

# RACJONALIZACJA FARMAKOTERAPII REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

## RATIONALISATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS PHARMACOTHERAPY

Karol Rótkowski<sup>1</sup>, Ilona Zaręba<sup>2</sup>, Stanisław Malec<sup>1</sup>, Izabela Prokop<sup>2</sup>, Paulina Lange<sup>1</sup>, Wojciech A. Szewczak<sup>1</sup>, Piotr Jakubów<sup>3</sup>, Edyta Rysiak<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Studenckie Koło Naukowe Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup> Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>3</sup> Poradnia Leczenia Bólu Przewlekłego Vitamed w Białymstoku

### STRESZCZENIE

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą immunologiczną o nieznanym patomechanizmie, dotykającą ludzi pomiędzy 30. a 55. rokiem życia. Choroba ta cechuje się występowaniem nieswoistego zapalenia stawów oraz licznych powikłań układowych, prowadzących do niepełnosprawności bądź też przedwczesnej śmierci pacjenta. Znanych jest kilka metod diagnozowania choroby oraz kilka przyjętych schematów profilaktyki i leczenia. Koszty związane z RZS to jednak nie tylko wydatki na diagnostykę i leczenie, ale również rehabilitacja, właściwa dieta oraz straty wynikające z niezdolności do pracy. W Polsce te koszty są dodatkowo większe w porównaniu z niektórymi państwami europejskimi ze względu na stosowanie starych schematów leczenia, pomijanie roli profilaktyki i wczesnej diagnostyki oraz długie i skomplikowane procedury wdrażania u pacjentów nowszych metod leczenia.

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, RZS, koszty terapii RZS.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune disease of which the pathological mechanism is unknown, affecting people between 30 and 55 years of age. Characteristic feature of this disease is a non-specific arthritis inflammatory and many systemic complications leading to disability or premature death of a patient. There are several methods of diagnosis of the disease and a few known patterns of prevention and treatment. Costs associated with RA are not only expenditure for diagnosis and treatment, but also the cost of rehabilitation, proper diet and losses resulting from the inability to work. In Poland, these costs are additionally higher compared to some European countries because of the use of the old patterns of treatment, neglecting the role of prevention and early diagnosis, and long and complicated modalities of implementation of newer methods of treatment for patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, RA, the cost of therapy for RA.

### Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec, artretyzm) jest to choroba tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Cechują ją nieswoiste zapalenie stawów, występowanie powikłań układowych prowadzących nierzadko do niepełnosprawności bądź też przedwczesnej śmierci pacjenta [1, 8]. Patomechanizm tej jednostki chorobowej nie jest do końca poznany. Najczęściej pojawia się ona między 30. a 55. rokiem życia i częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn – proporcja 3 do 1. Uważa się, że na rozwój choroby mają wpływ zaburzenia odpowiedzi immunologicznej. U około 80% pacjentów stwierdza się obecność we krwi tzw. czynnika reumatoidalnego (RF), który jest autoprzeciwciałem skierowanym przeciwko układowi odporności chorego. Wpływ na rozwój choroby mają też czynniki genetyczne – u osób blisko spokrewnionych ryzyko wystąpienia RZS jest większe. Nie należy zapominać, że częstość występowania u mężczyzn wzrasta wraz z wiekiem. Wpływ na wystąpienie RZS mogą mieć też przebyte infekcje wirusowe, któ-

re zaburzają funkcjonowanie układu immunologicznego. Cięższy przebieg choroby występuje u pacjentów palących papierosy bądź u osób narażonych na częsty stres [2, 21].

### Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie reumatoidalnego zapalenia stawów odbywa się na podstawie standardów przyjętych przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology – ACR) i Europejską Ligę do Walki z chorobami Reumatycznymi. Kryteria te powstały do identyfikacji chorych we wczesnej fazie, jak również w celu wyłonienia pacjentów ze złymi rokowaniami w dalszym etapie leczenia [1]. Najważniejszymi objawami są stany zapalne, bóle i obrzęki symetrycznych stawów stóp i dłoni. Często dochodzi do nagromadzenia płynu stawowego w postaci wysięku. Istotnym kryterium rozpoznania tej choroby jest występowanie porannych sztywności. Nieleczony RZS prowadzi nieuchronnie do rozprzestrzeniania się stanu zapalnego na sąsiednie tkanki: ścięgna, struktury kostne, więzadła [3, 4].

Nie należy zapominać o guzkach reumatoidalnych, twardej, niebolesnych zgrubieniach występujących w tkance podskórnej bądź też w narządach wewnętrznych: płucach, nerkach czy w sercu. Zaawansowana postać RZS prowadzi do dystrofii mięśniowych i deformacji stawów, a w skrajnych przypadkach do uszkodzenia rdzenia kręgowego i nerwów [1, 4]. Rozwój i przebieg RZS odbywają się w sposób niespecyficzny. Często mija kilka tygodni, a nawet miesiące zanim dolegliwości staną się na tyle dokuczliwe, że będą wymagały interwencji lekarza. Na początku pojawiają się objawy grypopodobne: uczucie osłabienia, stan podgorączkowy, utrata apetytu, ból mięśni. Nie należy zapominać o zmianach pozastawowych, które występują już w zaawansowanym stadium choroby, może dochodzić do zaognienia zmian miażdżycowych na skutek zwiększonej aktywności procesów zapalnych, ponadto może dojść do zapaleń naczyń krwionośnych, bądź też nadmiernej suchości oczu. Szacuje się, że u chorych na RZS ryzyko wystąpienia zawałów niewydolności serca, udaru mózgu jest 2–3-krotnie większe niż u osób zdrowych. Należy bardzo dużą uwagę poświęcać na szybką i swoistą diagnostykę, w celu jak najwcześniejszego wykrycia choroby [1, 2, 24].

Dzięki wprowadzeniu w 2010 roku nowych kryteriów można rozpoznać RZS na wczesnym etapie i pozwala to zapobiec wystąpieniu nieodwracalnych zmian destrukcyjnych stawów. Jednym z najważniejszych markerów jest RF, który stwierdza się u około 80% chorych. Niestety wykrywany jest on również u zdrowych osób, dlatego skuteczność jego monitorowania nie stanowi swoistej, typowej metody wykrycia RZS. W ostatnich latach dużą uwagę poświęca się antytrulinowemu peptydowi (Anty-CCP). Zaletą tego markera jest to, że niemal wyłącznie występuje w RZS i pojawia się on wcześniej u pacjenta niż charakterystyczne pierwsze objawy tej jednostki chorobowej. Monitorowanie wskaźnika zapalenia np. OB (odczyn Biernackiego) bądź też białka ostrej fazy CRP, pozwala na ocenę aktywności przebiegu choroby. Nie należy zapominać o badaniach obrazowych, które pozwolą na ocenę obrzęku tkanek miękkich czy też dadzą szansę na poznanie struktur kostnych, czy zniekształceń twarzy. W początkowym etapie diagnozowania ważne i przydatne jest zastosowanie rezonansów magnetycznych i ultrasonograficznych, które na bardzo wczesnym etapie wykrywają początkowe stany zapalne. Należy rozszerzyć panel badań diagnostycznych w celu jak najwcześniejszego wykrywania RZS w początkowym stadium [7, 13, 15, 21].

## Leczenie

Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów jest wielopłaszczyznowe i obejmuje leczenie farmakologiczne, fizjoterapię i rehabilitację, psychoterapię a także edukację pa-

cjenta. Leczenie farmakologiczne oparte jest na zaleceniach opracowanych przez EULAR, dotyczących stosowania syntetycznych i biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) i glikokortykosteroidów. Wykazano wiele korzyści płynących ze stosowania metotreksatu. Uznawany jest on obecnie za lek pierwszego rzutu w reumatoidalnym zapaleniu stawów [9, 14, 16]. Głównym mechanizmem działania tego związku jest antagonistyczne działanie w stosunku do kwasu foliowego. Jest to antymetabolit, który zaburza syntezę kwasów nukleinowych komórek szybko rosnących (komórki nowotworowe) [4, 17]. W RZS działanie metotreksatu nie jest do końca poznane. Zakłada się, że związane jest ono z immunosupresyjnym działaniem leku. W dawce 20–30 miligramów lek ten powinien być podawany w pierwszej kolejności u pacjentów z aktywnym RZS. Wykazuje on dużą skuteczność w monoterapii, a także zwiększa skuteczność biologicznych LMPCh, stosowanych w leczeniu skojarzonym [16, 25]. Bardzo ważne jest indywidualne ukierunkowanie leczenia w stosunku do danego przypadku klinicznego. W sytuacji nietolerancji pacjenta na metotreksat lub nieuzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego, zaleca się podanie np. leflunomidu.

Najważniejszym celem początkowej terapii reumatoidalnego zapalenia stawów jest zatrzymanie choroby, czyli uzyskanie remisji. W opinii ekspertów stan remisji powinien wynosić 12 miesięcy. Przed odstawieniem LMPCh (leków modyfikujących przebieg choroby), należy przerwać podawanie glikokortykosteroidów. Leki biologiczne zaleca się ograniczać stopniowo, zwiększając odstęp między dawkami lub zmniejszając dawki z jednoczesną kontynuacją stosowania syntetycznego LMPCh. Długotrwała remisja daje szansę na odstawienie syntetycznego LMPCh. Jednakże nadal brakuje odpowiednich badań klinicznych, które potwierdzają słuszność podjęcia takiego kroku w terapii. Decyzja o odstawieniu musi być podejmowana indywidualnie z uwzględnieniem wszystkich aspektów przebytej choroby [1, 6, 25].

Nie należy zapominać o jakże ważnym niefarmakologicznym leczeniu. RZS jest chorobą uciążliwą, powodującą silne bóle i niesprawność fizyczną, co wywołuje może frustrację, a nawet depresję wśród pacjentów. Potrzeba wsparcia psychicznego jest konieczna w celu wprowadzenia efektywnej terapii [10–12, 18]. Często pacjenci obarczeni tą chorobą rezygnują z aktywności fizycznej, co nieuchronnie prowadzi do zmniejszenia ruchomości stawów i osłabienia siły mięśniowej. Zapomina się, że ćwiczenia zwiększające zakres ruchu i wzmacniające mięśnie mogą zapobiec niekorzystnym zmianom w stawach, a nawet je odwrócić. Dolegliwości bólowe są bardzo uciążliwe. Stosowane leki z grupy NLPZ działają tylko objawowo i często nie przynoszą wymiernych korzyści. Potrzebna jest wielo-

kierunkowa terapia oparta m.in. na masażach lub krioterapii, w celu uzyskania odpowiedniego rozluźnienia mięśni.

Bardzo ważnym aspektem wpływającym na proces leczenia jest przestrzeganie odpowiedniej diety. Kontrolowanie masy ciała zapobiega nadmiernemu obciążeniu stawów i mięśni. Suplementacja odpowiedniej ilości wapnia i witaminy D zapobiega powstawaniu zmian osteoporetycznych [5, 20]. Poradnie reumatologiczne muszą przykładać dużą uwagę do odpowiedniej edukacji pacjentów w zakresie prawidłowej diety i w prowadzeniu umiarkowanej aktywności fizycznej. Nie można dopuszczać do sytuacji, w której do poradni specjalistycznej trafia pacjent z bardzo zaawansowaną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Farmakoekonomika choroby

Według danych Instytutu Reumatologii, choroby reumatyczne występują u około 500 000 osób. Szacuje się, że około połowa z nich straci zdolność do pracy, z czego 2/3 będzie wymagać stałej opieki [22]. W 2010 roku na leczenie RZS w ramach programu lekowego NFZ wydało około 90 ml zł. Są to szacunkowe wartości, ponieważ nie można ostatecznie zsumować wszystkich kosztów pośrednich, na które składają się m.in. zwolnienia czy też poradnictwo prywatne. W głównej mierze polscy pacjenci leczeni są z wykorzystaniem starych, często zawodnych metod i leków. Według analiz przeprowadzonych przez specjalistów z dziedziny reumatologii, w Polsce lekami biologicznymi leczy się zaledwie 1,2 do 2% chorych. Dla porównania: w Szwecji 20% pacjentów otrzymuje najnowsze generacje leków biologicznych. Według szacunkowych danych w ciągu ostatniego roku z terapii skojarzonej z lekami biologicznymi skorzystało około 2,5 tys. osób, a w czterokrotnie mniejszej populacji Czech ok. 2,3 tys. pacjentów. Średni czas oczekiwania na wizytę w poradni reumatologicznej w Polsce wynosi od 3 do 6 miesięcy, a w Szwecji chorzy czekają średnio 1 miesiąc na leczenie biologiczne, dające największą szansę powrotu do względnego zdrowia. Bardzo niepokojącym faktem jest poziom świadczonych usług medycznych przez reumatologów. Lekarze specjaliści nie rzadko pozostawiają chorych samym sobie. Często podyktowane jest to nadmierną i skrajną biurokracją, a także źle dobranymi kryteriami, które muszą spełnić pacjenci, aby można było wprowadzić im kosztową terapię lekami biologicznymi. Roczny koszt terapii tą metodą wynosi 50 tys. zł. Aby chory mógł przystąpić do leczenia nowymi generacjami leków, musi spełnić określone warunki. Wymaga się, aby chory przebył wcześniej terapię prowadzoną dwoma tradycyjnymi lekami, w tym przynajmniej przez 6 miesięcy metotreksatem. Dopiero w przypadku nieskuteczności tego leku pacjent może zostać włączony do programu le-

czenia lekami biologicznymi. Średnia europejska leczenia wyżej wspomnianą metodą wynosi 10%. Często pacjenci rezygnują z leczenia tradycyjnymi metodami i na własny koszt rozpoczynają leczenie z wykorzystaniem leków biologicznych. Podyktowane jest to skutecznością tej metody, która wynosi 70–80%. Jest ona również najbardziej bezpieczna i daje najmniej efektów ubocznych [19, 26].

W zakresie leczenia RZS jesteśmy na poziomie Szwecji z 2003 roku, w której obecnie 20% pacjentów otrzymuje leki biologiczne. Wysokie koszty leczenia tą metodą sprawiają, że objętych tym programem pacjentów jest stosunkowo mało. Często wystarczające jest prowadzenie tradycyjnej terapii opartej głównie na metotreksacie. Jednakże gdy ta metoda nie daje efektów, podejmuje się włączenie do terapii leków biologicznych, które zazwyczaj doprowadzają do remisji. Nie powinno się jednak zaprzestać podawania leków, gdyż często dochodzi do nawrotów silnych objawów. W Polsce jest niewiele leków objętych refundacją i są to zazwyczaj leki starej generacji. Szacunkowy koszt stosowania tych preparatów sięga 100–200 zł miesięcznie. Do tego doliczyć należy także wartość leków osłonowych, która wynosi około 30–50 zł. Osoby cierpiące na RZS muszą bezwzględnie przestrzegać zaleceń dietetycznych, co również generuje koszty. Po zsumowaniu i policzeniu wszystkich wydatków poniesionych na leczenie statystycznie otrzymujemy kwotę w wysokości połowy średniej pensji krajowej. Dla osób będących na zwolnieniach lekarskich bądź zasiłkach społecznych stanowi to poważne obciążenie domowego budżetu. Brakuje racjonalnej i przemyślanej polityki społecznej [19, 22].

W polskim systemie zdrowotnym leczy się zaistniałe już przypadki, a nie przykładają się uwagi do diagnostyki i profilaktyki. Niestety generuje to wysokie koszty obciążające budżet państwa. Krótkowzroczność tej polityki społeczno-zdrowotnej jest zatrważająca, ponieważ prowadzi do „wyłączenia” z aktywności zawodowej ludzi w pełni wieku produkcyjnego. Nie można zapominać, że najczęściej RZS spotyka osoby w szczytowym okresie produkcyjnym (30–50 lat). Brak odpowiedniej diagnostyki i profilaktyki prowadzi do zjawisk, w których osoby te stają się niejako „konsumentami gospodarki”, przechodząc na zasiłki i renty. Choroba reumatyczna powoli i nieuchronnie wyklucza je z życia społecznego, a powodem takiego stanu rzeczy jest brak odpowiedniego leczenia, które w zachodnich krajach staje się już standardem. Szacuje się, że na wydłużeniu zdolności pracy osoby chorej na RZS państwo może zyskać nawet 500 tys. zł. Pacjent leczony nowymi generacjami leków wypracowuje o 14% wyższy PKB w porównaniu z pacjentem leczonym lekami modyfikującymi chorobę [22, 23]. W wyniku przeprowadzonych analiz wykazano, że w 2012 roku liczba dni absencji spowodowanych RZS wyniosła

około 56 tysięcy. Rozwinięte kraje Zachodu przyjmują politykę, w której dba się o jak najszybsze przywrócenie osoby chorej do pełnej aktywności zawodowej. Wszelkie analizy dowodzą słuszności tego zamierzonego procesu. Polski Narodowy Fundusz Zdrowia i organy mu podległe prowadzą także odmienną politykę zdrowotną. Koszty leczenia lekami biologicznymi często przynoszą szpitalom straty, ponieważ są źle dofinansowane z ministerstwa zdrowia.

### Podsumowanie

Sytuacja demograficzna niejako wymusza na państwie zadbanie o rozległą profilaktykę i diagnostykę. Choroby cywilizacyjne stanowią najpoważniejsze obciążenie budżetu w każdym wysoko rozwiniętym kraju. Wszyscy eksperci jednogłośnie podkreślają, że lepiej jest zapobiegać niż leczyć. Leczenie przewlekłych przypadków jest bardzo kosztowne i często nie daje możliwości całkowitego powrotu do zdrowia. Pacjenci, u których rozpoznanie choroby nastąpiło późno zostają wykluczeni z pełnej aktywności zawodowej i społecznej. Przestają pracować na PKB, a generują jedynie koszty związane z prowadzoną terapią i nakładami socjalnymi. Bardzo ważne jest prowadzenie odpowiedniej zrównoważonej terapii, która w sposób efektywny pozwoli na zapewnić pacjentom komfortu względnie normalnej efektywności zawodowej. Choroby reumatyczne tyczą się małej populacji ludzi w skali państwa, jednak spotykają osoby w wieku produkcyjnym. Źle prowadzona farmakologia doprowadza do skrajnych przypadków, kiedy to względnie młodzi ludzie są na utrzymaniu państwa. Musimy zadbać o bardzo dobrą profilaktykę i szeroki wachlarz badań przesiewowych, które szybko i skutecznie uchronią przed wystąpieniem skrajnych przypadków.

### Piśmiennictwo

- Głuszko P, Filipowicz-Sosnowska A, Tłustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2012;50(2):83–90.
- Maśliński M, Ryżewski J. *Patofizjologia*. PZWL, Warszawa 2012.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS i wsp. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–324.
- Deighton C, O'Mahoney R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Guideline Development Grup. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009;338.
- Bączny G. Przegląd badań nad jakością życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2008;46(6):372–379.
- Dega W. *Ortopedia i rehabilitacja*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2003.
- Jura-Półtorak A, Olczyk K. Diagnostyka i ocena aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów. *Diagnostyka laboratoryjna*. 2011;4:431–438.
- Zimmermann-Górska I. i wsp. *Reumatologia Kliniczna pod redakcją Zimmermann-Górskiej*. Wyd. lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
- Świerkot J, Ślęzak R. Znaczenie badań farmakogenetycznych w efektywności leczenia metotreksatem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (część 1). *Post Hig Med Dośw*. 2011;65:195–206.
- Stawińska T, Szulc A, Taczała J, Suwała M. Ocena jakości życia kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Zdrowie do brostan*. 2013;2(7):121–131.
- Tomaszewski K, Chmielewska K, Zarychta M, Głuszko P. Czynniki ryzyka upadków i złamań kości u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia*. 2010;48(2):98–103.
- Gińdzieńska-Sieškiewicz E, Klimiuk P, Domysławska I, Sierakowski S. Zaburzenia glikozylacji immunoglobuliny G w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Post Hig Med Dośw*. 2005;59:485–489.
- Tłustochowicz W. Postępy w diagnostyce i terapii chorób reumatoidalnych. *Top Medical Trend*. 2001;3:2–3.
- Świerkot J, Ślęzak R. Znaczenie badań farmakogenetycznych w efektywności leczenia metotreksatem chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (część 2). *Post Hig Med Dośw*. 2011;65:207–215.
- Olszanecki R. *Farmakoterapia Reumatoidalnego Zapalenia Stawów*. W: Korbut R. *Farmakologia*. Wyd Lekarskie PZWL, Warszawa 2012: 195, 198.
- Mutschler E, Geisslinger G, Heyo K, Kroemer PR, Schaf farmer-Korting M, Buczek W. *Kompendium farmakologii i toksykologii Mutschlera*. MedPPharm Polska, 2008: 113–115, 348, 413–414.
- Dąbrowski R. *Patofizjologia tkanki łącznej*. W: Maśliński S, Dyżewski J. (red.). *Patofizjologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007: 799–800.
- Stawinska T. i wsp. Ocena jakości życia kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów. *Dobrostan i Przyroda*. 2013;11:121–131.
- [http://praca.gazetaprawna.pl/artykuly/458600,ile\\_kosztuje\\_leczenie\\_choroby\\_przewleklej\\_reumatoidalnego\\_zapalenia\\_stawow.html](http://praca.gazetaprawna.pl/artykuly/458600,ile_kosztuje_leczenie_choroby_przewleklej_reumatoidalnego_zapalenia_stawow.html)
- Sokalska-Jurkiewicz M, Wiland P. Dieta w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Terapia*. 2005;3:31–34.
- Wiland P. Reumatoidalne zapalenie stawów – epidemiologia, schematy terapeutyczne. *Przewodnik lekarski*. 2000;3:68–71.
- [www.poruszycywiat.pl](http://www.poruszycywiat.pl)
- Wołowicz L. *Jakość życia w naukach medycznych*, Wydawnictwo Akademii Medycznej, Poznań 2001.
- Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Medpharm Polska, Wrocław 2013.
- Janiec W. *Kompendium farmakologii*. PZWL, Warszawa 2005.
- <http://www.medonet.pl/zdrowie-na-co-dzien,artykul,1605597,1,dlaczego-polacy-nie-lecza-reumatoidalnego-zapalenia-stawow,index.html>

#### Adres do korespondencji:

Edyta Rysiak

Opiekun Studenckiego Koła Naukowego Farmacji Społecznej przy Zakładzie Chemii Leków, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok

tel.: 857 485 706, e-mail: edyta.rysiak@umb.edu.pl