Tab. 13. Długo działające leki powszechnie stosowane w leczeniu POChP i ich stałe połączenia, w tym z kortykosteroidami wziewnymi.

Lek	Rodzaj inhalatora i dawka (µg)*	Okres działania (h)	Status w Polsce†
Leki β₂-adrenergiczne (LABA)			
Arformoterol	(tylko nebulizator)	12	Niedostępny
Formoterol	4,5-12 (MDI i DPI)	12	Refundowany
Indakaterol	75-300 (DPI)	24	Dostępny, nierefundowany
Olodaterol	2,5 (SMI)	24	Dostępny, refundowany tylko w połączeniu z tiotropium
Salmeterol	25-50 (MDI i DPI)	12	Refundowany, 25-50 µg
Leki przeciwcholinergiczne (LAMA)			
Bromek aklidyny	MDI i DPI	12	Dostępny, nierefundowany
Bromek glikopironium	44 (DPI)	12-24	Refundowany
Bromek tiotropium	10, 18 (DPI), 2,5 (SMI)	24	Refundowany
Bromek umeklidyniowy	55 (DPI)	24	Refundowany
Stale połączenia LABA/LAMA			
Formoterol/bromek aklidyny	12/400 (DPI)	12	Dostępny, nierefundowany
Formoterol/bromek glikopironium	9,6/14,4 (MDI)	12	Niedostępny
Indakaterol/ bromek glikopironium	85/43 (DPI)	12-24	Refundowany
Olodaterol/tiotropium	2,5/2,5 (SMI)	24	Refundowany
Wilanterol/bromek umeklidyniowy	22/55 (DPI)	24	Refundowany

Lek	Rodzaj inhalatora i dawka (μg)*	Okres działania (h)	Status w Polsce†
Stałe połączenia LABA/ICS			
Formoterol/beklometazon	6/100 (MDI i DPI)	12	Refundowany
Formoterol/budezonid	4,5/160 (MDI), 4,5/80, 9/320, 9/160 (DPI)	12	Refundowany
Formoterol/mometazon	10/200, 10/400 (MDI)	12	Niedostępny
Salmeterol/flutykazon	50/100, 50/250, 50/500 (DPI), 25/125, 25/250, 25/50 (MDI)	12	Refundowany
Wilanterol/flutykazon	22/92 (DPI)	24	Refundowany (w potrójnym skojarzeniu z bromkiem umeklidyniowym w dawce 52 μg)
Indakaterol/mometazon**	125/260, 125/62,5 (DPI)	b.d.	Refundowany
Potrójne połączenia (LABA/LAMA/ICS)			
Flutykazon/bromek umeklidyniowy/wilanterol	92/52/22 (DPI)	24	Refundowany
Beklometazon/formoterol/glikopironium	87/5/11 (MDI)	12	Refundowany
Budezonid/formoterol/glikopirolat	MDI	12	Niedostępny

* Dane dotyczące dawkowania i postaci pochodzą z Obwieszczenia MZ i dotyczą leków refundowanych w Polsce. W innych krajach mogą być dostępne inne prezentacje – leki złożone występują w innych dawkach, ale ze względu na dużą różnorodność nie przytoczono tych informacji w tabeli.

† W oparciu o Obwieszczenie MZ i www.bil.aptek.pl (dostęp: 2022.05.25)

** Brak w GOLD 2022.

DPI – inhalator proszkowy (ang. *dry powder inhaler*); MDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*); SMI – inhalator mgiełkowy (ang. *soft mist inhaler*)

2.6.2.3 Terapia złożona

Terapia złożona z leków rozszerzających oskrzela, opartych na różnych mechanizmach działania może zwiększać działanie rozszerzające oskrzela przy mniejszym ryzyku zdarzeń niepożądanych w stosunku do terapii opartej na zwiększaniu dawki jednego leku. [Cazzola 2010; GOLD 2022] Istnieje wiele dostępnych opcji terapeutycznych, oferujących związki z różnych grup w jednym urządzeniu.

Dowody wskazują, że: [GOLD 2022]

- LABA i LAMA znacząco poprawiają funkcję płuc; pozwalają na uzyskanie poprawy w zakresie duszności, stanu zdrowia; redukcją liczbę zaostrzeń (klasa dowodów A);
- Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą poprawę w zakresie FEV_1 i zredukowanie objawów w stosunku do monoterapii (klasa dowodów A);

- Terapia złożona z LABA i LAMA pozwala na większą redukcję zaostrzeń w stosunku do monoterapii (klasa dowodów B);
- Połączenie ICS i LABA skuteczniej niż każdy z leków z osobna poprawia funkcję płuc i stan zdrowia pacjenta oraz redukuje liczbę zaostrzeń u chorych z zaostrzeniami i umiarkowaną do bardzo ciężkiej POChP (klasa dowodów A);
- Terapia potrójna, złożona z ICS, LAMA i LABA poprawia funkcję płuc, pozwala na uzyskanie poprawy w zakresie duszności i stanu zdrowia oraz redukuje liczbę zaostrzeń w stosunku do terapii złożonej ICS i LABA, LABA/LAMA lub monoterapii LAMA (klasa dowodów A).

2.6.2.4 Algorytmy leczenia

GOLD 2022 proponuje algorytmy leczenia farmakologicznego dopasowane do stanu pacjenta opisanego systemem ABCD. Zwraca się uwagę na brak bezpośrednich dowodów, uzasadniających obecne rekomendacje terapeutyczne w grupach C i D – wytyczne te mogą ulec zmianie, gdy pojawią się nowe dowody. [GOLD 2022]

Grupa A

- Wszystkim pacjentom z grupy A powinien zostać zaproponowany lek rozszerzający oskrzela, wybrany na podstawie efektywności w zakresie duszności. Może to być lek krótko lub długo działający;
- Leczenie powinno być kontynuowane o ile stwierdzi się korzyść w zakresie kontroli objawów;

Grupa B

- Terapię należy rozpocząć od długo działającego leku rozszerzającego oskrzela. Zalecane są długo działające wziewne leki rozszerzające oskrzela, gdyż są skuteczniejsze niż leki krótko działające;
- Brak dowodów, by stwierdzić wyższość którejsz z klas długo działających leków rozszerzających oskrzela w zakresie kontroli objawów w tej grupie pacjentów. Decyzje należy podejmować indywidualnie, w oparciu o odczucia pacjenta;
- U pacjentów z utrzymującą się dusznością pomimo monoterapii zaleca się terapię złożoną z 2 leków rozszerzających oskrzela;
- U pacjentów z ciężką dusznością leczenie można rozpocząć od podania 2 leków rozszerzających oskrzela;
- U pacjentów z tej grupy stwierdza się choroby współwystępujące, które mogą wpływać na objawy i rokowanie.

Grupa C

- Terapia początkowa powinna opierać się na jednym długo działającym leku rozszerzającym oskrzela. Zaleca się rozpoczęcie terapii od LAMA, ze względu na dostępne dowody wskazujące na większą skuteczność takich leków w zapobieganiu zaostrzeń w tej grupie pacjentów;

- Chorzy z utrzymującymi się zaostrzeniami mogą odnieść korzyść z dodania drugiego długo działającego leku rozszerzającego oskrzela (LABA+LAMA) lub z leczenia złożonego LABA+ICS. Biorąc pod uwagę, że ICS zwiększa ryzyko zapalenia płuc u niektórych pacjentów, pierwszym wyborem powinno być LABA+LAMA. Warto w tym miejscu podkreślić, że rekomendacja GOLD opiera się na opinii ekspertów i nie jest poparta badaniami klinicznymi. Jednocześnie Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przy EMA w dokumencie EMA/197713/2016 z 18 marca 2016 roku potwierdził, że pacjenci z POChP leczeni wziewnymi kortykosteroidami są narażeni na zwiększone ryzyko zapalenia płuc, niemniej Komitet podkreślił, że korzyści wynikające z wdychanych kortykosteroidów nadal przewyższają ryzyko. [PRAC]

Grupa D

- Zaleca się rozpoczęcie leczenia od terapii LAMA;
- U pacjentów z cięższymi objawami (CAT ≥ 20) jako terapię inicjującą można wybrać LABA+LAMA;
- U niektórych pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii LABA+ICS, gdyż taka terapia ma największe prawdopodobieństwo zapobiegania zaostrzeniom u pacjentów z liczbą eozynofilii we krwi ≥ 300 komórek/ μl ; to skojarzenie leków może być także pierwszym wyborem u pacjentów z POChP z astmą w wywiadzie.

2.6.2.5 Niezaspokojone potrzeby w leczeniu stabilnej POChP

Pacjenci z POChP są często źle diagnozowani lub ich stan nie jest wystarczająco dobrze opisany, co skutkuje nieoptymalnym leczeniem, a w konsekwencji również zaostrzeniami i progresją choroby. [Samaria 2014] Łagodne lub umiarkowane POChP może być „przegapiane” przez chorych, jeśli nie wpływa istotnie na ich styl życia lub życie rodzinne. [Kupryś-Lipińska 2014] Co więcej, nawet 34% pacjentów zgłaszających się do szpitala w związku z zaostrzeniem jest niezdiagnozowana, choć jedna trzecia z nich ma ciężką POChP. [Bastin 2010]

POChP jest nie tylko chorobą nieuleczalną, ale również słabo kontrolowaną przez dostępne leki, które nie pozwalają na całkowite wyleczenie stanów zapalnych ani nie zapobiegają niszczeniu tkanki płuc czy pogarszaniu się ich funkcjonowaniu. [Kaplan 2013]

2.6.2.6 Technika inhalacji

W przypadku leków wziewnych opanowanie prawidłowej techniki postugiwania się inhalatorem ma olbrzymie znaczenie. Leki wziewne mogą być podawane poprzez nebulizatory lub inhalatory (także aktywowane wdechowo) ciśnieniowe z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*, MDI), proszkowe (ang. *dry powder inhaler*, DPI) czy mgielkowe (ang. *soft mist inhaler*, SMI), jednak nie wszystkie leki są dostępne dla każdego z typów inhalatorów. Cząstki $>5 \mu\text{m}$ osadzają się przede wszystkim w części ustnej gardła, a więc żeby dostarczyć leki do dolnych dróg oddechowych i płuc należy wytworzyć cząstki o znacznie mniejszej średnicy (im drobniejsze cząstki tym „głębsze” ich osadzanie się). Dla leków dostarczanych do dolnych dróg oddechowych identyfikuje się cząstki drobne (2-5 μm) oraz bardzo drobne lub tzw. super drobne cząstki (ang. *extra-fine*)

o rozmiarze $<2 \mu\text{m}$. Rozmiar cząstek determinuje całkowitą frakcję wchłoniętą i ilość oraz miejsce zdeponowania leku (super drobne cząstki są deponowane bardziej obwodowo). [GOLD 2022]

Zła technika inhalacji i niskie natężenie przepływu wdechowego ($<35 \text{ l/min}$) mogą wpływać na dostarczanie leku, szczególnie w przypadku zaostrzenia POChP. [Sulaiman 2015] Analiza przeprowadzona przez Yu et al. wskazuje, że duża liczba wziętych terapii oraz skomplikowanie inhalatorów wiążą się z niskim przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych, prowadząc w konsekwencji do zwiększonego zużycia zasobów i częstszych zaostrzeń. Pacjenci korzystający z kilku urządzeń w mniejszym stopniu stosują się do zaleceń leczenia niż ci, którzy mają jeden inhalator. [Yu 2011]

Badania obserwacyjne wskazują na związek pomiędzy złą techniką inhalacji a kontrolą objawów u pacjentów z POChP. Czynniki złej techniki inhalacji są starszy wiek, stosowanie wielu urządzeń i brak wcześniejszej edukacji w zakresie właściwej techniki. [Rootmensen 2010; GOLD 2022]

Różne urządzenia wymagają odmiennej techniki inhalacji: [Bosnic-Anticevich 2017]

- inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (ang. *metered-dose inhalers*, MDI) – wymagają dobrej koordynacji i stałej, powolnej inhalacji;
- inhalatory proszkowe (ang. *dry powder inhaler*, DPI) – wymagają gwałtownej i mocnej inhalacji, a liczba błędów wzrasta wraz z wiekiem.

Pacjenci z POChP, korzystający z wielu urządzeń, ale o tej samej technice inhalacji osiągają lepsze rezultaty niż ci, którzy również korzystają z wielu urządzeń, ale o innych technikach. [Bosnic-Anticevich 2017]

2.6.2.7 Przestrzeganie zasad leczenia

Terapia złożona uważana jest wygodniejszą dla pacjentów ze względu na łatwość podania, postrzeganie takiej terapii jako prowadzącej do większego przestrzegania zasad leczenia oraz większej kontroli choroby. [Nannini 2007; Nannini 2010] W ciężkiej i bardzo ciężkiej POChP, ICS+LABA jest najczęściej stosowanym leczeniem, przepisywanym około jednej trzeciej pacjentów. [Ingebrigtsen 2015]

Pacjenci, którzy przerywają terapię POChP charakteryzują się dłuższą historią palenia, uzyskiwaniem mniejszych korzyści z leczenia i niższą jakością życia związaną ze zdrowiem (HRQoL). [Decramer 2011] Dane dotyczące znaczenia nasilenia POChP w przestrzeganiu zasad terapii są sprzeczne [Gross 2012; Decramer 2011], choć wiadomo, że u pacjentów, którzy przerywają terapię, stwierdza się dużą liczbę zaostrzeń. [Wei 2014]

W wielośrodowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, dobre przestrzeganie zasad terapii ($\geq 80\%$ wykorzystania leków) LABA + ICS stwierdzono u 81%, 80% i 77% pacjentów odpowiednio z umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką POChP. Dobre przestrzeganie zasad leczenia związane było z ponad 40% redukcją częstości hospitalizacji w tej populacji o różnej ciężkości POChP. Co więcej, analiza krzywej Kaplana-Meiera wskazuje, że wśród pacjentów, którzy stosowali się do założeń terapii prawdopodobieństwo zgonu wynosiło 11,3%, zaś wśród pacjentów, którzy zasad nie przestrzegali 26,4%. [Vestbo 2009]

Po zastosowaniu korekcji ze względu na zmienne zakłócające (region, wiek, płeć, status palacza, FEV₁, BMI, wynik w skali MRC, wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów, przebyty zawał mięśnia sercowego i wcześniejsze leczenie), na podstawie wieloczynnikowego modelu Coxa wykazano, że dobre przestrzeganie zasad terapii wiązało się z 60% spadkiem ryzyka zgonu w dowolnym momencie 3-letniego okresu obserwacji w badaniu (HR 0,40, 95% CI 0,35–0,46; $p < 0,001$), bez względu na rodzaj stosowanego leczenia. Podobne wyniki uzyskano wykorzystując model, który uwzględniał również stan zdrowia określony przez SGRQ (HR 0,41, 95% CI 0,35–0,48; $p < 0,001$). Ponadto, gdy powtórzono model Coxa dla danych dotyczących zgonów jakie stwierdzono jedynie w czasie okresu leczenia, związek między przestrzeganiem zasad terapii a śmiertelnością był jeszcze większy, przy 75% spadku ryzyka zgonu (HR 0,25, 95% CI 0,20–0,30; $p < 0,001$). [Vestbo 2009]

Dostępne dane wskazują również, że stosowanie się do zasad terapii wiąże się z 9% spadkiem średnich rocznych kosztów leczenia pacjenta z POChP. Z kolei brak przestrzegania zasad wiąże się z 5% wzrostem tych kosztów. [Perez 2013]

2.6.2.8 Korzyści z inhalatorów nowej generacji

W związku z powyższym istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie na inhalatory zawierające suchy proszek (DPI, ang. *dry powder inhaler*) nowej generacji, które jeszcze bardziej upraszczają czynności związane z podawaniem leku w porównaniu do istniejących leków skojarzonych w postaci DPI stosowanych w astmie, z potencjałem dalszej poprawy zastosowania do zaleceń lekarskich i możliwości podania pełnej dawki podczas inhalacji niezależnie od natężenia przepływu, aby pomóc zoptymalizować ogólne cele leczenia. Istnieje również zapotrzebowanie na inhalatory w postaci suchego proszku zaprojektowane tak, aby nie tylko odkładać lek nie tylko w dużych drogach oddechowych, ale także skutecznie odkładać lek w małych drogach oddechowych, co jest coraz częściej rozpoznawanym składnikiem chorób układu oddechowego, w tym astmy. [Tulic 2001] Kolejne inwestycje w zaawansowaną inżynierię i technologię inhalatorów proszkowych doprowadziły do opracowania Nexthaler o następujących kluczowych cechach:

- najkrótsza sekwencja inhalacji w porównaniu do istniejących inhalatorów proszkowych;
- pierwszy inhalator w postaci suchego proszku z nowatorskim systemem informacji zwrotnej o pełnej dawce;
- pierwszy inhalator proszkowy dostarczający bardzo drobne cząstki.

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

2.7.1 Astma oskrzelowa

Dnia 20 maja 2022 r. przeszukiwano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Z uwagi na to, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym według ChPL Fostex NEXThaler, produkt ten jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, poszukiwano wytycznych klinicznych omawiających leczenie astmy w tej populacji chorych.

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu astmy oskrzelowej przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- *Global Initiative for Asthma* (GINA) dotyczące leczenia astmy z 2022 r.; [GINA 2022]
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) opublikowane w 2017 r., zaktualizowane w 2021 r.; [NICE 2021]
- *British Thoracic Society* i *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [BTS/SIGN] - aktualizacja z 2019 r.; [BTS/SIGN 2019]
- *Canadian Thoracic Society* z 2021 r. [CTS 2021]

Wytyczne GINA (ang. *Global Initiative for Asthma*) są aktualizowane co roku i stanowią podstawę wielu zaleceń lokalnych. Z uwagi na fakt, że wiele z wytycznych nie jest aktualizowanych z jednakową częstością co wytyczne GINA, w niniejszym raporcie przedstawiono wytyczne, które zostały zaktualizowane/opublikowane najpóźniej w 2019 r. Zgodnie z opinią analityków znaczenie starszych wytycznych jest znacznie mniejsze niż wytycznych GINA 2022.

Tab. 14. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GINA 2022	<p>W przypadku zdiagnozowanej astmy u dorosłych i młodzieży, leczenie według wytycznych <i>Global Initiative for Asthma</i> obejmuje 5 etapów. W pierwszym i drugim stopniu rekomendowane są niskie dawki wziewnych kortykosteroidów (ang. <i>inhaled corticosteroid</i>) w kombinacji z formoterolem przyjmowane w razie potrzeby w celu złagodzenia objawów oraz w razie potrzeby przed ćwiczeniami. Powyższe zalecenie skierowane jest do chorych, u których objawy choroby występują rzadziej niż dwa razy w ciągu miesiąca i nie występują czynniki ryzyka zaostrzenia astmy oraz do chorych, u których astma jest odpowiednio kontrolowana przy regularnym przyjmowaniu ICS lub LTRA (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>) - tzw. <i>step-down</i>.</p> <p>W trzecim stopniu leczenia astmy rekomendowane jest stosowanie niskich dawek ICS-formoterolu w terapii doraźnej i podtrzymującej. Alternatywną jest stosowanie ICS-LABA (długo działający beta₂-antagonista, ang. <i>long-acting-beta₂ antagonist</i>) w terapii podtrzymującej oraz SABA (krótko działający beta₂-antagonista, ang. <i>acting-beta₂ antagonist</i>) w razie potrzeby.</p> <p>W czwartym stopniu leczenia astmy zalecane jest stosowanie kombinacji średnich dawek ICS-formoterol jako terapii podtrzymującej i doraźnej. Inną możliwością jest zastosowanie na tym etapie kombinacji średniej lub wysokiej dawki ICS-LABA oraz SABA w razie potrzeby.</p> <p>Piąty krok leczenia astmy obejmuje skierowanie chorego do oceny eksperta, wykonanie fenotypowania i zastosowanie terapii uzupełniającej. Po optymalizacji aktualnie stosowanej terapii należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie kombinacji wysokiej dawki ICS-LABA; • dołączenie długo działającego antagonisty receptora muskarynowego (ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i>, LAMA); • dołączenie azytromycyny; • dołączenie terapii biologicznej (w przypadku ciężkiej astmy), tj. dołączenie <ul style="list-style-type: none"> ○ przeciwciała przeciw immunoglobulinom klasy E (anti-IgE); ○ przeciwciała przeciw interleukinie-5 lub jej receptorowi; ○ przeciwciała przeciw receptorowi α interleukiny-4; ○ przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (ang. <i>thymic stromal lymphopoietin</i>, TSLP); • dobór leczenia w oparciu o badanie płwociny; • zastosowanie leczenia uzupełniającego oraz termoplastyki oskrzelowej; • w ostateczności dołączenie doustnych kortykosteroidów w niskich dawkach; • terapię MART z zastosowaniem ICS-formoterolu.
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p><u>Leczenie farmakologiczne u osób dorosłych (w wieku ≥ 17 lat)</u></p> <p>Według wytycznych NICE 2021, dotyczących leczenia farmakologicznego nowo rozpoznanej astmy zalecane jest doraźne stosowanie krótko działających beta₂-antagonistów (SABA). U osób z rozpoznaną astmą, u których rzadko występują krótkotrwałe, świszczące oddechy i normalna czynność płuc należy rozważyć doraźne leczenie z zastosowaniem SABA.</p> <p>Zastosowanie niskich dawek ICS jako leku pierwszego rzutu jest rekomendowane u chorych z objawami jednoznacznie wskazującymi na potrzebę leczenia podtrzymującego (np. występowanie objawów związanych z astmą ≥3 razy w tygodniu lub objawów powodujących budzenie się w nocy), bądź w przypadku kiedy astma jest niedostatecznie kontrolowana z zastosowaniem wyłącznie SABA.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli zastosowanie niskich dawek ICS jako leczenia podtrzymującego jest niewystarczające do odpowiedniej kontroli astmy, rekomendowane jest dołączenie do ICS antagonisty receptora leukotrienowego (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>, LTRA) i przeanalizowanie odpowiedzi na leczenie w ciągu 4-8 tygodni.</p> <p>Jeśli astma jest nieodpowiednio kontrolowana na niskich dawkach ICS i LTRA jako terapii podtrzymującej, zalecane jest zastosowanie LABA w kombinacji z ICS i przeanalizowanie leczenia LTRA.</p> <p>Jeśli astma jest niewystarczająco kontrolowana podczas podawania LABA z lub bez LTRA jako leczenie podtrzymujące, należy zaproponować zmianę schematu terapii z podtrzymującej na terapię podtrzymującą i doraźną MART (ang. <i>maintenance and reliever therapy</i>) z jednoczesnym podawaniem niskich podtrzymujących dawek ICS.</p> <p>Jeśli astma jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu terapii MART z jednoczesnym podawaniem niskich, podtrzymujących dawek ICS zalecane jest zwiększenie dawek ICS do średnich (albo kontynuacja schematu MART albo zmiana na stałą dawkę ICS i LABA z SABA jako lekiem doraźnym).</p> <p>Jeśli astma jest niewystarczająco kontrolowana podczas stosowania średnich, podtrzymujących dawek ICS z LABA (albo jako MART albo w schemacie z ustaloną dawką) z lub bez LTRA, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie podtrzymującej dawki ICS do wysokiej (można rozważyć wyłącznie jako część składową schematu z ustaloną dawką z SABA jako lekiem doraźnym); • próbę dołączenia dodatkowego leku (np. długo działającego antagonisty receptora muskarynowego lub teofiliny); • zasięgnięcie porady u specjalisty, posiadającego doświadczenie w leczeniu astmy.
<p>BTS/SIGN 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Celem leczenia astmy jest kontrola choroby. Całkowita kontrola astmy to: brak objawów dziennych, brak budzenia się w nocy z powodu astmy, brak konieczności stosowania leków ratunkowych, brak ataków astmy, brak ograniczeń aktywności (w tym ćwiczeń), normalna czynność płuc (w praktyce FEV₁ i/lub PEF >80% wartości należnej), minimalne skutki uboczne stosowanego leczenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem nowej terapii lekowej należy sprawdzić: przestrzeganie zaleceń lekarskich obecnej terapii, technikę inhalacyjną i wyeliminować czynniki wywołujące astmę.</p> <p><u>Farmakologiczne leczenie astmy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie doraźne (okresowe): u chorych (dorośli i dzieci) należy przepisać krótko działające leki rozszerzające oskrzela w celu złagodzenia objawów. U chorych z rzadko występującym krótkotrwałym świszczącym oddechem okazjonalne stosowanie leków doraźnych może być jedynym wymaganym leczeniem. SABA działają szybciej i /lub ich stosowanie związane jest z mniejszą liczbą skutków ubocznych niż inne leki (np. wziewny bromek ipratropium, teofilina). • Regularna terapia prewencyjna: ICS są zalecanymi lekami prewencyjnymi u dorosłych i dzieci w celu osiągnięcia celów leczenia. Stosowanie ICS należy rozważyć u chorych w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących czynników: atak astmy w ciągu ostatnich dwóch lat, stosowanie wziewnych β₂-mimetyków co najmniej trzy razy w tygodniu, występowanie objawów co najmniej trzy razy w tygodniu, budzenie się w nocy (jedna noc). ICS są lekami pierwszego wyboru.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Wstępne leczenie dodatkowe: Niektórzy chorzy z astmą mogą być nieodpowiednio kontrolowani podczas stosowania tylko niskich dawek ICS. Pierwszym wyborem jako leczenia dodatkowego do ICS u dorosłych są wziewne LABA, których włączenie powinno być rozważenie przed zwiększeniem dawki ICS. U dzieci w wieku powyżej 5 lat, można rozważyć LABA lub leki przeciwleukotrienowe jako leki dodatkowe pierwszego wyboru. Należy również rozważyć opcję skojarzonego leczenia podtrzymującego i doraźnego (MART) u dorosłych chorych, u których występowały ataki astmy podczas stosowania średniej dawki ICS lub ICS/LABA. • Dodatkowe terapie kontrolujące: Jeśli astma jest niekontrolowana po dodaniu LABA należy: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększyć dawkę ICS z niskiej na średnią u dorosłych chorych i z bardzo niskiej na niską u dzieci (5-12 lat), jeśli nie stosują już takich dawek, lub ○ rozważyć dodanie leku przeciwleukotrienowego. • Terapie specjalistyczne: Jeśli kontrola astmy jest wciąż niewystarczająca przy zastosowaniu leczenia opisanego w pkt powyżej, należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększenie dawki ICS do wysokich (dorośli)/średnich (dzieci 5-12 lat), lub ○ dodanie leku przeciwleukotrienowego (jeśli nie jest stosowany), lub ○ dodanie tiotropium (dorośli), lub ○ dodanie teofiliny. <p>U chorych z astmą niewystraszająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii wysokodawkowej, należy zastosować leki steroidowe w najniższej dawce zapewniającej odpowiednią kontrolę.</p> <p>Można rozważyć podanie omalizumabu we wstrzyknięciach podskórnych (dorośli i dzieci w wieku powyżej 5 lat), mepolizumab podawany podskórnie, reslizumab podawany dożylnie i benralizumab podawany podskórnie (dorośli) u chorych stosujących doustne kortykosteroidy.</p>
CTS 2021 (Kanada)	<p>Według wytycznych CTS 2021, dotyczących leczenia astmy u dzieci i dorosłych, osoby z dobrze kontrolowaną astmą bez stosowania żadnych leków lub stosujące SABA w razie potrzeby z niższym ryzykiem zaostrzenia choroby mogą stosować SABA doraźnie, codziennie ICS + SABA doraźnie lub budesonid/formoterol w jednym inhalatorze (BUD/FORM; dotyczy chorych ≥ 12 roku życia).</p> <p>Osoby znajdujące się w grupie podwyższonego ryzyka zaostrzenia choroby, nawet jeśli astma jest dobrze kontrolowana za pomocą SABA podawanego doraźnie lub bez zastosowania jakichkolwiek leków, powinny codziennie zażywać ICS + SABA doraźnie. U chorych ≥ 12 roku życia, którzy słabo przestrzegają zaleceń lekarskich można rozważyć doraźne podawanie BUD/FORM. W drugiej linii leczenia zalecane jest stosowanie LTRA w monoterapii. W przypadku nie osiągnięcia odpowiedniej kontroli astmy podczas codziennego zażywania niskich dawek ICS należy rozważyć dołączenie innych leków. U osób w wieku co najmniej 12 lat stosowanie LABA w tym samym inhalatorze co ICS może stanowić terapię wspomagającą pierwszego rzutu. Jeśli pomimo tego nie uzyskano odpowiedniej kontroli astmy należy rozważyć dodanie LTRA lub tiotropium.</p>

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

FEV₁ - natężona objętość wydechu w pierwszej sekundzie (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); GKS - glikokortykosteroidy; ICS - wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroid*); LABA - długo działający beta₂-antagonista (ang. *long-acting-beta₂ antagonist*); LAMA - długo działający antagonisty receptora muskarynowego (ang. *long-acting muscarinic antagonist*); LTRA - antagonist receptoru leukotrienowego (ang. leukotriene receptor antagonist); MART - terapia doraźna i podtrzymująca (ang. *maintenance and reliever therapy*); PEF - szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow*); SABA - krótko działający beta₂-antagonista (ang. *short-acting-beta₂ antagonist*); TSLP - przeciwciała skierowane przeciw antygenom zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*).

2.7.2 POChP

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20-23.05.2022. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej z zakresu pulmonologii, chorób płuc oraz inne.

Zidentyfikowano wytyczne GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) z 2022 roku. [GOLD 2022] Wytyczne te aktualizowane są co roku i stanowią podstawę wielu zaleceń lokalnych, w tym polskich, gdzie ostatnia aktualizacja miała miejsce w 2014 roku (wytyczne lokalne nie zawsze są aktualizowane z analogiczną częstotliwością, jak wytyczne GOLD). Są to najważniejsze wytyczne z zakresu postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i z tego względu stanowią podstawę wnioskowania w niniejszym rozdziale.

Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono najważniejsze informacje z wytycznych PTChP (Polskie Towarzystwo Chorób Płuc) z 2014 roku [PTChP 2014] i NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z 2018 roku [NICE 2018]. Analizując odnalezione wytyczne wyraźnie widać zmiany w podejściu do terapii, jakie dokonały się w ostatnich latach w leczeniu POChP. Znaczenie starszych wytycznych w opinii analityków jest zatem znacznie mniejsze niż wytycznych GOLD 2022.

W toku poszukiwania wytycznych zidentyfikowano także wytyczne amerykańskiej agencji do spraw weteranów (Veterans Affairs/Department of Defence, VA/DoD) z 2021 roku, jednak ze względu na pobieżne potraktowanie tematu ścieżki terapeutycznej, odstąpiono od przedstawienia danych z tych wytycznych.

Tab. 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
GOLD 2022 (Międzynarodowe)	<p>Leki rozszerzające oskrzela:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leki z grup LABA i LAMA są preferowane ponad krótko działającymi substancjami z wyjątkiem pacjentów z tylko okazjonalną dusznością (klasa dowodów: A). Pacjenci mogą rozpocząć leczenie pojedynczym lub podwójnym długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela. W przypadku pacjentów z przetrwałą dusznością przyjmujących jeden lek rozszerzający oskrzela, terapia powinna być zintensyfikowana do dwóch leków (klasa dowodów: A). Wziewne leki rozszerzające oskrzela są preferowane ponad lekami doustnymi (klasa dowodów: A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Teofilina nie jest rekomendowana, o ile inne leki są dostępne lub w zasięgu finansowym pacjenta (klasa dowodów: B). <p>Leki przeciwzapalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Długotrwała terapia ICS nie jest rekomendowana (klasa dowodów: A). • Długotrwała terapia ICS może być rozważona w skojarzeniu z LABA u pacjentów z wywiadem w kierunku zaostrzeń pomimo odpowiedniej terapii długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela (klasa dowodów: A). • Długotrwała terapia doustnymi kortykosteroidami nie jest rekomendowana (klasa dowodów: A). • U pacjentów z ciężkim do bardzo ciężkiego ograniczeniem przepływu powietrza, przewlekłym zapaleniem oskrzeli i zaostrzeniami, można rozważyć dodanie inhibitora PDE4 do terapii długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela z ICS lub bez (klasa dowodów: B). • Preferencyjnie, ale nie tylko u byłych palaczy z zaostrzeniami pomimo właściwej terapii można rozważyć makrolidy, w szczególności azytromycynę (klasa dowodów: B). • Terapia statynami nie jest zalecana w celu zapobiegania zaostrzeniom (klasa dowodów: A). • Mukolityki przeciwutleniające są zalecane wyłącznie u wybranych pacjentów (klasa dowodów: A). <p>Inne terapie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężkim wrodzonym deficytem alfa-1 antytrypsyny i potwierdzoną rozedmą mogą być kandydatami dla terapii wzmacniającej alfa-1 antytrypsyną (klasa dowodów: B). • Leki przeciwkaszlowe nie są zalecane (klasa dowodów: C). • Leki zarejestrowane w leczeniu pierwotnego nadciśnienia płucnego nie są zalecane w przypadku pacjentów z nadciśnieniem płucnym wtórnym do POChP (klasa dowodów: B). • Długo działające opioidy w niskich dawkach, doustne i dojelitowe, mogą być rozważone w leczeniu duszności u pacjentów z POChP o ciężkim przebiegu choroby (klasa dowodów: B). <p>Klasy dowodów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A - dane z badań RCT, duży zasób dowodów wysokiej jakości bez istotnych ograniczeń czy błędów; • B - dane z badań RCT z istotnymi ograniczeniami, ograniczona podstawa dowodowa; • C - dane z badań nierandomizowanych, ograniczona podstawa dowodowa.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje								
	<div style="text-align: center; background-color: #444; color: white; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">Wstępna terapia</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>≥2 umiarkowane zaostżenia lub ≥1 prowadzące do hospitalizacji</p> </td> <td style="width: 33%; padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>Grupa C LAMA</p> </td> <td style="width: 33%; padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>Grupa D LAMA lub LAMA + LABA* lub ICS + LABA**</p> <p><small>* rozważyć, gdy wystąpi objawowo (np. CRF >20)</small> <small>** rozważyć, gdy eos ≥2</small></p> </td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>0 lub 1 umiarkowane zaostżenie (nieprowadzące do hospitalizacji)</p> </td> <td style="width: 33%; padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>Grupa A Lek rozszerzający oskrzela</p> </td> <td style="width: 33%; padding: 10px; vertical-align: top;"> <p>Grupa B Długo działający lek rozszerzający oskrzela (LAMA lub LABA)</p> </td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">mMRC 0-1; CAT <10</td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">mMRC ≥2; CAT ≥10</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; background-color: #444; color: white; padding: 5px; margin-top: 10px;">Kontynuacja leczenia</div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center; color: #007bff;">DUSZNOŚCI</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p style="text-align: center; color: #ff9900;">ZAOSTRZEŃIA</p> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">* Rozważyć, jeśli eos ≥300 lub eos ≥100 i ≥2 umiarkowane zaostżenia/1 hospitalizacja ** Rozważyć deeskalację ICS lub zmianę jeśli wystąpi zapalenie płuc, niewłaściwe pierwotne wskazanie lub brak odpowiedzi na ICS</p>	<p>≥2 umiarkowane zaostżenia lub ≥1 prowadzące do hospitalizacji</p>	<p>Grupa C LAMA</p>	<p>Grupa D LAMA lub LAMA + LABA* lub ICS + LABA**</p> <p><small>* rozważyć, gdy wystąpi objawowo (np. CRF >20)</small> <small>** rozważyć, gdy eos ≥2</small></p>	<p>0 lub 1 umiarkowane zaostżenie (nieprowadzące do hospitalizacji)</p>	<p>Grupa A Lek rozszerzający oskrzela</p>	<p>Grupa B Długo działający lek rozszerzający oskrzela (LAMA lub LABA)</p>	mMRC 0-1; CAT <10	mMRC ≥2; CAT ≥10
<p>≥2 umiarkowane zaostżenia lub ≥1 prowadzące do hospitalizacji</p>	<p>Grupa C LAMA</p>	<p>Grupa D LAMA lub LAMA + LABA* lub ICS + LABA**</p> <p><small>* rozważyć, gdy wystąpi objawowo (np. CRF >20)</small> <small>** rozważyć, gdy eos ≥2</small></p>							
<p>0 lub 1 umiarkowane zaostżenie (nieprowadzące do hospitalizacji)</p>	<p>Grupa A Lek rozszerzający oskrzela</p>	<p>Grupa B Długo działający lek rozszerzający oskrzela (LAMA lub LABA)</p>							
mMRC 0-1; CAT <10	mMRC ≥2; CAT ≥10								
PTChP 2014 (Polska)	<p>Zalecenia powstały jako adaptacja wytycznych GOLD z 2014 roku do polskich warunków. Interpretując te wytyczne należy mieć na uwadze zmiany w wytycznych GOLD jakie zaszły na przestrzeni lat od publikacji wytycznych PTChP.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Kategoria</th> <th style="width: 25%;">I wybór</th> <th style="width: 25%;">II wybór</th> <th style="width: 35%;">Leczenie alternatywne (monoterapia lub w kombinacji z lekami I lub II wyboru)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Doraźnie:</td> <td>LABA</td> <td>Teofilina</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne (monoterapia lub w kombinacji z lekami I lub II wyboru)	A	Doraźnie:	LABA	Teofilina
Kategoria	I wybór	II wybór	Leczenie alternatywne (monoterapia lub w kombinacji z lekami I lub II wyboru)						
A	Doraźnie:	LABA	Teofilina						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje			
		SAMA SABA	LAMA SABA i SAMA	
	B	LABA LAMA	LABA i LAMA	SABA i/lub SAMA Teofilina
	C	ICS+LABA LAMA	LAMA i LABA LAMA i PDE4 LABA i PDE4	SABA i/lub SAMA Teofilina
	D	ICS+LABA i/lub LAMA	ICS+LABA i LAMA ICS+LABA i PDE4 LAMA i LABA LAMA i PDE4	SABA i/lub SAMA Teofilina Karbocysteina
NICE 2018 (Wielka Brytania)	<pre> graph TD Start[SABA lub SAMA do stosowania w razie potrzeby] --> Left[Brak objawów astmatycznych lub objawy sugerujące odpowiedź na steroidy] Start --> Right[Objawy astmatyczne lub objawy sugerujące odpowiedź na steroidy] Left --> LabaLama[Zaoferuj LABA + LAMA] LabaLama --> LabaLama1[Pacjent ma codzienne objawy negatywnie rzutujące na jakość życia] LabaLama --> LabaLama2[Pacjent ma 1 ciężkie lub 2 umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku] LabaLama1 --> LabaLama1_3[Rozważ 3- miesięczną próbę LABA + LAMA + ICS, w przypadku braku poprawy zmień na LABA + LAMA] LabaLama2 --> LabaLama2_3[Rozważ LABA + LAMA + ICS] Right --> LabaIcs[Rozważ LABA + ICS] LabaIcs --> LabaIcs1[Pacjent ma codzienne objawy negatywnie rzutujące na jakość życia lub 1 ciężkie lub 2 umiarkowane zaostrzenia w ciągu roku] LabaIcs1 --> LabaLamaIcs[Zaproponuj LABA + LAMA + ICS] LabaLama1_3 --> Final[Rozważ inne opcje terapeutyczne, jeśli pacjent nadal jest ograniczony przez brak oddechu lub ma częste zaostrzenia] LabaLama2_3 --> Final LabaLamaIcs --> Final </pre>			

2.8 Wybór populacji docelowej

Zarejestrowane wskazania dla preparatu Fostex NEXThaler obejmują leczenie astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Astma

Fostex NEXThaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2-agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów.

Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

POChP

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV_1 <50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

3 Interwencja

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013.01.04. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017.11.06.

Pozwolenie nr 20878.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące Fostex NEXThaler. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 16 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Fostex NEXThaler].

Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fostex NEXThaler, (100 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną, proszek do inhalacji. EAN: 5909991037031
Kod ATC	R03AK08
Substancja czynna	Beklometazon dipropionianu oraz formoterol fumaranu dwuwodnego.
Wnioskowane wskazanie	<ul style="list-style-type: none">• Astma oskrzelowa.• Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).
Dawkowanie	Jedna inhalacja dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobową to 2 inhalacje.
Droga podania	Podanie wziewne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt Fostex NEXThaler zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol w postaci suchego proszku, który podawany jest w postaci aerozolu cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. <i>extrafine</i>) ze średnią wartością mediany rozkładu cząsteczek ze względu na ich średnicę (MMAD - ang. <i>Mass Median Aerodynamic Diameter</i>) równą 1,4 - 1,7 mikrometra, i charakteryzujących się równomiernym osadzaniem w płucach obu składników. Rozpylane cząsteczki produktu Fostex NEXThaler są zwykle znacznie mniejsze niż cząsteczki rozpylane z innych postaci farmaceutycznych, w których nie zastosowano technologii <i>extrafine</i> .

Źródło: ChPL Fostex NEXThaler

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 17. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013.01.04 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2017.11.06 Pozwolenie nr 20878 URPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Astma</p> <p>Fostex NEXThaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2-agonisty lub • u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów. <p>Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.</p> <p>POChP</p> <p>Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV₁ < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.</p>
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Standardowe.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

3.1.2.1 Astma

Fostex NEXThaler jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie krótko działającego beta2-agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów.

Produkt Fostex NEXThaler jest wskazany do stosowania u osób dorosłych.

3.1.2.2 POChP

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV₁ < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

3.1.3.1 Astma

Fostex NEXThaler nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy.

Dawkowanie produktu Fostex NEXThaler należy ustalać indywidualne i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie Fostex NEXThaler, należy przepisać odpowiednie dawki beta2-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Z powodu rozmieszczenia w drogach oddechowych typowego dla cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. *extrafine*), konieczne jest dostosowanie dawkowania u pacjentów, u których zmieniono lek w postaci farmaceutycznej charakteryzującej się dużymi rozmiarami cząsteczek na Fostex NEXThaler w postaci proszku do inhalacji. U pacjentów zmieniających poprzednie leczenie należy brać pod uwagę, że całkowita dobową dawkę beklometazonu dipropionianu przy zastosowaniu produktu Fostex NEXThaler jest mniejsza niż w przypadku dotychczas stosowanych produktów zawierających beklometazonu dipropionian o większych rozmiarach cząsteczek i należy ją dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Jednak u pacjentów, u których zmieniono analogiczny lek w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym na Fostex NEXThaler w postaci proszku do inhalacji, nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania.

Zalecane dawkowanie dla dorosłych w wieku 18 lat i starszych:

Jedna inhalacja dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 2 inhalacje.

Fostex NEXThaler (200 mikrogramów + 12 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną należy stosować jedynie w terapii podtrzymującej. Inna moc produktu leczniczego Fostex NEXThaler (100 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę inhalacyjną przeznaczoną jest do terapii podtrzymującej i doraźnej.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu Fostex NEXThaler, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali produkt Fostex NEXThaler codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

3.1.3.2 POChP

Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Jedna inhalacja dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 2 inhalacje.

3.1.3.3 Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Fostex NEXThaler u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

3.1.3.4 Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler, (200 + 12) mikrogramów/dawkę inhalacyjną jest przeciwwskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

3.1.3.5 Sposób podawania

Produkt leczniczy Fostex Nexthaler jest przeznaczony wyłącznie do podania wziewnego.

Inhalator w produkcie Fostex NEXThaler to inhalator aktywowany wdechem. Wykazano, że pacjenci z astmą o średnim i dużym nasileniu oraz pacjenci z POChP są w stanie wytworzyć na tyle silny przepływ wdechowy, aby uruchomić uwalnianie dawki leku z inhalatora. Uwalnianie produktu Fostex NEXThaler nie zależy od natężenia przepływu powietrza, w zakresie przepływu wdechowego, jaki może być wygenerowany w inhalatorze przez tą populację pacjentów.

W celu zapewnienia skutecznego leczenia konieczne jest prawidłowe zastosowanie inhalatora. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania w niej zawartej. Dla wygody lekarza prowadzącego, instrukcja ta zamieszczona została poniżej.

Jeżeli pacjent nie wykona inhalacji, liczba dawek widoczna w okienku na pojemniku nie powinna się zmniejszyć po zamknięciu wieczka.

Należy poinstruować pacjenta, aby otwierał wieczko inhalatora jedynie w razie potrzeby.

W przypadku, gdy pacjent otworzył inhalator, lecz nie wykonał inhalacji, a następnie zamknął wieczko, dawka zostaje wycofana do pojemnika z proszkiem wewnątrz inhalatora i może być użyta bezpiecznie następną dawką.

Po inhalacji pacjenci powinni wypluć jamę ustną i gardło wodą lub umyć zęby.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie: leki adrenergiczne w połączeniu z glikokortykosteroidami lub innymi lekami z wyjątkiem leków przeciwcholinergicznym

Kod ATC: R03AK08

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Produkt Fostex NEXThaler zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol w postaci suchego proszku, który podawany jest w postaci aerozolu cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. *extrafine*) ze średnią wartością mediany rozkładu cząsteczek ze względu na ich średnicę (MMAD - ang. *Mass Median Aerodynamic Diameter*) równą 1,4-1,7 mikrometra, i charakteryzujących się równomiernym osadzaniem w płucach obu składników. Rozpylane

cząsteczki produktu Fostex NEXThaler są zwykle znacznie mniejsze niż cząsteczki rozpylane z innych postaci farmaceutycznych, w których nie zastosowano technologii *extrafine*.

Przeprowadzone u osób dorosłych z astmą badanie ze znakowanym radioaktywnie lekiem Fostex Nexthaler (100+6) mikrogramów/dawkę, dotyczące jego depozycji w płucach, wykazało, że duży odsetek leku (szacunkowo 42% dawki nominalnej) dostaje się do płuc z równomiernym osadzaniem w drogach oddechowych. Taka charakterystyka dystrybucji leku uzasadnia zastosowanie małej dawki kortykosteroidu przy jednoczesnym nasileniu miejscowego działania farmakodynamicznego, co wykazano, że jest równoważne z odpowiadającym mu lekiem w postaci ciśnieniowego aerozolu inhalacyjnego.

Dwie substancje czynne produktu Fostex NEXThaler wykazują różny mechanizm działania. Podobnie, jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych z agonistami receptorów beta2-adrenergicznych, łączne działanie tych składników prowadzi do zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko, w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji, i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu dawki.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne, białka mleka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Największa zalecana dawka produktu Fostex NEXThaler, która może być podana jednorazowo to 1 inhalacja.

U pacjentów z astmą badano działanie produktu w postaci roztworu w ciśnieniowym aerozolu inhalacyjnym, podawanego wziewnie w ilości do 12 skumulowanych inhalacji, każda o mocy (100+6) mikrogramów/dawkę (łącznie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72 mikrogramy formoterolu podane w pojedynczej dawce). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego, klinicznie znaczącego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów beta2-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W razie przedawkowania formoterolu wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe.

W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania większych niż zalecane dawek beklometazonu dipropionianu może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

W przypadku długotrwałego stosowania wziewnego zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu istnieje ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

Dipropionian beklometazonu i formoterol zawarte w produkcie leczniczym Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę, stosowane u pacjentów z POChP, i przyjmowane w dawce pojedynczej większej niż terapeutyczna, wynoszącej odpowiednio do 800 mikrogramów oraz do 48 mikrogramów, są na ogół bezpieczne i dobrze tolerowane.

3.1.7 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa produktu Fostex NEXThaler w postaci proszku do inhalacji został głównie określony na podstawie produktu o mocy 100 mikrogramów + 6 mikrogramów.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest drżenie. W trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym produktu Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę, drżenie obserwowano jedynie w schemacie z zastosowaniem największych dawek (400+24) mikrogramy/na dobę, częściej występowało na początku leczenia i było łagodne. Żaden pacjent nie został wyłączone z badania z powodu drżenia.

Dane z badań klinicznych u pacjentów z astmą

Bezpieczeństwo stosowania produktu Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę oceniano w badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem i z placebo w grupie kontrolnej, w których badany lek podawano 719 pacjentom w wieku od 12 lat, z astmą o różnym stopniu nasilenia. Częstość występowania działań niepożądanych, które przedstawiono w tabeli poniżej, dotyczy pacjentów w wieku 12 lat i starszych, i została podana na podstawie oceny bezpieczeństwa stosowania leku w dwóch kluczowych badaniach klinicznych, w których produkt Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę podawano zgodnie z dawkowaniem zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, przez okres 8-12 tygodni. W badaniach klinicznych produktu Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę nie obserwowano zaburzeń psychicznych, jednak zostały one wymienione w tabeli, jako potencjalnie możliwe działania niepożądane dotyczące całej grupy kortykosteroidów wziewnych.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonu dipropionianem i formoterolem, podawanymi w skojarzeniu (w produkcie Fostex NEXThaler), z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie jamy nosowej i gardła	Niezbyt często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie płuc (u pacjentów z POChP)	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipertriglicydemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Nadmierna aktywność psychoruchowa, zaburzenia snu, niepokój, depresja, agresja, zmiany w zachowaniu (głównie u dzieci)	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Drżenie	Często
	Ból głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	Niezbyt często
	Bradykardia zatokowa	Niezbyt często
	Dławica piersiowa	Niezbyt często
	Niedokrwienie mięśnia sercowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła, zaostrzenie astmy	Niezbyt często
	Duszność	Niezbyt często
	Ból gardła	Niezbyt często
	Dysfonia	Niezbyt często
	Kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Niezbyt często
	Drażliwość	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Niezbyt często
	Zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu	Niezbyt często
	Zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie potasu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększone stężenie glukozy we krwi	Niezbyt często
	Słaba progresja zatamka R w EKG	Niezbyt często

Spośród obserwowanych działań niepożądanych, działania niepożądane zazwyczaj związane z podawaniem formoterolu to: drżenie, ból głowy, częstoskurcz, bradykardia zatokowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, wydłużenie odstępu QT.

Spośród obserwowanych działań niepożądanych, działania niepożądane zazwyczaj związane z podawaniem beklometazonu dipropionianu to: zapalenie jamy nosowej i gardła, kandydoza jamy ustnej, dysfonia, podrażnienie gardła, drażliwość, zmniejszone stężenie wolnego kortyzolu w moczu, zmniejszone stężenie kortyzolu we krwi, zwiększone stężenie glukozy we krwi.

Do działań niepożądanych, których nie obserwowano w badaniach klinicznych produktu Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę, ale które zwykle są związane z podawanym

wziwnie beklometazonu dipropionianem, należą inne zakażenia grzybicze jamy ustnej i zapalenie płuc.

W trakcie leczenia kortykosteroidami wziewnymi, w pojedynczych przypadkach zgłaszano zaburzenia smaku.

Ogólnoustrojowe działania kortykosteroidów wziewnych (np. beklometazonu dipropionianu) mogą wystąpić, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania dużych dawek. Należą do nich: zespół Cushinga, wystąpienie cech typowych dla zespołu Cushinga, zahamowanie czynności nadnerczy, zmniejszenie gęstości mineralnej kości, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży, zaćma i jaskra.

Inne działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych z zastosowaniem terapeutycznych dawek produktu Fostex NEXThaler (100+6) mikrogramów/dawkę, lecz które zwykle związane są z podawaniem beta2-agonistów, takich jak formoterol, to: kołatanie serca, migotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe, tachyarytmia, potencjalnie ciężka hipokaliemia i zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. W pojedynczych przypadkach podczas leczenia formoterolem w postaci wziewnej obserwowano bezsenność, zawroty głowy, niepokój oraz lęk. Formoterol może również powodować skurcze oraz ból mięśni.

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym wysypki, pokrzywkę, świąd, rumień oraz obrzęk oczu, twarzy, warg i gardła (obrzęk naczynioruchowy).

Jak w przypadku innych leków podawanych wziewnie, może wystąpić paradoksalny skurcz oskrzeli z natychmiastowym nasileniem świszczącego oddechu, kaszlu i duszności po podaniu leku.

3.1.8 Kompetencje personelu

W celu zapewnienia skutecznego leczenia konieczne jest prawidłowe zastosowanie inhalatora. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania w niej zawartej.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu Fostex NEXThaler, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz.

Należy przypomnieć pacjentom o konieczności przyjmowania produktu Fostex NEXThaler codziennie, zgodnie z zaleceniami lekarza, nawet w okresie bez objawów choroby.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie Fostex NEXThaler nie jest w Polsce refundowany.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla preparatu Fostex NEXThaler

3.3.1 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane warunki objęcia refundacją beklometazonu w połączeniu z formoterolem w postaci proszku do inhalacji (Fostex NEXThaler®) obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej: 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach. Włączenie leku do grupy limitowej 199.2 jest uzasadnione następującymi kwestiami:

- w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej są dostępne produkty złożone zawierające wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu oraz kortykosteroidy w średnich dawkach, niezależnie od postaci farmaceutycznej leku (tj. aerozole inhalacyjne, aerozole wziewne, proszki do inhalacji), a więc:
 - beklometazon w połączeniu z formoterolem (aerozol inhalacyjny);
 - budezonid w połączeniu z formoterolem (proszek do inhalacji);
 - flutykazon w połączeniu z salmeterolem (proszek do inhalacji);
 - flutykazon w połączeniu z salmeterolem (aerozol wziewny).
- w ramach wyżej wspomnianej grupy limitowej jest dostępny beklometazon w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego, w którym dawki obu substancji czynnych są jednakowe jak dawki substancji czynnych w produkcie Fostex NEXThaler®, tj. beklometazon 100 µg i formoterol 6 µg/dawkę inhalacyjną).

Zgodnie z art. 15. p. 2 Ustawy Refundacyjnej, *do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

- 1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2) *podobnej skuteczności.* [Ustawa Refundacyjna 2011]

Lek Fostex NEXThaler® spełnia powyższe kryteria, tym samym **kwalifikuje się do wspólnej grupy limitowej z beklometazonem w połączeniu z formoterolem w postaci aerozolu inhalacyjnego (Fostex®; 199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach).**

Odpowiednik, zgodnie z art. 2 pkt 13 Ustawy Refundacyjnej [Ustawa Refundacyjna 2011] to lek zawierający tę samą substancję czynną oraz mający te same wskazania i tę samą drogę podania przy braku różnic postaci farmaceutycznej. **Wnioskowany lek Fostex NEXThaler®, zgodnie z powyższym nie jest odpowiednikiem refundowanego obecnie leku Fostex® ze względu na inną postać farmaceutyczną (Fostex NEXThaler® - proszek do inhalacji vs Fostex® - aerozol inhalacyjny).**

3.3.2 Uzasadnienie ceny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 18. Ceny Fostex NEXThaler®.

[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 text]

Tab. 19. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

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

3.4 Rekomendacje refundacyjne

3.4.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce przedstawiono w Tab. 20.

Zidentyfikowano jedną ocenę dotyczącą zastosowania preparatu Fostex Nexthaler w populacji pacjentów z astmą.

Tab. 20. Wcześniejsze opinie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące terapii preparatem Fostex Nexthaler.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacje Prezesa
235/2014	Fostex Nexthaler, Beclometasoni dipropionas anhydricus Formoteroli fumaras dihydricus, proszek do inhalacji, 100 mikrogramów/dawkę, 120 dawek	Astma	SRP 355/2014 Pozytywna rekomendacja warunkowa: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatorów. Uzasadnienie: Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających B2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do leku w formie aerozolu. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta. Ponadto w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych.	REK 253/2014 Pozytywna rekomendacja warunkowa: Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości. Uzasadnienie: Na podstawie wyników przedstawionych badań można wnioskować o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa wnioskowanej postaci leku do jego formy w aerozolu.

3.4.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Fostex Nexthaler lub analogicznego leku o innej nazwie handlowej. Wykorzystano słowa kluczowe: *formoterol, beclomethasone, fostex, nexthaler, fostex nexthaler*. Przeprowadzono wyszukiwanie w języku angielskim, niemieckim, francuskim i niderlandzkim na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 17.05.2022):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nihr.ac.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Fostex Nexthaler lub analogicznego leku o innej nazwie handlowej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015/NICE 2017	Astma u dorosłych	Zidentyfikowano dokument podsumowujący dowody naukowe [ESNM53] Asthma in adults: beclometasone/formoterol dry powder inhaler (Fostair NEXThaler), który następnie zaktualizowano i zamieniono na rekomendację NICE guideline NG80, opublikowaną 2017 roku, a ostatnio zaktualizowaną w 2021 roku. W myśl rekomendacji, w leczeniu astmy zalecane jest stosowanie skojarzenia leków z grup ICS/LABA.
GMMMG 2022 GMMMG 2021	Astma POChP	Preparat Fostair NEXThaler 100/6 jest zalecany w ścieżce terapeutycznej astmy jako jedna z terapii <i>add-on</i> pierwszego wyboru oraz jedna z terapii pierwszego wyboru w przypadku POChP.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2014	Regularne leczenie astmy, w przypadku gdy wskazane jest stosowanie produktu złożonego (wziewny kortykosteroid i długo działający beta2-mimetyk): pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „w razie potrzeby” krótko działającego beta2-mimetyku wziewnego; lub pacjenci już odpowiednio kontrolowani zarówno za pomocą wziewnych kortykosteroidów, jak i długo działających beta2-mimetyków. Fostair NEXThaler jest wskazany u pacjentów dorosłych	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: <ul style="list-style-type: none"> • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; • alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.
AWMSG 2015a	U dorosłych w regularnym leczeniu astmy, gdy wskazane jest stosowanie produktu złożonego (wziewny kortykosteroid i długo działający beta2-mimetyk): pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „w razie potrzeby” krótko działającego beta2-mimetyku wziewnego; lub pacjenci już odpowiednio kontrolowani zarówno wziewnymi kortykosteroidami, jak i długo działającymi beta2-mimetykami	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: <ul style="list-style-type: none"> • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; • alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.
AWMSG 2015b	Leczenie objawowe pacjentów z ciężką POChP (FEV ₁ < 50% wartości normy) i powtarzającymi się zaostrzeniami w wywiadzie, u których występują istotne objawy pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Fostair NEXThaler jest wskazany u osób dorosłych	Preparat Fostair NEXThaler spełnia kryterium 6 wykluczenia z konieczności oceny, tj. produkt jest nową formułą lub połączeniem istniejącego leku, który jest: <ul style="list-style-type: none"> • preparatem doustnym przeznaczonym dla pacjentów niezdolnych do połykania tabletek lub kapsułek, lub; • alternatywnym preparatem leku, który kosztuje tyle samo lub mniej niż istniejący lek.
HAS 2020	Ciągłe leczenie astmy przewlekłej, w sytuacjach, w których uzasadnione jest wziewne podanie leku będącego połączeniem kortykosteroidu i długo działającego beta-2 agonisty, rozszerzającego oskrzela: <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów niedostatecznie kontrolowanych przez leczenie kortykosteroidami wziewnymi i przyjmujących wziewny, krótko działający beta2-mimetyk rozszerzający oskrzela „na żądanie” lub • u pacjentów kontrolowanych przez podawanie wziewnych kortykosteroidów związanych z ciągłym leczeniem długodziałającym beta-2 agonistą drogą wziewną. Leczenie objawowe pacjentów z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP).	Pozytywna rekomendacja refundacyjna dla preparatów INNOVAIR NEXTHALER / FORMODUAL NEXTHALER w dawkach 100 µg/6 µg i 200 µg/6 µg.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

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

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Preparat Fostex NEXThaler składa się z beklometazonu i formoterolu w postaci proszku do inhalacji. Obecnie na rynku polskim są refundowane preparaty zawierające te dwie substancje czynne (Fostex), jednak nie mają postaci inhalatorów proszkowych nowej generacji. Z tego względu naturalnym wyborem w kwestii technologii opcjonalnej będzie tradycyjna forma skojarzenia beklometazonu i formoterolu, tj. preparaty Fostex, gdyż jest to technologia, która będzie zastępowana przez technologię wnioskowaną.

Wnioskowane jest objęcie refundacją preparatu Fostex NEXThaler 100+6 µg/dawkę w postaci proszku do inhalacji, co odpowiada preparatowi Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę i z tego powodu wspomniany preparat stanowi odpowiednią technologią opcjonalną.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	Tradycyjna forma skojarzenia beklometazonu i formoterolu, która w przypadku astmy najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowany lek w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie

refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi.* [Rozporządzenie MZ 2021]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę;
- Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę.

Określenie sposobu i poziomu finansowania skojarzenia beklometazonu i formoterolu

Preparaty Fostex są objęte refundacją w ramach katalogu A1, Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w grupie limitowej:

- 199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach (Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę);
- 199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach (Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę)

z poziomem odpłatności ryczałtowym. W zestawiono sposób i poziom finansowania refundowanych preparatów zawierających skojarzenie beklometazonu i formoterolu [Obwieszczenie MZ].

Tab. 23. Sposób i poziom finansowania preparatów Fostex ze środków publicznych (NFZ).

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100+6 µg/dawkę	poj. po 180 daw.	05909990054152	2022-01-01	3 lata	199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	157,68	165,56	180,80	156,28	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	29,32
Beclometasonum + Formoterolum	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200+6 µg/dawkę	poj. po 180 daw.	05909991245696	2018-01-01	5 lat	199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	157,68	165,56	180,82	154,74	Astma; Przewłękła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli	ryczałt	30,88

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące obecnie refundowanego preparatu Fostex, zawierającego skojarzenie beklometazonu i formoterolu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. [ChPL Fostex]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.11.2010.

Tab. 24. Charakterystyka komparatorów – Fostex.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Fostex, (100 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę, aerozol inhalacyjny, roztwór, EAN: 05909990054152. Fostex, (200 mikrogramów + 6 mikrogramów)/dawkę, aerozol inhalacyjny, roztwór, EAN: 05909991245696.
Kod ATC	R03AK08
Substancja czynna	Beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu dwuwodnego.
Wnioskowane wskazanie	Astma oskrzelowa. Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP).
Dawkowanie	Astma: <ul style="list-style-type: none"> • terapia podtrzymująca: Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę; maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje; • terapia podtrzymująca i doraźna: zalecana dawka podtrzymująca to 1 inhalacja dwa razy na dobę (jedna inhalacja rano i jedna inhalacja wieczorem); maksymalna dawka dobową to 8 inhalacji. POChP: <ul style="list-style-type: none"> • dwie inhalacje dwa razy na dobę.
Droga podania	Podanie wziewne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Produkt Fostex zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta2-adrenergicznych, łączne działanie tych składników powoduje zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy.</p> <p>Beklometazonu dipropionian</p> <p>Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie.</p> <p>Formoterol</p> <p>Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.</p>

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

4.3.1.1 Astma

Fostex jest wskazany w regularnym leczeniu astmy, wymagającym zastosowania produktu złożonego (wziewnego kortykosteroidu i długo działającego beta2-agonisty):

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą objawów choroby za pomocą kortykosteroidów wziewnych oraz stosowanego doraźnie szybko działającego, wziewnego beta2-agonisty lub
- u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę objawów choroby za pomocą zarówno kortykosteroidów wziewnych, jak i długo działających beta2-agonistów.

4.3.1.2 POChP

Leczenie objawowe pacjentów z ciężką postacią przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) (wartość FEV1 < 50% wartości należnej) oraz nawracającymi w przeszłości zaostrzeniami, u których występują wyraźne objawy choroby pomimo regularnego leczenia długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Fostex jest przeznaczony do podawania wziewnego.

4.3.2.1 Dawkowanie

4.3.2.1.1 Astma

Fostex nie jest przeznaczony do stosowania w początkowym okresie leczenia astmy. Dawkowanie składników produktu Fostex należy ustalać indywidualnie i należy dostosować je do stopnia ciężkości choroby. Należy wziąć to pod uwagę nie tylko w momencie rozpoczynania leczenia produktami złożonymi, ale także podczas ustalania dawki. Jeśli u pacjenta jest konieczne zastosowanie skojarzenia substancji czynnych w dawkach innych niż te dostępne w produkcie Fostex, należy przepisać odpowiednie dawki beta2-agonistów i (lub) kortykosteroidów do podania za pomocą osobnych inhalatorów.

Beklometazonu dipropionian zawarty w produkcie Fostex ulega rozmieszczeniu w drogach oddechowych charakterystycznemu dla cząsteczek o bardzo drobnych rozmiarach (ang. extrafine), dzięki czemu osiągane jest silniejsze działanie terapeutyczne niż w przypadku postaci beklometazonu dipropionianu o cząsteczkach większych rozmiarów (100 mikrogramów beklometazonu dipropionianu bardzo drobnocząsteczkowego zawartego w produkcie leczniczym Fostex jest równoważne 250 mikrogramom beklometazonu dipropionianu o większych cząsteczkach). Z tego względu całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowaną w produkcie Fostex powinna być mniejsza niż całkowita dawka dobową beklometazonu dipropionianu przyjmowaną w produktach zawierających beklometazonu dipropionian o większych cząsteczkach.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów, u których zmieniono leczenie beklometazonu dipropionianem o dużych rozmiarach cząsteczek na leczenie produktem Fostex; dawkę beklometazonu dipropionianu należy zmniejszyć i dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Istnieją dwa sposoby leczenia:

- A. **Terapia podtrzymująca:** Produkt Fostex jest przyjmowany regularnie jako leczenie podtrzymujące, a dodatkowy, szybko działający lek rozszerzający oskrzela jest stosowany w razie potrzeby.
- B. **Terapia podtrzymująca i doraźna:** Produkt Fostex przyjmowany jest regularnie jako leczenie podtrzymujące oraz, w razie potrzeby, w przypadku wystąpienia objawów astmy.

A. Terapia podtrzymująca:

Pacjentom należy doradzić, by zawsze mieli przy sobie inny szybko działający lek rozszerzający oskrzela do stosowania w razie potrzeby.

Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Jedna lub dwie inhalacje dwa razy na dobę.

Maksymalna dawka dobową to 4 inhalacje.

B. Terapia podtrzymująca i doraźna:

Pacjenci przyjmują stosowaną zwykle dobową dawkę podtrzymującą produktu Fostex i dodatkowo, przyjmują w razie potrzeby produkt Fostex w przypadku wystąpienia objawów astmy. Pacjentów należy poinstruować, by zawsze mieli przy sobie produkt Fostex do zastosowania doraźnie.

Terapię podtrzymującą i doraźną produktem Fostex należy rozważyć zwłaszcza u pacjentów z:

- niedostateczną kontrolą astmy i koniecznością stosowania leczenia doraźnego,
- zaostrzeniem astmy w przeszłości wymagającym interwencji medycznej.

U pacjentów, którzy często przyjmują doraźnie dużą liczbę inhalacji produktu Fostex, konieczne jest dokładne monitorowanie zależnych od dawki działań niepożądanych.

Zalecenia dotyczące dawkowania dla dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Zalecana dawka podtrzymująca to 1 inhalacja dwa razy na dobę (jedna inhalacja rano i jedna inhalacja wieczorem).

Pacjenci powinni przyjąć jedną dodatkową inhalację w razie potrzeby, w przypadku wystąpienia objawów astmy. Jeśli objawy nadal utrzymują się po kilku minutach, należy jeszcze przyjąć dodatkową inhalację.

Maksymalna dawka dobową wynosi 8 inhalacji.

Pacjentom wymagającym częstego przyjmowania inhalacji doraźnych w ciągu doby, należy zdecydowanie zalecić zwrócenie się o pomoc medyczną. Należy u nich ponownie ocenić stan astmy i ponownie przeanalizować terapię podtrzymującą.

Zalecane dawkowanie dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Fostex u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu Fostex u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat. Z tego względu produkt Fostex nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat aż do czasu uzyskania dodatkowych danych.

Pacjenci powinni być regularnie poddawani kontroli lekarskiej, co pozwoli utrzymać optymalne dawkowanie produktu Fostex, o którego zmianie może zdecydować jedynie lekarz. Należy stopniowo ustalić najmniejszą dawkę produktu zapewniającą skuteczną kontrolę objawów choroby. Po uzyskaniu kontroli objawów astmy za pomocą najmniejszej zalecanej dawki, kolejnym etapem leczenia może być próba zastosowania tylko kortykosteroidu wziewnego.

Należy zalecić pacjentom, aby przyjmowali Fostex codziennie, nawet w okresie bez objawów astmy.

4.3.2.1.2 POChP

Dawka zalecana u dorosłych w wieku 18 lat i powyżej:

Dwie inhalacje dwa razy na dobę.

4.3.2.2 Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Fostex u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

4.3.2.3 Sposób podania

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej.

Przed pierwszym użyciem inhalatora, lub jeśli inhalator nie był używany przez 14 dni lub dłużej, należy wykonać jedno rozpylenie w powietrze w celu upewnienia się, czy urządzenie działa prawidłowo. Jeśli to możliwe, podczas inhalacji pacjenci powinni stać lub siedzieć w pozycji wyprostowanej.

Należy postępować według poniższej instrukcji:

1. Zdjąć wieczko ochronne z ustnika i sprawdzić, czy ustnik jest czysty i pozbawiony kurzu lub innych zanieczyszczeń.

2. Wykonać wydech tak głęboki i powolny, jak to możliwe.
3. Trzymać pojemnik w pozycji pionowej, trzonem skierowanym do góry i następnie umieścić ustnik między wargami. Nie zaciskać na nim zębów.
4. Wykonać głęboki i powolny wdech przez usta. Tuż po rozpoczęciu wdechu nacisnąć górną część inhalatora w celu uwolnienia jednego rozpylenia leku.
5. Wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, a następnie wyjąć inhalator z ust i wykonać powolny wydech. Nie należy wykonywać wydechu do inhalatora.

Jeśli planowane jest przyjęcie kolejnej dawki leku, inhalator należy trzymać nadal w pozycji pionowej przez około pół minuty, a następnie powtórzyć czynności opisane w punktach od 2 do 5.

Po użyciu należy nałożyć wieczko ochronne.

WAŻNE: Czynności opisanych w punktach od 2 do 5 nie należy wykonywać zbyt szybko.

Jeśli w czasie inhalacji pojawi się „mgielka” nad ustnikiem lub z boku jamy ustnej, należy powtórzyć wszystkie czynności zaczynając od punktu 2.

Pacjentom ze słabym chwytem może być łatwiej trzymać inhalator w obu dłoniach. Należy wtedy oba palce wskazujące umieścić na górnej części pojemnika z lekiem, a oba kciuki u podstawy inhalatora.

Po inhalacji pacjenci powinni przepłukać jamę ustną lub gardło wodą lub umyć zęby.

Czyszczenie inhalatora

Należy zalecić pacjentom uważne przeczytanie ulotki dla pacjenta, w której zawarte są instrukcje dotyczące czyszczenia inhalatora. W celu wyczyszczenia inhalatora, pacjent powinien zdjąć wieczko ochronne z ustnika i przetrzeć suchą tkaniną ustnik od środka i na zewnątrz. Do czyszczenia ustnika nie należy stosować wody ani innych płynów.

Pacjenci, którzy mają trudności z synchronizowaniem uwolnienia dawki aerozolu z wykonaniem wdechu, mogą korzystać z komory inhalacyjnej (spejsera) AeroChambe Plus. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka powinni poinstruować pacjenta odnośnie prawidłowego użycia i czyszczenia inhalatora i spejsera w celu zapewnienia optymalnego dostarczenia do płuc leku podawanego wziewnie. Pacjenci stosujący komorę inhalacyjną AeroChamber Plus mogą to uzyskać wykonując jeden ciągły, powolny i głęboki oddech przez spejser, bez żadnego opóźnienia między uwolnieniem leku z inhalatora a wdechem.

4.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych: leki adrenergiczne, stosowane wziewnie.

Kod ATC: R03AK08

Mechanizm działania i właściwości farmakodynamiczne

Produkt Fostex zawiera beklometazonu dipropionian i formoterol. Te dwie substancje czynne wykazują różny sposób działania. Podobnie jak w przypadku innych skojarzeń

kortykosteroidów wziewnych i agonisty receptorów beta2-adrenergicznych, łączne działanie tych składników powoduje zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy.

Beklometazonu dipropionian

Beklometazonu dipropionian, stosowany wziewnie w zalecanych dawkach, wykazuje glikokortykosteroidowe działanie przeciwzapalne w obrębie płuc, co w rezultacie powoduje zmniejszenie nasilenia objawów oraz częstości występowania zaostrzeń astmy, przy jednocześnie mniejszej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do kortykosteroidów podawanych ogólnie.

Formoterol

Formoterol jest selektywnym agonistą receptorów beta2-adrenergicznych, powodującym rozkurcz mięśni gładkich oskrzeli u pacjentów z odwracalną obturacją dróg oddechowych. Działanie rozszerzające oskrzela występuje szybko w ciągu 1 do 3 minut po inhalacji i utrzymuje się przez 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na beklometazonu dipropionian, formoterolu fumaran dwuwodny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5 Przedawkowanie

U pacjentów z astmą badano działanie produktu Fostex podanego wziewnie w ilości do dwunastu skumulowanych dawek (w sumie 1200 mikrogramów beklometazonu dipropionianu i 72 mikrogramy formoterolu). Leczenie skumulowanymi dawkami nie miało negatywnego wpływu na parametry życiowe, nie obserwowano też poważnych lub ciężkich działań niepożądanych.

Zastosowanie zbyt dużych dawek formoterolu może prowadzić do wystąpienia działań typowych dla agonistów receptorów beta2-adrenergicznych: nudności, wymiotów, bólu głowy, drżenia, senności, kołatania serca, częstoskurczu, arytmii komorowych, wydłużenia odstępu QTc, kwasicy metabolicznej, hipokaliemii, hiperglikemii.

W przypadku przedawkowania formoterolu, wskazane jest leczenie podtrzymujące i objawowe.

W ciężkich przypadkach pacjentów należy hospitalizować. Można rozważyć zastosowanie kardioselektywnych leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, jednak wyłącznie zachowując szczególną ostrożność, ponieważ zastosowanie leku blokującego receptory beta-adrenergiczne może wywołać skurcz oskrzeli. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy.

W przypadku wziewnego zastosowania dawek beklometazonu dipropionianu większych niż zalecane, może wystąpić okresowe zahamowanie czynności nadnerczy. Nie wymaga to działań doraźnych, ponieważ czynność nadnerczy powraca do normy po kilku dniach, co potwierdzają badania stężenia kortyzolu w osoczu. U tych pacjentów należy kontynuować leczenie dawkami zapewniającymi kontrolę objawów astmy.

Długotrwałe stosowanie zbyt dużych dawek beklometazonu dipropionianu podawanego wziewnie: ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Może być konieczne monitorowanie

czynności nadnerczy. Leczenie należy kontynuować stosując dawkę zapewniającą kontrolę objawów astmy.

4.3.6 Działania niepożądane

Ponieważ produkt Fostex zawiera beklometazonu dipropionian i formoterolu fumaran dwuwodny, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, których rodzaj i nasilenie są związane z każdą z tych substancji czynnych. Nie odnotowano wystąpienia dodatkowych działań niepożądanych po jednoczesnym zastosowaniu obu tych substancji.

Poniżej wymieniono działania niepożądane związane z beklometazonem dipropionianu i formoterolem, podawanych w skojarzeniu (w produkcie Fostex) oraz jako pojedyncze substancje, z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). Częste i niezbyt częste działania niepożądane pochodzą z badań klinicznych u pacjentów chorych na astmę i POChP.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej	Często
	Grypa, zakażenia grzybicze jamy ustnej, kandydoza jamy ustnej i gardła, kandydoza przetyku, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie płuc	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Granulocytopenia	Niezbyt często
	Trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Alergiczne zapalenie skóry	Niezbyt często
	Reakcje nadwrażliwości, w tym rumień, obrzęk warg, twarzy, oczu i gardła	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zahamowanie czynności nadnerczy	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, hiperglikemia	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Niepokój, zwłaszcza ruchowy	Niezbyt często
	Niewłaściwe zachowanie, zaburzenia snu, omamy	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Drżenie, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zaćma	Bardzo rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zapalenie trąbki Eustachiusza	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca, wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG, tachykardia, tachyarytmia	Niezbyt często
	Skurcze dodatkowe komorowe, dławica piersiowa	Rzadko
	Migotanie przedsionków	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Przekrwienie, zaczerwienienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, kaszel z odkasztuszaniem, podrażnienie gardła, przetom astmatyczny	Niezbyt często
	Paradoksalny skurcz oskrzeli	Rzadko
	Duszność, zaostrzenie astmy	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, dysfagia, uczucie pieczenia warg, nudności, zaburzenia smaku	Niezbyt często

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka, nadmierne pocenie się	Niezbyt często
	Pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
	Opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie nerek	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), zwiększenie liczby płytek krwi, zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększenie stężenia insuliny we krwi, zwiększenie stężenia ciał ketonowych we krwi, zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi	Niezbyt często
	Zwiększenie ciśnienia krwi, zmniejszenie ciśnienia krwi	Rzadko
	Zmniejszenie gęstości kości	Bardzo rzadko

4.3.7 Kompetencje personelu

W celu zapewnienia właściwego zastosowania produktu, lekarz lub inny wykwalifikowany pracownik opieki medycznej powinni pokazać pacjentowi, jak prawidłowo posługiwać się inhalatorem. Prawidłowe zastosowanie ciśnieniowego inhalatora z dozownikiem jest konieczne w celu zapewnienia skuteczności leczenia. Należy zalecić pacjentowi, by dokładnie przeczytał ulotkę dla pacjenta oraz przestrzegał instrukcji stosowania tam zawartej.

5 Efekty zdrowotne

5.1 Astma

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi GINA z 2022 r. [GINA 2022] długoterminowe cele leczenia astmy obejmują: osiągnięcie kontroli objawów, zminimalizowanie ryzyka zgonu, zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli (ograniczenie przepływu powietrza) i skutków niepożądanych stosowanego leczenia. Ważne jest również ustalenie indywidualnych, dopasowanych do typu astmy występującej u danego pacjenta, celów leczenia, które mogą różnić się od konwencjonalnych celów medycznych. [GINA 2022]

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*) odnaleziono opublikowane wytyczne z 2015 r. dotyczące badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu astmy. [EMA 2015] Zgodnie z wytycznymi wybór najbardziej odpowiedniego pierwszorzędowego punktu końcowego powinien zależeć od typu leku (lek łagodzący stosowany doraźnie, lek kontrolujący), mechanizmu działania danego leku oraz stopnia ciężkości/kontroli astmy.

W przypadku leków stosowanych doraźnie kładzie się nacisk na pomiar niedrożności dróg oddechowych - pomiary FEV₁ powinny być stosowane jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z astmą. Z kolei dla nowych leków kontrolujących powinno wykazać się osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów astmy i/lub redukcję zaostrzeń. Preferowanym punktem końcowym są zaostrzenia astmy. Uważa się również, że parametry czynności płuc nie są wystracające do oceny efektu terapeutycznego i powinny stanowić współpodstawowy lub kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. W przypadku kiedy wymienione powyżej punkty końcowe nie są określone jako główne, można je wybrać jako drugorzędowe punkty końcowe. Należy zawsze uwzględnić pomiar czynności płuc. Jako drugorzędowe punkty końcowe należy rozważyć: ocenę objawów

(dziennych i nocnych), stosowanie leków ratunkowych, biomarkery, nadreaktywność dróg oddechowych i jakość życia (EMA 2015).

Biorąc powyższe pod uwagę, w ramach analizy klinicznej uwzględniono następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- w ramach oceny skuteczności:
 - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁);
 - szczytowy przepływ wydechowy (PEF);
 - natężona pojemność życiowa (FVC);
 - przepływ w środku natężonego wydechu (FEF_{25-75%});
 - ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy;
 - odsetek dni bez objawów astmy;
 - odsetek dni z astmą kontrolowaną;
 - odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej;
 - średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*, ACQ);
 - dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol);
 - odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol);
 - zaostrzenia astmy;
 - odsetek eozynofilów w płwocinie indukowanej
 - jakość życia, ocenę satysfakcji z leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich.
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane łącznie;
 - ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
 - zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów;
 - inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.2 POChP

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej

(skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych, a także biorąc pod uwagę informacje przedstawione w rozdziale dotyczącym wytycznych klinicznych, istotne z punktu widzenia klinicznego i pacjenta wydają się punkty związane z:

- parametrami spirometrycznymi, zwłaszcza FEV₁, np.:
 - zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych;
 - udział pacjentów osiągających predefiniowaną poprawę w zakresie FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych;
 - zmiana FEV₁ przed i po podaniu leku;
- objawami, szczególnie dusznością oraz zaostrzeniami:
 - wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności, BDI i TDI (ang. *Baseline Dyspnea Index* i *Transition Dyspnea Index*);
 - kwestionariusz szpitala św. Jerzego, SGRQ (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*);
 - test oceniający POChP, CAT (ang. *COPD Assessment Test*);
 - kwestionariusz kliniczny POChP, CCQ (ang. *Clinical COPD Questionnaire*);
 - skala nasilenia duszności, mMRC (ang. *modified Medical Research Council*);
 - liczba zaostrzeń w czasie obserwacji w badaniu;
 - czas do pierwszego zaostrzenia;
- przestrzeganiem założeń terapii przez pacjenta np. stopień zużycia leku;
- stosowaniem leczenia ratunkowego.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono;

- wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji);
- w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Punkty i skale, które wymagają opisu (których znaczenie nie jest oczywiste) przedstawiono poniżej.

Badanie spirometryczne

Badanie spirometryczne jest wykonywane w pozycji siedzącej. Badanemu zakłada się na nos klips delikatnie zaciskający nozdrza i prosi o oddychanie przez ustnik aparatu rejestrującego przepływ powietrza. FVC, czyli natężona pojemność życiowa oraz FEV1 czyli natężona pierwszosekundowa objętość wydechowa są najważniejszymi parametrami spirometrycznymi. FVC to ilość powietrza, którą można wydmuchać z płuc po nabraniu maksymalnego wdechu. Zależy ona od całkowitej pojemności płuc badanego. Z kolei FEV1 to ilość powietrza, którą można wydmuchać z płuc podczas 1. sekundy nasilonego wydechu. Zależy ona od całkowitej pojemności płuc oraz drożności oskrzeli - im większa jest obturacja (zwężenie) oskrzeli, tym mniejsza jest FEV1. Wzajemny stosunek FEV1 i FVC pozwala stwierdzić, czy przyczyną nieprawidłowego wyniku spirometrii są zaburzenia restrykcyjne (czyli wynikające ze zmniejszenia objętości płuc) czy też obturacyjne (czyli wynikające ze zmniejszenia średnicy oskrzeli). [MP POChP]

Kwestionariusz szpitala św. Jerzego (SGRQ)

Kwestionariusz pozwala na ocenę wpływu obstrukcyjnych chorób układu oddechowego na zdrowie, codzienne życie oraz samopoczucie pacjentów. Test składa się z 2 części: dotyczącej objawów (w czasie ostatnich miesięcy) i dotyczącej aktywności ograniczanej przez duszności. Część pierwsza mierzona jest poprzez różne skale, część druga zawiera pytania typu prawda/fałsz oprócz ostatniego pytania w którym wykorzystuje się 4-stopniową skalę Likerta.[ATS SGRQ]

SGRQ zawiera 50 pytań zgrupowanych w trzech podskalach: „Objawy” (S - symptoms), „Aktywność” (A - activity) i „Wpływ na życie” (I - impact). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana określona doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny QoL. Wynik globalny (T - total) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 a 100 pkt, przy czym zero odpowiada najwyższej, a 100 najniższej jakości życia. Test uważany jest za skuteczny i powtarzalny. Zmiana o 4 jednostki świadczy o zauważalnej przez chorego skuteczności leczenia, zmiana o 8 jednostek związana jest z leczeniem o średniej skuteczności podczas gdy zmiana o 24 jednostki wynika z leczenia o wysokiej skuteczności. Za próg oznaczający konieczność rozpoczęcia regularnego leczenia mającego na celu kontrolę duszności uważa się wartość 25, wartości wyższe oznaczają dużą niepełnosprawność związaną z chorobą i duży wpływ objawów na życie pacjenta. [ATS SGRQ; Kupcewicz 2014; Kuźniar 1999; Kuźniar 2000; Jones 1994; Jones 2002; GOLD 2022]

Skala nasilenia duszności (MRC/mMRC)

Skala nasilenia duszności składa się z 5 określeń opisujących zakres niepełnosprawności wynikającej z układu oddechowego. Chory wybiera określenie najlepiej oddające jego stan, a wynik testu to nr tego stwierdzenia. Wszystkie stwierdzenia odnoszą się do codziennych aktywności i są łatwe do zrozumienia dla pacjenta. Skala nie określa nasilenia duszności samej w sobie, lecz raczej niepełnosprawność wywołaną przez duszność, która nie powinna się pojawiać.[Oxford MRC; GOLD 2022]

Test jest powtarzalny i zgodny z wynikami innych skal stosowanych u pacjentów z dusznością (badania spirometryczne, test 6-minutowego marszu). Nie jest jednak czuły na zmiany, spowodowane np. leczeniem (choć obserwuje się zmiany np. po przeszczepie płuca). Tab. 25. przedstawia kwestionariusz skali nasilenia duszności. [Oxford MRC; Szczeklik 2022]

Tab. 25. Skala nasilenia duszności.

Stopień	Objawy
0	Duszność występuje jedynie podczas dużego wysiłku fizycznego.
1	Duszność występuje podczas szybkiego marszu po płaskim terenie lub wchodzenia na niewielkie wzniesienie.
2	Z powodu duszności chory chodzi wolniej niż rówieśnicy lub idąc we własnym tempie po płaskim terenie musi się zatrzymywać dla nabrania tchu.
3	Po przejściu około 100 m lub po kilku minutach marszu po płaskim terenie chory musi się zatrzymać dla nabrania tchu.
4	Duszność uniemożliwia choremu opuszczanie domu lub występuje przy ubieraniu się lub rozbieraniu.

Źródło: Szczeklik 2019

Wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności

Wyjściowy wskaźnik duszności (ang. *Baseline Dyspnea Index*, BDI) pozwala na ocenę nasilenia duszności poprzez kwestionariusz składający się z 3 kategorii (związanych z obniżeniem funkcjonowania, możliwością podejmowania zadań i wysiłkiem). Badana osoba odpowiada na pytania dotyczące swojego stanu w czasie ostatnich dwóch tygodni (ocena w skali od 0 - ciężki stan do 4 - brak zmian). Wskaźnik przyjmuje wartości od 0 do 12, przy czym im niższy wynik tym większe nasilenie duszności. Powtarzalność testu przekracza 90%. [ATS BDI TDI]

Przejściowy wskaźnik duszności (ang. *Transition Dyspnea Index*, TDI) mierzy zmiany w nasileniu duszności w stosunku do wartości określonej przez wyjściowy wskaźnik duszności. Poszczególne elementy ocenia się w 7-stopniowej skali (od -3 - znaczne pogorszenie, do +3 - znaczna poprawa), zaś ostateczny wynik przyjmuje wartości od -9 do +9, przy czym im niższa wartość tym większe pogorszenie nasilenia duszności. Minimalna istotna różnica to zmiana o co najmniej 1 punkt. [ATS BDI TDI]

Test oceniający POChP (CAT)

CAT jest walidowanym, krótkim (8 pytań) i prostym kwestionariuszem wypełnianym przez pacjenta, ułożonym pod kątem rutynowej oceny stanu zdrowia pacjentów z POChP. Test pozwala na szeroką ocenę wpływu POChP na zdrowie pacjenta, a jego wyniki wykazują różnie pod wpływem zmian w sytuacji pacjenta lub w odpowiedzi na leczenie. [CAT Opis]

CAT daje wyniki w zakresie od 0 do 40 punktów. W związku z faktem, iż POChP ma charakter progresywny, nie ma możliwości określenia ogólnej wartości docelowej testu. W praktyce, wartość taką wyznacza się indywidualnie dla każdego pacjenta, a zmiana o 2 jednostki sugeruje zmianę mającą znaczenie. [CAT Opis]

Za próg oznaczający konieczność rozpoczęcia regularnego leczenia mającego na celu kontrolę duszności uważa się wartość 10, wartości wyższe oznaczają bardzo uciążliwą

chorobę uniemożliwiającą swobodną aktywność życiową (im wyższa wartość tym większa uciążliwość POChP). [CAT Opis; GOLD 2022]

Pacjenci uzupełniają test samodzielnie, w skali od 0 do 5 określając nasilenie wpływu POChP na różne obszary związane ze zdrowiem i funkcjonowaniem, gdzie 0 oznacza brak problemów a 5 bardzo duże nasilenie wpływu POChP na stan chorego. Kwestionariusz CAT przedstawiono na [CAT pytania]

Rys. 8. Kwestionariusz CAT.

Przykład: Jestem bardzo szczęśliwy/-a 0 1 2 3 4 5 Jestem bardzo smutny/-a

Nigdy nie kaszlę	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Kaszlę cały czas
W ogóle nie mam zalegania płwociny (śluzu) w oskrzelach	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Moje oskrzela są całkowicie wypełnione płwociną (śluzem)
W ogóle nie odczuwam ucisku w klatce piersiowej	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Odczuwam silny ucisk w klatce piersiowej
Nie mam zadyszki, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Mam silną zadyszkę, gdy idę pod górę lub wchodzę po schodach na półpiętro
Nie mam żadnych trudności z wykonywaniem jakichkolwiek czynności w domu	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Mam bardzo duże trudności z wykonywaniem wszelkich czynności w domu
Pomimo choroby płuc, wychodząc z domu czuję się pewnie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Z powodu choroby płuc, wychodząc z domu, czuję się bardzo niepewnie
Sypiam dobrze	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Z powodu choroby płuc sypiam źle
Mam dużo energii do działania	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Nie mam w ogóle energii do działania

Kwestionariusz CCQ

Kwestionariusz został ułożony pod kątem umożliwienia oceny dobrostanu pacjenta z POChP. Pytania skupiają się na 3 obszarach, tj. objawach (pytania 1,2,5 i 6), funkcjonowaniu (pytania 7, 8, 9 i 10) oraz zdrowiu psychicznym (pytania 3 i 4). [CCQ]

Każde z pytań ma jednakową wagę i dotyczy sytuacji z okresu ostatnich 7 dni. Ostateczny wynik jest obliczany poprzez dodanie wyników ze wszystkich pytań i podzielenie tej wartości przez 10 (tj. przez liczbę pytań). Można również obliczać wartości dla każdego z 3 obszarów osobno. Zarówno wynik ogółem jak i wynik w każdym z 3 obszarów może przyjmować wartości od 0 (bardzo dobry stan zdrowia) do 6 (bardzo zły stan zdrowia). Konieczne jest uzyskanie odpowiedzi na 75% pytań w obszarach objawów i funkcjonowania oraz na 100% pytań w zakresie zdrowia psychicznego. [CCQ]

Wyniki >1–1,5 wskazują na duże nasilenie objawów, wartości progowe nie zostały jeszcze ustalone. [GOLD 2022]

Pacjent odpowiada na pytania zaznaczając wartości od 0 (brak objawów, trudności lub ograniczeń) do 6 (objawy, trudności lub ograniczenia niemal przez cały czas albo całkowite ograniczenia/lub niemożność wykonania). W kwestionariuszu uwzględniono poniższe pytania.[CCQ]

Średnio biorąc, w ciągu minionych 7 dni jak często czuł/a Pan/Pani:

1. Brak tchu podczas odpoczynku?
2. Brak tchu podczas wykonywania czynności fizycznych?
3. Zaniepokojenie, że może się Pan/Pani przeziębic lub mieć większe trudności z oddychaniem?
4. Przygnębienie (chandrę lub smutek) z powodu Pana/Pani problemów z oddychaniem?

Ogólnie biorąc, w ciągu minionych 7 dni, jak bardzo:

1. Pan/Pani kaszlał/a?
2. Zbierała się Panu/Pani flegma?

Średnio biorąc, w ciągu minionych 7 dni, jak bardzo Pana/Pani problemy z oddychaniem ograniczały wykonywanie poniższych czynności:

1. Czynności fizyczne wymagające dużego wysiłku (takie jak wchodzenie po schodach, pośpiech, uprawianie sportu)?
2. Czynności fizyczne wymagające średniego wysiłku (takie jak chodzenie, praca w domu, noszenie czegoś)?
3. Codziennie czynności w domu (takie jak ubieranie, mycie się)?
4. Czynności towarzyskie (takie jak rozmowa, przebywanie z dziećmi, odwiedzanie przyjaciół/rodziny)?

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

Tab. 26. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
zmiana FEV ₁ w stosunku do wartości wyjściowych	Krytyczna	9

wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności, BDI i TDI (ang. Baseline Dyspnea Index i Transition Dyspnea Index)	Krytyczna	8
kwestionariusz szpitala św. Jerzego, SGRQ (ang. St. George's Respiratory Questionnaire)	Krytyczna	8
test oceniający POChP, CAT (ang. COPD Assessment Test)	Krytyczna	9
kwestionariusz kliniczny POChP, CCQ (ang. Clinical COPD Questionnaire)	Krytyczna	8
skala nasilenia duszności, mMRC (ang. modified Medical Research Council)	Wysoka	7
Zdarzenia niepożądane	Wysoka	7

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące skojarzenie beklometazonu i formoterolu w formie inhalatora proszkowego nowej generacji z tradycyjną formą preparatu zawierającego beklometazon i formoterol, lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie skojarzenia beklometazonu i formoterolu w formie inhalatora proszkowego nowej generacji w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania skojarzenia beklometazonu i formoterolu w postaci inhalatora proszkowego nowej generacji (Fostex NEXThaler®) w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w porównaniu do skojarzenia beklometazonu i formoterolu w postaci tradycyjnego inhalatora, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z astmą oskrzelową lub POChP zgodnie z ChPL
Interwencja (I)	Fostex NEXThaler (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) - DPI Placebo lub inny komparator na użytek porównania pośredniego
Komparator (C)	Fostex (100 mikrogramów + 6 mikrogramów) - MDI
Efekty zdrowotne (O)	<p>Astma oskrzelowa</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1); • szczytowy przepływ wydechowy (PEF); • natężona pojemność życiowa (FVC); • przepływ w środku natężonego wydechu (FEF25-75%); • ocena objawów astmy występujących w ciągu dnia i w nocy; • odsetek dni bez objawów astmy; • odsetek dni z astmą kontrolowaną; • odsetek chorych, którzy osiągnęli poziom astmy kontrolowanej; • średni wynik kwestionariusza kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire, ACQ</i>); • dobowe zużycie leków doraźnych (salbutamol); • odsetek dni bez leczenia doraźnego (salbutamol); • zaostrzenia astmy; • odsetek eozynofilów w płwocinie indukowanej; • jakość życia, ocenę satysfakcji z leczenia i przestrzeganie zaleceń lekarskich. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie; • ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów; • inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

	<p>POChP</p> <p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów spirometrycznych, zwłaszcza FEV₁, np.: <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych; ○ udział pacjentów osiągających predefiniowaną poprawę w zakresie FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych; ○ zmiana FEV₁ przed i po podaniu leku; • zmiana pod względem objawów, szczególnie duszności oraz zaostrzeń: <ul style="list-style-type: none"> ○ wyjściowy wskaźnik duszności i przejściowy wskaźnik duszności, BDI i TDI (ang. Baseline Dyspnea Index i Transition Dyspnea Index); ○ kwestionariusz szpitala św. Jerzego, SGRQ (ang. St. George's Respiratory Questionnaire); ○ test oceniający POChP, CAT (ang. COPD Assessment Test); ○ kwestionariusz kliniczny POChP, CCQ (ang. Clinical COPD Questionnaire); ○ skala nasilenia duszności, mMRC (ang. modified Medical Research Council); ○ liczba zaostrzeń w czasie obserwacji w badaniu; ○ czas do pierwszego zaostrzenia; • przestrzeganie założeń terapii przez pacjenta np. stopień zużycia leku; • stosowanie leczenia ratunkowego. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie zdarzenia lub działania niepożądane raportowane w badaniu (zgodnie z informacjami z włączonych w ramach przeglądu publikacji); • w związku z częstym współwystępowaniem chorób sercowo-naczyniowych uwzględniono również parametry charakterystyczne dla takich schorzeń, takie jak ciśnienie krwi czy dane z elektrokardiogramu. <p>Jakość życia.</p>
<p>Typ badań (S)</p>	<p>Opracowania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania z grupą kontrolną (RCT).</p> <p>Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne literatury (SR).</p> <p>Opracowania z zakresu efektywności praktycznej.</p>

Spis rysunków

Rys. 1. Szacunkowa liczba chorych na astmę (w mln) na świecie w podziale na płeć - oszacowanie (linia ciągła) i 95% przedział ufności (niebieskie pole) - lata 1990-2017. [NFZ 2020].....	29
Rys. 2. Liczba chorych na astmę (tys.) na świecie w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r. na podstawie danych GBD. [NFZ 2020]	30
Rys. 3. Liczba chorych na astmę (tys.) w Polsce w przeliczeniu na 100 tys. ludności w zależności od płci i wieku w 2017 r. na podstawie danych GBD. [NFZ 2020]	31
Rys. 4. Wskaźnik chorobowości rejestrowanej (w tys.) astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według płci i grup wiekowych - dane na rok 2019. [NFZ 2020]	32
Rys. 5. Standaryzowany ogólnopolską strukturą wieku i płci wskaźnik chorobowości rejestrowanej astmy (J45, J46 wg ICD-10) w przeliczeniu na 100 tys. ludności według województwa zamieszkania pacjenta - dane na 2019 rok. [NFZ 2020].....	33
Rys. 6. Częstość występowania zaostreżeń.....	40
Rys. 7. Cele leczenia wg GOLD 2022.	49
Rys. 8. Kwestionariusz CAT.....	96

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria rozpoznawania astmy. [GINA 2022]	17
Tab. 2. Diagnostyka różnicowa astmy. [GINA 2022]	19
Tab. 3. Narzędzie ABCD oceny stanu chorych na POChP. [GOLD 2022]	21
Tab. 4. Klasyfikacja nasilenia ograniczenia przepływu powietrza w POChP (w oparciu o FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela).	21
Tab. 5. POChP i rozpoznanie różnicowe.	23
Tab. 6. Liczba udzielonych świadczeń z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) wraz z liczbą pacjentów w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ. [NFZ 2020]	34
Tab. 7. Wartość refundacji świadczeń (w mln zł) udzielonych z rozpoznaniem głównym astmy (J45, J46 wg ICD-10) w latach 2013-2019 na podstawie danych NFZ. [NFZ 2020]	35
Tab. 8. Astma - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. - DALY, YLL, YLD. [IHME 2019]	36
Tab. 9. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r. - epidemiologia.	37
Tab. 10. Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - dane za 2019 r. - obciążenie chorobą.	37
Tab. 11. Wstępne leczenie kontrolujące - zalecenia dla dorosłych i młodzieży. [GINA 2022]	43
Tab. 12. Stopnie leczenia astmy u dorosłych i młodzieży według GINA. [GINA 2022]	45
Tab. 13. Długo działające leki powszechnie stosowane w leczeniu POChP i ich stałe połączenia, w tym z kortykosteroidami wziewnymi.	51
Tab. 14. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu astmy.	58
Tab. 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	61
Tab. 16. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	66
Tab. 17. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	67
Tab. 18. Ceny Fostex NEXThaler®.	76
Tab. 19. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.	77
Tab. 20. Wcześniejsze opinie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące terapii preparatem Fostex Nexthaler.	77
Tab. 21. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Fostex Nexthaler lub analogicznego leku o innej nazwie handlowej.	78
Tab. 22. Zestawienie wybranych komparatorów.	80
Tab. 23. Sposób i poziom finansowania preparatów Fostex ze środków publicznych (NFZ).	82
Tab. 24. Charakterystyka komparatorów – Fostex.	83
Tab. 25. Skala nasilenia duszności.	95
Tab. 26. Wagi punktów końcowych wg GRADE.	97

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	100
---	-----

Bibliografia

- Afonso 2011** Afonso ASV, Sturkenboom MC, Brusselle GG. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir Med* 2011;105(12):1872-84.
- Alam 2015** Alam DS, Chowdhury MA, Siddiquee AT, Ahmed S and Clemens JD. (2015). Prevalence and Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Bangladesh. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12(6), pp.658-667.
- Analiza Kliniczna FostexNEXThaler®** Dobek M., Mróz A., Macioch T., Wrona W. Fostex NEXThaler® (beklometazon dipropionianu i formoterol fumaranu) w leczeniu astmy oskrzelowej lub POChP - Analiza Kliniczna. Warszawa 2022.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 2022.05.16].
- ATS BDI TDI** Dostęp online: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/bdi-tdi.php>; dostęp: 2022.05.16.
- ATS SGRQ** Dostęp online: 2017.09.07., <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>; dostęp: 2022.05.16.
- AWMSG 2015a** Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclometasone-dipropionate-formoterol-fumarate-fostair-nexthaler/>; dostęp: 2022.05.17.
- AWMSG 2015b** Dostęp online: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/beclometasone-dipropionate-anhydrous-formoterol-fumarate-dihydrate-fostair-nexthaler1/>; dostęp: 2022.05.17.
- Bandurska 2015** Bandurska E, Damps-Konstanska I, Popowski P, Jedrzejczyk T, Janowiak P, Swietnicka K. and Jassem, E. (2015). Economic effectiveness of integrated care model (ICM) for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD):. *European Respiratory Journal*, 46(suppl 59), p.PA1589.
- Bastin 2010** Bastin A, Starling L, Ahmed R, Dinham A, Hill N, Stern M and Restrick L. (2010). High prevalence of undiagnosed and severe chronic obstructive pulmonary disease at first hospital admission with acute exacerbation. *Chronic Respiratory Disease*, 7(2), pp.91-97.
- Beasley 2015** Beasley, R., Semprini, A., Mitchell, E., 2015. Risk factors for asthma: Is prevention possible? *Lancet* (London, England) 386, 1075- 85.
- Blasi 2014** Blasi F, Cesana G, Conti S, Chiodini V, Aliberti S, Fornari C and Mantovani L. (2014). The Clinical and Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort of Hospitalized Patients. *PLoS ONE*, 9(6), p.e101228.
- Bosnic-Anticevich 2017** Bosnic-Anticevich S et al. (2017). The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *International Journal of COPD*, 12, pp.59-71.
- Brusselle 2015** Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17.
- BTS/SIGN 2019** *British Thoracic Society i Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (BTS/SIGN). British guideline on the management of asthma. British guideline on the management of asthma.

- <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf> [dostęp: 24.05.2022 r.].
- CAT Opis** Dostęp online: http://www.catestonline.org/images/UserGuides/CAT_HCP%20User%20Guide.pdf; dostęp: 2022.05.16.
- CAT Pytania** Dostęp online: http://www.catestonline.org/english/index_Polish.htm; dostęp: 2022.05.16.
- Cazzola 2010** Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
- Cazzola 2014** Cazzola M, Matera MG. Triple combinations in chronic obstructive pulmonary disease - is three better than two? *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Dec;15(17):2475-8. doi: 10.1517/14656566.2014.972367. Epub 2014 Oct 18.
- CCQ** Dostęp online: http://ccq.nl/?page_id=15; dostęp: 2022.05.16.
- Chrystyn 2014** Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil E. and Estruch J. (2014). Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respiratory Medicine*, 108(2), pp.358-365.
- Ciapponi 2014** Ciapponi A, Alison L, Agustina M, Demián G, Silvana C. and Edgardo, S. (2014). The Epidemiology and Burden of COPD in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p.140411084152004.
- CTS 2021** Yang C. L., Hicks E. A., Mitchell P., Reisman J., Podgers D., Hayward K. M., Waite M., Ramsey C. D. *Canadian Thoracic Society (CTS) 2021 Guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults*. <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf> [dostęp: 24.05.2022 r.].
- Dal Negro 2015** Dal Negro R, Bonadiman L. and Turco P. (2015). Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 10(1):24.
- Decramer 2011** Decramer M, Molenberghs G, Liu D, Celli B, Kesten S, Lystig T. and Tashkin D. (2011). Premature discontinuation during the UPLIFT study. *Respiratory Medicine*, 105(10), pp.1523-1530.
- Dhamane 2015** Dhamane A, Witt E, Hernandez G. and Su J. (2015). Association between COPD severity and work productivity, quality of life and healthcare resource use. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191, A4447.
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf [dostęp: 26.05.2022 r.].
- ERS 2013** European Respiratory Society - ERS. (2013). European Lung White Book. Dostęp online: 2017.09.04, <http://www.erswhitebook.org/chapters/> .
- Fabricius 2011** Fabricius P, Løkke A, Marott J, Vestbo J. and Lange P. (2011). Prevalence of COPD in Copenhagen. *Respiratory Medicine*, 105(3), pp.410-417.
- Fletcher 2011** Fletcher M, Upton J, Taylor-Fishwick J, Buist S, Jenkins C, Hutton J, Barnes, N, Van Der Molen T, Walsh J, Jones P. and Walker S. (2011). COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health*, 11:612.

- Ford 2013** Ford E, Mannino D, Wheaton A, Giles W, Presley-Cantrell L. and Croft J. (2013). Trends in the Prevalence of Obstructive and Restrictive Lung Function Among Adults in the United States. *Chest*, 143(5), pp.1395-1406.
- Frith 2015** Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
- GBD** Dostęp online: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>; dostę: 2022.05.18.
- GHE 2015** Global Health Estimates 2015: DALYs by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva, World Health Organization; 2016. Dostęp online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html; dostę: 2022.05.18.
- GINA 2022** *Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/05/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-05-03-WMS.pdf> [dostę: 24.05.2022 r.].
- GIS** Dostęp online: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/Postawy-Polak%C3%B3w-do-palenia-tytoniu-Raport-2017.pdf>; dostę: 2022.05.17.
- GMMMG 2021** Dostęp online: <https://gmmmg.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/11/COPD-Treatment-Guideline-Nov-2021-V7.1.pdf>; dostę: 2022.05.17.
- GMMMG 2022** Dostęp online: <https://gmmmg.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/04/GM-asthma-guideline-2022-V8-for-web.pdf>; dostę: 2022.05.17.
- GOLD 2018** Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017 Report. Dostęp online: 2017.09.06., <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.
- Gross 2012** Gross H, Isherwood G, Vietri J and Bone O. (2012). PR533 Factors Affecting Adherence to COPD Therapy in 5EU. *Value in Health*, 15(7), p.A565.
- Guarascio 2013** Guarascio A, Ray S, Finch C and Self T. (2013). The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, pp.235-245.
- Halpin 2009** Halpin D. and Tashkin D. (2009). Defining Disease Modification in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6(3), pp.211-225.
- Hanania 2012** Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91- 101.
- HAS 2020** Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178573/fr/innovair-nexthaler-formodual-nexthaler-beclometasone-dipropionate-de-anhydre/-formoterol-fumarate-de-dihy; dostę: 2022.05.17.
- Haughney 2014** Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, Lee A, Hardwell A. and McGarvey, L. (2014). The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *European Respiratory Journal*, 43(4), pp.993-1002.
- Hogg 1968** Hogg J, Macklem P. and Thurlbeck W. (1968). Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *New England Journal of Medicine*, 278, pp.1355-1360.
- Hogg 2004** Hogg J, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott W, Buzatu L, Cherniack R, Rogers R, Sciruba F, Coxson H. and Paré P. (2004). The nature of small-

- airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 350(26), pp.2645-2653.
- IHME 2019** Institute for Health, Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [dostęp: 30.05.2022 r.].
- Ingebrigtsen 2015** Ingebrigtsen T, Marott J, Nordestgaard B, Lange P, Hallas J, Dahl M. and Vestbo J. (2015). Low Use and Adherence to Maintenance Medication in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the General Population. *J GEN INTERN MED*, 30(1), pp.51-59.
- Jahnz-Rózyk 2008** Jahnz-Rózyk K, Targowski T, From S. [Comparison of outpatient and inpatient costs of moderate and severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in Poland]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2008;76(6):426-31.
- Janson 2006** Janson C, Gislason T, Suppli Ulrik C, Nieminen M, Hallin R, Lindberg E, Gudmundsson G, Aine T and Bakke P. (2006). Characteristics of hospitalised patients with COPD in the Nordic countries. *Respiratory Medicine*, 100, pp.510-516.
- Jansson 2013** Jansson S, Backman H, Stenling A, Lindberg A, Rönmark E and Lundbäck B. (2013). Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity - Has it changed during a ten years period? *Respiratory Medicine*, 107(12), pp.1931-1938.
- Johannessen 2005** Johannessen A, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A. (2005). Incidence of GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease in a general adult population. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9(8), pp.926-932.
- Jones 1994** Jones PW and the Nedocromil Sodium Quality of Life Study Group. Quality of life, symptoms, and pulmonary function in asthma: long-term treatment with nedocromil sodium examined in a controlled multicentre trial. *Eur Respir J* 1994, 7:55-62.
- Jones 2002** Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002 Mar, 19(3):398-404
- Jones 2011** Jones P, Brusselle G, Dal Negro, R, Ferrer M, Kardos P, Levy M, Perez T, Soler-Cataluña J, van der Molen T, Adamek L and Banik N (2011). Health-related quality of life in patients by COPD severity within primary care in Europe. *Respiratory Medicine*, 105(1), pp.57-66.
- Jung 2012** Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
- Kainu 2013** Kainu A, Rouhos A, Sovijarvi A, Lindqvist A, Sarna S. and Lundback B. (2013). COPD in Helsinki, Finland: socioeconomic status based on occupation has an important impact on prevalence. *Scandinavian Journal of Public Health*, 41(6), pp.570-578.
- Kaplan 2013** Kaplan W. (2013). Background Paper 6.13 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). In: Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation" World Health Organization. [online] dostęp: http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_13COPD.pdf Dostęp online: 2022.05.18.
- Khakban 2016** Khakban A, Sin D, FitzGerald J, McManus B, Ng R, Hollander Z. and Sadatsafavi, M. (2016). The Projected Epidemic of COPD Hospitalizations Over the Next 15 Years: A Population Based Perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 195(3), pp 287-291.
- Kupcewicz 2014** Kupcewicz E, Abramowicz A. Ocena jakości życia chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. *Hygeia Public Health* 2014, 49(4): 805-812

- Kupryś-Lipińska 2014** Kupryś-Lipińska, I. and Kuna, P. (2014). Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on patient's life and his family. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 82(2), pp.82-95.
- Kuziemski 2018** Kuziemski K, Chazan R, Doboszyńska A, Domagała-Kulawik J, Jassem E, Porzezińska M, Kuna P, Kędziora K, Ziara D. Terapia trójlekowa przewlekłej obturacyjnej choroby płuc z jednego inhalatora a przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. *Adv. Respir. Med.* 2017; 85 (supl. III): 29-35.
- Kuźniar 1999** Kuźniar T, Patkowski J, Liebhart J i wsp. Ocena polskiej wersji Kwestionariusza Szpitala św. Jerzego u chorych na astmę oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 1999: 67.
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol Arch Med Wewn* 2000: 104.
- Lâm 2014** Lâm H, Ekerljung L, Tu-ò-ng N, Rönmark E, Larsson K. and Lundbäck B. (2014). Prevalence of COPD by Disease Severity in Men and Women in Northern Vietnam. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11(5), pp.575-581.
- Lin 2014** Lin F, Pickard A, Krishnan J, Joo M, Au D, Carson S., Gillespie, S., Henderson, A., Lindenauer, P., McBurnie, M., Mularski, R., Naureckas, E., Vollmer, W. and Lee, T.; on behalf of the CONCERT Consortium. (2014). Measuring health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: properties of the EQ-5D-5L and PROMIS-43 short form. *BMC Med Res Methodol*, 14(1):78.
- Løkke 2006** Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P and Vestbo J. (2006). Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*, 61(11), pp.935-939.
- Lopez 2016** Lopez A, Shibuya K, Rao C, Mathers C, Hansell A, Held L, Schmid V. and Buist S (2006). Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *European Respiratory Journal*, 27(2), pp.397-412.
- Mammen 2012** Mammen MJ, Sethi S. Macrolide therapy for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(1-2):54-9.
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ - POChP** Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3359>; dostęp: 2022.05.18.
- Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ 2020** Dostęp online: <https://basiw.mz.gov.pl/index.html>; dostęp: 2022.05.18.
- Martín 2016** Martín A, Marvel J, Fahrbach K, Cadarette S, Wilcox T. and Donohue J. (2016). The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. *Respiratory Research*, 17, 40.
- McDonough 2011** McDonough J, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott W, Sanchez P, Wright A, Geftter W, Litzky L, Coxson H, Paré P, Sin D, Pierce R, Woods J, McWilliams A, Mayo J, Lam S, Cooper J and Hogg J (2011). Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, 365(17), pp.1567-1575.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- MP POChP** Dostęp online: <https://pochp.mp.pl/badania/54218,spirometria-u-chorych-na-pochp>; dostęp: 2022.05.18.

- Nannini 2007** Nannini L, Cates C, Lasserson, T. and Poole P. (2007). Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- Nannini 2010** Nannini L, Lasserson T. and Poole, P. (2010). Combined corticosteroid and long-acting beta 2 -agonist in one inhaler versus long-acting beta 2 -agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews.
- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). NFZ o zdrowiu. Astma 2020. https://www.nia.org.pl/wp-content/uploads/2020/05/nfz_o_zdrowiu_astma.pdf [dostęp: 23.05.2022 r.].
- NICE 2015** Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/advice/esnm53>; dostęp: 2022.05.17.
- NICE 2017** Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-pdf-1837687975621>; dostęp: 2022.05.17.
- NICE 2018** Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline [NG115]. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>; dostęp: 2022.05.18.
- NICE 2021** *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). NICE Guidance. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. Overview | Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management | Guidance | NICE [dostęp: 24.05.2022 r.].
- Niżankowska-Mogilnicka 2021** Niżankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Gajewski P., Mejza F. Astma. *Medycyna Praktyczna* 2021. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7>. [dostęp: 31.05.2022 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-czerwca-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2022-r> [dostęp: 26.07.2022 r.].
- Oxford MRC** Dostęp online: <http://occm.ed.oxfordjournals.org/content/58/3/226.full#F1>; dostęp: 2022.05.18.
- PAN** Dostęp online: http://www.kompat.pan.pl/images/stories/pliki/pdf/wytyczne_opinie/poc hp.pdf; dostęp: 2022.05.18.
- PBAC** Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/03/WC500203476.pdf; dostęp: 2022.05.17.
- Pérez 2013** Pérez M, Dominguez J, Armengol S, Paz S. and Lizán L. (2013). PRS16: The influence of improved adherence and persistence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) costs: Systematic review of the literature. *Value in health*, 16(7), pp.A368-A369.
- Peters 2014** Peters M. C., Mekonnen Z. K., Yuan S., Bhakta N. R., Woodruff P. G., Fahy J. V., Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma, *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2), 388-94.
- PTChP 2014** Śliwiński P, Górecka D, Jassem E, Pierzchała W. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłej

- obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2014; 82,3: 227-263 Dostęp online: <http://www.ptchp.org/images/zalecenia/38138-52462-1-SM.pdf>; dostęp: 2022.05.18.
- Raluy-Callado 2015** Raluy-Callado M, Lambrelli D, MacLachlan S. and Khalid J. (2015). Epidemiology, severity, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom by GOLD 2013. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 10, pp.925-937.
- Rootmensen 2010** Rootmensen GN, van Keimpema AR, Jansen HM, de Haan RJ. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped scoring method. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(5): 323-8.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Rubinsztajn 2016** Rubinsztajn R, Przybyłowski T, Maskey-Warzęchowska M, Karwat K. and Chazan R. (2016). Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Quality of Life of Patients. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 18, pp. 69-74.
- Rycroft 2012** Rycroft C, Heyes A, Lanza L and Becker K. (2012). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7, pp.457-494.
- Samaria 2014** Samaria J. and Santhakumar S. (2014). Management of the AECOPD in primary and secondary care health facilities. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189, p.A5194.
- Samoliński 2007** Samoliński, B., Sybilski, A.J., 2007. Znaczenie stanów zapalnych błony śluzowej nosa w astmie oskrzelowej. Współistnienie ANN i astmy oskrzelowej. *Alergia Astma Immunologia* 12 (1), 7-14.
- Samoliński 2014** Samoliński, B., Raciborski, F., Lipiec, A., Tomaszewska, A., Krzych-Fatta, E., Samel-Kowalik, P., Walkiewicz, A., Lusawa, A., Borowicz, J., Komorowski, J., Samolińska-Zawisza, U., Sybilski, A.J., Piekarska, B., Nowicka, A., 2014. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergologia Polska*, 10-18.
- Schulte 2008** Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T. and Haidl P. (2008). Handling of and Preferences for Available Dry Powder Inhaler Systems by Patients with Asthma and COPD. *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 21(4), pp.321-328.
- Seys 2017** Seys S. F., Scheers H., Van den Brande P., et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients, *Respir Res*, 2017, 18:39.
- Siler 2016** Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; 13(1): 1-10.
- Singh 2008** Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
- Singh 2014** Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long- acting beta2-agonist therapy for chronic

- obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
- Solem 2013** Solem C, Sun S, Sudharshan L, Macahilig C, Katyal M. and Gao, X. (2013). Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p.641.
- Soler-Cataluna 2005** Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925-31. Epub 2005 Jul 29.
- Soriano 2015** Soriano J, Lamprecht B, Ramírez A, Martínez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme, I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña J, de-Torres J, Miravittles M, Celli B, Marin J, Puhan M, Sobradillo P, Lange P, Sternberg A, García-Aymerich J, Turner A, Han M, Langhammer A, Leivseth L, Bakke P, Johannessen A, Roche N. and Sin D. (2015). Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(6), pp.443-450.
- Suissa 2012** Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012 Nov;67(11):957-63. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518. Epub 2012 Jun 8.
- Sulaiman 2015** Sulaiman I, Seheult J, MacHale E, Seow D, Rawat F, Deering B, Cushen B, McCormack N and Costello R. (2015). Observational study of patients following an acute exacerbation of COPD: Medication adherence, its associations and possible consequences. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 191:A2534.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.
- Tashkin 2013** Tashkin, D. and Ferguson, G. (2013). Combination bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 14, 49.
- Toy 2010** Toy E, Gallagher K, Stanley E, Swensen A and Duh M. (2010). The Economic Impact of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Exacerbation Definition: A Review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 7(3), pp.214-228.
- Tran 2016** Tran T. N., Zeiger R. S., Peters S. P., et al., Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma, *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(1), 37-42.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Van Brabant 1983** Van Brabant H, Cauberghe M, Verbeken E, Moerman P, Lauweryns J. and Van de Woestijne K. (1983). Partitioning of pulmonary impedance in excised human and canine lungs. *Journal of Applied Physiology*, 1983, 55, pp.1733-1742.
- Virchow 2015** Virchow J, Akdis C, Darba J, Dekhuijzen R, Hartl S, Kobelt G, Roger A, Simoons S, Toumi M, Woodhouse B, Plich A. and Torvinen S. (2015). A review of the value of innovation in inhalers for COPD and asthma. *Journal of Market Access & Health Policy*, 16, 3.
- Wei 2014** Wei L, Yang X, Li J, Liu L, Luo H, Zheng Z. and Wei Y. (2014). Effect of pharmaceutical care on medication adherence and hospital admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a randomized controlled study. *Journal of Thoracic Disease*, 6(6), pp.656-62.

- Welte 2009** Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
- Wenzel 2012** Wenzel S. E., Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches, *Nat Med*, 2012, 18, 716-725.
- WHO 2015** World Health Organization. Global burden of disease 2015. Dostęp online: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/; dostę: 2022.05.18.
- WHO 2016** World Health Organization - WHO. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Fact Sheet November 2016. Dostęp online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>; dostę: 2022.05.18.
- WHO DDD** Dostęp online: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/; dostę: 2022.05.24.
- WHO Health Statistics** World Health Organization. Health statistics and information systems. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [dostę: 30.05.2022 r.]
- Yanai 1992** Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H and Takishima T. (1992). Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *Journal of Applied Physiology*, 72, pp.1016-1023.
- Yu 2011** Yu AP, Guérin A, de Leon DP, Ramakrishnan K, Wu EQ, Mocarski M, Blum SI, Setyawan J. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. *Respir Med*. 2011 Dec;105(12):1861-71. doi: 10.1016/j.rmed.2011.07.001. Epub 2011 Jul 31.